

Testfelszín potenciál térképezés felhasználásának lehetőségei
iszkémiás szívbetegségben

Doktori értekezés

Dr. Szűcs Endre

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



I. sz. Doktori Iskola Vezetője:

Dr. Rosivall László, egyetemi tanár, PhD, DSc

Témavezető:

Dr. Medvegy Mihály, főorvos, PhD

Hivatalos bírálók:

Dr. Keresztes Katalin, egyetemi docens, PhD

Dr. Sidó Zoltán, főorvos, PhD

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Rácz Károly, egyetemi tanár, PhD, DSc

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Szenczi Orsolya, klinikai orvos, PhD

Dr. Tóth Károly, főorvos, PhD

Budapest

2011

1. TARTALOMJEGYZÉK

1. TARTALOMJEGYZÉK	2
2. RÖVDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
3. BEVEZETÉS	5
4. A TESTFELSZÍN POTENCIÁL TÉRKÉPEZÉS.....	9
4.1. TESTFELSZÍN POTENCIÁL TÉRKÉPEZÉS TÖRTÉNELMI ÁTEKINTÉSE (KIEMELTEN AZ ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉGEK DIAGNÓZISÁBAN)	9
4.2. TESTFELSZÍN POTENCIÁL TÉRKÉP ÁBRÁZOLÁSOK.....	14
4.3. TPT ÉS AZ ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉG DIAGNOSZTIKAI LEHETŐSÉGEI	21
4.3.1. Az iszkémiás szívbetegség fennállásának TPT-sel történő diagnosztizálása.....	21
4.3.2. Iszkémiás szívrégió lokalizálása TPT-mel.....	26
4.3.3. A terheléssel TPT az iszkémiás szívbetegségek diagnosztikájában.....	27
4.3.4. TPT- sel történő érzési lokalizáció.....	29
4.4. HAGYOMÁNYOS EKG ÉS A TPT INFORMÁCIÓTARTALMÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA	30
4.5. A DOLGOZAT KÖZVETLEN HÁTTERE	33
5. CÉLKITŰZÉSEK	37
6. MÓDSZEREK.....	38
6.1. TESTFELSZÍN POTENCIÁL TÉRKÉPEZÉS MÉRŐRENDSZERE	38
6.2. BETEGKIVÁLASZTÁS.....	41
6.2.1. Beteg kiválasztás - iszkémiás szívbetegség diagnosztizálása a depolarizáció (QRS intervallum) TPT isopotenciál térképeinek analízisével	41
6.3. TPT TÉRKÉPEK ELEMZÉSÉNEK MÓDSZERTANA	43
6.3.1. A depolarizáció jellemzése (QRS intervallum) a TPT isopotenciál térképek segítségével....	43
6.3.1.1. A depolarizáció jellemzése (QRS intervallum) a TPT isopotenciál térképek kvalitatív analízisével	43
6.3.1.2. A depolarizáció jellemzése a TPT isopotenciál térképek kvantitatív analízisével	49
6.4. KOSZORÚÉRFESTÉS (KORONARO-ANGIOGRÁFIA).....	61
6.5. STATISZTIKAI MÓDSZEREK	61
6.5.1. Statisztika módszerek – a többváltozós logisztikus regresszió –, a depolarizáció (QRS intervallum) jellemzése a TPT isopotenciál térképek analízisével.....	63
7. EREDMÉNYEK.....	67
7.1. EREDMÉNYEK –ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGEK BEN A DEPOLARIZÁCIÓ JELLEMZÉSE (QRS INTERVALLUM) TPT ISOPOTENCIÁL TÉRKÉPEK SEGÍTSÉGÉVEL	67
7.1.1. Iszkémiás szívbetegség (potenciál kiesések) detektálása TPT isopotenciál térképek kvalitatív és kvantitatív paramétereinek segítségével.....	67
7.1.2. Iszkémiás szívbeteggekben a koronária léziók fennállásának detektálása kombinált TPT isopotenciál paraméterek alapján.....	68
7.1.3. Ischamiás szívbeteggekben a fennálló koronária érzési lokalizálása kombinált TPT paraméterek alapján.....	70
8. MEGBESZÉLÉS.....	83
8.1. TPT ALKALMAZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGEK BEN A KOSZORÚÉR LÉZIÓK AZONOSÍTÁSÁBAN	83
8.2. TPT ALKALMAZÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉGBEN PCI-N ÁTESETT BETEGEK VIZSGÁLATÁBAN	87
9. KÖVETKEZTETÉSEK.....	89
9.1. A MUNKA GYAKORLATI HASZNA	89
9.2. A VIZSGÁLATOK KORLÁTAI	90

10. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	91
11. ÖSSZEFOGLALÁS	93
11.1. ÖSSZEFOGLALÁS (MAGYARUL).....	93
11.2. SUMMARY (ÖSSZEFOGLALÁS ANGOLUL).....	95
11. IRODALOMJEGYZÉK	96
11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	118
11.1. DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK.....	118
11.2. DISSZERTÁCIÓTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK.....	119
12. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS.....	120

2. RÖVDÍTÉSEK JEGYZÉKE

TPT	Body Surface Potential Mapping	Testfelszín potenciál térképezés
CX	Circumflex Artery	Körbefutó artéria
DIAG	Diagonal branch	LAD ága
Dist.	Distalis	disztális
DV	Diagnostic value	Diagnosztikai teljesítmény
FP	Fals positive	hamis pozitív
FN	Fals negative	hamis negatív
LAD	Left Anterior Descending Artery	Bal elülső leszálló artéria
LM	Left Main	Főtörzs
MAR	Acute (first) Marginalis	RC ága
mV	Millivolt	Millivolt
μV	Mikrovolt	Mikrovolt
NPR	Negative Predictive Rate	Negatív prediktív arány
NQMI	Non- Q-wave myocardial infarction	Nem Q-típusú szívizom infarktus
OM	Obtuse Marginalis	CX ága
P	Prevalence	Prevalencia
PDA	Posterior Descending Artery	Hátsó leszálló ág
PPR	Positive Predictive Rate	Pozitív prediktív arány
Prox.	Proximalis	Proximális
QMI	Q-wave myocardial infarction	Q-típusú szívizom infarktus
RCA	Right Coronary Artery	Jobb koszorúér
Se	Sensitivity	érzékenység
Sp	Specificity	Fajlagosság
TN	True negative	valós negatív
TP	True positive	valós pozitív
IA	Unstable angina	Instabil angina

3. BEVEZETÉS

Hazánkban, hasonlóan Európához, és a világ iparilag fejlett(ebb) országaihoz a lakosság morbiditási, mortalitási statisztikáiban – évtizedek óta - az első helyet foglalja el a kardiovaszkuláris megbetegedés (54%), az utána következő tumoros betegségeket megelőzve (27%) [1]. Magyarországon a teljes lakosságra vetítve százezer főből 1057-nek van keringési rendellenessége és 488-nak iszkémiás szívbetegsége [2]. Az arterioszklerózis miatt bekövetkezett halálozások 2/3-a koszorúér-betegség következménye, így gyakorlatilag minden negyedik haláleset iszkémiás szívbetegség (ISZB) miatt következik be [1]. Az ISZB az egész világon - beleértve a harmadik világot is - vezető halálok lesz 2020-ra. Az ISZB korspecifikus halálozásában, kóroki összetételében az utóbbi évtizedben lényeges változások következtek be a világban és hazánkban is. Magyarországon is csökkent a heveny kórformák (akut miokardiális infarktus – 0,2-0,25% - 20-25 ezer eset évente) okozta halálozás, melyben jelentős szerepe van az invazív akut ellátásnak (mintegy 40 ezer esetben végeznek évente koronarográfiát, 15 ezerben perkután koronaria intervencióval (PCI) folytatva). Emellett ugyanakkor nőtt a krónikus kórformák gyakorisága (szívelégtelenség). A felnőtt lakosság közel 3%-a szenved szívelégtelenségben, (mely a 65 év felettek közt 6-10%.) prevalenciája folyamatosan nő, a leggyakoribb oka a kórházi betegfelvételeknek. Minden eddigi erőfeszítés ellenére az ISZB népegészségügyi helyzete nem változott [3, 4].

Az angina pectoris az ISZB leggyakoribb tünete. Az ISZB előfordulási gyakorisága az életkorral 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 [5]. Magyarországon ismerve a népegészségügyi adatokat, rizikófaktorokat 400 ezer anginás beteggel számolhatunk. A betegség gyakran okoz rokkantságot és jelentős egészségügyi költségeket jelent. Az ISZB kialakulásának hátterében az évek alatt tünetmentesen, lassan kifejlődő ateroszklerózis áll, melynek a talaján kialakuló halál, akut koronária szindróma, stroke váratlanul és gyorsan következik be.

Ezen adatok nyilvánvalóvá és szükségessé teszik a diagnosztikus lehetőségek kutatását, továbbfejlesztését, az ismeretek széles körű felhasználását, sürgetik a (primer / szekunder) prevenciós stratégiák elterjesztését, mindenki számára elérhetővé tételét (diagnosztikus eljárások, életmódbeli változtatások, rizikófaktorok csökkentése, rehabilitációs eljárások).

A szív által generált elektromos jelek kutatása már több mint száz éve kezdődött, napjainkban is folyamatosan fejlődik. Ezen jelek detektálása mind non-invazívan (a testfelszínen), mind invazív úton (intrakavitálisan) egyre kifinomultabb – köszönhetően az orvosi méréstechnikai, informatikai rendszerek ugrásszerű fejlődésének. A szívizom elektromos tulajdonságainak diagnosztikájában a testfelszínen mérhető potenciál-eloszlás finom térbeli és időbeli megoszlásának van alapvető jelentősége. Amennyiben ezt a mérésből, az adat – feldolgozásból, -tömörítésből, - kifejtésből eredő technikai nehézségek miatt nem tudjuk rekonstruálni, információt veszíthetünk. A technikai feltételek hátterét a műszaki tudományok fejlődése teremtette / teremti meg, melyek csak bizonyos időbeli eltolódással, komoly szellemi és anyagi ráfordítással kerülnek alkalmazásra az orvosi területen. Így a tudomány fejlődésével a diagnosztikát támogató eljárások folyamatosan változnak, esetenként egyszerűbbé, olcsóbbá, gyorsabbá válnak.

Az ISZB kutatásának területére kidolgozott és adaptált módszerek módosítják az egészségügyben alkalmazott eljárásokat, eszközöket, így azok a beteg számára egyre fájdalom-mentesebbek, eredményesebbek, gyorsabbak, veszélytelenebbek lesznek. További előnyként jelentkezhet például a hospitalizáció és a rehabilitáció idejének lerövidülése, így összességében a kiadások redukciója, a munkaképesség fenntarthatósága, végső soron pedig a mortalitás csökkenése.

A rohamos fejlődés ellenére még mindig az EKG jelenti a mindennapok leggyakoribb kardiológiai diagnosztikai eszközét, ugyanakkor tudjuk, hogy diagnosztikai teljesítménye önmagában nem mindig megfelelő, de a technikai fejlődéssel a pontossága javítható. A ma már 'hagyományosnak' mondott 12 elvezetéses EKG nem csak a kutató laboratóriumokban, hanem a mindennapos orvosi gyakorlatban is számos további elvezetéssel bővíthető, ill. a meglévők módosíthatóak. A napjainkban használatos többféle rendszerű sokelektrodás

elvezetési rendszerek is valószínűleg egy állomást jelentenek a fejlődésben, a módszerek tovább finomításában.

Minőségi ugrást jelentett, mikor előzőek eredményeként megjelentek a testfelszín potenciál térképező (TPT) rendszerek. A TPT olyan mérési eljárást jelent mely a testfelületen (mellkason / torzón) a hely és az idő függvényében határozza meg, követi az elektromos tevékenységet. A szív elektromos tevékenysége a sejtekben és szövetekben elektromos potenciál eloszlást hoz létre, ami mérhető bárhol. Így az epikardiális felszínen, illetve - mivel az emberi test (bár különböző mértékben) elektromos vezető rendszernek tekinthető -, a test felszínén (jelenleg még pontosan nem ismert összefüggések alapján).

A TPT így jobb térbeli és időbeli felbontás révén a szív által generált potenciálok egyre pontosabb definiálását, további kutatásokhoz új modellezési lehetőségek kialakítását tette lehetővé. A modellezésnek nagy szerepe van a normális, és a patológiás szívfunkciók megértésében, megítélésében. Az elektrokardiológiai modellezésnek két fő megközelítési módját ismerjük. Az egyik, amikor a szívet elektromos potenciál generátorként felfogva, modellezve próbáljuk az elektromos jelek projektálódását prediktálni a mellkas felszínén, ezt 'forward' eljárásnak hívják. A másik, amikor az ismert testfelszíni potenciálértékekből következtetünk a forrás elektromos tulajdonságaira, ezt 'inverz' eljárásnak nevezünk. A kutató munkámban a kardiológiai diagnosztika céljából én az utóbbi eljárással foglalkoztam, kiegészítve a klinikum eredményeivel (fizikális vizsgálat, laborok, képalkotó eljárások).

A kezdetben egyszerűsített (pl. dipoláris) modelleket követően – a klinikai problémák felismerhetősége szempontjából – nagy előrelépést jelentett a TPT-sel történő pontosabb értelmezhetőség. A TPT sok elektródával (24-220) mér, emiatt a test felszínén pontosabb képet ad a szív elektromos állapotáról, mint a hagyományos 12 elvezetéses EKG [6,7]. Érthetően a non-invazív módszerek mind a betegek, mind az egészségügyi szolgáltató részéről preferáltak. Előzőek ellenére az eltérő mérőrendszerek, kevés validált adat miatt a TPT előnyét az EKG-val szemben nem sikerült még szignifikáns módon alátámasztani. Részben ezért, részben az egészségügyi finanszírozásból adódó nehézségek miatt az elmúlt

évtizedben a módszer elterjedése lassúnak mondható. Hazánkban csak egy-egy kórházban használják rutinszerű mérési eljárásként.

Kutatásom során a kardiológia, és az orvosi informatika határterületén levő interdiszciplináris tudományterülettel foglalkoztam főleg orvos szakmai szempontok alapján ISZB-s betegekben. A szív tevékenysége különböző módszerekkel vizsgálható, de talán a legalapvetőbb működése az elektromos tevékenység, ami alapját képezi a mechanikus funkciónak. Ezért választottam a TPT-t, ami ilyen tekintetben a leginformatívibb, és további információk feltárásával kiegészíti a leggyakrabban használt kardiológiai vizsgálómódszert, az EKG-t. Kutatásaim területe tehát a szív, mint bioelektromos forrás (és annak fiziológiai háttere) és a test felszínén mérhető potenciálok kapcsolatának kvantitatív és kvalitatív jellemzése. Mivel az EKG limitált térbeli információ tartalma akadályt jelent bizonyos ISZB-s esetek diagnosztizálásában, e betegcsoport TPT-mel történő vizsgálata képezte kutatásaim fő témáját.

4. A TESTFELSZÍN POTENCIÁL TÉRKÉPEZÉS

4.1. Testfelszín potenciál térképezés történelmi áttekintése (kiemelten az iszkémiás szívbetegségek diagnózisában)

A szív elektromos működését először Augustus Waller vizsgálta 1888-ban, unipoláris mellkasi elektródákat felhelyezve és a testfelszínen mért potenciálokat térkép formájában ábrázolta [8]. Eredeti ábrája a mellkas felszínén ábrázolt potenciálokat QRS komplexus csúcsán ábrázolta, és ez a potenciál-megoszlás akkor egy dipólus által keltett elektromos erőternek tűnhetett. Erre utal, hogy Waller az említett dolgozatban alkalmazott számításai a fizika akkor már jól ismert törvényei alapján a „dipólus elmélet” születtek meg. Az már a véletlen műve volt, hogy a későbbi interpretátorok ezt az időpillanatot az első mellkasi potenciáltérképként jelölték meg [9]. A testfelületi potenciál térképezés lényege azonban a szív multipoláris aktivitásának térbeli bemutatása és interpretálása. A módszer (bizonyos esetekben) ezért is mond többet, mint a később Einthoven és mtsai által bevezetett dipoláris EKG rendszer, mely közel Einthoven színrelépését követően mintegy 50 éven keresztül uralta az EKG elméletet [10]. Az ő nevéhez fűződik a dipoláris szívmodell elmélet, ahol kezdetben a szívet egy mellkasba képzelt egyenlőszárú háromszögben, mint dipoláris generátort fogta fel. A későbbiekben /1903/ Leidenben az előzőek mentén megalkotta az EKG készüléket /standard végtagi elvezetésekkel/, ezzel egyidejűleg lefektette az EKG elemzés alapjait [10]. Egyszerűsége miatt hosszú ideig ez volt az egyetlen kardiológiai műszeres vizsgálat. Lewis ilyen módszerekkel tanulmányozta a szív pitvari, kamrai aktivációs potenciáljának részletes időbeli lefolyását /1916/ [11], majd később Barker /1930/ publikálta az első humán aktivációs térképet az epikardium felszínéről [12]. További vizsgálatok eredményeként Wilson /1932/ igazolta, hogy a szív felszínén, ill. az ehhez közel eső mellkasi felületen mért elektromos jelek egymáshoz hasonlóak [13], és a róla elnevezett unipoláris elvezetésekkel detektálható /1944/ az intrinsicoid deflection, melynek alkalmazásával jól elkülöníthetők a szárblokkok [14]. A mellkas mellső felszínén detektált

isopotenciál vonalak felhasználásával később Koch és Schneyer /1934/ következtetéseket vontak le a kamrai aktivációt illetően [15]. Groedel /1940/ a mellkas felszínén unipoláris elvezetésekkel a QRS morfológia változását detektálta azok lokalizálása függvényében [16]. Az EKG jelek erősítése céljából 1942-ben Goldberger bevezette az augmentált végtagi elvezetéseket [17, 18]. Az első több unipoláris elektródával végzett részletes térképeket a QRS komplexus több időpillanatában Nahum közölte 1951-ben [19].

Gabor és Nelson /1954/ meghatároztak egy olyan 'mozgó'- dipólust, ahol annak momentán vektorai alkották a térbeli vektor-kardiogramot, melyek testfelszíni vetülete az addigi legjobb egyezést mutatta a testfelszínen mérhető potenciál megoszlással [20]. Ők a mozgó dipól elmélettel próbálták magyarázni a szívciklus bizonyos időpillanataiban fellépő többszörös potenciál maximumokat, minimumokat. Ezzel kapcsolatban Préda is végzett később álltakísérletes és modell-számításokat [21, 22].

A dipólmodell alapja az volt, hogy a szívizomban durva közelítéssel minden sejt egy kis dipólusnak tekinthető, makroszkópicusan vizsgálva ezek eredő dipólus-vektora határozza meg a szív detektálható elektromos tevékenységét. A nagyszámú vizsgálat elemzése során megállapítható volt, hogy az elektromos jelek dipoláris elemekkel elsősorban a szív „távoli” elektromos mezejében, míg a magasabb rendű tagok (kvadrupól, oktapól stb.) elsősorban a szívközeleli elektromos terekben mérhető [21]. Egyidejűleg különböző aktivációs frontjai léteznek az ingerületvezető rendszernek (a hullámfrontoknak megfelelően depolarizációban endo-epicardiális irányba, repolarizációban fordítva).

Magyarországon az első sokelvezetéses EKG rendszerű experimentális és humán testfelszín potenciál méréseket Préda publikálta, akinek TPT munkái Franciaországban elsősorban Taccardi eredményein és d'Alché-val végzett közös experimentális és modellkísérletein alapultak [21].

A dipoláris elmélet Antalóczy és Medvegy által is igazolt jó alkalmazhatósága mellett azonban meg kell jegyezni, hogy sok információ veszik el az eredmények elemzése során [24-29]. A dipoláris összetevőkön túl a non-dipoláris tartalom meghatározására Taccardi az 1960-as évek elején egészséges felnőtteken több száz mellkasi elektródás elvezetéssel vizsgálta a QRS komplexust

/1963/, majd munkássága során nyilvánvalóvá vált /1969/, hogy a szív, mint bioelektromos generátor jóval összetettebb ennél és egyidejűleg non-dipoláris természettel is rendelkezik [30, 31]. Ezzel egyértelműen igazolta a dipoláris szívmodell hibáit a szív elektromos működésének tekintetében.

1970-ben Durrer és mtsai elsőként végezték el, ill. dokumentálták is emberi szíven az aktivációs szekvencia vizsgálatát, azt először írták le, és megállapították, hogy az aktivációs hullám nagyjából egységesen terjed az endocardiumtól az epicardium felé, ill. a kamrai csúcstól a bázis felé [32].

Az non-dipoláris potenciálok kimutatásában jelentős elméleti előrelépés volt Barr /1970/ matematikai mátrix modellje, mely a zokniszerűen szívre húzott mérőrendszerrel detektált epikardiális potenciálokat testfelszín potenciál értékekké konvertálta [33-35]. A szív felépítésének és működésének modellezése ugrásszerűen kezdett fejlődni a számítógépek által biztosított lehetőségek alkalmazásával. A TPT mérések úgy fejlődtek, ahogy a sok csatornás (néha kevesebb pl. Lux – 32) elvezetések iránti igény nőtt. A TPT megjelenítése és elemzése jelentős fejlődésen ment keresztül, mikor az olcsó, nagy kapacitású számítógépek megjelentek – lényegében 30 éve. A mérés - és számítástechnika fejlődése során kialakított első adatgyűjtő, feldolgozó rendszer Spach /1979/ nevéhez fűződik [36].

Tekintettel nyolcvanas évek elejének limitált adatfeldolgozási és technikai lehetőségeire fontos volt az adattömörítési eljárások használata, ill. cél volt a redundancia csökkentése. Utóbbinál a fő szempont az volt, hogy minél kevesebb elektródával oldjuk meg a diagnosztika kérdését információvesztés nélkül. Ezen törekvések részeként javasolta Lux a „limited lead system” használatát [37, 38].

Barr és Spach mellett hazánkban Préda, Kozmann és mtsai /1975/ az egész mellkas felületére kiterjedő rendszert alkottak (kezdetben 138, majd 120, ill. 64 elektródával) [39-41]. További vizsgálatokkal sikeres kísérletet tettek /1981/ az inverz megoldásra, és mutattak be már humán anyagon összehasonlító testfelületi és számított epikardiális potenciál megoszlási térképeket [40-41]. Fontos állomást jelentett ez annak ismeretében, hogy a már mellkasra kikerkező bioáramok nagymértékben 'simítottak' és az inhomogén konduktivitás miatt torzulásokat szenvednek [41-43]. Fenti eltérések természetesen csak a normál populációhoz

viszonyított 'standardoktól' való eltérésekként értékelhetők, ebből fakadóan szükségyszerűvé vált a különböző paraméterek 'normál tartományának', ill. annak variabilitásának definiálása. Erre többen tettek kísérletet [44-52].

Antalóczy, Préda, Kozmann a potenciál térképeket három dimenzióban is megjelenítették, ill. elkezdtek foglalkozni az infarktusos és ingerületvezetési zavarokban /1982/ szenvedő betegek diagnosztikájával [53-56]. Mindezek alapján számításaik megerősítették Rudy és Messinger /1988/ azon véleményét, hogy az inverz epikardiális megoldás – bár rendkívül nagy számítástechnikai igényvel bír,- nagy pontosságú elektro-kardiológiai megfigyelésekre ad lehetőséget, így ezzel az aritmia kivizsgálásokban is nagy segítséget nyújthat [57]. Préda és Kozmann /1979, 1982/ kísérleteket tettek a szív elektromos és mechanikus funkciójának együttes / egyidejű vizsgálatára is (electromechanical coupling), de azok igen nagy számítástechnikai igénye ezt még nem tette lehetővé [58, 59].

Az iszkémiás szívbetegség, ill. a már lezajlott infarktus kimutatása a kamrafibrilláció patomechanizmusa miatt is fontos, melyben nem csak a repolarizáció, hanem a depolarizáció is szerepet játszik. Moe és mtsai szerint /1964/ az infarctatio okozta 'foltos' szívizom iszkémia növeli a kamrai extraszisztolék valószínűségét, és késést okoz a kamrai depolarizációban is [60, 61]. Ennek eredményeként kihat az adott régió repolarizációjára is. Előzőek miatt az extraszisztolé ingerületének terjedése pl. gyorsabb ott, ahol a repolarizáció már komplettálódott. Az egyenlőtlen ingerület terjedésének következménye lehet, hogy az elszórt apró hullámok (wavelet) egy része még refrakter szövetrel lehet körülvéve, míg mások 'kerülő úton' később odaérve reentry mechanizmust válthatnak ki.

A testfelszín potenciál térképek felhasználásával a WPW szindrómás betegek vizsgálata során DeAmbroggi és Taccardi /1976/ tudott sikereket elérni a járulékos köteg lokalizációjában, hozzájárulva az ablációs eljárások előkészítéséhez [62].

Vizsgálatai során Medvegy tanulmányozta a jobb kamrai vezetési zavarok testfelszín potenciál térképeken történő megjelenését [63]. Az irodalomban először Prédának sikerült WPW-s betegek vizsgálatakor /1986/ jobb kamrai kettős ingerületvezető nyálábot detektálniuk [64].

A WPW szindrómás betegeken végzett TPT eredményeket elektrofiziológiai vizsgálattal később Gallagher /1976/, majd a hazai eredményeinket Liebman /1990/ igazolta [65, 66].

1981-ben Stilli és mtsai a balszárblokkos esetek TPT jelei detektálására dolgoztak ki protokollt [67], eredményeiket Sohi, és Flowers /1983/ tovább finomították [68, 69]. Jobbszárblokkos esetek TPT jeleit először Liebman /1984/ és mtsai határozták meg [70]. Reich /1990/ a jobbszárblokkos esetekben fellépő miokardiális infarktus, iszkémia TPT jeleit tanulmányozta [71]. Hasonlóan az előzőekhez a hazai kutatásoktól függetlenül foglalkozott a kérdéskörrel és Prédák eredményeit megerősítette - Tsunakawa /1987/, majd Harumi /1988/ bal Tawaraszárblokkal szövődött anterior infarktus esetén – amikor az EKG elégtelennek bizonyult. Eredményeikben a dipoláris komponensek energiatartalmának jelentős csökkenését detektálták, melyet thallium szcintigráfiával validált vizsgálataikban megerősítettek [72, 73].

Préda korábbi /1978/ eredményeit tovább pontosítva a kilencvenes években Medvegyel leírták a testfelszín térképeken megjelenő normál szívaktivációs szekvenciát [40, 74-79], majd összehasonlították azokat az akutan fellépő iszkémiás események, balszárblokk esetén detektált eredményekkel [80-83].

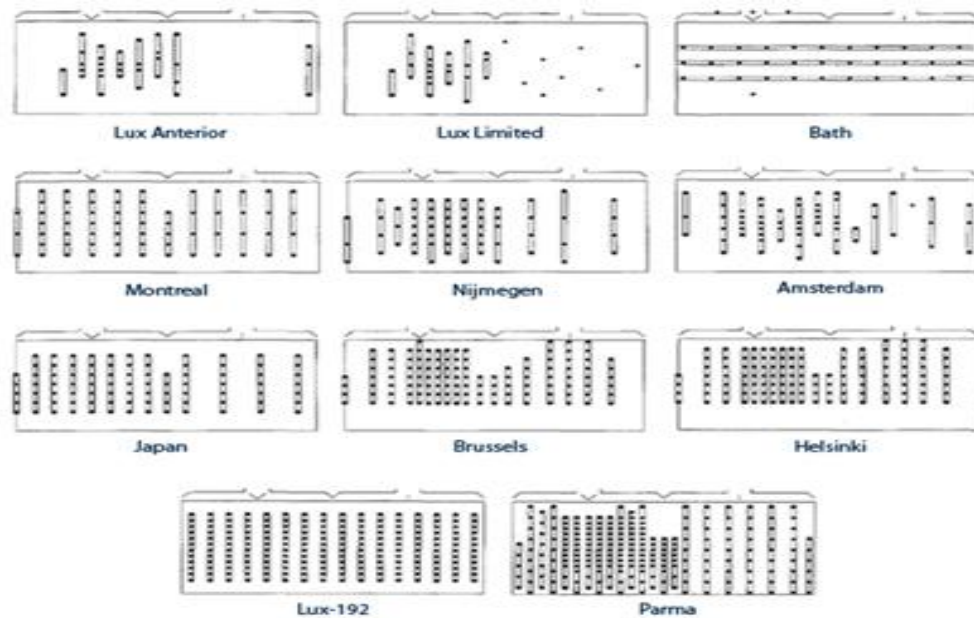
Az együttesen előforduló a bal kamra hypertrophia, jobbszárblokkos esetek TPT jeleit először Song és mtsai /1996/ mutatták ki [84].

