

EIS – elektro intersticiális szken

Ki hitt az elején az EKG-ban? Ki gondolta volna, hogy a rossz emlékű Contergan végül megtalálja helyét a gyógyítás palettáján? Min múlik egy metódus, egy technika, egy gyógyszer, egy műszer elterjedése vagy elfelejtődése? Az értékes, az innovatív és eredeti mindig megtalálja-e az őt megillető helyet az orvostudomány evidenciák piramisköveiből épülő szentélyében? Egyáltalán, a tudásnak milyen térbeni és időbeni konstellációja szükségeltetik, hogy egy új módszer létrejöhessen?

DR. VASTAG ALADÁR

2003-ban, Franciaországban pontosan százegy év késlekedés után megszületett egy orvosi diagnosztikai eszköz, az elektro intersticiális szken, azaz az EIS-készülék. Ez egy non-invazív műszer, mellyel a test intersticiális folyadékterének ionösszetételét mérjük és elemezzük kronoamperometriás módszerrel. Dr. Albert Maarek neuro-fiziológus és csapata azonban nem állt napi kapcsolatban a készülék megalkotásának elvi alapját leíró amerikai elektro-kémikussal, Frederick Gardner Cottrellel, aki már 1948-ban, korán meghalt. Cottrell az elektrosztatikus precipitátor megépítésén, az Amerikai Bányatársaság igazgatásán túl, illetve még ezeket megelőzve 1902-ben publikálta a róla elnevezett egyenletet: $I = nFAc_0(D)1/2\pi1/2t1/2$

A betűket szavakra váltva, illetve tartalommal megtöltve: egy folyadéktéren átvezetett egyenáram időben változó erősségéből és az elektróda felületéből kiszámolható a folyadékban található ionok minőségi és mennyiségi összetétele. Ezért ez a módszer tudományos névadója: krono-ampero-metria. Ezt a Csipkerózsika álmát alvó ismeretet „csókolta homlokon” Maarek doktor: Az EIS-készülék megalkotásához azonban másra is szükség volt. Többek között egy magyar tudóscsapat, dr. Gilányi Magdolna és munkatársainak tevékenységére. Az ő munkásságuk oldotta fel azt a tudományos paradoxont, mely szerint a Donnan-equilibrium nem érvényesül az intersticiumban. Ez olyan, mintha egy fizikusnak azt mondanánk, nincs gravitáció a hetedik és a nyolcadik emelet között. Mégis évtizedekig ez volt a tudományosan elfogadott nézet. Ma sem mernék elindulni egy „Ki tud többet az intersticiúmról!” vetélkedőn. Gilányi tanár-

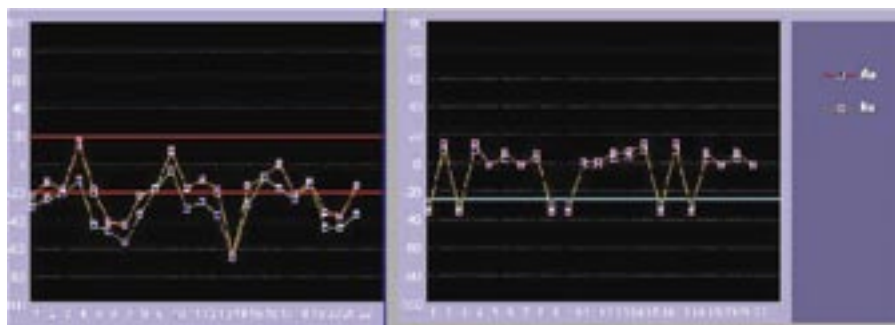
nővel való találkozásom és beszélgetéseink alapján azonban megkísérlem összefoglalni a tőle hallottakat. Tudományos értekezése egy Claude Bernard-idézettel kezdődik: „A belső környezet (milieu interieur) stabilitása a szabad és független lét első feltétele...”