A hirtelen szívhalált okozó aritmia rizikófaktorok kimutatásában és lokalizációjában japán kutatók /2000/ vizsgálták a TPT további felhasználási lehetőségét (posztinfarktusos kamrai tahikardiák, kamrai utópotenciálok) [85-86].

A jelenlegi fejlesztések iránya – még állatkísérleti stádiumban – a vezeték nélküli, nonkontakt (kapacitív) és optikai elvezetések regisztrátuma (bőrkontaktus nélküli adatvételezés) irányába mutat. Egyben cél a szív működésének elektromos és mechanikus szintje funkcióinak egyidejű elemzése, a kardiológiai technikák kombinációja képfeldolgozással. Az eddigi eredmények legnagyobb hiányossága, hogy a homogén, validált nagyszámú adatbázisok még nem kerültek kialakításra [87].

4.2. Testfelszín potenciál térkép ábrázolások

A testfelszínre rögzített elektródák száma, elhelyezése alapján számos testfelszín potenciál térképező rendszert alkalmaznak, praktikusan ezeket a kifejlesztőjükről, azokról a városokról nevezték el, ahol kidolgozták (pl. Parma – 240, Salt Lake City -192 ill. 32; Montreal – 28 ill. 64; Bratislava – 19, Montreal – 64, Budapest – 64) (1. ábra).

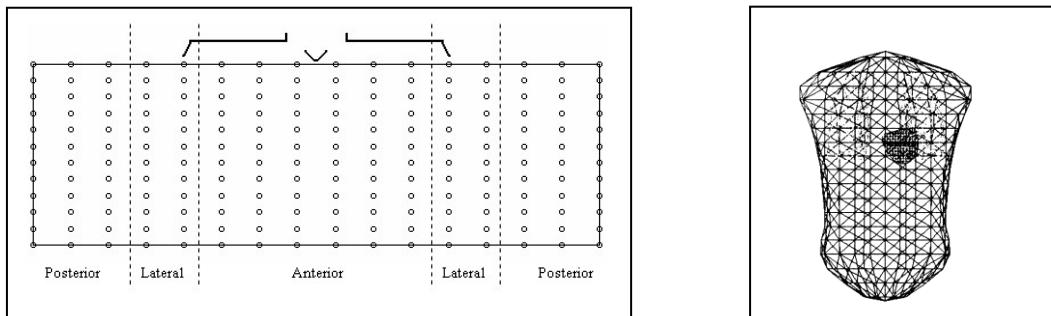


1. ábra

Néhány manapság is használatos elvezetési rendszer – kidolgozójáról, ill. arról a városról elnevezve, ahol kidolgozták.

A többféle TPT rendszer különbözik az elvezetések számában, mérések kivitelezésének technikai megoldásában [88]. Az egyes rendszerekkel nyert információk lényegében megegyeznek, ill. egymásba átkonvertálhatóak (esetenként kismértékű adatvesztéssel) /1999. Préda, Kozmann, 2005. Szokolczi, Sándor/ [89-92].

A vizsgálat során a szív ciklus minden egyes pillanatából történik mintavételezés megjeleníthető sorozatokként, vagy tömörített alakban. A megjelenítés mátrix-szerű, számítógépes alapú real-time rendszerű. Az ábrázolt térképek általában téglalap alakúak – egy kiterített henger, mely a mellkas jobb hónalj vonalban történő képzeletbeli 'elvágasával' jönnek létre, ugyanakkor léteznek ma már háromdimenziós ábrázolások is (**2. ábra**) [93].



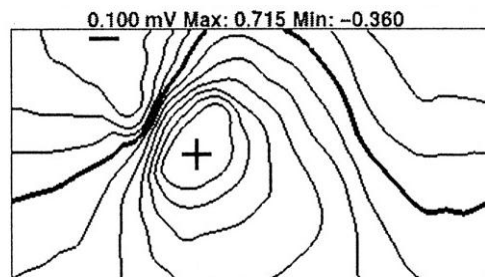
2. ábra

Az elektróda elhelyezés módját ábrázoló mutató, a torzó jobb hónalj vonalban történő elvágasával létrejött kiterített henger, 2 D megjelenítésben (bal oldalon), ill. az újabb 3 D ábrázolás (jobb oldalon).

A vizsgálat lényege, hogy a mellkason detektálható potenciálértékekből vonunk le következtetéseket az epikardiális potenciálokra vonatkozóan – inverz megközelítéssel /Spach – 1983/- az idő függvényében [94-96].

A gyakrabban használt surface mapping típusok főbb jellemzőit a következőkben foglalom össze.

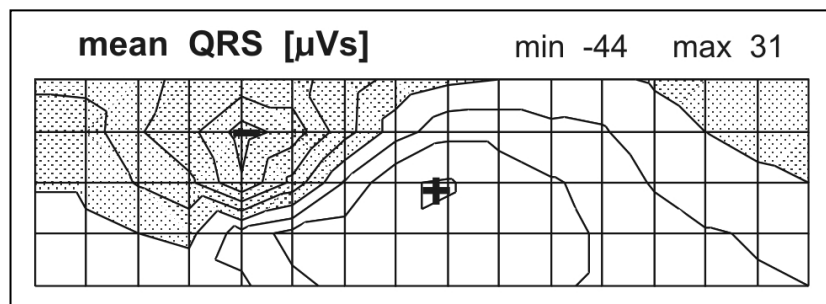
a) Isopotenciál: egyazon időpillanatban regisztrált azonos potenciálértékeket ábrázolja. Az adott pillanatban az azonos potenciálú pontokat szintvonalakkal kötik össze. Az egyes pontok közt a program lineáris interpolációt alkalmaz. A zéró potenciál értéket általában egy vastagabb vonal jelzi, míg a normál vastagságú vonalak egymástól megadott 'potenciál távolságra' lépésenként közelítenek a maximum és a minimum érték helyeihez. Nagyon fontos információ a vizsgált időpillanat feltüntetése, a maximum és a minimum helyének jelölése, azok értékeinek magadása mellett a szintvonalak közti feszültség intervallum feltüntetése. A torzó jobb axilláris vonalnál történő szétvágása következtében a térkép jobb, ill. bal szélé a jobb hónaljvonalat jelöli, így a két szélén a szintvonalak egymás folytatásai. A térképek jobb vizualizációját segítheti a holográfiás megjelenítés is [97]. Az isopotenciál térképsor értékelése a sok időpillanatban felvett térkép miatt komplex feladat. Vezetési zavarok, ill. a szív izomelváltozások (pl. infarcteráció) esetén nélkülözhetetlen az aktivációs sorrend megváltozásának detektálására (**3. ábra**).



3. ábra

Isopotenciál térkép. Az ábra felső vonalán sorrendben az isopotenciál vonalak közti különbségek mV-ban, a legnagyobb (maximum), legkisebb (minimum) potenciálérték.

b) Izoarea: egy kiválasztott időintervallumra vonatkoztatott azonos potenciálérték integrállal rendelkező területeit mutatja meg. Az izoarea vonalak ezeket a testfelületi pontokat kötik össze. A QRS, vagy QRST integrál térképek, mint tömörített ábrázolások megfeleltethetők a szívizom elektrofiziológiai tulajdonságainak. Spach vizsgálataiban a QRS integráltérkép érzékeny módszernek bizonyult az aktivációs szekvenciában bekövetkező változások, miokardiális infarktus helyének, méretének vizsgálatában [98-100] (**4. ábra**). Az izoarea térképek csak egy-egy időintervallumot foglalnak magukban, ezért értékelésük könnyebb ugyanakkor a finom eltérések összemosódnak az adott intervallumon belül.



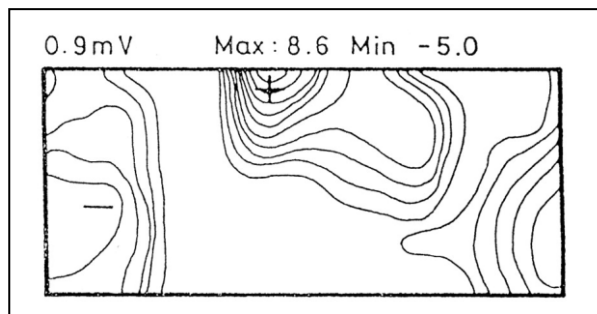
4. ábra

Izoarea térkép. A felső sorban a térkép minimum és maximum integrál potenciál térképei. Az isopotenciál vonalak közt 0,1 mV szintlépések.

c) Departure: (egy bármilyen adott, de többnyire) normál populáció által reprezentált 'átlag' térképek és a vizsgált egyén ugyanolyan típusú térképe közti különbséget fejezi ki, azokat a területeket mutatja meg, amelyek a normál térképtől szignifikánsan eltérnek. Először Flowers alkalmazta az egészséges kontroll, miokardiális infarktuson átesett betegek QRS integrál térképeinek összehasonlítására [99, 100]. A térkép típusától függően beszélhetünk többek közt pl. isointegrál, vagy isochrone, vagy isopotential departure térképről is (**5. ábra**).

Léteznek még *departure index térképek* (Departure index map – DIM) is, melyek pl. isoarea térképek esetén a departure térképnek csak azokat a területeit tüntetik fel, melyekben a departure-érték a kontrollként vett csoport középértékétől a kétszeres standard deviációt meghaladja. A DIM azt mutatja meg, hogy a testfelszíni pontokban a QRS (ill. QRST – bármely integrálra alkalmazható) integrál aktuális értéke az adott (célszerűen az egészséges) validált mintapopuláció bizonytalansági sávján belül van-e. Nem az adott mintapopulációhoz tartozik, ha az átlagtól való eltérés az adott mérési pontban kívül esik a potenciál-átlag köré képzelt $\pm 2SD$ sávon. A sáv határa azért $\pm 2SD$ értékben lett meghatározva, mert a változók Gauss (normál) eloszlását feltételezve ekkor az egészséges populációra vonatkozó értékek $\sim 95,45\%$ -a esik ezen tartományon belülre.

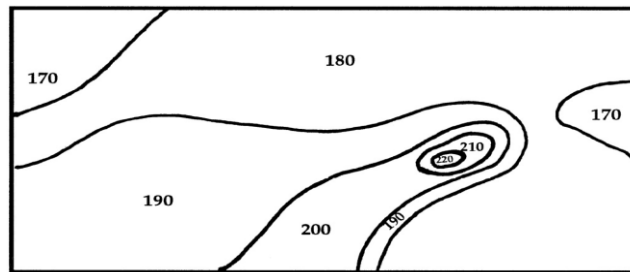
Az ilyen térképtípusnál nem látunk zéró vonalat. A departure térképek könnyen értékelhetőek, sőt számítógépre kidolgozott eljárással automatikus kiértékelésükre is lehetőség van. Ennél a térképtípusnál kikerülhetetlen a kontrollcsoport megfelelő összetételű, kialakítása.



5. ábra

QRS isopotential departure map. Felül a számok sorrendben: a vonalak közti potenciál különbség léptékét, a legnagyobb pozitivitás (maximum), legkisebb negativitás értékét (minimum) mutatják.

d) Izokron: a kamrai ingerületbe-jövetel időrendűségét írja le a szívizomban. Az izokron vonalak az azonos időpillanatban aktiválódó pontokat kötik össze, ezzel mintegy legyezőszerűen megjelenítik az aktiváció terjedését. Általában a QRS első negatív kilengését veszik figyelembe, mint az aktiváció idejét. A gyakorlatban vizsgált ciklusok alapján megkülönböztetünk pitvari (P) -, kamrai (QRS)-depolarizációt, repolarizációt, és az egész szív ciklust (QT) vizsgáló eljárást (6. ábra).



6. ábra

Izoarea térkép, a vonalak az azonos időpillanatban aktiválódó pontokat kötik össze. (feltüntetett számok az adott időpillanatot jelzik)

4.3. TPT és az iszkémiás szívbetegség diagnosztikai lehetőségei

4.3.1. Az iszkémiás szívbetegség fennállásának TPT-sel történő diagnosztizálása

Az iszkémiás szívbetegségek (ISZB) körébe tartozik az angina pectoris, akut esetben az instabil angina (IA), Q- hullámmal járó miokardiális infarktus (QMI) és a nem Q hullámmal járó miokardiális infarktus (NQMI). Standard EKG-val a korábbi QMI-k általában jól detektálhatók, ugyanakkor lezajlott IA-t, NQMI-t követően erre nincs lehetőség.

Először Flowers és mtsai /1976/ mutattak ki olyan, a depolarizáció idején fellelhető eltéréseket különbség-térképekkel (departure map), melyek standard EKG-n rejtve maradtak akut infarktus esetén, ill. azt követően [99-103].

Préda és mtsai /1984/ 137 betegben végeztek összehasonlító elemzéseket surface mapping rendszerrel végzett terheléses EKG vizsgálatok eredményei és koronarográfiás vizsgálatok eredményei közt, melyeket hazai és nemzetközi fórumokon is publikáltak. [104-106]. Az iszkémiás szívbetegség kutatásában kutatócsoportunk is számos eredményt ér el az elmúlt években, lehetőséget keresve olyan esetekre is, ahol az ergometria valamilyen okból nem kivitelezhető. A standard kivizsgálás során terheléses körülmények között a bal kamrai repolarizációs potenciálok változásából következtetünk a szignifikáns koszorúér szűkültre, ami segít a koronaro-angiográfia indikációjának felállításában. Ennek a módszernek a szenzitivitása, ill. specificitása 78%, ill. 70% körül van. Számos esetben a terheléses vizsgálat nem kivitelezhető /Fisch-1997, Hill-2002/ (miokarditis, perikarditis, akut szívelégtelenség, kontrollálatlan hypertonia, aorta billentyű szűkület, vagy mozgásszervi betegség, alsó végtagi érszűkület stb.), vagy csak egyszerűen nem informatív pl. bal Tawara-szár blokk esetén [107, 108].

Bauernfeind /2010/ munkatársunkkal a pitvari elektromos aktivitás változás diagnosztikai szerepét vizsgáltuk az iszkémiás szívbetegség fennállásában [109]. Taccardi /1966/, Mirvis /1980/ kimutatta, hogy a TPT – a standard EKG-hoz képest - a nagyobb számú mellkasi elektróda miatt képes a szív kisebb elektromos potenciál kieséseinek megítélésére is. Így lehetőség nyílt a pitvarok alacsonyabb

potenciál értékeinek detektálására is [110, 111], ezért napjainkban /SippensGroenewegen, Guillem/ a pitvari eredetű szívritmuszavarok vizsgálatának fontos eszköze [112-115]. Zile /2002/ méréseinek élettani hátterében az áll, hogy a bal kamrai compliance lényegében folyamatosan a bal kamrai végdiasztolés nyomás fenntartására törekszik [116]. Ochala /2004/ és Marchi /2005/ megfigyelte, hogy a bal kamrai compliance csökkenése esetén a végdiasztolés nyomás emelkedik (pl. szívizom iszkémia) [117, 118]. Így a bal pitvar nagyobb ellenállással szemben kénytelen szisztolóját kifejteni, ami megnövekedett bal pitvari nyomáshoz, következményes bal pitvari megnagyobbodáshoz, ezáltal megnövekedett bal pitvari elektromos potenciál értékekhez vezet.

Ezekben az esetekben Carrol /1983/, Kelly /1990/ igazolták, hogy amint a beadott nitroglycerin csökkenti a preload-ot, ezáltal a bal pitvari nyomás csökken, - ennek következményeként - a bal pitvari elektromos potenciál értékek is csökkennek [119, 120]. A standard EKG mutathatja a bal pitvari megnagyobbodást, de a szignifikánsan emelkedett bal pitvari nyomásra utaló specifikus jeleket csak kifejezett strain esetén láthatjuk /Stefanidis – 2001/ [121]. A vizsgálat során kilencvenöt, korábbiakban mellkasi panaszról beszámoló beteg (67 ffi, 38-76 év, átlag 63 év) adatai kerültek elemzésre. Az infarktuson régebben átesett és/vagy jelenleg akut koronária szindrómában szenvedő betegek nem kerültek be a vizsgálatba. Minden beteg átesett a non-invazív vizsgálatokon (TPT-t, ergometriát – módosított Bruce protokoll - is beleértve) és koronaro-angiográfián. A betegek a koronarográfia eredményének megfelelően két csoportra lettek osztva. Az ISZB-s csoportba 45 eset, (32 ffi, 40-76 évesek, átlag 61 év) a negatív kontroll csoportba - 50 eset (35 ffi, 38-72 év, átlag 64 év) került. A szignifikáns szűkület fennállását > 75% stenosis felett diagnosztizáltuk.

Az adatvételezéshez az értekezésben a módszertani részben ismertetett Montréal rendszerű 63 unipoláris elvezetést alkalmaztuk. A megjelenítéshez így rögzített elektromos potenciálokból generált isopotenciál térképeket használtunk. A pitvari aktiváció második szakasza a bal pitvari depolarizáció – a háti oldalon (térkép jobb oldalán) látható. Az ekkor (bal pitvari aktiváció során) mért maximális dorsalisán elhelyezkedő potenciál érték, ill. az ellenoldali, ventrálisán található legalacsonyabb potenciál érték abszolút értékeit összeadva, a kapott érték abszolút

értékét neveztük 'összegzett bal pitvari potenciál értéknek' – (summarized left atrial potential value – SLAPV). Az első SLAPV érték nitroglycerin mentes standard gyógyszerelés mellett került felvételre (SLAPV₀), majd 0,8 mg sublingualis nitroglycerin adását követően ismételt mérés következett 6 perccel később (SLAPV₆). Az előzőeket követően vizsgáltuk a két érték különbségét (SLAPV₆-SLAPV₀), ill. a különbség és a kiindulási érték arányát (SLAPV_{d%}= SLAPV_d / SLAPV₀). A két csoport 'összegzett bal pitvari potenciál értékeinek' összehasonlítására kétmintás t-próbát használtunk. Tekintettel a pácienseknél tapasztalható nagy variabilitásra a változások nem csak abszolút értékben, hanem arányaiban százalékos formában is vizsgálásra kerültek.

Mivel a két csoport között szignifikáns volt a különbség (p<0,001), azt akartuk meghatározni, hogy mennyi az az érték (változás nagysága) ami alapján az iszkémiás csoport elszeparálható az egészséges kontrolltól. Ez a százalék-érték a Fischer féle lineáris diszkriminancia analízis (STATISTICA 5.0) segítségével - a csoportok varianciája alapján meghatározva /Diamond-1979/ a szeparációs küszöböt - 14,17%-nak adódott. Tehát ha a nitrát előtti, ill utáni érték ennél nagyobb mértékben változik, az kórosnak minősíthető [122].

Így a vizsgálat során bizonyítottuk, hogy a TPT, mint módszer alkalmas a koszorúér betegekben nitroglycerin hatására bekövetkező minor elektromos potenciál változások detektálására, ezáltal a koszorúér betegség diagnosztizálására.

A munkacsoportból Szokolczi /2010/ – más irányú vizsgálatok mellett, Vatner /1974/ állatkísérlet eredményeinek elemzését követően - 61 kardiológiailag igazolt iszkémiás szívbeteg mért adatait felhasználva vizsgálta az akut nitrát adminisztráció mellett bekövetkezett változások dinamikáját [123]. Ezen módszer jelentősége is ott mutatkozhat, ahol a standard protokoll szerinti terheléses vizsgálat nem kivitelezhető (l. fentebb a fejezet kezdetén). Az egyik esetben alapként vettünk egy 648 amerikai normál referenciából álló populációt (Cardiovascular Research & Training Institute of the University of Utah - CVRTI), a másik esetben az adott egyén nyugalmi integrál felvételei képezték a 'baseline'-t – ezekhez mérten lett felvéve a változás. Ezen a módon különbség-térképeket képeztünk a mi ISZB-s és a fenti normál (CVRTI) populáció, ill. a mi csoportunkban részt vevő ISZB-s és egészséges kontroll egyének között.

A departure index map-k (DIM - szórástérkép) képzése során pedig az előző térképek közti szórást vizsgáltuk (a normál referencia és a saját normál, ill. normál referencia és a saját ISZB-s csoportok között) – ugyanis ezek átlag szórása ad egy-egy eredményt. Hasonlóan elemeztük a saját normál és saját ISZB csoport egyedeinek nyugalmi, ill. 5 perces akut nitrát hatásban készült TPT felvételekkor mért szórás értékeket. Utóbbi elemzésekre azért volt szükség, mert ismertem a nyugalmi EKG-k sem egyformák, ami már önmagában egy változékonyságot ad.

Az iszkémiás szívbetegeknél akut nitrát adását követően szignifikáns repolarizációs változások voltak mérhetőek. Megállapítható volt, hogy az egészséges esetekben a *QRS*, *QRST*, *STT* szakaszok hosszának abszolút értékeiben bekövetkező változások max. 10%-nak adódtak, addig ugyanezek a paraméterek az iszkémiás esetekben meghaladták a 30%-ot.

Az eredmények kimutatták, hogy a nitromint hatásban a ventrikuláris grádiens (preload csökkenés, strain csökkenés) szignifikánsan csökken, evvel párhuzamosan a *negatív prekordális területek kiterjedése* és mértéke kb. 3 perces maximummal csökken, majd a kiindulási érték felé konvergál.

A *QT* szakaszon mért DIM-ek az egészséges esetben a kétszeres relatív szóráson belül voltak, az iszkémiás esetben azonban a háromszoros relatív szóráson kívül estek. Megfigyelhető volt, hogy a páciens saját nyugalmi értékeiből számított szórásadatok esetén az érzékenység, így DIM változásai is lényegesen nagyobbak adódtak. Az infarktuson átesett, adott személyre szabott DIM eltérések (önreferencia) gyógyszer hatására nőttek. Ez azt jelzi, hogy a keringés szempontjából rosszul ellátott régió lokális bioelektromos tulajdonságai a keringés javulásával megváltoznak. Az ilyen – iszkémiás - betegeknél a QRS, QT integrálon és származtatott paraméterein (DIM) a változások jelentősebbek a normál populációéhoz képest (ahol a QRST integrál nem mutatott érdemi eltérést). Ezek az eltérések – összehasonlítva a saját nyugalmi értékeket a korábbi nagy populáción vett mintával - egy nagyságrendűek a normál populáció esetén (10-15x), viszont iszkémiás esetben akár három nagyságrenddel is eltérhetnek (30-500x).

Megállapítható volt, hogy amíg a CVRTI adatbázisával számított szignifikáns eltérések inkább a patológiás állapot *lokalizációjában* lehetnek segítségünkre, addig a saját (önreferenciás) nyugalmi, normál szóráshoz

viszonyított eltérések a patológiás állapot *súlyosságának* megítélésében lehetnek felhasználhatók.

Az eredményekben megfigyelhető volt, hogy a béta-blokkolók valamilyen formáját szedő betegeknél az eltérések a nem kezeltéknél kisebb mértékben tértek el a normál populációtól. A 61 főn végzett vizsgálatok a nagyszámú, homogén betegcsoporton képzett adatbázisok kialakításához még nem elegendőek, ugyanakkor a vizsgálatok jelzik az önreferenciás kiértékelési módszer lehetőségeit.

4.3.2. Iszkémiás szív régió lokalizálása TPT-mel

Flowers nyomdokain Green, Montague, DeAmbroggi folytatta a kutatásokat, megtették a kezdeti sikeres lépéseket az iszkémia lokalizálására [124-128]. 1977-ben Vincent TPT-sel képes volt szignifikánsan jelezni a korábbi infarktus tényét normál EKG eredmény esetén [129]. Mirvis /1985/ képes volt az iszkémia pontos helyét meghatározni kutyán [130].

Kornreich /1985/ és Lux /1995/ standard EKG elvezetéseket kiegészítve további elvezetésekkel (V4R, V8, V8R, V8R-RS), a diagnosztikai erősséget 96-99%-ra növelte, ezzel is sugallva a 12 elvezetéses rendszer bővítésének szükségességét [131, 132].

Guillem /2004/ TPT-sel a konvencionális EKG számára láthatatlan Q hullámokat detektálva differenciálta az anterior, inferior infarktusokat isopotenciál, isointegrál térképekkel [133].

4.3.3. A terheléses TPT az iszkémiás szívbetegségek diagnosztikájában

Az iszkémiás szívbetegség vizsgálatainak másik módszerét képezik a terheléses rendszerek. Jelenleg koszorúér betegség diagnosztizálására rutinszerűen alkalmazott módszer a terheléses EKG vizsgálat [134].

Számos szerző szerint /1976. Goldschlager, Fröhlich, 1986. Jánosi/ a submaximális, maximális fizikai terhelés alkalmával kapott standard EKG válasz bizonyítottan alkalmas módszer az iszkémia felismerésére (de nem a lokalizációra, ill. az érelézióra vonatkozó következtetések levonására) [135-143].

A terhelésben a 12-elvezetéses EKG érzékenysége (38-91%), ill. fajlagossága (20-88%) a különböző vizsgálatokban /1978. Carillo, Goldstein, 1983. Csernay/ igen tág határok közt változik [144-146].

Fox /1979/ a terhelés hatására kiváltódó ST szakasz eltérést 3 változótól tette függővé, úgy mint a koszorúerek szűkületének mértékétől, a terheléses munka nagyságától, ill. az elektrofiziológiai eltérések testfelületen történő detektálásának pontosságától. [148]

Jánosi szerint /1989/ számos etiológia közül az előzőek az alkalmazott fizikai terhelés elégtelenségében jelölhetőek meg, szerinte a vizsgálat érzékenysége 86%, a fajlagossága 81% [149].

Detry /1970/, Kékes /1984/ vizsgálataiban a terhelés alatt mutatkozó iszkémiás régió kimutatásának feltétele az adott koszorúsér – invazív módszerekkel igazolt - min. 70%-os szűkülete, és a fennállása mellett alkalmazott minimálisan submaximális terhelés [150-152].

A lokalizációt illetően Yanovitz /1982/ és mtsai igazolták, hogy a karakterisztikus EKG eltérések az esetek minimum 25%-ban a standard mintavételezési pontokon kívül esnek [153].

Préda /1996/ 70 %-os koszorúér szűkületet alapul véve a terhelés során az EKG esetén az iszkémia kimutatásában (maga az iszkémia ténye, és nem annak lokalizációja, ill. a háttérben meghúzódó érelézió) érzékenység, ill. fajlagosság tekintetében 76%-t ill. 59%-t, scintigráfia esetén 88%-t, ill. 80%, TPT esetén 93%-t, ill 64% -t detektált [21, 154-156].

Grüntzig miután először alkalmazta a percután transluminális coronaria angioplasticát /1977/ a funkcionális eredmény megítélése céljából a terheléses EKG vizsgálat alkalmazását javasolta /1983/ [157, 158].

Svehliková /2009/ a nyugalomban nem detektálható, stressz provokálta kis iszkémiás régiókat identifikálta különbség integrál térképekkel (DIM) a QRST, STT intervallumokban [159].

Préda és társai által elvégzett vizsgálatok során a többszörös testfelületi minimumok elemzése alapján a terheléses surface mapping vizsgálat alkalmasnak tűnt hiperdinám kamrai aritmiákra, ezáltal hirtelen halálra hajlamos betegcsoport detektálására és utánkövetésére. Hasonlóan vizsgálták a nyugalmi térképek kóros anterior minimumának terhelésre bekövetkező normalizálódását. A háttérben koronarográfiával igazolt artéria circumflexa – left anterior descendens (CX-LAD) kollaterális hálózat igazolódott – melynek genezise feltehetően a 'steal effektus'hoz kötött („megfordult minimum”) [21].

Hazai vizsgálatok, külföldi centrumok /1982. Scholl, 1988. Meier/ is - nagyobb betegszám - mellett megerősítették, hogy a terheléses TPT, thallium scintigráfia alkalmas non-invazív teszt a PTCA-ban részesült betegek utánkövetésére, és mindkettő negativitása esetén, panaszmentes betegeknél el lehet tekinteni a rekoronarográfiás vizsgálatról [21, 160-162].

4.3.4. TPT- sel történő érlézió lokalizáció

Az iszkémiás szívbetegség rizikó fennállásának megítélése céljából eddig számos rizikó stratifikációt vezettek /2005. Clayton/ már be a koronária érintettség megítélése (coronary artery lesion - CAL) céljából [163, 164].

Martinez /1970/, Wung /1999/ bizonyították, hogy a standard EKG sem képes kizárni a szignifikáns koszorúér léziót [165, 166].

Több tanulmányból /1978. Schulze, 1987. Green/ kiderült, hogy a fő eltérő patofiziológiai faktort a Q típusú miokardiális infarktusok (QMI), non-Q típusú miokardiális infarktusok (NQMI) között a területet ellátó artéria okklúziója adja, ezért a törekvések egyik fő iránya a culprit lézió (az iszkémiás tünetekért felelős artéria) azonosítása volt noninvazív módszerekkel [167-170]. A noninvazív módszerek gold standardját a koronarográfia képezte.

Tseng és mtsai /1999/ igazolt egyér, többér betegeken végzett TPT vizsgálatot (59 mellkasi, 28 háti elvezetéssel - Toyama szerint). A különböző régiókban észlelhető potenciál kiesések lokalizálása alapján jó egyezést mutatott ki az érintett beteg erekkel. A többérbetegség esetén a patológiás minták kombinálódtak [171].

Sobieszczanska /2007/ isointegrál, departure térképekkel az ST-T szakaszt vizsgálva LAD lézió előfordulását 71%-ban, CX lézióét 16%-ban tudta detektálni (87 elvezetéses 'Tokyo' rendszerrel) [172].

Hasonlóan az érléziók irányába az inverz megoldást célozták Tysler /2008/ megállapításai akut miokardiális infarktuson (AMI), majd sikeres perkután transzlumináris koronária angioplasztikán (PTCA) átesett, aktuálisan suspect iszkémiás panaszokkal jelentkező szívbetegeken, lokális ischaemiára vonatkozóan, repolarizációs változások segítségével [173].

4.4. Hagyományos EKG és a TPT információtartalmának összehasonlítása

A TPT feltétlen klinikai előnye, hogy pontosabban következtethetünk vissza a szívizomban lezajló elektromos eseményekre, mint a hagyományos 12-elvezetéses EKG segítségével. Ennek az a magyarázata, hogy minden oldalról 'látjuk' a szívet, és így gyakorlatilag minimalizálhatók a kimaradt felületek.

A normál EKG-t mutató iszkémiás szívbetegségek fontos területe a TPT kutatásoknak, mert bizonyított /1984. Hirai, 2002. Medvegy/, hogy utóbbi számára annak jobb térbeli, időbeli felosztása révén jobban detektálhatóak az iszkémiás régiók [174-177] **(1. Táblázat)**.

1. Táblázat

Az EKG és TPT összehasonlítása. A „-” = ’nem alkalmas’, „+” = ’diagnosztizálható’, a „++” = ’kiváló diagnosztikai teljesítmény’-t jelez. [177]

	EKG	TPT
Technikai adatok		
Hozzáférhetőség	mindenütt	speciális centrumokban
Mérési idő	2-3 perc	10-60 perc
Jelfeldolgozás	Nem szükséges	Csak számítógéppel
Megjelenítés	Szimultán	Jelfeldolgozás után
Értékelheti	Minden orvos	Csak specialisták
Információ az elektromos eseményekről		
Összetevők kimutathatósága	Főleg dipoláris	Dipoláris és multipoláris is
Az elektromos erőforrás modellezési lehetősége	-	+
Lokalizálási lehetőség	+	++
Tartós monitorizálási lehetőség	+	-
Diagnosztikus érték		
Szívizominfarktus		
Heveny	+	--
Krónikus QMI	+	++
Krónikus NQMI	-	++
Infarktus + intraventrikuláris vezetési zavar	--	+
Hipertófiák	+	++
Intraventrikuláris vezetési zavar	+	++
Supraventrikuláris vezetési zavar	+	-
Járolékos nyaláb	+	++
Ektópia lokalizálás	+	++
Invazív beavatkozás hatásának megítélése	--	+

A koszorúér-léziók (következményes hybernáció, stunning, infarctus) együtt járnak az ingerület-vezetési tulajdonságok megváltozásával, amelyek mérhető potenciál-kieséseket okoznak. Ezek a potenciál kiesések NQMI fennállásakor nem olyan nagy méretűek, mint QMI esetén, egyrészt azért mert az adott ér léziójának mértéke is többféle lehet (szignifikancia határát elérő, nem elérő; egyszeres, többszörös; lokalizációját tekintve az ér eredéséhez képest proximalis, distalis), másrészt azért mert az adott terület részben a környező kollaterálisokból is megkapja a szükséges vérmennyiséget. Az ilyen jellegű eltérésekre Osugi /1984/ a kezdeti minimumokat, Ambroggi /1986/ a különbség (departure) isopotenciál térképek analízisét javasolták, de így legfeljebb az anterior, inferior lokalizációt tudták elkülöníteni, s azokat sem megfelelő szenzitivitással [178, 179].

További vizsgálatok /1974. Konreich, 1986. Stilli/ megmutatták, hogy a TPT képes a normál EKG-val rendelkező koronária érintett betegeket elkülöníteni az egészséges társaiktól [180-182].

4.5. A dolgozat közvetlen háttere

Az iszkémiás szívbetegség klinikai (ezen belül EKG) jeleit figyelembe véve több elnevezéssel találkozunk a mindennapi gyakorlatban – annak függvényében, hogy az akut eseményt, vagy a későbbi eredményt, szövődményeket vizsgáljuk.

A jelenleg érvényben lévő nomenklátúra szerint először elkülönítjük az akut szakot az akut koronária szindrómák (acute coronary syndrome - ACS) felosztásával. Az ACS három megjelenési formája magába foglalja az instabil anginát (unstable angina – IA), ST elevációs miokardiális infarktust (STEMI) és a non-ST elevációs miokardiális infarktust (NSTEMI). A mellkasi fájdalom mindhárom formára jellemző. Szívinfarktus azonban akkor diagnosztizálható, ha a szenzitív és specifikus biomarkerek (Troponin I, T vagy CK-MB) az akut miokardiális iszkémia tünetei mellett emelkedett szintet mutatnak. A miokardiális infarktusokat a klinikai és a patofiziológiai háttér alapján az új egyetemes definíció során öt csoportba sorolhatjuk. A sürgősségi ellátás során azonban változatlanul alapvető az akut szakban készített EKG felvételen látható ST eleváció megléte vagy hiánya [183-188]. Utóbbiak alapján (STEMI / NSTEMI) történő elkülönítésnek főleg ’munkadiagnózis’ szempontjából van jelentősége.

A későbbiekben, már krónikus fázisban, panaszmentes időszakban készített EKG alapján történő csoportosításnál a korábban lezajlott miokardiális infarktus felismerését segíti a patológiás Q hullám fennállása, vagy hiánya (QMI / NQMI).

Az akut és krónikus fázis közt egyértelmű megfeleltetés nem húzható: elviekben mind STEMI, mind NSTEMI átalakulhat későbbiekben QMI vagy NQMI-vé. Túlnyomóan azonban STEMI későbbiekben QMI, NSTEMI NQMI formájában mutatkozhat meg. A NQMI patológiai alapját a szubtotális koronária stenosis (és nem teljes érelzáródás) képezi. Az elektromos jelek formájában is látható maradandó miokardium károsodást a manapság széles körben elérhető PCI lényegesen csökkentette.

Diagnosztizálása azért is fontos, mert Cannon-nál /1976/ már bizonyítást nyert, hogy NQMI betegekben szignifikánsan gyakrabban jelentkezett infarktust,

ill. reinfarktust megelőző angina, mint a QMI betegekben [189]. Több tanulmány /1980. DeWood, 1981. Hutter/ adatai is alátámasztották az előzőeket, miszerint míg a később QMI-n átesett betegeknel 'csak' 38%-ban jelentkezett megelőző angina, addig a NQMI betegeknel akár több mint 52%-ban [190-192].

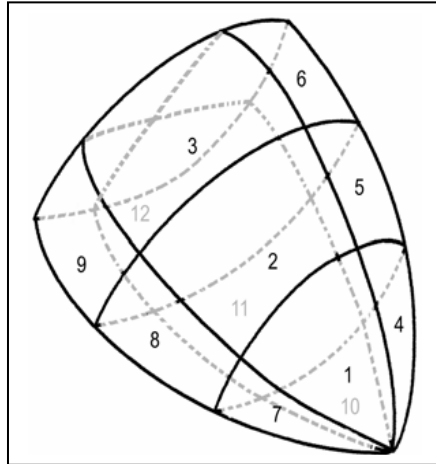
A követéses vizsgálatok során Goldberg /1987/ az érintett betegeknel gyakrabban talált recidív mellkasi panaszokat, ritmuszavarokat, hirtelen halált [193].

További tanulmányok adatai alapján nagyobb számú beteg hosszú távú vizsgálata során a kardiovaszkuláris rizikófaktor (posztinfarktusos angina, reinfarktus, aorta-coronary bypass graft - ACBG - műtét igénye) nagyobbban mutatkozott NQMI-ben. Az átlagos reinfarktus arány 5 tanulmányban vizsgálva 6% volt a QMI-re, 21% a NQMI-re [190, 193-197].

Számos kísérletet tettek az infarktus háttérében álló culprit lézió non-invazív kimutatására. Előzőeket, mint gold-standard a koronarográfiával kontrollálták [198-200].

DeWood és Huey /1986/ a képalkotó eljárás során a QMI-hez viszonyítva NQMI-ben nagyfokú kollaterális hálózatot találtak [201, 202]. Az infarktust megelőző anginák a NQMI betegek esetében súlyosabb koszorúér stenosiszt látunk az egyidejűleg fennálló fejlettebb kollaterális koronária keringéssel [203].

Medvegy és mtsai /2000/ a Montreali Egyetem Kutatóközpontjával kidolgoztak egy TPT kiértékelő módszert (10. ábra) [204]. Az egyes szívrégiók potenciálvesztésre utaló eltéréseit az izopotenciál térképek karakterisztikus eltéréseivel jellemezték. Az egyes régiók lokalizálását – a dolgozatomban is felhasznált - Selvester (1989) által definiált 4 hosszanti és 3 haránt metszet kombinációból adódó 12 bal kamrai szegmentumnak feleltették meg (**7. ábra**) [205-207].



7. ábra

A bal kamra Selvester szerinti standard 12-szegmensre történő felosztása. Az 1-3 szegmens az anteroseptális, 4-6 szegmens az anterosuperior, 7-9 szegmens az inferior, a 10-12 szegmens a poszterolaterális régiót alkotja.

Sobieszczkanska /2007/, Tysler /2008/ NQMI-k esetén kvalitatív paraméterek felhasználásával 91%-os szenzitivitás, 88%-os specificitás mellett lokalizálták a NQMI-t, a culprit koszorúér léziók vonatkozásában 87%-os konkordanciát értek el [172, 173].

Medvegy /2004/, az isopotenciál térképek elemzésére korábban kialakított kvalitatív algoritmust kvantitatív paraméterekkel egészítette ki, amivel a predikciós eredmények tovább növelhetők voltak, és ezzel segítette a módszer automatizálását is [208]. A módszerrel elkülöníthetővé vált /2008/ az antero- és az infero-septalis régió [209]. Így a háttérben húzódó két különböző főér érintettségének detektálásával pilléreként szolgált a későbbi, jelen munkánkban is az RCA és a LAD differenciál diagnosztikájában.

Jelen vizsgálatban én is isopotenciál térképeket használtam fel, annak ellenére, hogy analizálása bonyolultabb, időigényesebb (2 ms időfelbontás), de a kombinált kvalitatív, kvantitatív elemzésnek köszönhetően szofisztikáltabb információkat tudtam nyerni az ilyen típusú térképekből. Ez fontos volt, tekintettel arra, hogy a cél jelenleg egy tudományos vizsgálat volt és nem egy rutin klinikai felhasználás standardizálása.

5. CÉLKITŰZÉSEK

1. Céлом volt bizonyítani, hogy a TPT alkalmazható módszer az iszkémiás szívbetegségek diagnosztikájában a testfelszíni potenciálváltozások detektálása révén.
 - a. Elemeztük a TPT lehetőségeit az EKG-val nem detektálható potenciál kiesések fennállásának kimutatásában.
 - b. Tanulmányoztuk a TPT lehetőségeit a potenciál kiesések lokalizálásában.
2. Céлом volt bizonyítani, hogy a TPT alkalmazható módszer az iszkémiás szívbetegség hátterében álló koszorúér státusz megítélésében.
 - a. Elemeztük a TPT diagnosztikus értékét koszorúér léziók fennállásának kimutatásában.
 - b. Tanulmányoztuk a TPT felhasználhatóságát a fennálló koszorúér léziók lokalizációjában.
 - c. Felmértük 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 szívbetegség különböző megjelenési formáiban.
4. Céлом volt bizonyítani, hogy a TPT alkalmas módszer a sikeres perkután koronária intervenciót követő elektromos potenciál változások értékelésére.

6. MÓDSZEREK

6.1. Testfelszínpotenciál térképezés mérőrendszere

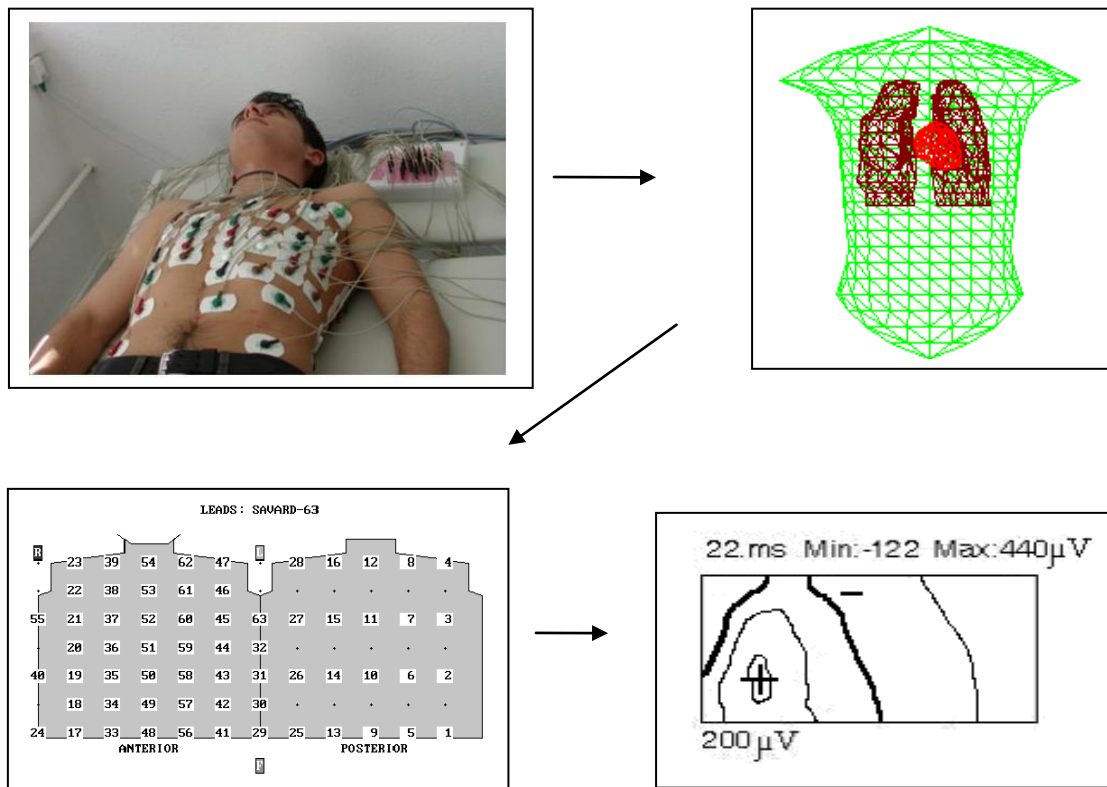
A mérésekhez ezüst/ezüst-klorid (Ag/AgCl) elektródát használtunk, annak kedvező stabilitási és polarizációs tulajdonságai miatt, így biztosítva a megfelelő jel-zaj viszonyt. A vizsgálatoknál az elektródák átmérője befolyásolja a prekordális jelek amplitúdóját, így ma jellemzően standardizált 8 mm átmérőjű elektródák használatosak [210], ezért mi is ezt használtuk.

A 63 mellkasi elektróda Savard szerint Montreáli-rendszerben egymástól ekvidisztálisan, a mellkason (5 oszlopban, 7 sorban, egymástól 6 cm távolságra, összesen 35 elektróda) a háton (5 oszlopban, 4 sorban, egymástól 12 cm távolságra, összesen 20 elektróda), a bal (5 sor), és a jobb (3 sor) középső hónaljvonalban, a négy végtagon lett elhelyezve – lényegesen nagyobb térbeli spektrumot lefedve a hagyományos EKG-nál.

Az analóg módon nyert jel digitális jellé történő átalakítása során a digitálissá konvertált jel maximális frekvenciakomponensénél legalább kétszer nagyobb mintavételi frekvencia került alkalmazásra. Ennek fizikai alapját az echocardiográfiában is felhasznált Shanon-Niquist tétel képezi. Mivel az EKG esetén a kapott jel általában 100 Hz, a kamrai utópotenciál - mint az egyik legnagyobb frekvenciájú maximum 250 Hz – ezért min. 500 Hz mintavételi frekvenciát alkalmaztunk. A programozható szűrő segítségével 0,05-200 Hz közti analóg elektromos jelek digitalizálást követően lettek rögzítve.

A testfelszín potenciál térképeket ProCardio 5.0 hardware, és ProCardio 5.3 software segítségével generáltuk, az alapvonal beállítást, zajszűrést, a vizsgáló által alkalmazott minőségi kontrollt követően. A jel-zajszint arány növelése jelátlagolás segítségével történt. Alapvonalként a TP szakasz szolgált. A további feldolgozás szempontjából túl zajos jeleket a szomszédos elvezetésekől érkező jelek lineáris interpolálásával generáltuk.

Az alkalmazott isopotenciál térképekhez a mintavétel 2 ms-ként történt. Az 1000 minta/sec sűrűséggel vett jelek erősítést követően 12 bit formátumra lettek átkonvertálva. Ezek a jelek egy torzón kerültek megjelenítésre, ami egy olyan kigurított hengernek felelt meg, melynek a vágási vonalát a jobb középső hónaljvonal jelentette (8. ábra).



8. ábra

Testfelszín potenciál (a konkrét példában isopotenciál térkép) keletkezése a mellkasra helyezett elvezetésekből.

A miokardium iszkémiás károsodásának jelei sokszor csak kis, alig detektálható elektromos potenciál veszteségben nyilvánulnak meg, melyek csak a

TPT térképek közül is szofisztikáltabb - pl. isopotenciál térkép – módszerekkel mutathatók ki.

A másik problémát a korábban (akár több lokalizációban) lezajlott infarktusok felismerése okozza (pl. kettős anterior és posterior infarktus esetén). Ekkor a több helyen jelentkező negatív potenciálok következtében (pl. isointegrál térképek elemzése során) lehetetlenné válhat a területek egymástól való szeparációja. Az isopotenciál térképek felhasználásával fenti probléma kiküszöbölhető, mert ekkor nem adódnak össze a potenciálértékek az isointegrál térképeknél megfigyelhető módon. A miokardiális infarktus helyének, méretének vizsgálatai során a szív ciklus depolarizációs (QRS) fázisát vizsgáltam. Ennek oka az volt, hogy ez a fázis elektromosan stabilabbnak mutatkozott (ezzel ellentétben a repolarizációs szakasz akár 1-2 óra alatt is változhat, az aktuális vizsgálat idejére már más helyzetet mutathat). (Ettől függetlenül elemeztük a repolarizációs szakaszt is, de - részben előzőekben említettek és részben a nagy interperszonális variabilitás miatt - kevés egyértelmű információt és rosszabb statisztikát kaptunk, emiatt érdemi konzekvenciákat nem tudtunk levonni.)

Mindezeket elemezve és vizsgálva arra a következtetésre jutottam, hogy az értekezésemben a kamrai aktivációt isopotenciál térképekkel vizsgálom, mely bár analizését tekintve időigényesebb és - a részlegesen kvalitatív jellege miatt - egyelőre nem automatizálható, de *összességében pontosabb megítélést eredményez.*

6.2. Beteg kiválasztás

6.2.1. Beteg kiválasztás - iszkémiás szívbetegség diagnosztizálása a depolarizáció (QRS intervallum) TPT isopotenciál térképeinek analízisével

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. Az anamnesztikus adatokat regiszterek, auto-, hetero-anamnézis alapján nyertük.

Típusosnak vettük a mellkasi panaszt, ha terhelés v. emocionális stressz váltotta ki, és nyugalomban, vagy nitroglicerinnel hatására megszűnt. Az angina diagnózisának felállítása továbbá magába foglalta a panaszok kardiális eredetének igazolását, tünetek extrakardiális eredetének kizárását. A folyamat során az anamnézis (*rizikó-stratifikáció*), laboratóriumi adatok, speciális kardiológiai vizsgálatok eredményei kerültek felhasználásra (EKG, echokardiográfia, ergometria, szcintigráfia, koronaro-angiográfia) [211]. Az értekezésben igazoltam tekintetben a panaszok iszkémiás eredetét, ha a típusos panaszokról beszámoló betegnél az elvégzett koronarográfia kórosnak bizonyult.

Beválasztási feltétel volt a *mellkasi panasz fennállása* a kórházba történő felvételkor, ill. a koszorúsér betegség fennállásának magas valószínűsége, amelyek egyben indikációt is képeztek a koronaro-angiográfiára, mely az adott kórházi tartózkodás során meg is történt.

A TPT felvételek még a koronaro-angiográfia előtt megtörténtek. A vizsgálat ideje alatt már a betegnek nem volt mellkasi panasz, EKG eltérése (> 1 mm ST eltolódás, magas pozitív vagy mély negatív T hullám – T hullám nem haladta meg a QRS kilengés felét), Troponin szint emelkedése.

A következő alcsoportokat alakítottuk ki annak megfelelően, hogy

- a) a betegnél *először jelentkezett angina* (23 fő), a korábbiakat illetően ACS-ről dokumentáció nem állt rendelkezésre.
- b) a betegnél korábban *már jelentkezett angina* (79 fő), de nem rendelkezik dokumentációval korábbi akut iszkémiás EKG eltéréseket illetően,
- c) a betegnél már jelentkezett akut iszkémiás EKG eltéréssel járó *instabil angina (IA)* (57 fő) [212],
- d) a betegnél *NSTEMI* szerepel az anamnesisben (69 fő), de jelen felvételekor akut iszkémiás eltérés nem állt fent (69 fő) [212].

Bázis terápia volt az Aspirin (100-200 mg /die), anti-anginás terápia a kezelőorvos javaslatának megfelelően.

Kizárási kritérium volt a pitvarfibrilláció, pathológiás Q hullám jelenléte, intraventricularis vezetési zavar, bal kamra hypertrophia EKG jelei.

59 egészséges egyén (32 ffi, életkor: 23-72, átlagéletkor: $53,3 \pm 12,2$ év) szolgált kontrollként. Az ő leleteik nem mutattak eltérést (EKG, echocardiographia, mellkas röntgen, labor eredmények) sem aktuálisan, sem a 12 hónapos utánkövetés során. A Kutatási Etikai Bizottság jóváhagyta a tudományos protokollt, a résztvevők a részletes tájékoztatást követően a vizsgálsorozat végrehajtásához írásos beleegyezésüket adták.

6.3. TPT térképek elemzésének módszertana

6.3.1. A depolarizáció jellemzése (QRS intervallum) a TPT isopotenciál térképek segítségével

6.3.1.1. A depolarizáció jellemzése (QRS intervallum) a TPT isopotenciál térképek kvalitatív analizise segítségével

A módszer lényege, hogy a normál populáció mérési adataitól eltérő karakterisztikus sajátságokat detektálnak a TPT QRS szakasza első 40-50 ms-nak pillanattérképein. A QRS ezen időtartományában meghatározott intervallumokban - kezdeti (0-14 ms), korai (10-22 ms), normál (20-26 ms), késői (24-40 ms), - a Selvester definiálta régiókban (7. ábra) potenciálcsökkenést, ill. kiesést detektálva definiáljuk az iszkémiás régiót. A különböző szívrégiók némelyike (pl. antero-és inferoszeptális régió) a térkép azonos területeire is vetülhetnek, azonban ilyenkor az elkülönítésben segítségünkre van a szív aktivációs sorrendjének ismerete [32]. Normál esetben az isopotenciál térkép minimum értéke a háti régióban látható a QRS kezdetét követő 23-30 ms-ig és nagyobb a mínusz 0,22 mV értéknél.

A kiértékelés során az első minimum mellkason történő megjelenését vizsgáltuk: abból a szempontból, hogy QRS kezdetét követően mennyi idővel (1. kezdeti, korai, stb), mekkora értékkel, hol lokalizálva jelentkezett. Ezen jelek, mint bázis kritériumok szolgáltak a kilenc különböző Selvester szívrégió elkülönítésében (felső-középszeptális, antero-paraszeptális, anteroszeptális-középső, anteroszeptális-csúcsi, inferoszeptális-középső, inferior-csúcsi, anterosuperior-középső/bazális, infero-bazális, poszterolateralis-középső/bazális - 7. ábra).

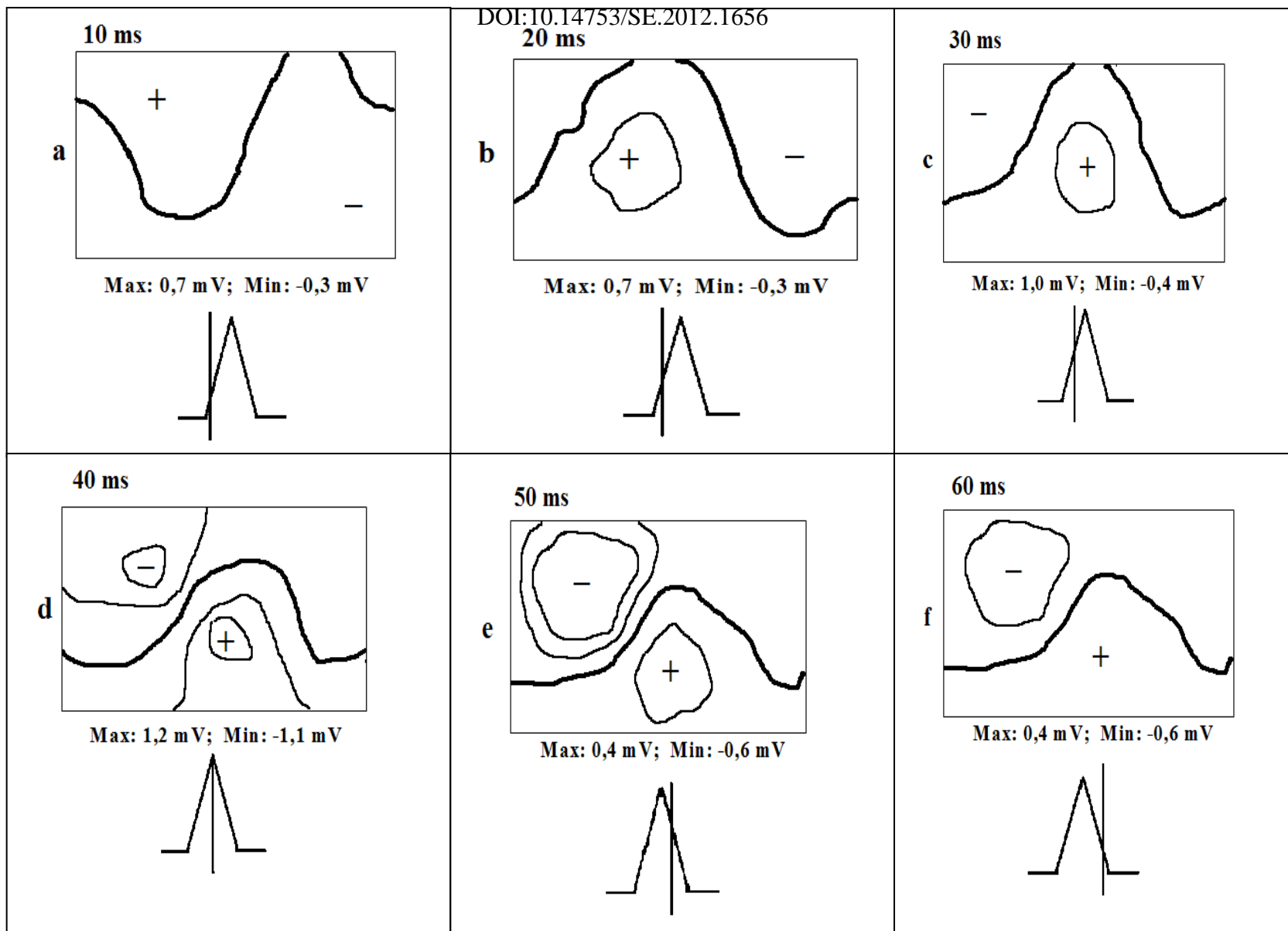
A normál isopotenciál térképsorozatot mutatja a **9. ábra**. Az isopotenciál térképsorozat első térképén az első pozitív maximum az elülső mellkas felső részén jelentkezik, a negatív minimum a háton helyezkedik el (9. ábra, 4/a). A továbbiakban a negatív és a pozitív potenciál is emelkedik, helyzete is változik. A következő ábrán (9. ábra, 4/b) V1 helyének megfelelően benyomódik a negativitás

a pozitívítás területére – ez az úgy nevezett jobb kamrai áttörés („right ventricular breakthrough” – endocardium – epicardium irányú aktiváció). Utóbbi mutatja a jobb kamra szabad fala depolarizációjának befejeződését. Ezt követően, de még a legnagyobb maximum megjelenése előtt a legkisebb negatív érték – minimum – átkerül a mellkas elülső felszínének jobb oldalára (20-30 ms) (9. ábra, 4/c).