Az intersticiumban a sejtek működési „milieu interieur”-e. Integrált, komplex, gél-mátrix szerkezetű tér. Fizikailag a sejtek, vér- és nyirokerek közötti kötőszöveti terület. Kicsi a sejtsűrűsége, fibroblasztokat, hízósejteket, kerek sejteket találunk itt. Jelentős extracelluláris makromolekula-tartalom jellemzi, melynek főbb alkotói a kollagén, az elasztin, glükózaminoglikánok, plazmafehérjék, extracellulárisan expresszálandó glikoproteinek. A bioszintézis és szekréció a sejtek által történik. Rajta keresztül valósul meg a transzkapilláris folyadékcsere, a sejt-sejt kapcsolat. Az intersticiumban a sejtek, a vér és a nyirokrendszer közötti anyagtranszport molekuláris útja. Jellemző rá a homogén/heterogén (egy/kétfázisú)



1. ÁBRA. Frederic Gardner Cottrell

sú) rendszer kettőssége, a makromolekula és polielektrolit jelleg. Benne a poliszacharidok ozmotikus nyomása viriál sorral közelíthető. Sajátossága a magas vízkötő képesség, duzzadási egyensúlya az ozmotikus és elasztikus erők viszonya alapján történik meg. Struktúrájával akadályozza a „bulk” áramlást. Tércsökkentő, elektrolitkizáró szerepet tölt be. Két ellentétes funkciót párhuzamosan valósít meg a nagy molekulák szűrése; „sieve effect”, és a gélkromatográfiás oszlophatás révén. Anyagainak típusa, koncentrációja és szerveződése meghatározza az intersticiális mátrix hidratációjának mértékét, permeabilitási és mechanikai tulajdonságait, ezáltal a szövetek fiziológiai funkcióját.

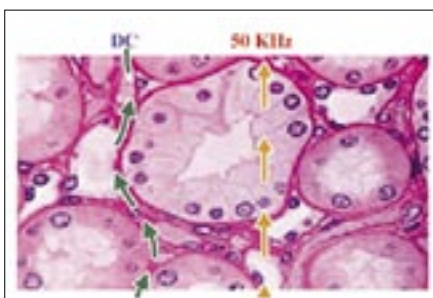


2. ÁBRA. Elektro-szomato-gram (ESG): az EIS-készülék mérési eredménye. Bal oldalon: egy konkrét mérés eredménye. Az ábrán a test különböző pontjain felvett impedancia-értékek láthatók; jobb oldalon: a sok ezer vizsgálatból kialakult referenciagörbe. Az Aa jelű görbe a mért abszolút érték (bal oldal), illetve ezek számtani átlaga (jobb oldal). Az Na jelű görbe az abszolút mérési eredmények korra, magasságra, súlyra, nemre a tapasztalatok alapján derivált koefficiense.

A különböző forrásokból gyűlt ismeretanyag gyakorlati felhasználását végül a számítástechnika fejlődése tette lehetővé. Orvosi diagnosztikai eszközök született, ahhoz hasonló matematikai modell alapján, mint ahogyan a röntgenfelvételek százaiból egy számítógép mátrixanalízissel CT-képet „számol”. Következett a tapasztalatgyűjtés, standardizálás hosszu és aprólékos folyamata. A mérések főként Franciaországban, de Moszkvában és az Egyesült Államokban is folytak. Több ezer mérés után megszületett az egészséges populációra jellemző referenciagörbe. Ezek után homogén betegcsoportok vizsgálata következett. Megszülettek az adott patológiára jellemző mérésmenták. Több érdekes eredményre jutottak. Az első, hogy megfelelően nagy esetszámot vizsgálva, az egészséges és a „vegyes” (egészséges és különböző diagnózisú) csoportokat összehasonlítva, a referenciagörbe azonos lesz. A referenciagörbék azonban eltérnek valamelyest egymástól földrajzi régióként. Mi magyarok például a franciákhoz képest depressziósabbak és „gyomorbagosabbak” vagyunk. A következő, mindenképpen elgondolkodtató észlelés az volt, hogy olyan betegségek esetében is, amikor klinikailag egyetlen szerv érintett (pl. hepatitisz), a görbe szinte minden pontja eltérést mutat, vagyis az egész szervezet válaszát látjuk. Még izgalmasabb az az észlelés, hogy a klinikailag hasonló, de eltérő etiológiájú betegségek esetén a két referenciagörbe jelentős eltéréseket mutat



3. ÁBRA. Az elektródák elhelyezkedési pontjai (homlok, talp, tenyér), és a mérési volumenek elsődleges matematikai modellezésére használt Venn-diagramok ábrázolása. A Venn-diagramok egy univerzális alaphalmaz és részhalmazai között fennálló tartalmazási viszonyok szemléltetésére szolgálnak.