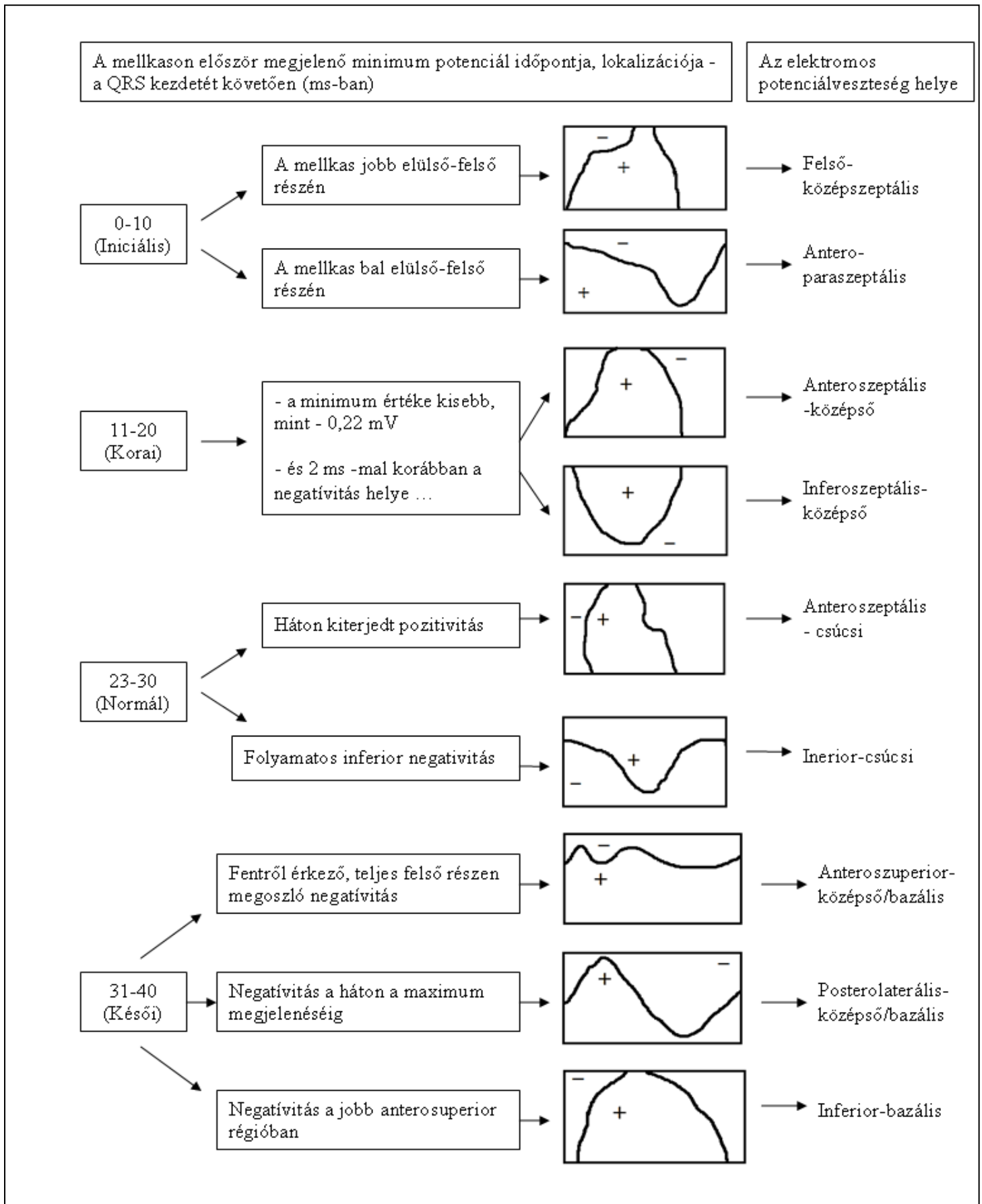
Később mind a maximum, mind a minimum a térkép jobb oldala (bal hónalj vonal felé) felé vándorol, eléri a legnagyobb abszolút értéküket (30-40 ms). Ilyenkor maximum körülbelül a V5 (jelezve a bal kamrai dominanciát), a minimum a V2-nek (jelezve a jobb kamrai aktiváció egy részének lezajlását) megfelelő helyen található (9. ábra, 4/d). Ezután a maximum és minimum abszolút értékek elkezdnek csökkenni, a maximum a háti oldalra kerül (9. ábra, 4/e).

A TPT iszkémiás szívbetegségben használt kvalitatív kiértékelésének diagnosztikus algoritmusát mutatja a **10. ábra**. Az isopotenciál térkép normálistól való eltérései jelzik a kis elektromos potenciál kieséseket. Normál esetben az isopotenciál térkép minimuma a háton látható a QRS kezdetét követő 23-30 ms-ig nagyobb, mint -0.22 mV negatív értékkel (abszolút értéke kisebb, mint 0,22 mV). A térképen kiértékelt fő vizsgálati szempont a mellkas mellső felén először megjelenő minimum időpontja, helye, értéke - a QRS kezdetét követően.

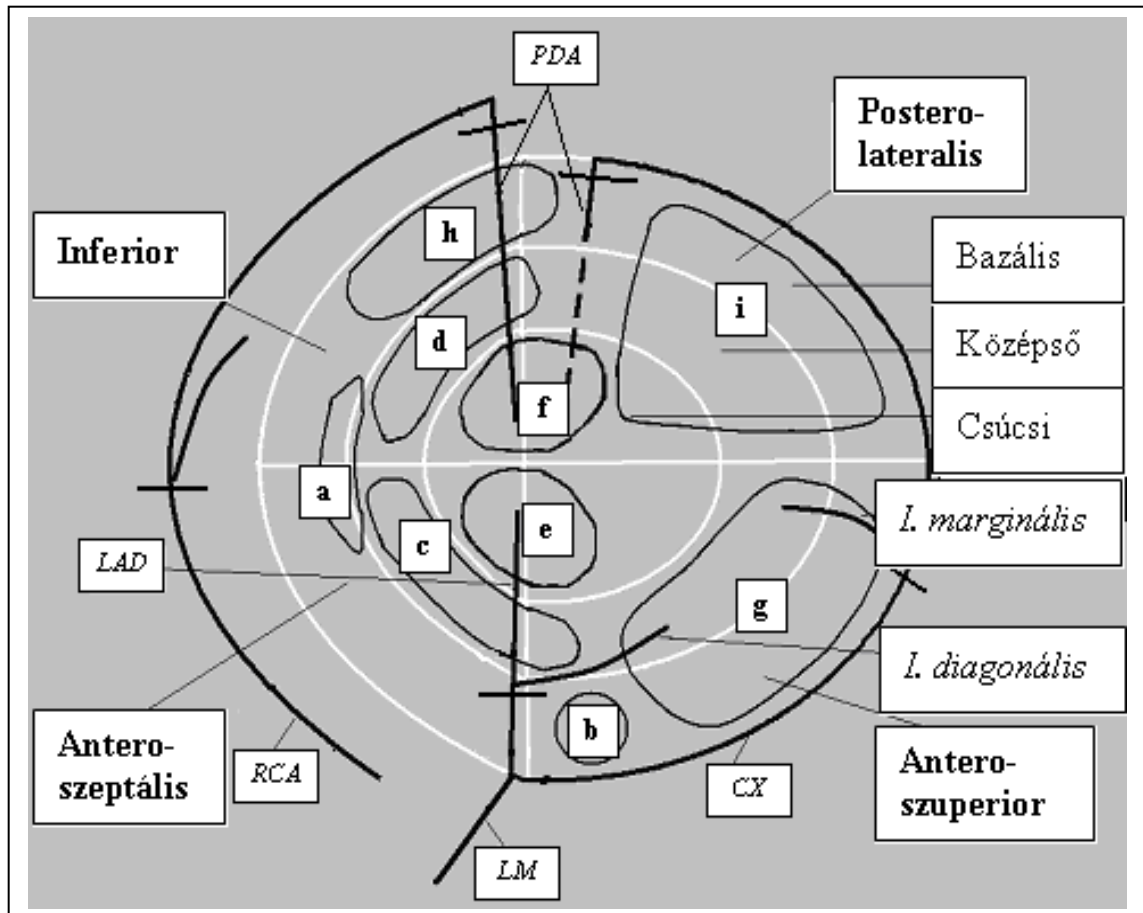
A szívrégiókat, az azokat ellátó ereket a **11. ábra** mutatja. A **12. ábra** mutatja az isopotenciál térképezéssel az - Selevester beosztáson alapuló - általunk detektálható szívrégiók elhelyezkedését három dimenzióban.



9. ábra. Normál egyénben mutató isopotenciál térkép szekvencia ábrázolása. A maximum és a minimum potenciálok helyét a „+” és „-” jelek mutatják, a térképek alatt ezek értékei található mV-ban. A vezetögöbékben a kurzor a felvétel időpontjait mutatja. Két isopotenciál vonal közti érték 0,5 mV.



10. ábra. A testfelszínpotenciál térkép kvalitatív kiértékelésének rövid összefoglalója.

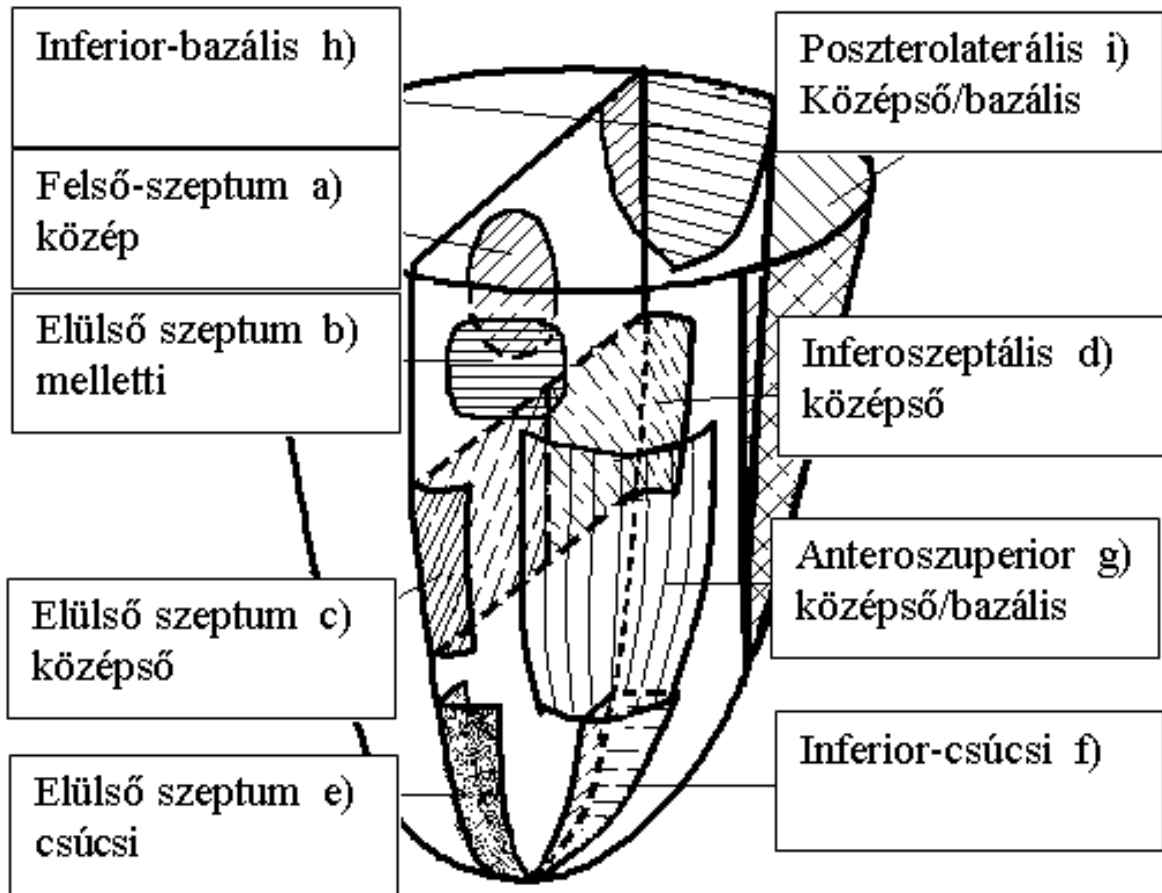


11. ábra

A bal kamrai 'polar map' (360°-os térkép) képe mutatja azon régiókat (a-i), ahol az elektromos potenciálvesztés diagnosztizálható a testfelszín isopotenciál térképeken. Az ábrán szintén jelölve vannak az adott régiót ellátó koszorúerek, azok proximális, disztális szakaszának határai.

a) upper-midseptal – felső-szeptum közepe, b) antero-paraseptal – elülső szeptum mellett, c) anteroseptal-middle – elülső szeptum közepe, d) inferoseptal-middle – hátsó szeptum közepe, e) anteroseptal-apical – elülső szeptum csúcsi része, f) infero-apical – hátsó szeptum csúcsi része, g) anterosuperior-middle/basal – elülső-felső fal középső/bazális része, h) infero-basal – hátsó-bazális rész, i) posterolateral-middle/basal – hátsó-bal szélső régió

LAD: Left Anterior Descending – elülső fali leszálló, LM: Left Main - Főtörzs, Cx: Circumflex - körbefutó, RCA: Right Coronary Artery – jobb koszorúér, PDA: Posterior Descending Artery – hátsó fali leszálló artéria.

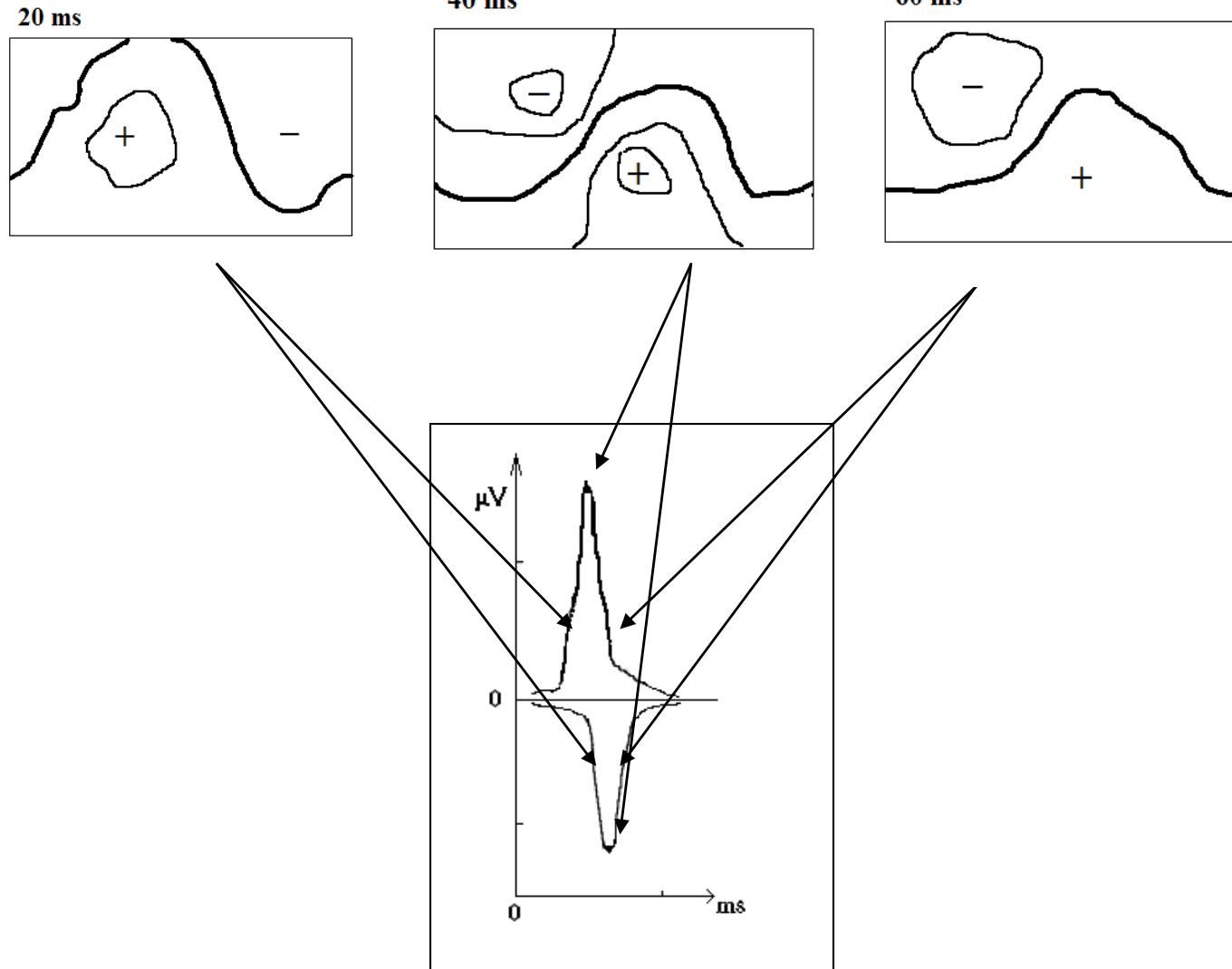
**12. ábra**

Az isopotenciál térképek kvalitatív, kvantitatív elemzésével detektálható szívrégiók háromdimenziós képe.

6.3.1.2. *A depolarizáció jellemzése a TPT isopotenciál térképek kvantitatív analízise segítségével*

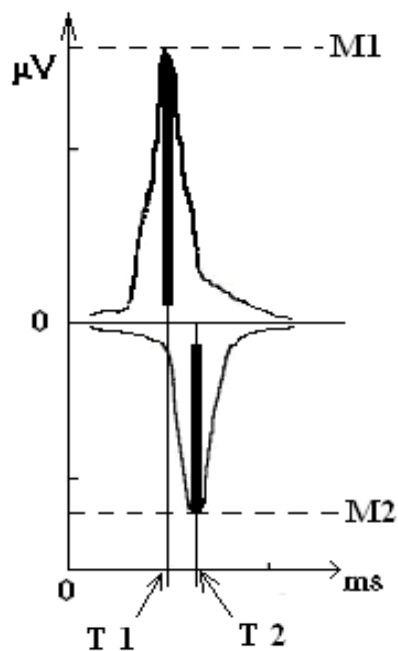
A számítógépes adatfeldolgozás megkönnyítése céljából Medvegy és mtsai /2004/ olyan paramétereket kerestek vizsgálataik során, amelyek támogatják az előzőleg ismertetett kvalitatív analízist, kvantitatív jellegük miatt segítséget nyújthatnak a lezajlott QMI, NQMI diagnózis felállításának támogatásában, komputerezálásában [208]. Definiálták, bevezették a *Time-shift*, és a *Max/Min* hányados fogalmát. Ezek a numerikus paraméterek alapvetően a NQMI-k két - anterior és infero-posterior - lokalizációját azonosítják.

A szív ciklus alatt az isopotenciál térképen detektálható legnagyobb pozitív és negatív potenciálértékek (lokalizáltság nélkül) egy diagramon történő ábrázolásával egy görbét kapunk, amely mind pozitív, mind negatív irányú kitérésével mutatja az adott időpillanatban jellemző negatív, ill. pozitív potenciál értékeket (**13. ábra**).

**13. ábra**

Az ábra a szívciklus során detektálható potenciálértékeket mutatja egy diagrammon. Felül az adott időpillanatban ábrázolódó isopotenciál térképek, alul azok pozitív és negatív potenciálértékei egy diagrammon – a nyilak mutatják a megfeleltethetőséget.

A *Time-shift* egy adott szívciklus alatt – QRS kezdetétől - mért maximális pozitív, minimális negatív potenciál időbeni bekövetkezése közti különbség. A Time-shift-et a főleg középidős (apikális) , és késői (basális) elektromos aktivitás jelenléte, ill. hiánya határozza meg, mint a korai (szeptális). Normális körülmények között a maximum csúcsa kicsit korábban következik be, mint a minimumé (**14. ábra**).



14. ábra

A TPT kvalitatív analízisét kiegészítő, segítő kvantitatív paraméterek:

- a) 'Max/Min' a legnagyobb Maximum, legkisebb Minimum közti arányszám.

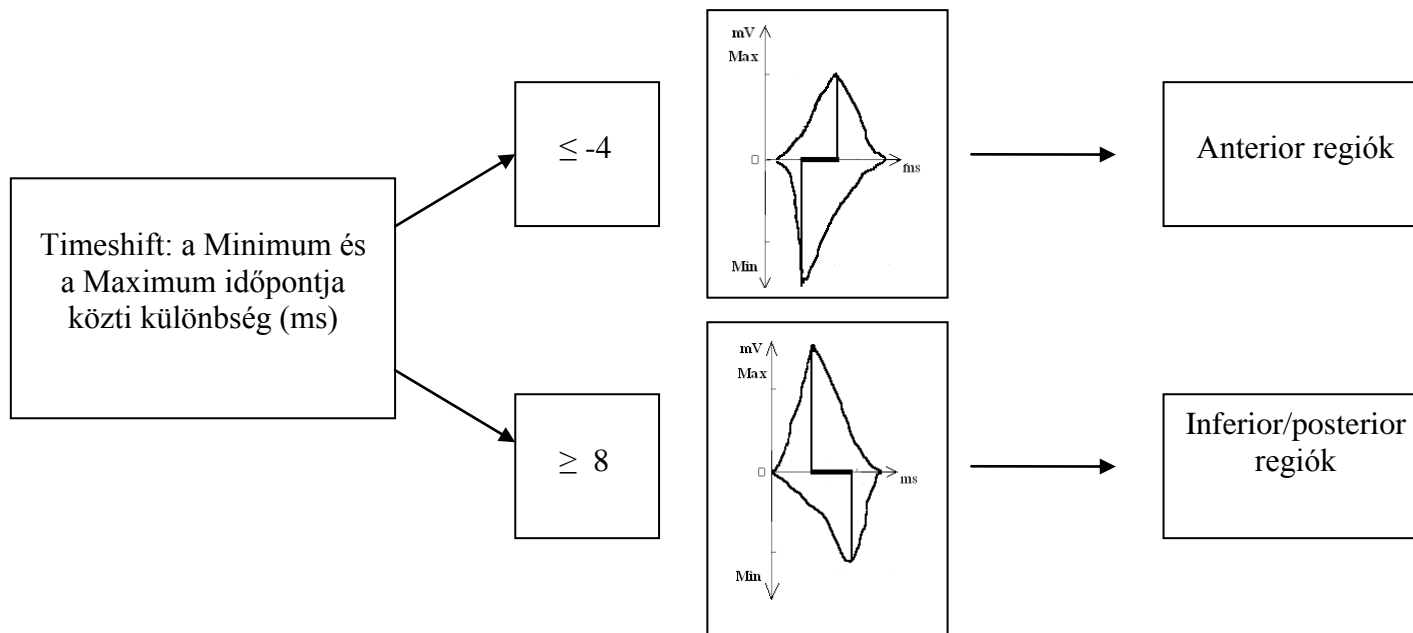
$$\text{Max/Min} = M1 / |M2|. \text{ Normálértéke: } 0,6 < (\text{Max} / \text{Min}) < 1,25.$$

- b) Time-shift (T_s) az előző szélsőértékek időpillanatának ms-ban kifejezett

$$\text{különbsége. } T_s = T2 - T1. \text{ Normálértéke: } -4 < T_s < 8 \text{ ms.}$$

Az anterior (antero-apikális, antero-apikális és antero-laterális) NQMI infarktuson átesett betegek esetén a görbe maximum értéke normális értéknél alacsonyabb volt, és annál később jelentkezett (-4 ms vagy annál kisebb értékkel).

Az inferior lokalizációnál a görbe értéke a normális értéknél nagyobb volt, a Time-shift értéke 8 ms vagy annál nagyobbak adódott. A terminális aktiváció csökkenésével (laterális, postero-bazális potenciál kiesés /= iszkémia/ esetén) a legnagyobb maximum érték korábban jelentkezik, következésképp enyhe pozitív Time-shift-et eredményezett. Hasonló megfigyeléseket tett Stovicek is infero-posterior NQMI lokalizálása esetén (**15. ábra**) [213].

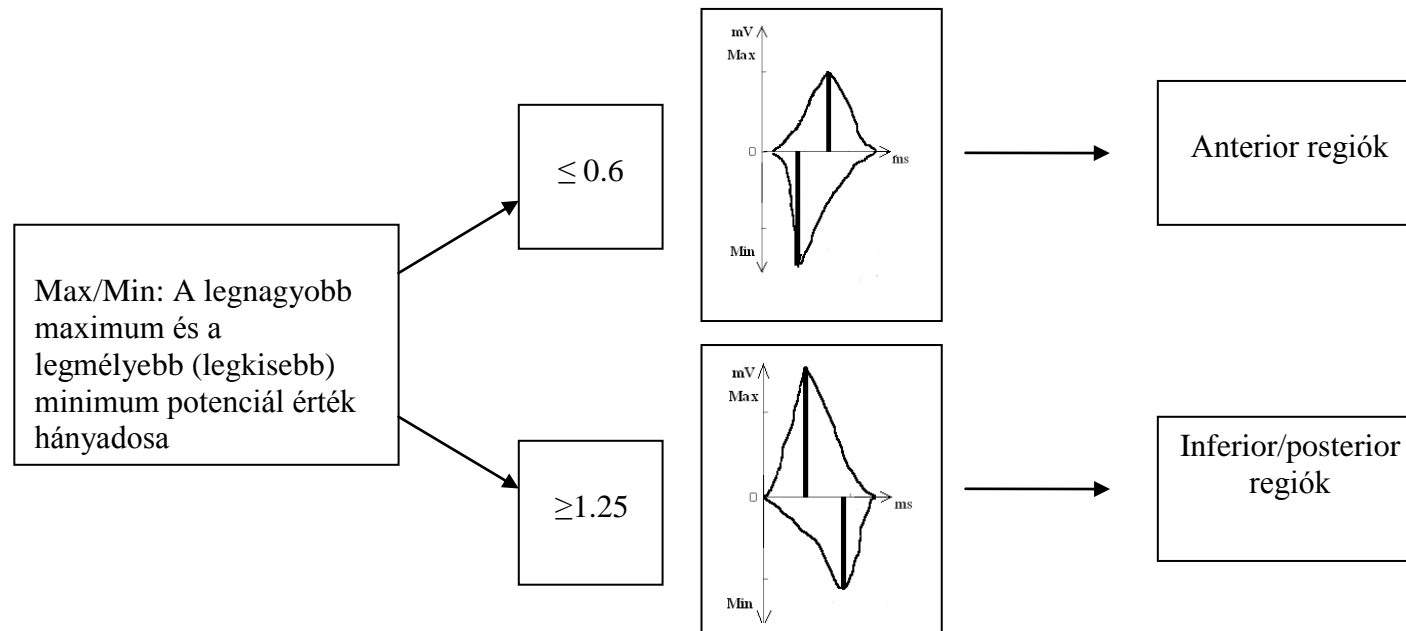
**15. ábra**

A depolarizáció alatt kapott Timeshift kvantitatív paraméter kiértékelése, iszkémiás

régió lokalizálásának algoritmus. Normálértéke: (-4,0) – 8,0 ms.

A kettős – kontralaterális - lokalizációjú infarktusok esetén (pl. anteroseptális és inferior lokalizáció) a Time-shift nem mutatott szignifikáns eltérést.