4. ÁBRA. Az egyenáram (DC) és váltóáram (50 KHz) szervezeten belüli áthaladása különböző: a váltóáram nem tiszteli a sejthatárokat, míg az alacsony feszültségű egyenáram többnyire az intercelluláris térben folyik.

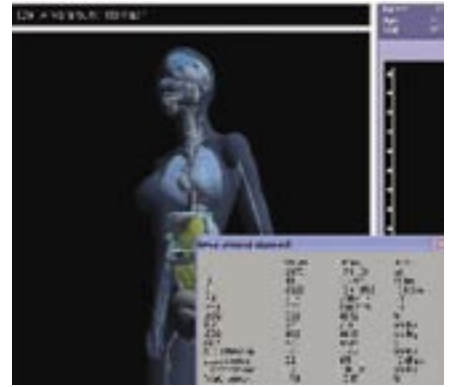
(pl. vírusos vagy gyógyszer indukálta hepatitisz). Lásd ábrák.

A készülék agya egy általános felhasználású számítógép – praktikusán egy laptop –, melyre az EIS-szoftver feltelapítése történik. Ebben található a számítások matematikai formulái, a több ezer addig elvégzett mérés eredményeként összeállított referenciagörbék, a beteg értékelését és az eredmények bemutatását segítő háromdimenziós grafikák, táblázatok és szöveges elemzések. Így egy-egy vizsgálat eredményeit – a számítógépet hönünk alá csapva – máshol újra kiértékelhetjük, kollégánkkal konzultálhatunk róla. A készülék tartozéka még egy kisméretű külső hardver (black-box), a kábelek, valamint a láb és kéz elhelyezésére szolgáló lapelktródák, az egyszerű használatos homlokektródák csatlakozói. Mindezek a szállításhoz kis fémkoffert kaptak.

A mérést a test hat pontján elhelyezett elektródákkal végezzük. Két plantáris, két planáris elektróda és a frontális régió két oldalára ragasztott elektródapár indítja el, illetve fogadja a gyenge egyenáramú jeleket. A vizsgálat során az elektródákból aktuálisan mindig kettő vesz részt a mérésben, meghatározott polaritással (anód vagy katód). A készülék a lehetséges harminc mérési variációból (n2-n) huszonkét mérést végez el egymásutánban. Három mérési sorozat követi egymást. Az első és a harmadik egyenárammal, az interstícium vizsgálatára. Az első mérési sor a konduktivitást hivatott meghatározni, a harmadik az ionogrammot. Az itt folyó 1,28 V feszültségű egyenáramnak két fontos tulajdonsága van. Egyrészt nem haladja meg a másfél voltot, ezáltal nem kezdődik meg a szervezetben a vízbontás, így páciensünket nem kell figyelmeztetnünk a durranógáz keletkezésének kockázataira és mellékhatásaira. Másrészt az egyenáram nem hajlandó behatolni az intracelluláris térbe, a sejteket elkerülve az intersticiális térben folyik. Nevezhetnénk az alapján sokkal inkább „görbáramnak”.

A DAVENPORT-DIAGRAM RÉSZLETEZÉSE

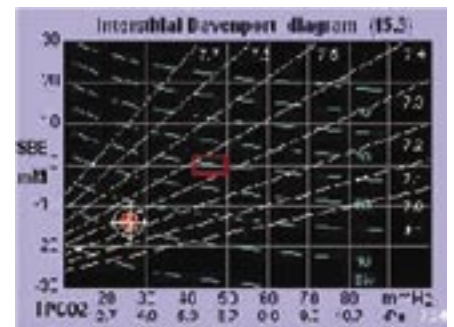
A második mérési sorozatban a készülék változó frekvenciájú váltóáramot használ, a testösszetélt vizsgálva. Információt ad többek között a zsírtartalomról, az izom-



6. ÁBRA. A konduktivitás grafikus ábrázolása a mért adatok numerikus megjelenítésével. Az ábra értelmezését segíti, ha tudjuk, hogy a gyomor területén mért vezetőképesség háttérben a kis táblázatban említett parciális gázyomások, pH, artériás és kapilláris nyomás stb. változásai állhatnak, amit a mérés egy adatban foglal össze.



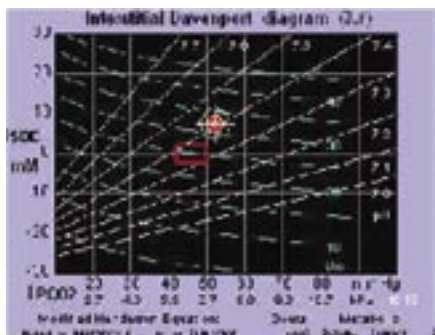
7. ÁBRA. Terápiakövetés: a gyógyulás folyamatának detektálása EIS-sel. Az ábra jobb oldalán a tüdő feletti kóros elváltozás gyanúja látható (amit később a klinikum tüdődaganatnak bizonyított), a bal oldalon a sikeres kemoterápia után a jelentősen normalizálódott állapot látható.



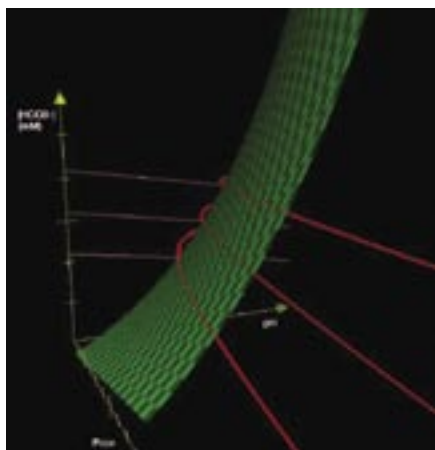
8. ÁBRA. Davenport-diagram (a részleteket lásd a szövegben) egy páciens terápiakövetése során. Az életkorak, nemnek megfelelő célérték (a piros téglalap) azonos. A mért értékek (a karikák) a terápia hatására változást mutattak.



5. ÁBRA. A testösszetétel oszlopdiagramos ábrázolása. Jelen esetben pirossal a magasabb értékeket, zölddel a normális értékek vannak jelölve. Az oszlopok alatt a magyar nyelvű szoftverben a következő értékek találhatóak (balról jobbra): testsúly, zsírmentes testtömeg, zsírtömeg, teljes víztartalom, izomtömeg, intracelluláris víz, extracelluláris víz



9. ÁBRA. A Davenport-diagram 3D ábrázolása a HCO_3^- , a pH és a pCO_2 dimenzióiban.



10. ÁBRA. Respiratorikus acidózis, alkalosis

tömegről, a teljes víztömegről. A kardiovaszkuláris, metabolikus rizikó megállapításában a zsírtartalom ad támpontot. Daganatos betegeknél a legfontosabb prognosztikus adat az intra- és extracelluláris víztér aránya, illetve annak változása.

A sorozatmérések befejezésével a szoftver összeveti a mért mintákat az adatbázisában tárolt referenciagörbékkel, és a kapott eredményt vizuálisan és szövegesen értékeli. A mért eredményt és az abból levont orvosi következtetést százalékos szenzitivitási és specificitási mutatókkal látja el. Könnyíti az elemzést, illetve növeli a beteg compliance-ét a teljes test, illetve a szervrendszerek háromdimenziós grafikával történő ábrázolása, a csökkent vagy növekedett vezetőképesség, az ebből számolt szervekre vetített aktivitás színkódos jelölése. Az értékelés nemcsak a mért és kalkulált adatokra terjed ki. Az EIS-készülék javaslatot ad további vizsgálatok elvégzésére, de aktuális étkezési tanácsokat is összeállít páciensünknek a sav-bázis-egyensúly és az ionszintek alapján. Melyikünk csinálja ezt meg a napi rutinban?