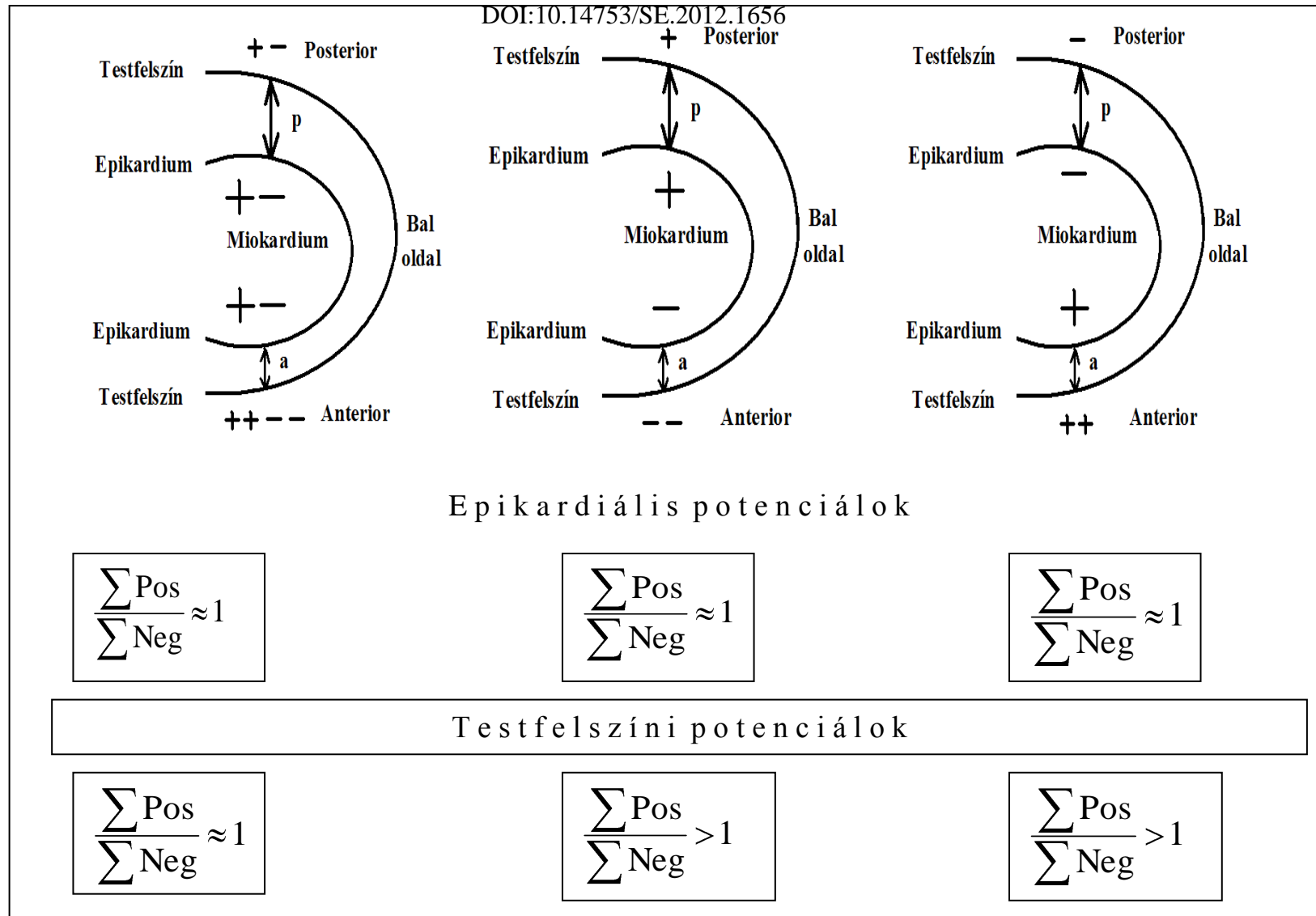
A *Max/Min* arány megmutatja az adott szív ciklusban a testfelszínen mérhető maximális (Max) és minimális (Min) potenciál értékének hányadosát a depolarizáció alatt. Normál esetben – modellkísérletekkel, korábbi publikációk alapján igazoltan - a pozitív, negatív potenciálok kiegyenlítettek a szív közvetlen anterior és posterobazális felszínén, hányadosuk lényegében mindig egy körüli érték (az epikardiumon belül keletkező dipoláris vektor pozitív és negatív értéke megegyezik) [208]. A testfelszín potenciál térkép mérhető teljes pozitívítás és negatívítás aránya is ezért közel egy. Normál esetben a potenciálok az epikardium egy kis területén belül vett régióban is kiegyenlítik egymást. Így a szív epikardiális felszínén mérhető kiegyenlített potenciálértékek mellett a mellkason belüli excentrikus helyzete ellenére a testfelszínen is közel egyenlő potenciálok mérhetők. Megállapítható volt, hogy ingerület vezetési zavar hiányában a csúcs negatív és csúcs pozitív potenciál értékek aránya reprezentálja a miokardium teljes pozitív és negatív areájának az arányát, - mely normál esetben egynek vehető (**16. ábra**).



16. ábra. A depolarizáció alatt kapott testfelszínen mért Max/Min kvantitatív paraméter kiértékelése, iszkémiás régió lokalizálásában. (Normál értéke: 0.6 – 1.25).

A testfelszínen mérhető potenciálok fordítottan arányosak az epikardiális potenciálok mellkastól mért távolságával. Itt említhető meg, hogy a szív elektromos terének modellezésére számos megközelítést alkalmaztak. Ezen módszerek alapját olyan fizikai törvényszerűségek képezték, mint például Coulomb törvénye (mágneses modellezés), Maxwell és Gauss törvényei (elektromos modellezés), Goldman-Hodgkin kábelegyenlet (ionáramlásos modellezés), mechanika törvényei, ill. ezek kombinációi.

A szív mellkasbeli excentrikus elhelyezkedésének következményeként kimutatható, hogy egy anterior infarktus esetén a TPT-sel mérhető teljes negativitás, és a görbe legmélyebb minimum abszolút értéke nagyobb lesz, mint a mérhető legnagyobb pozitív maximum értéke. Ugyanilyen mechanizmussal egy poszterobazális infarktus esetén (amikor az anterior fal inverz pozitivitása dominál) pont ellenkező hatás mérhető, így a teljes pozitívitás és a görbe maximum értéke nagyobb, mint annak legnagyobb negatív potenciál értékének abszolút értéke. Ez nagyobb Max/Min arányban mutatkozik meg (**17. ábra**).

**17. ábra**

Az ábra mutatja, ahogy a testfelszínen mérhető potenciálok fordítottan arányosak epikardiális potenciálok mellkastól való távolságával.

Sorrendben: a bal oldalon a normál eset, középen az anterior infarktusból megmutatkozó egyenlőnél kisebb, jobb oldalon a hátsó fali infarktusból látható egyenlőnél nagyobb testfelszíni potenciálok aránya látható.

Ezáltal lehetővé vált non-invazív módon a QMI, NQMI esetén a kardiológiai inverz probléma korábbi kvalitatív megoldásának kiegészítése további két könnyen mérhető kvantitatív paraméterrel.

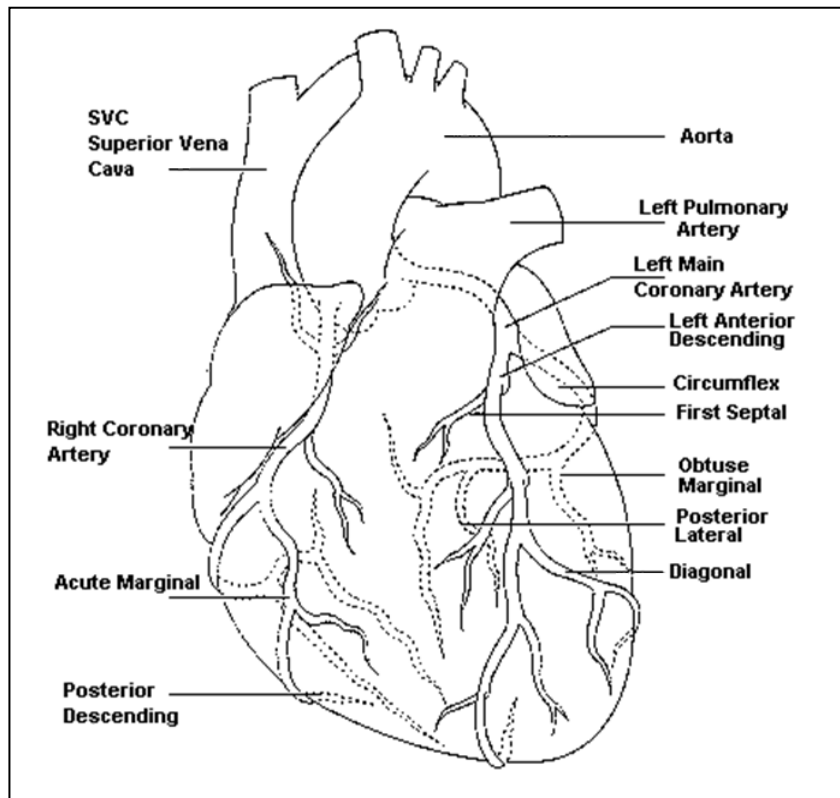
A vizsgálataink során a térképeket kiértékelő kutatók nem voltak birtokában a koronaro-angiográfia leletek eredményének.

6.4. Koszorúérfestés (koronaro-angiográfia)

Minden vizsgált betegnél koronaro-angiográfiát végeztünk (**18. ábra**). Az értékelés során a szignifikáns stenosiszt 75%, vagy annál nagyobb érszűkület esetén mondtuk ki. A főtörzs (Left Main – LM) esetén a szűkületet 50%, vagy annál nagyobb lumen szűkületnél definiáltuk. *Lézió*nak neveztük – az angolszász irodalmat alapul véve – ahol szignifikáns érszűkület, vagy annál súlyosabb károsodás (okklúzió) állt fent.

A hátsó falat ellátó ér (Posterior Descending Artery -PDA) léziója meghatározásunk szerint akkor állt fent, ha vagy magán a PDA-n volt lézió, vagy PDA eredésétől proximálisan olyan esetben, amikor a hátsó fal terület nem rendelkezett (más) kollaterális keringéssel.

Előző kritérium lehetővé tette számunkra a PDA léziók detektálását a TPT-től függetlenül az esetleges jobb koszorúér (RCA - 87%-a vizsgált betegeknek) vagy a circumflexa arteria (CX - 12%-a vizsgált betegeknek) dominanciájától.



18. ábra A szív főbb ereinek sematikus rajza

A koszorúér léziók lehetséges nagy száma miatt, azok redukciója, ill. a többváltozós logisztikus regresszió erősségének növelése céljából 6 alcsoportot képeztünk az adott klinikai-anatómiai jellemzők alapján: 1) LM, 2) elülső leszálló (Left Anterior Descending – LAD) proximális (prox.) része, 3) LAD distális (dist.), 4) LAD első diagonális ága és / vagy CX első marginális ága, 5) CX, 6) RCA és / vagy PDA.

A koronarangiográfiát végző vizsgálok nem voltak a TPT eredmények birtokában.

6.5. Statisztikai módszerek

Statisztikai vizsgálatok során – az előzőekben leírtaknak megfelelően – a testfelszíni potenciálok és az epikardiális potenciálok, a háttérben álló koszorúérleziók, ill. azok lokalizációja közti kapcsolatot elemeztük statisztikai módszerekkel (- inverz megoldás).

A tesztek diagnosztikai hatékonyságának méréséhez hagyományosan a diagnosztikai szenzitivitást, specificitást használtuk (2. Táblázat.). A diagnosztikai hatékonyság megítéléséhez a beteg (valós pozitív + álnegatív : TP+FN) és egészséges (valós negatív + álpozitív : TN+FP) csoportban kerültek vizsgálatra az alanyok. A teszt (TPT) eredményeiből megállapíthatók a pozitív vagy negatív lehetséges esetek, melyeket a **2. Táblázat** mutat. Az előzőekből származtatott, további alkalmazott statisztikai paramétereket a **3. Táblázat** mutatja.

2. Táblázat.

Statisztikai alapfogalmak

Statisztikai teszt által minősítetten	A valóságban a betegség fennáll	A valóságban a betegség nem áll fent
Pozitív	True positive - Valódi pozitív	Fals positive - Álpozitív
Negatív	Fals negative - Álnegatív	True negative - Valódi negatív

3. Táblázat

A vizsgálatban használt – előzőekből származtatott (2. Táblázat) - statisztikai jellemzők, diagnosztikai teljesítmény mérőszámai, definíciói.

Sensitivity (Se) (%) – Szenzitivitás	$TP / (TP + FN)$
Specificity (Sp) (%) - Fajlagosság	$TN / (TN + FP)$
Positive Predictive Rate (PPR) (%) - Pozitív prediktív arány	$TP / (TP + FP)$
Negative Predictive Value (NPV) (%) – Negatív prediktív arány	$TN / (TN + FN)$
Positive likelihood ratio - Pozitív valószínűségi hányados	$Se / (1 - Sp)$
Negative likelihood ratio - Negatív valószínűségi hányados	$(1 - Se) / Sp$
Diagnostic value - Diagnosztikai teljesítmény	$(Se+Sp) / 2$
Prevalencia (p) (Az adott populációban a betegek százalékos előfordulása)	$(TP+FN) / a \text{ populáció}$ összes valós betege

6.5.1. Statisztika módszerek – a többváltozós logisztikus regresszió –, a depolarizáció (QRS intervallum) jellemzése a TPT isopotenciál térképek analízisével

A kutatómunka során több, egymástól független ismérv eredményváltozóra gyakorolt hatását vizsgáltuk (korábbiakban felsorolt érzézők vs. TPT). Ennek megfelelően többváltozós *logisztikus regresszió-analízist* alkalmaztunk. A módszer jellemzője, hogy alacsonyabb döntési szintet választva a hamis negatív eredmények száma csökken, de nő a hamis pozitívak száma (nagyobb szenzitivitás). Növelve a döntési szint értékét növekszik a hamis negatív esetek száma, és csökken a hamis pozitívaké (nagyobb a diagnosztikai specificitás).

A TPT koszorúér-léziókat illető prediktív értékek meghatározása igen nehéz a koszorúér státusz komplex volta (többérbetegség), és a TPT-n jelentkező multiplex eltérések miatt.

A tanulmány 287 esetét (228 anginás, 59 egészséges) önkényesen megállapított időponthoz képest 2 csoportba osztottuk: tanuló és validáló mintákba. Ezzel a módszerrel biztosítottuk a mindentől független mintavételezést. A tanuló csoport a 1997.06.01 – 2003.09.30. közt mért esetekből állt (215 eset: 171 beteg, 44 egészséges kontroll). A regressziós modellt a tanuló mintán definiáltuk, minden egyes érzézőra (csoportra) külön lefuttatva. A validáló csoport a 2003.10.01. után mért egyénekből állt (72 eset: 57 beteg, 15 egészséges). A koszorúér léziók lokalizációjának szenzitivitását, specificitását a validáló csoporton kalkuláltuk.

A kvalitatív, kvantitatív paraméterek elemzésére a STATISTICA 5.0 software többváltozós logisztikus regressziós funkcióját alkalmaztuk [214, 215].

A vizsgálatok során kapott függő és független változók száma – adott minta-elemszám (független változó – 287 eset) és koronária szűkület típus (függő változó – 22 lehetséges lokalizáció) – miatt a dimenziószám (függő változók számának/csoportjának) csökkentésére volt szükség. Ezzel igyekeztük elérni azt az optimális esetet, amikor az esetszám a független változók minimum tíz, de inkább – hússzorosa [216]. A dimenziószám csökkentését klaszter analízissel valósítottuk meg – csoportokat képeztünk a koronária szűkületekből. Ugyanakkor szem előtt

kellett tartani, hogy az egyre nagyobb mértékű csoport összevonásnak köszönhetően a levonható következtetések is csak korlátozottan lesznek felhasználhatóak.

Az aktivációs szekvencia lokális tulajdonságait befolyásoló koszorúér-szűkületek következtében fellépő potenciál kiesések meglétét, vagy hiányát, ill. a szűkület /okklúzió fennállásának tényét (és annak mértékét nem) binomiális (bináris) értékekké transzformáltuk (igen / nem). Az adatok típusa miatt non-lineáris statisztikai módszert alkalmaztunk a TPT diagnosztikus értékének megítélésére a szignifikáns koszorúér-betegség fennállásában.

A kimutatott potenciál kiesések lokalizációi (9 szegmensben) és a koronária szűkületekből klaszter analízissel meghatározott csoportok között non-paraméteres, többváltozós logisztikus regresszióval kerestük a kapcsolatot inverz irányban (potenciál kiesés → koronária szűkület). Ilyen módon jelen módszer megfeleltetést jelent a TPT diagnosztikája (potenciál kiesés) és a koronaro-angiográfiás lelet (koszorúér érintettség) között – utóbbi felé. Tehát a metodika alkalmas arra, hogy a test felszín elektromos eltéréseiből jelezze a koronaro-angiográfiás szűkületeket.

A kapott eredményt a logisztikus regresszió együtthatóinak elemzésével (odds ratio) és a módszer diagnosztikai teljesítményével jellemeztük.

A koszorúér léziók nagyszámú előfordulása miatt értékeltük a diagnosztikai teljesítményt (szenzitivitást, specificitást – **2. Táblázat** -, pozitív és negatív prediktív értéket - **3. Táblázat**).

Fentiekén túl a többváltozós logisztikus regressziós modell által kapott eredményeket a következőkkel írtuk le: logisztikus regresszió együtthatóinak elemzésével és a (különböző léziók kombinációinak) kimeneti valószínűségével (valószínűségi hányados – LR - likelihood ratio, (odds ratio - OR),) [216].

A logisztikus regresszió alapképlete:

$$\ln \frac{p(y)}{1-p(y)} = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_n x_n$$

, amiből

$$p(y) = \frac{1}{1 + e^{-a - b_1 x_1 - b_2 x_2 - \dots - b_n x_n}}$$

, ahol:

- $p(y)$: az y esemény bekövetkezési valószínűsége
- x_i : i változó (inverz irányban azt mutatja, hogy van-e potenciál-kiesés a 9 régió valamelyikén, értéke: igen=1, nem=0)
- b_i : együtthatója az x_i változónak. A logisztikus regressziós modell által meghatározott értékeket STATISTICA 5.0 programmal számoltuk.
- n : az együtthatók (sor)száma
- a : konstans

Az általános részben felsorolt paramétereken túl (specifititás, szenzitivitás stb.) a teszt eredményeinek szemléltetésére *Receiver Operating Curve (ROC)* görbét alkalmaztunk. A módszer széles körben alkalmazott eljárás többféle betegség fennállásának megállapításában és a diagnosztikai tesztek hatékonyságának megítélésében. A ROC görbe a diagnosztikai teljesítményt ábrázolja. A teszt hatékonyságának jelzőszámát a görbe alatti terület adja, ezek alapján jól alkalmazható a klinikai döntéshozatalban. Ennél az eljárásnál nem kell megadni egy adott döntési szintet, hiszen a ROC ábra magába foglalja a döntési szintek teljes spektrumát. Esetünkben több prevalencia esetén kiszámítottuk (modelleztük, szimuláltuk) mennyi lenne a szenzitivitás és specifititás és ezt grafikusán – egymás függvényében ábrázoljuk. A ROC görbe 'x' tengelyén az '(1- specifititás)' az 'y' tengelyén a 'diagnosztikai szenzitivitás' értéke jelenik meg. A vizsgálat – jelen esetben TPT – diagnosztikai hatékonysága akkor a legnagyobb, ha mind a specifitás, mind a szenzitivitás értéke is maximális, így a görbe alatti terület a minél nagyobbak adódik.

Vizsgáltuk továbbá a *valószínűségi hányadost* (*likelihood ratio- LR*), melyet a prevalencia független eredmények céljából vezettük be. Ezzel az volt a célunk, hogy kiküszöböljük azt a tényt, hogy a vizsgált betegcsoportunkban nagy volt az ISZB prevalenciája, relatív kevés az egészséges egyének száma – így eredményeink bármilyen prevalenciájú, összetételű betegcsoportra alkalmazhatóak.

A pozitív likelihood ratio az a valószínűségi érték, hogy egy diagnosztikai teszt (jelen esetben a TPT) pozitív lesz egy betegcsoportban, osztva annak valószínűségével, hogy a pozitív lesz az adott betegségben *nem* szenvedő egyénekben ($Se / (1-Sp)$). A negatív likelihood ratio előzőkhez hasonló csak az egészséges populációra kivetítve ($(1-Se)/Sp$).

Az esélyhányados (Odds-ratio – OR - a pozitív és a negatív valószínűségi hányados aránya) egy dimenzió nélküli arányszám, mely azt fejezi ki, hogy egy adott tényezőnek jelenléte (jelen esetben a koszorúér lézió fennállása) esetén hányszorosára változik az esélyérték (esetünkben a TPT-n látható eltérés).

Az OR alkalmas a két bináris (igen/nem típusú) változó közti kapcsolat számszerűsítésére, és megmutatja, hogy a betegségnek (TPT eltérés detektálásának) hányszor nagyobb az esélye az adott kockázati tényező mellett, mint a kockázati tényező nélkül.

Másodszor igen jól alkalmazható eset-kontroll vizsgálatok esetén, oksági kapcsolatok erejének mérésére. Minél erősebb az oksági kapcsolat, annál nagyobb az esélyhányados értéke is. Ha a két vizsgált dolog közt nincs kapcsolat, akkor alacsony.

Nem utolsó sorban megvizsgálhatjuk a többi változó hatását az előbb említett kapcsolatra, logisztikus regresszióval.

7. EREDMÉNYEK

7.1. Eredmények –Iszkémiás szívbetegekben a depolarizáció jellemzése (QRS intervallum) TPT isopotenciál térképek segítségével

7.1.1. *Iszkémiás szívbetegség (potenciál kiesések) detektálása TPT isopotenciál térképek kvalitatív és kvantitatív paramétereinek segítségével*

Először külön vizsgáltuk a TPT kvalitatív, majd kvantitatív paramétereinek eltérései alapján detektált potenciál-kieséseket.

A *kvalitatív* paraméterekben mutatkozó eltéréseket (ami alapvetően meghatározza az elektromos potenciál kiesés helyét, ill. utal a korábban lezajlott NQMI-re) [204, 208, 209] leggyakrabban a korábban NSTEMI-n (88%), instabil anginán átesett betegekben (49%) tapasztaltam. Ritkábban mutatkozott 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 és Timeshift) [208], szintén gyakran tapasztaltam eltérést a NSTEMI (91%) és IA (84%) csoportokban. Az előfordulás gyakorisága alacsonyabb volt a korábban már anginával (80%), ill. első mellkasi panasszal jelentkezők (61%) közt. Az egészséges egyének közt 12%-ban tapasztaltam az eltérést.

7.1.2. Iszkémiás szívbetegekben a koronária léziók fennállásának detektálása kombinált TPT isopotenciál paraméterek alapján

A logikai rendet követve az előzőekben leírtak következő lépéseként a TPT kvalitatív és kvantitatív paramétereiben tapasztalt eltéréseket összevonva vizsgáltuk az eljárás érzékenységét a potenciál kiesések detektálásában. A kapott eredményeket összevettem a koronaro-angiográfia leleteivel.

A 4. Táblázat mutatja a kombinált TPT paraméterek alapján adódó elektromos potenciál kieséseket, a háttérben igazolódott koszorúér betegséget, és a kettő közti kapcsolatot.

A 228 anginás mellkasi panaszok után, aktuális iszkémiás EKG eltérés nélkül jelentkező beteget vizsgálva 215 esetben igazolódott szignifikáns koszorúér lézió, melyből a TPT 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 (specifititás 77%) mutatta a non-invazív TPT. (Az álpozitív esetek száma 3, míg a fals negatív eseteké 22 volt).

A valószínűségi arányt mutató teszt erősnek mutatkozott a korábban iszkémiás eseményen átesett betegeknél, nem mutatott koszorúér lézióra utaló eltérést új anginával jelentkező betegeknél (**4. Táblázat**).

Az egészséges kontroll csoportban az 59 esetből 51-nél nem találtunk TPT eltérést.

4. Táblázat

A kombinált TPT paraméterek diagnosztikus értéke a potenciálkiesések, koszorúér léziók detektálásában.

A koszorúér lézió fennállását (*lokalizáltság nélkül*) ott valószínűsítettük, ahol az isopotenciál térképek kvalitatív, kvantitatív paraméterei kombinációjában eltérést észleltünk.

“Koszorúér lézió”: a koszorúérfestéssel detektált szignifikáns szűkületekkel rendelkező betegek száma. “Elektromos potenciál kiesés”: elektromos potenciálkieséssel bíró betegek száma. “Valós”: koszorúér lézió igazoltan fennállt. “ÁI”: koszorúér lézió nem igazolódott. “Se”: szenzitivitás. “Sp”: specificitás. “NSTEMI”: non-ST- elevation myocardial infarction. “IA”: instabil angina

Klinikai diagnózis	Betegek száma	Koszorúér léziók	Elektromos potenciál kiesés		Se %	Sp %	Valószínűség hányadosa		
			Valódi	ÁI			Poz	Neg	Hatás
Korábbi NSTEMI	69	68	65	0	96	100	>10	0.04	Nagy
Korábbi IA	57	55	51	0	93	100	>10	0.07	Nagy
Korábbi angina	79	72	64	1	88	86	6.29	0.14	Közepes
Első angina	23	20	16	2	70	33	1.04	0.91	Nincs hatás
Összes angina (1-4 sorok)	228	215	193	3	90	77	3.91	0.13	alacsony
Egészséges kontroll	59	0	0	8	-	86	-	-	-

7.1.3. Ischamiás szívbetegekben a fennálló koronária érléziók lokalizálása kombinált TPT paraméterek alapján

A többváltozós regressziós modell eredményei alapvetően függenek a megállapított valószínűségi küszöbtől. 85%-os valószínűségi küszöb mellett (valószínűség/prevalencia $\geq 85\%$) a koszorúér lézió lokalizációját 125 betegben sikerült előrejelezni. Alacsonyabb valószínűségi küszöb esetén (67%), a koszorúérlézió 176 esetben volt lokalizálható (77%), ugyanakkor a küszöb értékét emelve (90%) előzőek 101 betegnél voltak előre láthatóak (45%). Az eredmények validálásához a populáció 75%-ot a tanuló, 25%-ot pedig a validáló mintába választottuk (ld. 6.5.1. fejezet).

85%-os valószínűségi küszöbérték (valószínűségi küszöb = modellezett prevalencia) mellett a többváltozós logisztikus regresszió eredményeit felhasználva a TPT **diagnosztikus teljesítményét** a szignifikáns koszorúér lézió lokalizálásában az **5. Táblázat** mutatja (kettébontva a tanuló és a validáló csoport adataira; a többérbetegségben a koszorúér léziók értelemszerűen átfedést mutatnak).

A legnagyobb szenzitivitát CX, RCA/PDA és LAD disztális léziók esetén kaptuk, de a specificitás ezekre a léziókra alacsonynak adódott.

A legnagyobb specificitás értékeket 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.

5. Táblázat

A TPT eltérések diagnosztikus teljesítménye a koszorúér léziók *lokalizálásában* 85%-os többváltozós logisztikai regressziós küszöbérték esetén. A táblázatban látható a tanuló és validáló csoport betegek száma, a különböző koszorúér léziók, ill. azok lokalizációjának előfordulása, a TPT lokalizációt célzó diagnosztikus értéke (validáló csoporton). Többér-betegség esetén a különböző koszorúér léziók értelemszerűen átfedést mutatnak.

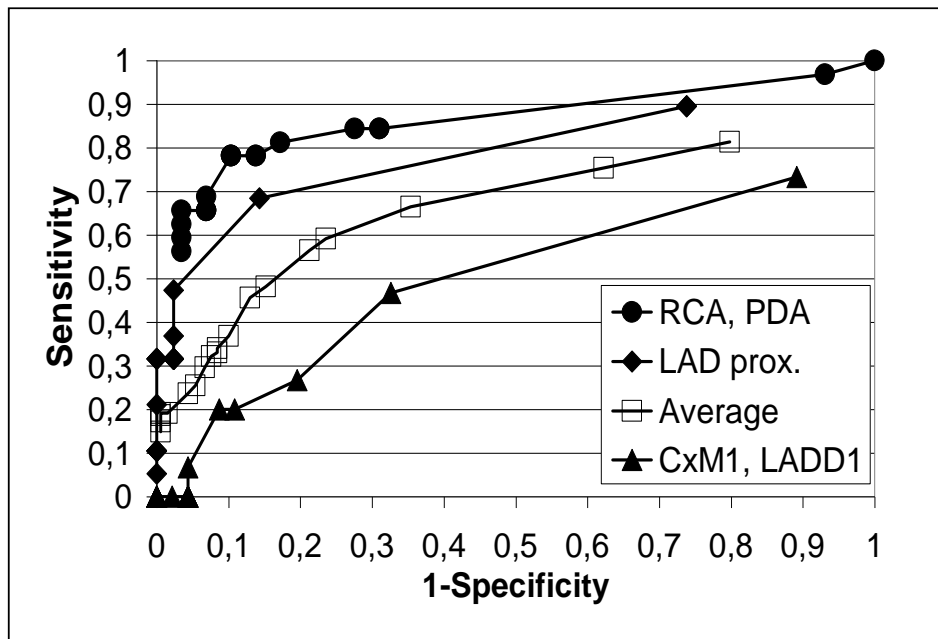
Se: szenzitivitás, Sp: specificitás, PPV: pozitív predikív érték, NPV: negatív prediktív érték.