A mérés és az abból nyert információk jellegéből adódóan a berendezés az orvosi gyakorlatban a szűrővizsgálatok és a terápia-követés területén hasznosítható a legjobban. A szűrővizsgálatok terén előnye a non-invaszivitás, a gyors elvégezhetőség, a reprodukálhatóság és az átfogó, szervrendszerenkénti elemzés, valamint számos vitális paraméter,

hormon- vagy neurotranszmitter szint meghatározása. A terápia-követés során a klinikai vagy morfológiai jelek detektálható változása előtt már észlelhetők az EIS-készülékkel a sikeres vagy sikertelen terápia-ra adott ionmiliós válaszok. Itt jellemzően a Davenport-diagram elmozdulásai a leginformatívabbak. Így a készülék tulajdonképpen egy non-invaszív Astrup-készülékhez hasonló, melynek mérések közötti változásából következtethetünk terápia-ink sikerére, legyen az akár vérnyomáscsökkentő, anti-diabetikum vagy citosztatikum.

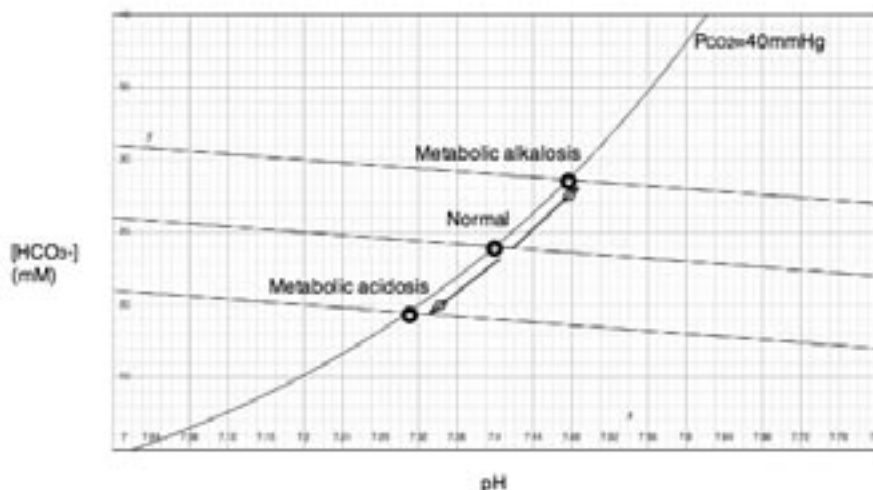
Jelenleg az Amerikai Egyesült Államok területén folyik a készülék további fejlesztése, valamint több klinikai vizsgálat, melynek fő fókusza a citosztatikus kezelés monitorozása, hiperaktív gyermekek neurotranszmitter-szintekhez kötött objektív diagnózisa, valamint a depresszió gyógyszeres terápia-jának követése.

A technikai fejlesztés a készülék mérési tartományának kiterjesztésére irányul, egy újabb panel hozzáépítésével, mely pulzoximetriás, és szívfrekvencia-variabilitási adatokkal egészíti ki az eddigi mérési tartományt. A HRV (Heart Rate Variability) a prepartum időszakában

az egyik legfontosabb és általánosan használt prognosztikus jel, beszükkülése a császármetés egyik indikátora, felnőttgyógyászatban azonban mindeddig nem került a gyakorló medicina fókuszába.

A készülék nem csodaszor (és remélem, mi sem vagyunk csodadoktorok...). Csábító és veszélyes a jól megkomponált grafikus elemzésre bízunk magunkat, megúszunk a páciens átfogó értékelését egyetlen 10 perces non-invaszív vizsgálattal.

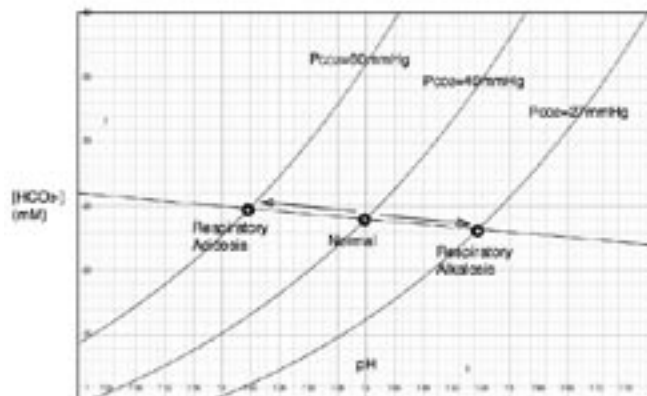
Figyelem! A készülék nem vizsgál morfológiát. Nem kérdezi meg helyettünk, hogy a legutóbb felírt gyógyszert kiváltotta-e a beteg. Nincsenek referenciagörbéi ritka betegségekről. Nem látja a facies hypocraticát! Eszébe sem jut, hogy a depresszió hátterében egy zajló válóper áll. Mérését befolyásolja a szobahőmérséklet vagy a páciens által megivott négy presszókávé. Szenzitivitásával feleslegesen ijesztheti meg betegünket, súlyos kórállapotok lehetőségét felvetve. Erőssége viszont, hogy a test olyan bugyaiból, nevezetesen az intersticiális folyadékteréből szállít nekünk rengeteg információt, melyről mindeddig alig tudtunk, és



12. ÁBRA Intersticiális neurotranszmitter szintek eltéréseinek ábrázolása. A készülék a mért konduktivitási és ionadatokból extrapolálja az értékeket. A középső vonal az átlagérték, a $\pm 20\%$ pedig a normál fiziológias variáns. Az EIS-berendezés az ADHD (figyelemhiányos-hiperaktív) gyermekek esetében más vizsgálatok nélküli önálló diagnózis kimondására elfogadott az USA-ban.

11. ÁBRA.

Metabolikus acidózis, alkalózis



amelynek érzékenyen behangolt egyensúlya, illetve az abban bekövetkezett változások már a klinikai tünetek, a manifesztálódott kórkép megjelenése előtt szignált küldenek felénk. Praktikusan azt látjuk, hogy páciensünk milyen betegség típus előszobájában áll.

Az igazi szoftver ebben az esetben is a mi kortexünkben fejlődik ki; az 1.0-ás verzió úgy ötven elvégzett mérés után. Egy év használat után már a mérések alatt, a felvillanó oszlopok láttán diagnózisok sorjázna a fejünkben. Ekkorra már tökéletesen működik a kommunikációs interfész közöttünk. Egy „programnyelvet” beszélünk. Az EIS-készülék megtalálta helyét a praxisunkban. Tudjuk, értjük, szeretjük és helyén kezeljük.

A későbbiekben ezen általános ismeretetésen túllépve a konkrét eredményekről, szűrővizsgálatokról, terápiakövetésekről is beszámolunk.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Schoeller D. A. et al.: Bioelectrical impedance analysis. What Does It Measure? *Ann NY Acad Sci.* 2000;904:159–162.
 2. Rigaud B. et al.: Bioelectrical impedance techniques in medicine. Part III: Impedance imaging. First section: general concepts and hardware. *Crit Rev Biomed Eng.* 1996;24:467–597.
 3. Brodie D. et al.: Body composition measurement: a review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition.* 1998;14:296–310.
 4. Raja M. K. et al.: Changes in tissue water content measured with multiple-frequency bioimpedance and metabolism measured. *J Appl Physiol.* 2006;101:1070–1075.
 5. Kraemer M. A. et al.: New model for the determination of fluid status and body composition from bioimpedance measurements. *Physiol Meas.* 2006;27:901–919.
 6. Gandhi O. P. et al.: Electromagnetic fields: human safety issues. *Annu Rev Biomed Eng.* 2002;4:211–234.
 7. Hanaki N. et al.: Bioelectrical impedance analysis to assess changes in body water compartments after digestive surgery. *Hepatogastroenterology.* 2006;53:723–729.