	LM	LAD prox	LAD dist	D1 and/or M1	Cx	RCA and/or PDA
“tanuló” minta betegek	14	54	69	42	85	181
“validáló” minta betegek	4	19	6	15	18	40
Se	0.25	0.37	0.83	0.20	0.89	0.84
Sp	1.00	0.98	0.53	0.91	0.58	0.72
PPV	1.00	0.88	0.16	0.43	0.47	0.77
NPV	0.95	0.77	0.97	0.78	0.93	0.81

LM: left main coronary artery, LAD prox: LAD proximális része, LAD dist – LAD distalis része, D1: LAD első diagonálisa, CX: a. circumflexa, M1: CX első marginálisa, RCA: Right coronary artery, PDA: Posterior descending artery

A legnagyobb *szenzitivitást* a CX, RCA/PDA és LAD distalis léziók esetén kaptuk, bár a *specificitás* ezen léziókban alacsony. A legnagyobb *specificitás* értékeket LM és LAD prox léziók mutatták – ilyenkor a *szenzitivitás* adódott alacsonynak. A legerősebb együttes - pozitív és negatív - *prediktív értékeket* LM, és LAD prox és RCA/PDA léziók esetén adódtak.

A különböző koszorúér csoportokra vonatkozó diagnosztikus teljesítmény (ROC) görbéit a **19. ábra** mutatja.



19. ábra

Receiver operating characteristics – (ROC) görbe diagnosztikus teljesítménye a különböző koszorúér csoportokban. A legjobb diagnosztikus értéke az RCA/PDA és LAD proximális léziója esetén adódott: a ROC görbe alatti terület itt a legnagyobb. A legkisebb diagnosztikus értéket a CX első marginálisa és/vagy a LAD első diagonálisa esetén kaptuk. Az „Average” - átlag - a 6 kijelölt, általunk képzett koronária csoport diagnosztikus teljesítményét mutatja.

A legjobb diagnosztikus értékek (azaz a testfelszín potenciál térképek változásainak detektálása) az RCA/PDA és LAD prox léziója esetén adódtak, melyek esetén a legnagyobb volt a ROC görbe alatti terület: azaz 90% körüli specificitás szint esetén a szenzitivitás 78% volt az RCA/PDA léziókban, ill. 62% LAD prox lézió esetén. (Nem került az ábrán feltüntetésre a LAD dist lézió 83%-os szenzitivitása 58%-os specificitás esetén, míg a CX léziók szenzitivitása 22% volt 95% specificitás esetén.)

A legalacsonyabb diagnosztikus értéke a CX első marginálisából és/vagy LAD első diagonálisából képzett csoportnak volt (90% specificitás mellett a szenzitivitás 19% volt). Az „Average” a hat orvos-szakmai szempontok alapján képzett koszorúér csoport diagnosztikus teljesítményét mutatja (90%-os specificitás mellett 39%-os szenzitivitás).

A másik vizsgált paraméter az **odds-ratio (OR)**, melynek potenciál kiesés esetén jelentkező magas értéke nagy valószínűséggel az adott koszorúér léziót valószínűsítette. Ezzel szemben a specifikus regionális potenciál kiesés fennállásakor az alacsony OR az adott koszorúér léziót kizárja (**6. Táblázat**). A koszorúér léziók százalékos mértékű előrejelzése a **7. Táblázatban** látható.

6. Táblázat

A legnagyobb, legkisebb odds-ratio (OR). A TPT eltérés háttérében a legnagyobb valószínűséggel szereplő koszorúér léziókat a magas OR értékek mutatják. Az alacsony OR érték a TPT eltérés háttérében feltehetően kizárható éreléziókra utal.

Kvalitatív TPT jellemzők	Koszorúér léziók nagy		Koszorúér léziók fennállásának kicsi a	
alapján lokalizált régiók	valószínűséggel fennállnak (OR>1) –		valószínűsége (OR<1) –	
potenciál kieséssel	(a léziók előre jelezhetőek)		(lézió kizárható volt)	
Inferoszeptális-középső	PDA	OR >1000	D1/M1	OR<0.001
Inferior-bazális	RCA	OR >90	LAD	OR<0.001
Anterosuperior-középső	LAD (occlusion!)	OR>32		
Felső-középszeptális	LAD prox	OR>31	Cx prox	OR<0.001
Anteroszeptális-középső	LM/LAD	OR>12	RCA prox	OR<0.001
Inferior-csúcsi	RCA/PDA	OR>11	D1/M1	OR<0.001

LM: Left Main, LAD: Left Anterior Descending, D1: LAD első diagonális, Cx: Circumflex, M1: Cx első marginális, RCA: Right Coronary Artery, PDA: Posterior Descending Artery, prox: proximális, dist: distális.

7. Táblázat. Koszorúér léziók előrejelzése százalékos valószínűségben. A logisztikus regressziós modellezés eredményei.

Testfelszín potenciál térkép eltérések			Előre jelzett koszorúér lézió			
Kvalitatív paraméterek által lokalizált potenciál kiesések	Kvantitatív paraméterek		No. of cases	Érlézió	Probability (%)	
	Max/Min	Timeshift (ms)			Min	Max
Inferoszeptális-középső	≥ 1.25	≥ 8	24	PDA	76.8%	91.5%
Anteroszeptális-középső	≤ 0.6	≤ -4	16	LAD dist	69.2%	77.7%
Inferior-bazális	≥ 1.25	≥ 8	16	RCA/PDA	73.6%	96.6%
Inferoszeptális-középső + inferior-csúcsi	≥ 1.25	≥ 8	11	PDA	97.4%	99.1%
Poszterolaterális- középső/bazális	≥ 1.25	≥ 8	7	Cx	86.4%	99.0%
Felső-középső szeptális + anteroszeptális-középső	≤ 0.6	≤ -4	6	LAD prox	86.1%	89.3%
Antero-paraszeptális + Anterosuperior-középső	≤ 0.6	≤ -4	6	LAD prox	85.1%	87.4%

LAD: Left Anterior Descending, Cx: Circumflex, RCA: Right Coronary Artery,

PDA: Posterior Descending Artery, prox: proximalis, dist: distalis

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-középső és anterszeptális-középső régióban voltak (ezek háttérében RCA/PDA, LAD disztális szűkülete állt).

A koszorúér lézió helyes előrejelzése, lokalizálása legsikeresebb a megelőző NSTEMI, IA csoportokban volt. Kiemelkedő volt korábbi NSTEMI csoportban 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 TPT potenciál kiesést 79 alkalommal detektáltunk.

Nyolc esetben detektáltunk többes potenciálvesztést a testfelszínen, annak ellenére, hogy háttérben a koronaro-angiográfia egyérbetegséget igazolt (43 beteg). A Fischer féle diszkriminációs tesztet elvégezve megmutatkozott, hogy a többérbetegség szignifikánsan gyakoribb a többszörös potenciálvesztéssel rendelkezők közt, mint az egyérbetegekben [217, 218]. Levonható az a következtetés, hogy a TPT által detektált többszörös potenciál kiesés nagy valószínűséggel többérbetegséget jelöl (**8. Táblázat**). (Tizenhárom esetben a koronaro-angiográfia nem mutatott ki koszorúérbetegséget.)

A klinikai szempontból koszorúér lézió lokalizálására legjobban használható TPT jellemzőket (ill. kombinációjukat) mutatja a **9. Táblázat**. A **20., 21. ábra** vázol néhány példát a TPT isopotenciál térkép kiértékelésére, ill. a TPT eredmények mögött álló érléziók közti kapcsolatra. (A testfelszín potenciál térképezés lokalizációs kritériumai korábban az **10. sz. ábrán** tüntettük fel.)

Egy ábrán belül feltüntettük a jellemző patológiás testfelszín isopotenciál térképet (bal oldal, fent), depolarizációs idő görbét (bal oldal, lent), az elektromos potenciálkiesést mutató régiókat (jobb oldal, fent), ill. a jelzett koszorúér léziót (jobb oldal, lent). Idő görbék: a depolarizáció alatt, az idő függvényében (megadott időpillanatban) mért Max és Min értékek láthatók.

A görbék legnagyobb Max és a legkisebb Min értékei szolgálnak a kvalitatív paraméterek kiszámolására: a) a Max/Min hányados és b) Timeshift (Max - Min). Az idő görbe karakterisztikus abnormalitása nyíllakkal van jelölve. Az isopotenciál térképek jelzései: a zéró potenciált jelentő vonal vastaggal kihúzva; „+” és „-” jelek a maximum (Max) és minimum (Min) potenciál értékek lokalizációját mutatják. A térkép felső részén látható szám értékek sorrendben: QRS kezdetétől számított aktuális időpillanat milisekundumban (ms); Min és Max értékek mikrovoltban (μV); a térkép bal alján az isopotenciál vonalak közti különbség μV – ban. A nyilak a jellemző patológiai eltéréseket mutatják: QRS kezdetétől számított időpillanat, a Min értéke, ill. a Min vagy a negatívítás lokalizációja.

A **20. ábrán** felsorolt első három példa („a” sorozat) a csak egy régióban jelentkező, míg a **21. ábrán** (’b’ sorozat) az egyidejűleg több régióban detektált potenciál kiesések kerültek bemutatásra.

8. Táblázat

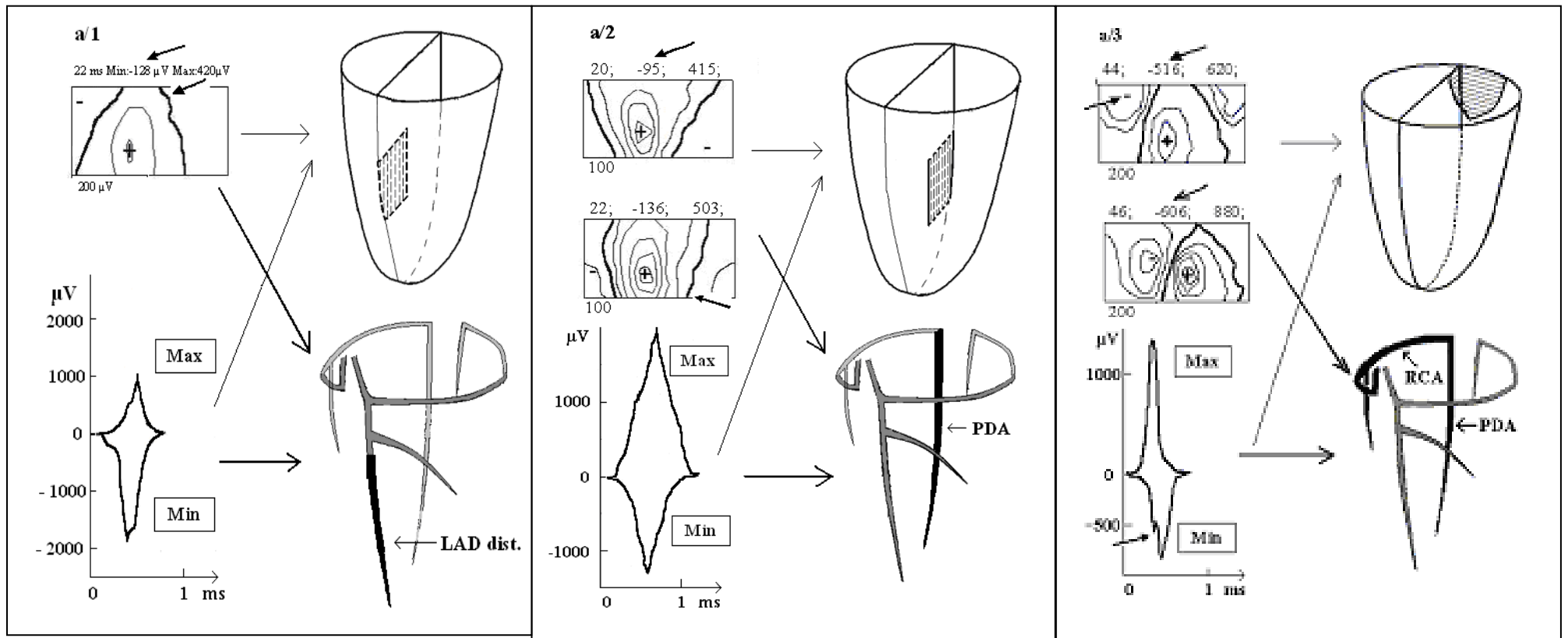
A Fischer diszkriminációs teszt alapján a koszorúér betegség száma összefügg a háttérben álló koronáriabetegség jelenlétével és kiterjedtségével ($p < 0,001$).

		BSPM-en detektált potenciálváltozás			Fischer próba
		<i>Egy régióban</i>	<i>2 vagy több régióban</i>	<i>Összesen</i>	
koronaro-angiográfias lelet	<i>Igazolt egyér beteg</i>	35	8	43	p < 0,000694
	<i>Igazolt két vagy többér beteg</i>	93	79	172	
	<i>Érbetegség nem igazolódott</i>	13	0	13	
	Összesen	141	87	228	

9. Táblázat

A klinikai szempontból fontosabb, kombinált TPT eredmények alapján jól lokalizálható éreléziók.

Érelézió	Kvalitatív paraméter	Kvantitatív paraméter	
		Max/Min	Timeshift (ms)
LM szűkület	antero-paraszeptális, anteroszeptális- középső	$\leq 0,6$	$\leq - 4$
LAD prox szűkület	felső-középszeptális	$\leq 0,6$	$\leq - 4$
LAD dist szűkület	anteroszeptális- középső	$\leq 0,6$	$\leq - 4$
LAD prox okklúzió	anterosuperior- középső	$\leq 0,6$	$\leq - 4$
CX szűkület	poszterolaterális- középső/bazális	$\geq 1,25$	≥ 8
RCA / PDA szűkület	inferoszeptális- középső és/vagy infero-bazális és/vagy infero-apikális	$\geq 1,25$	≥ 8

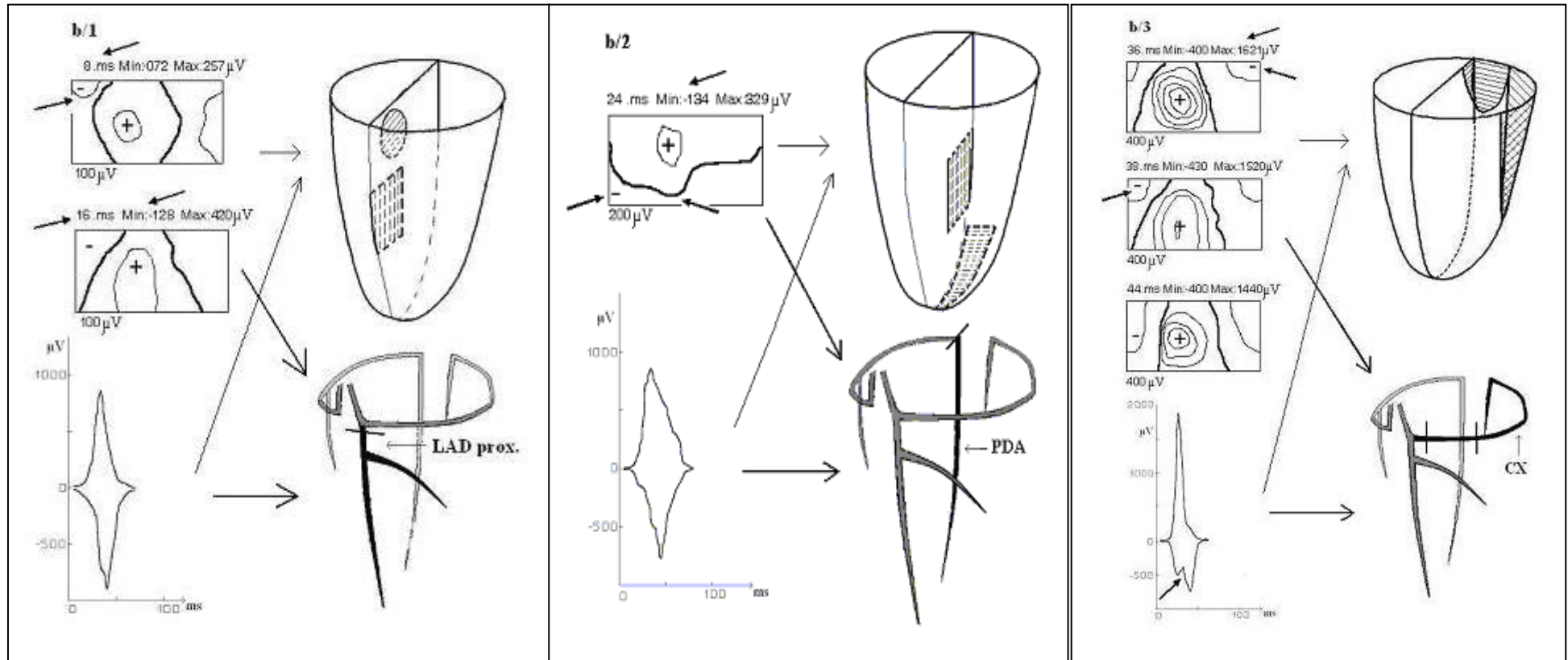


20. ábra. Az első három példa („a” sorozat) a csak egy régióban jelentkező potenciál kiesések diagnosztikus algoritmusát mutatják.

a1. LAD distalis léziója (LAD dist) és anteroszeptális-középső potenciál kiesés (Max/Min: 0,55; Timeshift: -6 ms)

a2. Posterior Descending Artery (PDA) léziója és az inferoszeptális-középső potenciál kiesés (Max/Min: 1,5; Timeshift: 10 ms)

a3. Right Coronary Artery (RCA) és/vagy PDA léziója és infero-bazális potenciál kiesés (Max/Min:1,9; Timeshift: 12 ms)



21. ábra. A második három példa („b” sorozat) az egyidejűleg több régióban detektált potenciál kiesések diagnosztikus protokollja.

b1. LAD proximalis (prox.) léziója és felső-közepszeptális + anteroszeptális-középső potenciál kiesés (Max/Min: 0,6; Timeshift: -5 ms)

b2. PDA léziója és inferoszeptális-középső + inferior-csúcsi potenciál kiesés (Max/Min: 1,8; Timeshift: 13 ms)

b3. Circumflex artery (Cx) léziója és poszterolateralis-középső/bazális + infero-bazális potenciál kiesés (Max/Min: 2,7; Timeshift 21 ms)

8. MEGBESZÉLÉS

8.1. TPT alkalmazásának lehetőségei iszkémiás szívbetegekben a koszorúér léziók azonosításában

Olyan mellkasi panaszokkal jelentkező betegeknél alkalmaztuk a TPT vizsgálatot, ahol a standard 12 elvezetéses EKG-n akut eltérés nem volt látható (már korábban lezajlott akut fázis után, nyugalomban). Ezekben az esetekben vizsgáltam a TPT paraméterek képességét a koszorúér léziók detektálása és lokalizálása érdekében (20. ábra).

Az első lépés a TPT klinikai hasznosíthatósága volt a koszorúér léziók *fennállásának* diagnosztikájában. Mivel a vizsgálati csoportunkban a koszorúér léziók prevalenciája magas volt (az egészséges kontroll egyének száma mindkét diagnosztikai csoportban alacsonynak adódott, ezért bevezettük, értékeltük a valószínűségi hányadost.

A szignifikáns koszorúér szűkület detektálása az anamnesztikusan NSTEMI, IA –n átesett alcsoportokban volt a legsikeresebb. Ezekben a csoportokban lényegesen nagyobb a miokardiális szövet károsodásának esélye (pl. nekrosis, fibrózis), így jól használható a módszer validálására. Noha a módszer alkalmasnak bizonyult korábbi iszkémiás eseményen átesett betegeknél, az első alkalommal anginával jelentkezők esetén nem volt igazán informatív.

Megjegyzendő, hogy a koronarográfiát kutatásink kezdetén (közel 10 éve) csak súlyos esetekben, ill. elektíven volt lehetőség végezni, ill. a klinikai gyakorlat is más volt. Jelenleg is érvényes, hogy a STEMI kivételével az ACS –ban (IA, NSTEMI esetén) csak bizonyos kritériumok fennállása esetén szükséges a sürgető koronaro-angiográfia (ill. PCI). Ezek a konzervatíván nem uralható vagy visszatérő iszkémia, recidív szívelégtelenség, nagy kockázat (GRACE score), csökkent bal kamra funkció, haemodinamikai instabilitás, kamrai tachycardia, megelőző revascularisatio (PCI, CABG).

Fontos hangsúlyozni, hogy az invazív beavatkozás még az aktuális hospitalizáció ideje alatt megtörtént – összhangban a jelen irányelvekkel is, de nem azonnal – tehát a TPT felvételek elkészítését követően.

A kutatásunk második része többváltozós logisztikus regresszió statisztikai módszerével a TPT prediktív értékét vizsgálta a fennálló koszorúér léziók *lokalizálásában*. Igen jó eredményeket értünk el LAD proximális, LAD distális, RCA/PDA, PDA érléziók esetén.

Az általunk vizsgált módszerek nem voltak szenzitívek az LM vagy LAD proximális lézióra. Előzőekben fel 83 n az is szerepet játszik, hogy mindkét ér léziója kiterjedt miokardiális hegeseuest okoz a bal kamrán. A kvantitatív (alacsony Max/Min és negatív Timeshift) paraméterek bár jelezték az anterior potenciál kiesést, nem voltak specifikusak LM-re vagy LAD-ra. Ennek hátterében szerepet játszik, hogy az LM nagykiterjedésű terület vérellátásáért (szívizom jelentős részéért) felelős), ugyanakkor a következményes elektromos potenciál kiesés nagyban függ a koszorúerek lefutásában tapasztalható egyéni különbségektől, így a módszer nem alkalmas az LM és LAD prox esetek elkülönítésére, kiszűrésére, követésére. Azonban ha e régió karakterisztikus TPT jelei fennállnak (25%-ban LM és 37%-ban LAD prox léziók), akkor LM és/vagy LAD proximális lézió fennállása szinte garantálható (nagy specificitás értékekkel – ezen régiók potenciálkieséseinek hiánya gyakorlatilag kizárják az előző érléziókat: LM esetén: 1,00, ill. LAD proximális fennállásakor 0,976). Ezért ezek a „pozitív” betegek nagy rizikójú betegekként azonosíthatók és invazív vizsgálat irányába továbbvitelük indikálható. A culprit lézió azonosítása adott esetben terápiás konzekvenciákkal is bírhat pl. PCI vagy bypass műtét közti döntéshozatalban a koronarográfia eredménye alapján.

Az anteroseptalis régió érellátása a nagy egyéni variabilitást mutató kollaterális hálózaton keresztül elég gazdag, és szerepet játszhat benne az RCA is. Ez a tény magyarázhatja a LAD distális léziók esetén tapasztalt alacsony pozitív prediktív értékeket, a fals pozitív esetek nagy száma miatt. Sok esetben más koszorúér lézió volt pl. a *közéső anterior* régió elektromos kiesés hátterében is pl. LAD proximális vagy LM szűkület, sőt néha RCA sztenózis a 'steal' effektusnak köszönhetően. Utóbbi eredményeként a miokardium véráramlásában olyan redistribúció jön létre, hogy a véráramlás a nem iszkémiás területen megnő, az iszkémiás terület rovására. Amikor egy csoportot képeztünk LM, LAD proximális, LAD distális erekre és így vizsgáltuk a pozitív prediktív értéket, annak mértéke

0,161 –ről 0,662 –re nőtt. Ha a pozitív prediktív értéket LM, LAD prox, LAD dist és RCA ércsoportokra számítjuk, akkor 0,832-re emelkedett. Ezért úgy gondolom, hogy a TPT nem alkalmas a mid-anterior régió elektromos potenciál kiesése háttérében meghúzódó esetleges LM, LAD proximális, LAD disztális léziók differenciálására. Mindamellet LAD dist szűkület nagy negatív prediktív értékkel kizárható (- potenciál kiesés hiánya esetén).

Néhány koszorúér lézió, mint pl. az első marginális, első diagonális TPT-sel nem jelezhetők sikeresen. Ennek oka részben a területek érellátásában található átfedés. Ugyanakkor bizonyos régiók (pl. anteroszeptális-csúcsi) nem informatívak semmilyen koszorúér szűkültre, azok több helyről történő és/vagy változatos vérellátása miatt (LAD, RCA is elláthatja).

A korábbi TPT módszereket korábban nem validálták *többér* betegekben. A vizsgálatainkban a betegek 75%-a többér beteg volt, emellett a TPT diagnosztikai kritériumok magas diagnosztikai pontosságúnak bizonyultak, informatívak voltak.

A TPT-sel detektált koszorúér léziók jobban megállapíthatók voltak korábbi miokardiális infarktus (NQMI), megelőző iszkémiás esemény (IA) esetén, mint aktuálisan először lezajlott mellkasi fájdalom esetén, noha utóbbiak esetén előzőkhöz legtöbbször hasonló koszorúér léziót detektáltunk. Az első anginás esetekben számos alkalommal az akut esemény culprit léziója TPT-sel nem volt azonosítható. Ennek háttérében részben az állhat, hogy az első anginás alkalom csak kis területi eltérést okozhat, részben pedig az, hogy tapasztalataink szerint a depolarizációs eltérés bekövetkezéséhez többszöri iszkémiás sérülés szükséges – így ezt a fázist vizsgálva TPT-sel rosszabb szenzitivitást kapunk, mint specificitást.

Mint minden EKG jel esetén a TPT-sel detektált „elektromos eltérés” is lehet normál variáns, ami azt jelenti, hogy ezek a jelek nem 100%-osan fajlagosak. Elméletileg elképzelhető, hogy azoknak az egészséges egyéneknek, akiknél a TPT pozitívnak bizonyult, klinikailag tünetmentes koszorúér betegsége lenne, de ennek vizsgálataink során tapasztalt 12%-ig terjedő mértéke igen valószínűtlen. Továbbá ez az eredmény is aláhúzza annak jelentőségét, hogy tünet- és panaszmentes egyénnél fennálló EKG abnormalitás nem indikáció koronaro-angiográfiára.

Kutatási eredményeinkből konklúzióként levonható, hogy a depolarizáció során észlelt TPT változások a koszorúér léziókat csak a megelőző iszkémiás

eseteket követően volt képes jól jelezni. Az érelézió lokalizációjának szenzitivitása és a specificitása nagyban függött a következményes miokardium károsodás lokalizációjától. Az LM és LAD prox éreléziók esetén a sürgős koronarangiográfia indikálható volt.

8.2. TPT alkalmazásának lehetőségei iszkémiás szívbetegségben PCI-n átesett betegek vizsgálatában

Kutatásainkat kiterjesztettük a perkután koronária intervención (PCI) átesett iszkémiás betegek vizsgálatára is. Célunk a PCI hatékonyságának megítélése, és ezzel a későbbiekben a panaszokkal érkező betegek érzéző érintettségének meghatározása volt. Bár Magyarországon egyre több katéterdiagnosztikai laboratóriummal rendelkezünk, a vizsgálatok jelentősége abban van, hogy egy non-invazív (radiológiailag sem megterhelő), lényegesen olcsóbb vizsgálat eredményeivel csökkenteni tudjuk a koronaro-angiográfiák, ill. a re-koronaro-angiográfiák számát.

A vizsgálataink háttérét a módszertani részben ismertetett kvantitatív paraméterek adták. Itt a PCI hatékonyságát próbáltam megítélni a depolarizáció TPT isopotenciál térképeinek analízisével. 92 iszkémiás szívbeteg esett át koronarográfián, közülük 70 esetben (46 fí, 40- 86 év közti, átlag 59 év) végeztünk perkután koronária intervenciót (sorrendben LAD 38, RCA 17, CX: 15.) Huszonkét betegnél nem végeztünk intervenciót (14 fí, 33-76 év, átlag: 60 év).

A TPT vizsgálatokat a PCI beavatkozást megelőzően majd az azt követő 4-40. nap közt végeztük, és a PCI vizsgálat előtt mért eredményeit hasonlítottam össze a PCI után mért eredményekkel. Ennek megfelelően egymással összefüggő páros mintákat alkottunk, és a változást az adat párok különbségein vizsgáltuk. Eddigi eredményeink során a kvantitatív paraméterek közül a Max/Min értéke LAD PCI esetén emelkedett ($+28\pm 31\%$, $p<0,01$) RCA PCI esetén pedig csökkent ($-32\pm 20\%$, $p<0,01$). CX PCI ($-10\pm 22\%$), az intervenció elmaradása ($+3\pm 11\%$) esetén szignifikáns változást nem volt észlelhető. A perkután koronaria intervenciók körül végzett mérések konklúziójaként levonható volt a Max/Min értékének emelkedése az anterior fal elektromos aktivitásának fokozódása következtében a LAD PCI-t követően, míg csökkenése a hátsó fal elektromos aktivitását mutatta a sikeres RCA PCI után. CX esetén egyértelmű következtetéseket nem sikerült levonni. Az eddigi eredmények támogatják az elektromos életképesség (electrical viability) elméletét. Így ezen paraméterek

monitorozása segíthet pl. a restenosisok non-invazív diagnózisának felállításában, így pl. az ismételt intervenciós beavatkozások indikálásában. Korábbiakkal megegyező TPT paraméter eltérések fennállása kontraindikálhatja a beavatkozást. Korábbiaktól eltérő abnormalitások esetén pedig a már intervención átesett ér restenosisára vagy másik koszorúér léziójára utalhat, ezzel segítve az invazív diagnosztikus, terápiás lépéseket.

9. KÖVETKEZTETÉSEK

9.1. A munka gyakorlati haszna

Vizsgálataink során megállapítottuk a TPT felhasználhatóságát, diagnosztikai értékét, határait, lehetőségeit a koszorúér léziók fennállásának, ill. lokalizációjának detektálásában. Pozitív tényként könyvelhető el, hogy az összehasonlításként (gold standardként) használt invazív vizsgálatok lehetősége lényegesen bővült az utóbbi évtizedben. A PCI centrumok száma országosan tizenhatra nőtt, kapacitásuk fokozódott, így az eltelt évek alatt a korábbi szűkebb indikációk lényegesen kiszélesedtek.

Az általunk alkalmazott non-invazív módszer jelentősége a megelőző NSTEMI, IA esetén nyilvánvaló. A depolarizáció alatt mért TPT elváltozások a korábbi iszkémiás eseményeket követően megbízhatóan tudták jelezni a koszorúér szűkületeket. A kvalitatív és kvantitatív paraméterek kombinációja egyes esetekben nagyon jól prediktálta a diagnózist, képes volt támogatni, kiegészíteni a non-invazív kivizsgálás eredményeit. Kiemelhető, hogy LM, vagy LAD proximális lézió esetén az előre hozott koronaro-angiográfia szükségessége indikálható volt.

Szerepe lehet továbbá a mellkasi fájdalommal érkező betegek differenciál diagnosztikájában. Hasonlóan felhasználható a korábbi lezajlott kardiális esemény progressziójának (remodelling), vagy a terápiás hatásának követésében. Továbbá felhasználható ismert iszkémiás szívbetegeknél ismételten fellépő mellkasi panaszok esetén a koszorúér, vagy extrakardiális eredet megítélésében. Bizonyítást nyert, hogy kardiális eredet fennállásakor adott koronária eltérések esetén prediktálható volt a háttérben álló culprit lézió, ezzel igazolva a korábbi sztenózis kiújulását (instent), vagy új szignifikáns szűkület fennállását - támogatva az invazív diagnosztikus és terápiás lépéseket. Így a TPT mint egy non-invazív, relatív olcsó módszer lehetőséget teremt az ismételt vizsgálatok számának csökkentésére, ezzel a beteg és a személyzet (pl. sugár-) terhelésének

mérséklésére, így lényegesen hozzájárulhat az iszkémiás betegek (költség)hatékonyabb ellátásához.

A továbbfejlesztés eredményeként a diagnózis felállítása felgyorsítható lehetne egy automatizált adatvételező, feldolgozó, kiértékelő (elektróda felhelyezés időigényessége - mérőmellény, adatvételezés, EKG hullámfelismerés, térképalkotás, kiértékelés), döntéstámogatási rendszer kialakításával.

9.2. A vizsgálatok korlátai

Nehézséget jelenthet a mellkas alakja, antropometriai (mellkas mérete, formája), konduktivitási tulajdonságai (subcutan zsírszövet stb.), paraméterek közti különbség, melyhez hozzájárul a szív rotációja a kontrakciók során.

Bonyolítja az értékelést a felhelyezés esetleges hibájából adódó esetleges mérési eltérések. Ennek oka lehet, hogy az elektromos forrás közelében a potenciáltér topográfiája jól közelíti a forráseloszlás jellegét, távolodva azonban a hullámfrontok amplitúdója csökken. Előzőekhez kapcsolódik, hogy a mellkasi inhomogenitás miatt a részletek egyre jobban elmosódnak, a különböző régiókból származó potenciálok interferálnak egymással, becslés nehezebbé válhat.

A vizsgálatokban - statisztikai szempontból – korlátozó tényező lehet továbbá, hogy (értelemszerűen) az egészséges csoportot alkotó populáció átlagéletkora lényegesen alacsonyabb volt, és természetesen koronarangiográfiát nem javasoltunk.

Bár jelenleg a TPT módszer felhasználásának tudományos kutatása volt a célunk, az adatnyerési, és az adatfeldolgozási technikai fejlődésével a módszer automatizálásával várható, hogy a TPT minőségi változást hoz a kardiológia területén, ennek hiánya azonban jelenleg még hátráltatja a rutin eljárássá válását.

10. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

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. Ennek felhasználásával a TPT segít negatív 12-elvezetéses EKG esetén az extrakardiális és kardiális panaszok differenciál diagnosztikájában.
 - b. Igazoltuk, hogy a TPT képes 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 érléziók fennállásának igazolásában igen jó diagnosztikai értékkel bír. Korábbi non-ST elevációs miokardiális infarktus, instabil angina esetén nagy valószínűséggel hányadossal mutattuk ki a háttérben az érlézió fennállását.
 - b. Igazoltam, hogy a TPT képes a különböző érléziók 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. Többváltozós logisztikus regresszió statisztikai módszer felhasználásával kifejezetten erős statisztikai eredményeket mutattam ki LM, LAD proximális, RCA/PDA léziók esetén. A vizsgálatainkban talált nagyszámú multiplex érlézió esetén (75%) segítette a

terápiás döntéshozatalt - LM, LAD proximális. fennállása esetén bypass műtét vs. perkután koronária intervenció.

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 szív régiók elektromos potenciál változásai révén a perkután koronária intervenció hatékonysága jól megítélhető volt a már ismert koszorúér betegek között. 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.

11. ÖSSZEFOGLALÁS

11.1. Összefoglalás (magyarul)

Ismert, hogy a testfelszín potenciál térképezés annak szofisztikáltabb térbeli, időbeli felbontása kapcsán lényegesen informatívabb, mint a hagyományos 12 elvezetéses EKG. Kutatásaink célja volt, hogy a TPT alkalmazásával egy olyan mérési, jelfeldolgozási, informatikai rendszert alakítsunk ki, amely, a napi klinikai gyakorlatban segítheti a döntéshozást, diagnosztikát. Az eddigi kutatások eredményeinek ellenére a vizsgálat még nem rutinszerű eljárás, ezt akadályozza a felvételezési idő és a munkaterhelés, az értékelés szakértői igénye, az automatizálás jelenlegi hiánya.

A saját és kutatócsoportunk által korábban végzett vizsgálatok eredményeire támaszkodva kvalitatív, kvantitatív paraméterek segítségével meghatároztuk a normál, és az iszkémiás állapotok elkülöníthetőségét a kamrai depolarizációs szakasz vizsgálatával. Az eredmény alkalmazása segíthet a még tünetmentes, vagy minor tünetekkel jelentkezők esetén az iszkémiás szívbetegség korai diagnózisában. Hasonlóan szerepet játszhat a lezajlott infarktust követő folyamatban lévő remodellinggel összefüggésbe hozható bioelektromos jelek időbeli változásainak követésében.

A logikai lánc mentén tovább haladva detektáltuk az iszkémiás területeket, majd számos esetben identifikáltuk a háttérben álló koszorúér státuszt és a meghatározó szűkület helyét. A kialakított módszerrel követhetőek lehetnek – non-invazív módon – a már beavatkozáson átesett iszkémiás szívbetegnek koszorúér státuszában bekövetkező változások (pl. instent restenosis vs. novum szűkületek).

Fontos eredmény az elektromos potenciál veszteség reverzibilitásának detektálási képessége – viabilitás –, mely szerepet játszhat a gyógyszeres és az invazív beavatkozások, újabb invazív beavatkozások indikációjának vagy épp kontra-indikációjának felállításában. Ilyenkor a háttérben lévő átmeneti iszkémia

(pl. hibernáció) nitrát hatására javulhat, melynek következményeként a potenciálvesztés mértéke csökken a térképeken.

Eredményeink alapján a TPT diagnosztikai teljesítménye értékelhető mutatókat produkált, melyek alapján ha nem is szubsztituálható, de adott esetben átléphetők a non-invazív vizsgálati protokoll bizonyos lépései – pl. ha azok a beteg állapota miatt nem kivitelezhetőek, vagy ellenjaváltak. További előnyök lehetnek az invazív módszerekkel szemben a TPT alkalmazásának kisebb kockázata, és jobb költséghatékonysága. Az eljárással csökkenthető az invazív beavatkozások száma, ezzel csökken a betegek, orvosok, személyzet sugárterhelése.

A rendszer továbbfejlesztési irányát a módszer automatizálásába (elektróda felhelyezés – mérőmellény – adatvételezés; EKG hullámfelismerés, térképalkotás – adatfeldolgozás; kiértékelés – analízis), (döntés)támogatási rendszer kialakításában látom. Így a szívre, mint bioelektromos forrásra visszavezethető megadott diagnosztikai kritériumok alapján kidolgozott, automatizált rendszert lehetne kialakítani a rendelkezésünkre álló igen szofisztikált időbeni és térbeni felbontás révén.

11.2. Summary (összefoglalás angolul)

As it is known for tens of years that body surface potential mapping – due to its more sophisticated spatial and temporal resolution - is substantially more informative, than the traditional 12-lead ECG. Our aim was to develop a kind of measuring, signal processing, computing system that can help the daily clinical diagnostics. Nevertheless against the earlier results, it is still not a routine procedure nowadays. The reason for that may be the more time and work demanding construction, the need for specialists and the missing automation.

With the help of qualitative and quantitative parameters we have verified the separability of ischemic conditions from normals respecting the ventricular depolarization period. It may have a role in the diagnosis of ischemic heart disease in patients without complaints or with minor symptoms. It also can be useful following the changes of bioelectronic signs of remodelling in cases followed myocardial infarction.

Furthermore, we detected ischemic regions, and in many cases we identified the coronary status and culprit lesion behind them as well. The TPT as a non-invasive method is useful in detecting following the changes in coronary status in ischemic heart patients.

It can also be important detecting the electrical potential reversibility – viability – which has a role in indication of drugs, and invasive processes, ‘redo’-s or even contraindication of them. In these cases it may have an improvement of showing diminution of regions of potential loss on maps - decrease the region of hibernation, which can develop due to nitrate administration.

In the future TPT would be a leap of the automation of the method (electrode mounting – electrode west, data gaining; ECG wave recognizing, map creation – data processing; map evaluation - analysis), creation of a decision supporter system. So due to the sophisticated temporal and spatial resolution – relating the heart as a bioelectronic source – we could develop a fully automated system.

11. IRODALOMJEGYZÉK

1. Demográfiai portré 2009, Jelentés a magyar népesség helyzetéről, KSH Népeségtudományi Kutató Intézet, Budapest, 2009.
2. Egészségügyi Stratégiai Kutató Intézet, www. Eski.hu, 2003.
3. Kannel WB, Feinleib M. (1972) Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol.* 29: 154-163.
4. Elveback LR, Conolly DC. (1985) Coronary heart disease in resident of Rochester, Minnesota. Prognostic value of the resting electrocardiogram at the time of initial diagnosis of angina pectoris *Mayo Clin Proc* 60: 305-311.
5. European guidelines on cardiovascular disease prevention (2007): 4th Joint Task Force of European Society of Cardiology and Other Societies and on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 14: E1-E40.
6. Taccardi B. (1990) Body surface mapping and cardiac electric sources. A historical survey. *J Electrocard*, 23: 150-153.
7. Flowers NC, Horan LG. (1995) Body surface potential mapping. In: Zipes DP, Jalife J (eds) *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*, Saunders Co., Philadelphia. 1049-1067.
8. Waller, AD. (1888) The electromotive properties of the human heart. *Brit Med J*, II: 751-754.
9. Lepeschkin E. (1974) Body surface mapping of cardiac electric field. *Adv Cardiol*, 1: 2-10.
10. Einthoven W. (1912) Über die Deutung des EKG. *Pflüger Arch Ges Physiol*, 149: 65-70.
11. Lewis T. (1916) The spread of the excitatory process in the vertebrate heart. IV. The human ventricle. *Phil Trans B*, 207: 284-307.
12. Barker PS, Macleod AG, Alexander J. (1930) The excitatory process observed in the human heart. *Am Heart J*, 5: 720-744.
13. Wilson FN, Macleod AG, Barker PS. (1932) The order ventricular excitation in bundle branch block. *Am Heart J*, 7: 305-330.

14. Wilson FN, Johnston FD, Rosenbaum FF, et al. (1944) The precordial electrocardiogram. *Am Heart J*, 27: 19-85.
15. Koch E, Schneyer K. (1934) Weitere Untersuchungen über die Topographie der Aktionspotentiale des Herzens auf der vorderen Brustwand. *Z Kreislauf Forsch* 26: 916-922.
16. Groedel FM. (1940) Topography and time appearance of the action potential of the heart on the anterior and posterior chest wall in young healthy persons. *Cardiologia*, 4: 1-39.
17. Goldberger E. (1942) The aVL, aVR, and aVF leads; A simplification of standard lead electrocardiography. *Am. Heart J.* 24: 378-396.
18. Goldberger E. (1942) A simple indifferent electrocardiographic electrode of zero potential and a technique of obtaining augmented, unipolar extremity leads. *Am. Heart J.* 23: 483-492.
19. Nahum LH, Mauro A. (1951) Instantaneous equipotential distribution on surface of human body for various instants in the cardiac cycle. *J Appl Physiol* 3:454- 464.
20. Gabor D, Nelson CV. (1954) Determination of the resultant dipole of the heart from measurements on the body surface. *J Appl Physics*, 25: 413-416.
21. Préda I. *Le Champ Électrique Cardiac du Chien en Hypothermie*. These Doctorat de Université Caen, 1975.
22. Préda I. *Hypothermiás szív elektromos tevékenysége és katecholamin anyagcsereje*. Kandidátusi Értekezés, MTA, 1976.
23. Préda I: *Doktori Értekezés, Semmelweis Egyetem, A testfelületi térképezés (surface mapping) klinikai alkalmazása*, 1990.
24. Antalóczy Z, Medvegy M, Endrőczy G. A new approach into the study of electrical activity of the heart. In: *Advances in cardiology*. Eds: Antalóczy Z, Préda I, Kékes E. Elsevier, Amsterdam, 1990:19-22.
25. Antalóczy Z, Medvegy M, Endrőczy G. New horizons in ECG – a practical approach of moving dipole evaluations. *Theory and Practice of Automated Cardiological Research*. Eds: Bluzas, Kaunas, Elsevier, Amsterdam, 1990: 51-53.

26. Endrőczy G, Antalóczy Z, Medvegy M. A practical new method for the complete determination of the equivalent dipole. In: Advances in electrocardiology. Eds: Antalóczy Z, Préda I, Kékes. E. Elsevier, Amsterdam, 1990: 27-30.
27. Medvegy M, Antalóczy Z, Endrőczy G. The dipole aspect in the clinical practice. In: Advances in Electrocardiology. Eds: Antaloczy Z, Préda I, Kékes E. Elsevier, Amsterdam, 1990: 27-30.
28. Medvegy M, Antalóczy Z, Cserjés Zs. (1992) A szív elektromos tevékenységének új megközelítése: a nem – dipoláris testfelületi térkép. Card Hung 21: 291-298.
29. Medvegy M, Antalóczy Z, Cserjés Zs. (1993) New possibility in the studiiing of the heart activation: the non-dipolar body surface map. Can J Card 9:215-218.
30. Taccardi B., DeAmbroggi L, Rina D. (1969) Chest maps of heart potentials in RBBB. J Electrocardiol, 2: 109-117.
31. Taccardi B. (1963) Distribution of the heart potentials on the thoracic surface of normal human subjects. Circ Res 12: 341-352.
32. Durrer D, Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Arzbaecher RC. Total excitation of the isolated human heart. Circulation, 1970, 41:899-912.
33. Barr RC, Pilkington TC, Boineau JP, Rogers CL. (1970) An inverse electrocardiographic solution with ON-OFF modell. IEEE Trans Biomed Eng, 17: 49-56.
34. Barr RC, Spach MS. (1978) Inverse calculation of QRS-T epicardial potentials from body surface potential distributions for normal and ectopic beats in the intact dog. Circ Res, 42: 661-672.
35. Plonsey R, Barr RC. (1987) Mathematical modelling of electrical activity of the heart. J Electrocard, 20(3): 219-26.
36. Spach MS, Barr RC, Warren RB. (1979) Isopotential body surface mapping in subjects of all ages: Emphasis on low-level potentials with analysis of method. Circulation, 59: 805-821.
37. Lux RL, Burgess MJ, Wyatt RF, Evans AK, Vincent GM, Abildskov JA. Clinically practical lead systems for improved electrocardiography: comparison

- with precordial grids and conventional lead systems. *Circulation*. 1979 Feb;59(2):356-63.
38. Lux RL, Smith CR, Wyatt RF, Abildskov JA. Limited lead selection for estimation of body surface potential maps in electrocardiography. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1978 May;25(3):270-6.
 39. Kozmann Gy. (1984) A szív testfelszíni potenciáalterének térképezése. *Magyar Elektronika* 1: 24-30.
 40. Préda I, Bukosza I, Kozmann Gy, Antalóczi Z. (1978) Felületi EKG térképezés. *Orv Hetil* 119: 3125-3126.
 41. Préda I, Kozmann Gy, Shakin VV, Bukosza I, Antaloczy Z. (1981) The role of calculated epicardial potential distribution in the interpretation of body surface maps; its application in left bundle branch block. *Adv Cardiol*, 28: 53-55.
 42. Van Oosterom A. Cardiac potential distribution. PhD Thesis, Amsterdam, 1978.
 43. Rudy Y. The relationship between body surface and epicardial potentials: A theoretical model study. *Electrocardiographic Body Surface Mapping*, ed: R.Th. van Dam et van Oosterom, Martinus Nijhoff, Boston, 1986: 247-258.
 44. Montague TJ, Smith ER, Cameron DA, Rautaharju PM, Klassen GA, Felmington CS, Horacek BM. (1981) Isointegral analysis of body surface maps: surface distribution and temporal variability in normal subjects. *Circulation*, 63(5): 1166-72.
 45. Matsushita S, Iwasaki T, Ueyama C, Kuramoto K, Murayama M. (1981) Characteristics of body surface mapping in the aged. *Jpn Circ J*, 45(10): 1199-1202.
 46. Mirvis DM. (1980) Body surface distribution of exercise-induced QRS changes in normal subjects. *Am J Cardiol*, 46(6): 988-996.
 47. Kozmann Gy, Lux RL, Green LS. (1989) Sources of variability in normal body surface potential maps. *Circulation*, 79(5): 1077-1083.
 48. Kozmann Gy, Lux RL, Green LS. Some properties of the probability distributions of body surface maps from normal groups. Ed: H Abel, *Electrocardiology*, Elsevier, Amsterdam, 1989: 227- 230.

49. Green LS, Lux RL, Haws CW, Williams RR, Hunt SC, Burgess MJ. (1985) Effects of age, sex, and body habitus on QRS and ST-T potential maps of 1100 normal subjects. *Circulation*, 71(2): 244-253.
50. Aslam M, Abdullah AK, Siddiqui MA, Husain E. (1978) A study of cardiac potential distribution on body surface in normal adults: QRS isopotential surface maps. *Indian Heart J*, 30(5): 299-302.
51. Miller Wt, Spach MS, Warren RB. (1980) Total body surface potential mapping during exercise: QRS-T wave changes in normal young adults. *Circulation*, 62(3): 632-645.
52. Liebman J, Thomas CW, Rudy Y, Plonsey R. (1981) Electrocardiographic body surface potential maps of the QRS of normal children. *J Electrocard*, 14(3): 249-260.
53. Antalóczy Z, Greguss P, Préda I, Kozmann Gy. Spatial display of multipolar electrical heart activity: The holocardiography. Eds: Z Antalóczy, I. Préda, *Electrocardiology, Excerpta Medica -Amsterdam és Akadémia - Budapest*, 1982: 209- 216.
54. Préda I, Bukosza I, Kozmann GY, Székely Á, Antalóczy Z. (1979) Surface potential distribution on the human thoracic surface in left bundle branch blocks. *Jap Heart J*, 20: 7-21.
55. Préda I, Kozmann Gy, Antalóczy Z. Distribution of heart potentials on the human thoracic surface and their possible relationship with cardiac activation sequence in left fascicular and left bundle branch blocks. *Model and Measurements of the Cardiac Electric Field*. Ed: E Schubert. Plenum Press, New York, 1982: 205-218.
56. Antalóczy Z, Préda I, Kozmann Gy, Cserjés Zs. Quantitative evaluation of body surface maps in normal and pathological conditions. *Models and Measurements of cardiac Electric Fields*. Ed: E. Schubert. Plenum Press, New York, 1982: 105-114.
57. Rudy Y, Messinger-Rapport BJ. (1988) The inverse problem in electrocardiography: Solutions in terms of epicardial potentials. *CRC Critical Rev In Biomed Eng*, 16: 215-268.

58. Kozmann Gy, Préda I, Antalóczy Z. Possible role of body surface acceleration mapping in the interpretation of cardiac electromechanical activity. Eds: Antalóczy Z., Préda I. *Electrocardiology'81*, 1982: 159-162.
59. Kozmann Gy. Módszerek a szív működés vizsgálatára a testfelszíni villamos és mechanikai rezgések mérése alapján. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1979.
60. Moe GK. (1962) On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmac*, 140: 183-190.
61. Moe GK, Rheinbolt WC, Abildskov JA. (1964) A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*, 67: 200-209.
62. De Ambroggi L, Taccardi B, Macchi E. (1976) Body-surface maps of heart potentials: tentative localization of pre-excited areas in forty-two Wolf-Parkinson-White patients. *Circulation*, 54 (2): 251-263.
63. Medvegy M. Jobb kamrai ingerület vezetési zavarok komplex elektrokardiológiai elemzése. Kandidátusi Értekezés, Semmelweis Egyetem, 1992.
64. Préda I, Mester J, Antalóczy Z, Kozmann Gy, Mertz J, Regös L, Máté E, Marosi Gy, Csernay L. Comparison of body surface mapping and phase display methods to localize bypass pathways in Wolf-Parkinson-White syndrome. Eds: R Th van Dam and van Oosterom, *Electrocardiographic Body Surface Mapping*, Boston, 1986: 99-104.
65. Gallagher JJ, Sealy WC, Wallace AG, Kasell J. Correlation between catheter electrophysiological studies and findings on mapping of ventricular excitation in WPW syndrome. Eds: HJJ Wellens, KI Lie, MJ Janse. *The conduction System of the Heart*, Leiden, 1976: 588.
66. Liebman J, Olshansky B, Zeno J, Geha A, Thomas CW, Rudy Y, Waldo AL. Accurate determination of the ventricular insertion sites of accessory AV connections in the Wolf-Parkinson-White syndrome with electrocardiographic body surface potential map. Eds: Antalóczy Z, Préda I and Kékes E. *Advances in Electrocardiology*, Elsevier, Amsterdam, 1990:165-168.
67. Stilli D, Musso E, Macchi E, Taccardi B, Rolli A, Aurier E, Favaro L, Botti G. (1981) Diagnostic value of body surface potential maps in left bundle-branch block. *Adv Card*, 28: 36-41.

68. Sohi GS, Flowers NC. (1979) Distinguishing features of left anterior fascicular block and inferior myocardial infarction as presented by body surface potential mapping. *Circulation*, 60: 1354-1359.
69. Sohi GS, Flowers NC, Horan LG, Sridharan MR, Johnson JC. (1983) Comparison of total body surface maps depolarization patterns of left bundle branch block and normal axis with left bundle branch block and left – axis deviation. *Circulation*, 67(3) :600-604.
70. Liebman J, Rudy Y, Diaz P, Plonsey R. (1984) The spectrum of right bundle branch block as manifested in electrocardiographic body surface potential maps. *J Electrocard*, 17(4): 329-346.
71. Reich Y, Thomas CW, Liebman J, Rudy Y. (1990) Multicategory classification of body surface potential maps. *IEEE Trans Biomed Eng*, 37 (10): 945-955.
72. Tsunakawa H, Nishiyama G, Kanesaka S, Harumi K. (1987) Application of dipole analysis for the diagnosis of myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*, 10:1015-1021.
73. Harumi K, Tsunakawa H, Nishiyama G, Kanesaka S. Non-dipolarity of QRST area map and the ventricular arrhythmias following myocardial infarction. ed: E Schubert, *Electrocardiology*. Akadiemie-Verlag, Berlin, 1988: 251-254.
74. Préda I, Zámolyi K, Medvegy M, Kayser S, Császár J, Antalóczy Z. Endocardial pseudoisochron map sin normal intraventricular conduction, experimental iszkémia and right ventricular pacemaker stimulation on the dog. In: *Advances in Electrocardiology*. Eds: Antalóczy Z, Préda I, Kékes E. Elsevier, Amsterdam, 1990: 91-94.
75. Préda I, Zámolyi K, Medvegy M, Kayser S, Major L, Déri J, Antalóczy Z. (1991) Bal kamrai szondával végzett endocardialis 'térképezés' kutyán normális és pathológiás körülmények között. *Card Hung*, 20: 143-151.
76. Medvegy M, Antalóczy Z, Cserjés Zs. (1993) New possibility in the studiing of the heart activation: the non-dipolar body surface map. *Can J Cardiol* 9: 215-218
77. Préda I, Bukosza I, Shakin VV, Antalóczy Z. (1978) Felületi EKG térképezés. *Orvosi Hetilap* 119: 3125-3126.