8. Van De Water J. M. et al.: Impedance cardiography: the next vital sign technology? *Chest.* 2003;123:2028–2033.

9. Cotter G. et al.: Impedance cardiography revisited. *Physiol Meas.* 2006;27:817–827.

10. Morimoto T. et al.: Measurement of the electrical bioimpedance of breast tumors. *Eur Surg Res.* 1990;22:86–92.

11. Stojadinovic A. et al.: Electrical impedance scanning for the early detection of breast cancer in young women: preliminary results. *J Clin Oncol.* 2005;23:2703–2715.

12. Application to the Cottrell equation to chronoamperometry (F. G. Cottrell, *Z. Physik. Chem.*) 1902;42:385.

13. Kyle U. G. et al.: Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23:1226–1243.

14. Zhu F. et al.: Application of bioimpedance techniques to peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol.* 2006;150:119–128.

15. Importance of the Cottrell equation for biosensors study. *Journal of Applied Physiology* 67(5): 1210-1519, 1998

16. Ikchata M. et al.: On reconstruction in the inverse conductivity problem with one measurement. *Inverse Probleme.* 2000;16:785–793.

17. Willumsen N. J. et al.: High throughput electrophysiology: New perspectives for ion channel drug discovery. *Receptors and Channels.* 2003;9(1):3–12.

18. Neher E.: Ion channels for communication between and within cells (Nobel Lecture). *Neuron.* 1992;8:605–612.

19. Owen D. et al.: Channelling drug discovery. *Current trends in ion channel drug discovery research.* *Drug DiscoveryWorld.* 2002;3(2):48–61.

20. Marinesco et al.: Improved electrochemical detection of biogenic amines in Aplysia using base-hydrolyzed cellulose-coated carbon fiber electrodes. *J Neurosci Meth.* 2002;117:87–97.

21. Niels Fogh-Andersen et al.: Composition of Interstitial Fluid CLIN. CHEM. 1995;41(10):1522–1525.

22. Gilanyi M. et al.: Ion concentrations in subcutaneous interstitial fluid: measured versus expected values. *Am J Physiol.* 1988;255:F513–9.

23. H. Guo et al.: The Quick Discrete Fourier Transform. *Proc. IEEE Conf. Acoust. Speech and Sig. Processing (ICASSP)* 1994;3:445–448.

24. A. Edelman et al.: The future fast Fourier transform? *SIAM J. Sci. Computing.* 1999;20:1094–1114.

25. H. Guo et al.: Fast approximate Fourier transform via wavelets transform. *Proc. SPIE Intl. Soc. Opt. Eng.* 1996;2825:250–259.

26. O. V. Shentov et al.: Subband DFT. I. Definition, interpretations and extensions. *Signal Processing.* 1995;41(3):261–277.

27. Martin G. R. et al.: Non invasive measurement of interstitial pH profiles in normal and neoplastic tissue using fluorescence microscopy. *Cancer Res.* 1994(Nov 1);54(21):5670–5674.

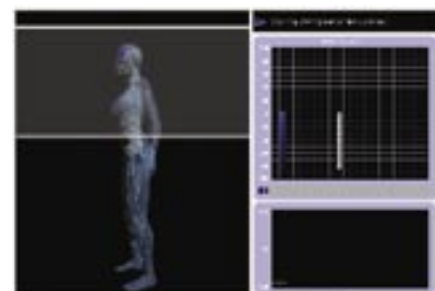
28. Ron de Kloet E. et al.: Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience.* PMID 15891777. 2005;6:463–475.



13. ÁBRA. A szív konduktívásának „modellézése” számítógépes grafikán. A szürke terület normál konduktívást, a sárga kismértékben emelkedett vezetőképességet jelöl.



14. ÁBRA. Intersticiális ionogram. Az ionogram felállítást a kronoamperometriás módszer és a Cottrell-egyenlet (lásd szöveg) teszi lehetővé.



15. ÁBRA. Az EIS-készülék mérés közben. Bal oldalon a mérési terület jelzése a 3D ábrán, jobb oldalon az aktuális, és a már lezajlott egyes mérések oszlopdiagramos eredményei. Az oszlopok nagysága, iránya és színe a várt és mért konduktívási adatoknak megfelelő. Az ábrán a 22 rész-mérésből a második van folyamatban.