78. Préda I. Testfelszíni EKG térképezés (surface mapping) klinikai alkalmazása, MTA doktori értekezés, 1990.
79. Medvegy M, Préda I, Pintér A. (1998) A testfelületi térképezés alkalmazásának rövid áttekintése, újabb diagnosztikai lehetőségek. *Orvostovábbképző szemle*, 3:14-16.
80. Préda I, Zámolyi K, Medvegy M, Kayser S, Császár J, Antalóczy Z. Endocardial pseudoisochron maps in normal intraventricular conduction, experimental ischaemia and right ventricular pacemaker stimulation on the dog. Eds: Antalóczy Z, Préda I, Kékes E, *Advances in Electrocardiol*, Elsevier, Amsterdam, 1990: 91-94.
81. Préda I, Nadeau RA, Savard P, Hamel D, Palisaitis D, Shenasa M, Nasmith J. (1994) QRS alterations in body surface potential distributions during percutaneous transluminal coronary angioplasty in single-vessel disease. *J Electrocardiol*, 27: 311-322.
82. Préda I, Pintér A, Savard P, Tremblay G, Medvegy M, Hatala R, Nadeau RA. (1997) Comparison of body surface isovoltage maps in patients with left bundle branch blocks. *Electrocardiology from the cell to the body surface*. 1: 515-518.
83. Medvegy M, Préda I, Nadeau R, Savard P, Pintér A, Tremblay G, Nasmith J, Palisaitis D, Sándor Gy (1998) Alterations of depolarisation pattern detected by body surface potential mapping due to different revascularisation methods. *Jour Am Coll Card*, 31:20.
84. Song Y, Takimiya A, Sasaki A. (1996) Body surface mapping criteria for diagnosis of left ventricular hypertrophy associated with complete right bundle branch block. *J Electrocard*, 29: 279-288.
85. Nakai K, Itoh C, Suzuki T, Hiramori K, Kasanuki H, Hosoda S. (1991) Spatial distribution of late potentials assessed by signal averaged body surface mapping. *Jpn Circ J* 55(4): 384-392.
86. Wang X, Kamakura S, Matsuo K, Ogawa M, Shimomura K. (2000) Relation between spatial distribution of late potentials and location of origin of premature ventricular complexes on body surface map in patients with postinfarction ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 72 (2): 111-119.
87. http://iopscience.iop.org/0967-3334/26/1/R01/pdf/0967-3334_26_1_R01.pdf

88. Flowers NC, Horan LG. (1995) Body surface potential mapping. In: Zipes DP, Jalife J (eds) Cardiac electrophysiology. From cell to bedside, Saunders Co., Philadelphia. 1049-1067.
89. Green LS, Lux RL, Stilli D, Haws C, Taccardi B. (1987) Fine detail in body surface potential maps: accuracy of maps using a limited lead array and spatial and temporal data representation. *J Electrocardiol.*, 20:21-26.
90. Sándor Gy, Kozmann Gy, Cserjés Zs, Préda I. (1999) Body surface potential field representation fidelity: analysis of map estimation procedures. *J Electrocardiol.* 32: 253-261.
91. Szakolczai K. A szívizom regionális bioelektromos tevékenységének vizsgálata. PhD disszertáció, 2005.
92. Sándor György. A repolarizáció non-invazív mérésének kutatása informatikai módszerekkel, 2005.
93. Marek D. (2003) Creating a 3-D Thorax Model with Reconstruction of Contours of Body Organs Used in Determining Epicardial Maps. *Int J Bioelectromagnetism*, 5(1): 250-251.
94. Oster HS, Taccardi B, Lux RL, Ershler PR, Rudy Y. (1998) Electrocardiographic imaging: noninvasive characterization of intramural myocardial activation from inverse reconstructed epicardial potentials and electrograms. *Circulation*, 97: 1496-1507.
95. Burnes JE, Taccardi B, Macleod RS, Rudy Y. (2000) Noninvasive electrocardiographic imaging of electrophysiologically abnormal substrates infarcted hearts: a model study. *Circulation*, 101: 533-540.
96. Spach MS, Barr RC. (1983) Localizing cardiac electrical events from body surface maps. *Int J Cardiol*, 3(4): 459-64.
97. Antalóczy Z, Greguss P, Bukosza I, Balog L, Préda I, Kozmann Gy. Spatial display of multipolar electric heart activity: The holocardiography. In: *Electrocardiology 1981*, eds Antalóczy, Z, Préda I, Excerpta Medica, Amsterdam and Akadémia, Budapest, 1982; 209-216.
98. Tonooka I, Kubota I, Watanabe Y, Tsuiki K, Yasui S. (1983) Isointegral analysis of body surface maps for the assessment of location and size of myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 52: 1174 -1180.)

99. Flowers NC, Horan LG, Johnson JC. (1976) Anterior infarctional changes occurring during mid and late ventricular activation detectable by surface mapping techniques. *Circulation*, 54: 906-913.
100. Flowers NC, Horan LG, Sohi GS, Hand RC, Johnson JC. (1976) New evidence for inferoposterior myocardial infarction on surface potential maps. *Am J Cardiol*, 38(5): 576-581.
101. Flowers NC, Horan LG. Body surface potential mapping. In: Zipes DP, Jalife J (eds), *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. Saunders Co, Philadelphia, 1995: 1049-1067.
102. Fox K, Selwyn A, Shillingford JP (1979) Precordial electrocardiographic mapping after exercise in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 43: 541-546.
103. Yanovitz FG, Vincent GM, Lux RL, Merchant M, Green LS, Abidskov JA (1982) Application of body surface mapping to exercise testing: S-T 80 isoarea map in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 50: 1109-1113.
104. Préda I, Kozmann Gy, Kékes E, Antalóczy Z. (1984) Terheléses precordialis mapping. *Cardiol. Hung* 13:259-265.
105. Préda I, Balogh I, Szilvási I, Kékes E, Berentey E, Antalóczy Z. (1990) Comparative evaluation of the effect of balloon dilatation by exercise precordial mapping and exercise 201-thallium scintigraphy. *Cor et Vasa* 32:457-463.
106. Préda I, Kozmann Gy, Berentey E, Rochlitz T, Antalóczy Z. (1991) Terheléses surface mapping vizsgálattal észlelhető többszörös repolarizációs minimum és fokozott aritmia készség összefüggése. *Cardiol Hung* 20:3-12
107. Fisch C. *Electrocardiography*. In: *Heart disease*. Ed: Braunwald E. 5th Edition, WB. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 1997: 108-152.
108. Hill J, Timmis A. (2002) ABC of clinical electrocardiography – Exercise tolerance testing. *BMJ*, 324:1084-1087
109. Bauernfeind T, Préda I, K Szokolczai, E Szucs, RG Kiss, Simonyi G, G Kerecsen, 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.
110. Taccardi B. (1966) Body surface distribution of equipotential lines during atrial depolarization and ventricular repolarization. *Circ Res*, 19: 865-878
 111. Mirvis DM. (1980) Body surface distribution of electrical potential during atrial depolarization and repolarization. *Circulation*, 62: 167-73.
 112. SippensGroenewegen A, Lesh MD, Roithinger FX, Ellis WS, Steiner PR, Saxon LA, Lee RL, Scheinmann MM. (2000) Body surface mapping of counterclockwise and clockwise typical atrial flutter: a comparative analysis with endocardial activation sequence mapping. *JACC*, 35: 1276-1287.
 113. SippensGroenewegen A, Natale A, Marrouche NF, Bash D, Cheng J. (2004) Potential role of body surface ECG mapping for localization of atrial fibrillation trigger. *J Electrocardiol.*, 37: 47-52.
 114. Guillem MS, Climent AM, Castells F, Husser D, Millet J, Arya A, Piorkowski C, Bollmann A. (2009) Noninvasive mapping of human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 20:507-513.
 115. Guillem MS, Quesada A, Donis V, Climent A, Mihi N, Millet J, Castells F. (2009) Surface wavefront propagation maps: non-invasive characterization of atrial flutter circuit. *Int. J. Bioelectromagnetism*, 11: 22-26.
 116. Zile MR, Brutsaert DL. (2002) New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: casual mechanism and treatment. *Circulation*, 105:1503-1508.
 117. Ochala A, Smolka GA, Wojakowski W, Dudek D, Dziewierz A, Krolkowski Z, Gasior Z, Tendera M. (2004) The function of the left ventricle after complete multivessel one-stage percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Invasive Card*, 16: 699-702
 118. Marchi SF, Oswald P, Windecker S, Meier B, Seiler C. (2005) Reciprocal relationship between left ventricular filling pressure and the recruitable human coronary collateral circulation. *Eur H J*, 26: 558-566.
 119. Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO, Krayenbuehl HP. (1983) Exercise-induced Ischemia: The Influence of Altered Relaxation on Early Diastolic Pressures. *Circulation*, 67: 521-528.

120. Kelly RP, Gibs HH, O'Rourke MF, Daley JE, Mang K, Morgen JJ, Avolid AP. (1990) Nitroglycerin has more favourable effect on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery. *Eur H J*, 11: 138-144.
121. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. (2001) A clinical appraisal of left atrial function. *Eur Heart J*, 22: 22-36.
122. Diamond GA, Forrester JS. (1979) Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease, *N Engl J Med*, 300 :1350-1358
123. Vatner SF, McRitchie RS, Maroko PR, Patrick TA, Braunwald E. (1974) Effects of catecholamins, exercise and nitroglycerine on the normal and ischaemic myocardium in conscious dogs. *J Clin. Invest*, 54:563-575.
124. DeAmbroggi L, Macchi E, Brusoni B, Taccardi B. (1977) Electromaps during ventricular recovery in angina patients with normal resting ECG. *Adv Cardiol*, 19: 88.
125. Green LS, Lux RL, Stilli D, Taccardi B. (1987) Fine detail in body surface potential maps: accuracy of maps using a limited lead array and spatial and temporal data representation. *J Electrocard*, 20 (1): 21-26.
126. Montague TJ, Johnstone DE, Horacek BM. (1983) Body surface electrocardiographic mapping in inferior myocardial infarction. Manifestation of left and right ventricular involvement. *Circulation*, 67: 665-673.
127. DeAmbroggi L, Musso E, Taccardi B. *Body Surface Potential Mapping*. Eds: Macfarlane TD, Veitch L, *Comprehensive Electrocardiology*, Pergamon Press, New York, 1989: 1015-1049.
128. Horacek BM, Warren JW, Penney CJ, Feldman CL. (2001) Optimal electrocardiographic leads for detecting acute myocardial ischaemia. *J Electrocardiol*, 34 (Suppl): 97-111.
129. Vincent GM, Abildskov JA, Burgess MJ, Lux RL, Wyatt RF. (1977) Diagnosis of old myocardial infarction by body surface isopotential mapping. *Am J Cardiol*, 39: 510-515.

130. Mirvis DM. (1985) Ability of standard ECG parameters to detect the body surface isopotential abnormalities of pacing induced myocardial ischaemia in the dog. *J Electrocard*, 18(1): 77-85.
131. Kornreich F, Rautaharju PM, Warren J, Montague TJ, Horacek BM. (1985) Identification of best electrocardiographic leads for diagnosing myocardial infarction by statistical analysis of body surface potential maps. *Am J Card*, 56(13): 852-856.
132. Kornreich F, Lux RL, MacLeod RS. (1995) Map representation and diagnostic performance of the standard 12-lead ECG. *J Electrocardiol*, 28 (Suppl): 121-123.
133. Guillem MS, Millet J, Bodí V, Chorro FJ. (2004) Q wavemyocardial infarction analysed by body surface potential mapping. *Comput Cardiol*, 31: 725-729.
134. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of stable angina of the European Society of Cardiology. (2006) *Eur Heart J*, 27:1341-1381.
135. Bartel AG, Behar VS, Peter RH, Orgain ES, Kong Y. (1974) Graded exercise stress test in angiographically documented coronary artery disease. *Circulation*, 49: 348-356.
136. Bonoris PE, Greenberg PS, Christison GW, Castellanet MJ, Ellestad MH. (1978) Evaluation of R wave amplitude changes versus ST-segment depression in stress testing. *Circulation*, 57: 904-910.
137. Froelich VF, Thompson AJ, Longo MR, Lancaster MC. (1976) Value of exercise testing for screening asymptomatic men for latent coronary artery disease. *Progr Cardiovasc Dis* 18:265-267.
138. Gerson MC, Phillips JF, Morris SN, McHenry PL. (1979) Exercise induced U-wave inversion as a marker of stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Circulation*, 60: 1014-1020.
139. Goldschlager N, Selzer A, Cohn K. (1976) Treadmill stress test sas indicators of presence and severity of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 85: 277-286.

140. Jánosi A, Váraljai T, Hankóczy J, Kádár A, György M, Pali J, Dékány P. (1986) A terheléses EKG vizsgálat érzékenysége és fajlagossága a koszorúér szűkület felismerésében. *Orv Hetil*, 127:203-205.
141. Stuart RJ, Ellestad MH. (1976) Upsloping ST segments in exercise stress testing. Six years follow up study of 348 patients and correlation with 248 angiograms. *Am J Card*. 37: 19-22.
142. Borer JS, Benskie JF, Redwood DR, Itscoitz SB, Passamani ER, Stone NJ, Richardson JM, Epstein SE. (1975) Limitation of the electrocardiographic response to exercise in predicting coronary artery disease. *N England J Med*, 293: 367-371.
143. Botvinick EH, Taadaxh MR, Shames DM, Parmley W. (1978) Thallium -201 myocardial perfusion scintigraphy for the clinical clarification of normal, abnormal and equivocal electrocardiographic stress test. *Am J Card* 41: 43-51.
144. Carillo AP, Marks DS, Pickard D, Khaja F, Goldstein S. (1978) Correlation of exercise thallium-201 myocardial scans with coronary arteriograms and the maximal exercise test. *Chest*, 73: 321-326.
145. Csernay L, Mester J, Láng J, Gruber N, Édes I, Gaál T, Csanády M. (1983) Terheléses szívizom scintigráfia iszkémiás szívbetegségben (201-Tl-klorid vizsgálatok). *Orv Hetil*, 124:1113-1116.
146. Iskandrian AS, Segel BL. (1981) Value of exercise thallium -201 imaging in patients with diagnostic and nondiagnostic exercise electrocardiograms. *Am J Cardiol*, 45:1192-2101.
147. Martin CM, Conahay DR. (1972) Maximal treadmill exercise electrocardiography. Correlations with coronary arteriography and cardiac haemodynamics. *Circulation*, 46: 956-963.
148. Fox KM, Selwyn A, Oakley D, Shillingford JP (1979) Relation between the precordial projection of ST-T segment changes after exercise and coronary angiographic findings. *Am J Cardiol*, 44: 1068- 1075.
149. Jánosi A. A myocardium ischaemia kimutatása és klinikai jelentősége. Doktori értekezés, Budapest, 1989.

150. Detry JMR, Piette F, Brasseur LA. (1970) Haemodynamic determinants of exercise ST depression in coronary patients. *Circulation*, 42: 593-599.
151. Kékes E, Préda I, Berentey E. (1984) A terhelés alatt észlelt ST szakasz eltérés formája és lokalizációs megjelenése a szívkatéterezés adatainak tükrében. *Card Hung* 13: 247-258.
152. Lepeschkin E. Physiological factors influencing the electrocardiographic response to exercise. Ed: Blackburn H, *Exercise Physiology*, Springfield, Illinois, 1969: 363.
153. Yanowitz FG, Vincent GM, Lux RL, Merchant M, Green LS, Abildskov JA. (1982) Application of body surface mapping to exercise testing: ST isoarea maps in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 50: 1109-1113.
154. Préda I, Medvegy M, Savard P, Nadeau RA (2003) Body surface isopotential maps to detect minor potential losses in non-Q-wave myocardial infarction. *Intern Jour Biomagnetism*, 5: 337-339.
155. Medvegy M, Préda I, Nadeau R, Savard P, Pintér A, Tremblay G, Nasmith J, Palasiatis D. (1996) Investigation of old non-Q-wave myocardial infarction by body surface potential mapping. *Circ Suppl*, 94: I-731.
156. Medvegy M, Préda I, Nadeau R, Savard P, Pintér A, Tremblay G, Nasmith J, Palasiatis D, Sándor Gy. Alteration of depolarisation pattern detected by body surface potential mapping due to different revascularisation methods. *Jour Am Coll Card*, 31: 20.
157. Grüntzig A, Myler R, Hanna E, Turina M. (1977) Transluminal angioplasty of coronary artery stenoses. *Circulation*, 84: /Suppl/ 55-56.
158. Meier B, Grüntzig AR, Siegenhalter W, Schlumpf M. (1983) Long-term exercise performance after percutaneous transluminal angioplasty and coronary artery bypass grafting. *Circulation*, 68: 796-802.
159. Švehlíková J, Kania M, Turzová M, Hebláková E, Tyšler M, Maniewski R. (2009) Identification of ischemic lesions based on difference integral maps, comparison of several ECG intervals. *Measurement science review*, 9: 5.
160. Meier B. (1988) Restenosis after coronary angioplasty: review of the literature. *Eur Heart J*, 9:Suppl C, 1-6.

161. Scholl JM, Chaitman BR, David PR. (1982) Exercise electrocardiography and myocardial scintigraphy in the serial evaluation of the results of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, 66:380-389.
162. Wijns W, Serruys PW, Reiber HJC. (1985) Early detection of restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty by exercise-redistribution thallium scintigraphy. *Am J Cardiol* 5: 357-361.
163. Clayton TC, Lubsen J, Vokó Z, Kirwan BA, Fox KAA, Pool-Wilson PA. (2005) Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomized trial cohort of patients. *BMJ*, 331: 869-872.
164. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97: 1837-1847.
165. Martinez-Rios MA, DaCosta BCB, Cecena-Seldner FA, Gensini GG. (1970) Normal electrocardiogram in the presence of severe coronary artery disease *Am J Cardiol*, 25: 320-324.
166. Wung SF, Drew B. (1999) Comparison of 18-lead ECG and selected body surface potential mapping leads in determining maximally deviated ST lead and efficacy in detecting acute myocardial ischemia during coronary occlusion. *J Electrocardiol*, 32: 30-37.
167. Fuster V, Frye RL, Connolly DC. (1975) Arteriographic patterns early in the onset of the coronary syndromes. *Br Heart J*, 37: 1250-1255.
168. Shulze RA, Pitt B, Griffith LSC. (1978) Coronary angiography and left ventriculography in survivors of transmural and nontansmural myocardial infarction. *Am J Med*, 64: 108-113.
169. Marmor A, Ludbrook PA, Sobel BE (1981) Vascular determinants of early recurrent myocardial infarction (abstr). *Am J Cardiol*, 47: 418
170. Green LS, Lux RL, Haws CW. (1987) Detection and localization of coronary artery disease with body surface mapping in patients with normal electrocardiograms. *Circulation*, 76(6): 1290-1297.
171. Tseng YZ, Hsu KL, Chiang FT, Lo HM, Hwang JJ, Lai LP, Lin JL, Tseng CD. (1999) Characteristic findings of body surface potential map during

- ventricular repolarization in patients with coronary heart disease. *Jpn Heart J*, 40(4): 391-404.
172. Sobieszczanska M, Kalka D, Pilecki W, Nowak B. (2007) Application of body surface potential mapping in coronary artery disease diagnosis. *Anatol J Cardiol*, 7 Suppl 1: 16-9.
 173. Tysler M, Kneppo P, Rosik V, Karas S, Heblakova E, Muzik J. Body surface potential mapping for noninvasive ischaemia detection. Eds: Alexei K, Janus Spigulis. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2008: 339-342.
 174. Gardner MJ, O'Reilly MG, Horacek BM. (1986) Non-Q wave acute myocardial infarction: body surface potential map and ventriculographic patterns. *Am J Cardiol*, 58: 1173-1180.
 175. Hirai M, Ohta T, Kinoshita A, Toyaama J, Nagaya T, Yamada K. (1984) Body surface isopotential maps in old inferior myocardial infarction undetectable by 12 lead electrocardiogram. *Am Heart J* 108: 975-982.
 176. Medvegy M, Duray G, Pintér A, Préda I. (2002) Body Surface Potential Mapping: Historical Background, Present Possibilities, Diagnostic Challenges. *ANE*, 7: 140-51
 177. Medvegy M, Duray G, Pintér A, Préda I. (2002) Testfelületi potenciál térképezés – történelmi áttekintés, diagnosztikus alkalmazhatóság, saját eredmények és távlati lehetőségek. *Orvosképzés*, 1: 1-84.
 178. Osugi J, Ohta T, Toyaama J, Takatsu F, Nagaya T, Yamada K. (1984) Body surface isopotential maps in old inferior myocardial infarction undetectable by 12 lead electrocardiogram. *J Electrocardiol*, 17: 55-62.
 179. Ambroggi L, Bertoni T, Rabbia C, Landolina M. (1986) Body surface potential maps in old myocardial infarction. Assessment of diagnostic criteria. *J Electrocard*, 19: 225-234.
 180. Stilli D, Musso E, Macchi E, Manca C, Dei Cas L, Vasini P, Taccardi B. (1986) Body surface mapping in ischaemic patients with normal resting ECG. *Can J Cardiol*, suppl A: 107A.
 181. Merchant M. Prediction of coronary artery disease using body surface potential mapping during exercise testing, doctoral dissertation. Salt Lake City, University of Utah, 1980.

182. Konreich F, Block P, Brismee D. (1974) The missing waveform information in the orthogonal electrocardiogram (Frank leads). III. Computer diagnosis of angina pectoris from “maximal” QRS surface waveform information at rest. *Circulation*, 49: 1212.
183. Anderson JL, Adams DC, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE II, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS. (2007) ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina / non – ST – elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina / Non-ST- Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, American College of Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Card*, 50:652-726.
184. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma Eric, Budaj Andrzej, Fernández-Avilés Francisco, Fox Keith AA, Hasdai David, Ohman E Magnus, Wallentin Lars, Wijns William. (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST- Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehm161.
185. King SB III, Smith SC Jr, Hirschfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO. (2008) 2007 focused update of the ACC / AHA / SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the 2005 ACC / AHA /SCAI Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 117:261-295.

186. Thygesen K, Alpert JS, White HD. (2007) On behalf of the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. JACC, 50: 2173- 2195.
187. Van de Werf, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Rosengren A, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, DeCaterinaR, Dean V, DFilippatos G, Hellems I, McGregor K, Silber S, Zamorano JL, Al-Attar N, Dudek D, Gulba D, Kaufmann P, Kornowski R. (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J, 29:2009-2945.
188. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hochman JS, Krumholz HM, Pearle DL, Smit SC Jr. (2008) 2004 Writing Committee Members, Anbe DT, Kushner FG, Ornato JP, Adams CD, Anderson JL, Ettinger SM, Hunt SA, Nishimura R, Page RL, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 focused update of ACC / AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Cardiol, 51: 210 – 247.
189. Cannon DS, Levy W, Cohen LS. (1976) The short -and long term prognosis of patients with transmural myocardial infarction. Am J Med, 61: 452-458.
190. DeWood MA, Spores J, Notske R. (1980) Prevalence of total coronary occlusion during early hours of transmural myocardial infarction. N Eng J Med, 303: 897-902.
191. Rigo P, Murray M, Taylor DR. (1975) Hemodynamic and prognostic findings in patients with transmural and non-tansmural infarction. Circulation, 51: 1064-1070.
192. Hutter AM, DeSantics RW, Flynn T. (1981) Non-transmural myocardial infarction: a comparison of hospital and late clinical course of patients with that of matched patients with transmural anterior and tansmural inferior myocardial infarction. Am J Cardiol, 48: 595-602.

193. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. (1987) Non-Q wave myocardial infarction. Recent changes in occurrence and prognosis – a community-wide perspective. *Am Heart J*, 113: 273.
194. Montague TJ, Johnstone DE, Spencer CA. (1986) Non-Q-wave acute myocardial infarction: body surface potential map and ventriculographic patterns. *Am J Cardiol*, 58: 1173-1180.
195. Maisel AS, Ahnve S, Gilfin E. (1985) Prognosis after extension of myocardial infarct: the role of Q wave and non-Q wave infarction. *Circulation*, 71: 211-217.
196. Ogawa H, Hiramori K, Haze K. (1986) Comparison of features of non-Q wave and Q wave myocardial infarction. *Am Heart J*, 111: 513-518.
197. Marmor A, Sobel BE, Roberts R. (1981) Factors presaging early recurrent myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 48: 603-610.
198. Larry S. Green, Robert L. Lux, Charles W. Haws. (1987) Detection and localisation of coronary artery disease with body surface mapping in patients with normal electrocardiograms. *Circ*, 76: 1290-1297.
199. Pichard AD, Ziff C, Rentrop P. (1983) Angiographic study of the infarct-related coronary artery in the chronic stage of myocardial infarction. *Am Heart J*, 106: 687-692.
200. Gibson RS, Beller GA, Gheorghiade M. (1986) The prevalence and clinical significance of residual myocardial ischaemia 2 weeks after uncomplicated non-Q wave infarction: prospective natural history study. *Circulation*, 73: 1186-1198.
201. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS. (1986) Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction *N Eng J Med*, 315: 417-423.
202. Huey BL, Gheorghiade M, Crampton RS. (1987) Acute non-Q-wave myocardial infarction associated with early ST segment elevation: evidence for spontaneous coronary reperfusion and implications for thrombolytic trials. *J Am Coll Cardiol*, 9: 18-25.

203. Medvegy M, Préda I, Nadeua RA, Savard P, Pintér A, Tremblay G, Nasmith JB, Palisatis D. (1996) Investigation of old non-Q wave myocardial infarction by body surface isopotential mapping. *Circulation*, 94 (suppl.): I - 731.
204. Medvegy M, Préda I, Nadeau RA, Savard P, Pintér A, Trambly G, Nasmith JB, Nadeau RA. (2000) New Body Surface Isopotential Map Evaluation Method to Detect Minor Potential Losses in Non-QWave Myocardial Infarction. *Circulation*, 101 (10): 1115-1121.
205. Selvester RH, Waagner GS, Ideker RE. Myocardial infarction. In: Macfarlane PW, Lawrie TDS (eds), *Comprehensive electrocardiology*, Pergamon Press, New York, 1989: 565- 629.
206. Selvester RH, Kalalsa R, Bellman R, Collier R. (1966) Simulated myocardial infarction with mathematical model of the heart containing distance and boundary effects. *Vectorcardiography*, 2:403-417.
207. M. Medvegy, G. Duray, A. Pintér and I. Préda. (2002) Body surface potential mapping: historical background, present possibilities, diagnostic challenges, *ANE* 7: 139–151.
208. Medvegy M, Savard P, Pinter A, Trambly G, Palisatis D. (2004) Simple quantitative body surface potential map parameters in the diagnosis of remote Q wave and non-Q wave myocardial infarction. *Can J Cardiol*, 20(11): 1109-1115.
209. Medvegy M, R Nadeau, E Szücs, K Szokolczai, Simonyi G, Bauernfeind T, M Szedlák, P Savard, D Palisatis, Préda I. (2008) Diagnosis and discrimination of remote antero- and inferoseptal non-Q wave myocardial infarctions with body surface potential mapping, *Can Jour of Cardiol*, 24: 53-55.
210. Berson AS, Pipberger HV. (1978) Effects of electrode area on electrocardiographic voltages. *J Electrocardiol*. 11(2):147-50.
211. Guidelines on management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. (2006) *Eur Heart J*, 27: 1341-1381.
212. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation

myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction) (2007) *Circulation*, 116(7):e148-304

213. Stovicek P, Stojan M, Kasalicky J, Vondracek V, Vojacek J, Anger Z. (1993) Analysis of ventricular activation in patients with chronic non-Q wave myocardial infarction: Comparison with left ventricular asynergy and myocardial perfusion defects. *Physiol Res*, 42:109-117.
214. MinQi W, Eddy JM, Fitzhugh EC. (1995) Application of Odds Ratio and Logistic Models in Epidemiology and Health Research. *Health Values*, 19: 59-62.
215. Abbot RD, Carroll RJ. (1984) Interpreting multiple logistic regression coefficients in prospective observational studies. *Am J Epidemiology*, 119:830-836.
216. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. Wiley&Sons, New York, 1989.
217. Fisher R. (1936) The Use of Multiple Measurements in Taxonomic Problems In: *Annals of Eugenics*, 7: 179 -188.
218. Fischer R. (1923) Statistical Tests of Agreement Between Observation and Hypothesis. *Economica*, 3:139-147

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

11.1. Disszertációhoz kapcsolódó 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.

11.2. Disszertációtól független 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.

12. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

A dolgozatban bemutatott eredmények több mint tízévi kutatómunka gyümölcse. Ezen idő alatt számos kolléga segítségét, támogatását élveztem, mely nélkül a kutatások, jelen dolgozat nem jöhetett volna lére.

Elsősorban hálámat fejezem ki témavezető tanáromnak Medvegy Mihálynak, aki szakmai iránymutatásaival, baráti támogatásával elősegítette, hogy jelen dolgozat megszülethessen.

Köszönettel tartozom Préda István professzor úrnak, aki a kutatás során mindvégig biztosította annak mind a helyi, eszköz, anyagi feltételeit, értékes tanácsaival, tapasztalataival támogatott minket.

Munkánk során az orvosi team tagjai közül kiemelném Bauernfeind Tamás kollégámat, akivel számos napot (hétvégét) töltöttünk el a mérések végrehajtásával, betegek követésével, adatbázisok felállításával, vezetésével. Külön köszönöm Simonyi Gábor főorvos úr fáradhatatlan munkáját a mérések megszervezésében, a publikációk, kongresszusok során felmerülő nemzetközi kapcsolattartás lebonyolításában.

Munkánkat természetesen más kutatócsoportokkal összehangolva végeztük. A biostatistikai számítások, informatikai adatfeldolgozás, kiértékelés során folyamatos kapcsolatban álltunk, segítséget kaptunk az MTA Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Kutatóintézet Biomérnöki Osztályától, nevesen Kozmann György professzor úrtól, és kollégájától Szokolczai Krisztinától, akivel mindvégig szinte napi kapcsolatban álltam.

Végezetül szeretném megköszöni támogató segítségüket osztályvezetőimnek Sidó Zoltán főorvos úrnak, Kiss Róbert Gábor főorvos úrnak, Rigó János professzor úrnak, hogy lehetőséget biztosítottak a mindennapi munka mellett a tudományos tevékenység végzésére.

Mindenkinek ezúton is köszönöm.