

Autoreferat

1. Peter Michael van Dam
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.
 - a. 2010 PhD thesis: *The shortest path to cardiac activation*
Supervisor: Adriaan van Oosterom
Radboud University, Nijmegen, the Netherlands
 - b. 2004 Master Thesis: *P-Wave Simulation in ECG and IEGM*
Supervisor: Adriaan van Oosterom
Open University, Heerlen, the Netherlands
 - c. 1990 Bachelor Thesis
Hogeschool Utrecht
 - d. 1997 - 2004 Master; Biology/ Physics
Open University, Heerlen, the Netherlands
 - e. 1992 - 1993: Physics
Universität Oldenburg, Germany
 - f. 1991 – 1992: Philosophy
Rijksuniversiteit Utrecht
 - g. 1985 – 1990: Bachelor electronic engineering
Hogeschool Utrecht
 - h. 1981 – 1985: MTS – electronic engineering
MBO-College Gouda
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.
 - a. 2023 – obecnie **Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Centrum Medycyny Cyfrowej i Robotyki , Poland**
Profesor wizytujący, Visiting Professor on advanced cardiac modeling and 3D educational tool development
 - b. 2020 – obecnie **UT Twente, the Netherlands**
Teaching position on cardiac modeling and the genesis of the ECG, master student advisor
 - c. 2019 – obecnie **UMC Utrecht, the Netherlands**
Research position on cardiac modeling, PhD and master student advisor

- d. 2017 – obecnie **Hochschule Luzern Technik & Architektur, Institut für Medizintechnik IMT**
Teaching and research position focusing on cardiac modeling and signals analysis

 - e. 2011 – 2017 **Radboud University Nijmegen, the Netherlands**
Post doc position in a project aimed to validate the myocardial activation ECGI method described in my PhD thesis using a Pig model.

 - f. 2013 – 2016 **UCLA, Los Angeles, USA**
Faculty position at the Cardiac arrhythmia group focusing on improving both the invasive and non-invasive mapping of cardiac arrhythmias
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

Tytuł osiągnięcia naukowego:

Lokalizacja PVC (Przedwczesne Skurcze Komorowe): Ewaluacja i Walidacja Odwrotnego Modelowania EKG

ang. „Localization of PVC (Premature Ventricular Contraction): Evaluation and Validation of Inverse ECG Modeling”

- 1) **Anatomy software development: van Dam PM**, Gordon JP, Laks MM, Boyle NG. Development of new anatomy reconstruction software to localize cardiac isochrones to the cardiac surface from the 12 lead ECG. **Journal of Electrocardiology** 2015; 48: 959-965. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.08.036

Mój wkład w artykuł oceniam na 80%.

- 2) **Inverse ECG imaging using the 12 lead ECG: van Dam PM**, Proniewska K, Maugenest AM, van Mieghem NM, Maan AC, de Jaegere PP, Bruining N. Electrocardiographic imaging-based recognition of possible induced bundle branch blocks during transcatheter aortic valve implantations. **Europace**. 2014;16: 750-757. doi: 10.1093/europace/euu071

Mój wkład w artykuł oceniam na 70%.

- 3) **Validation of the inverse ECG imaging method:** van Dam PM, Tung R, Shivkumar K, Laks M. Quantitative localization of premature ventricular contractions using myocardial activation ECGI from the standard 12-lead electrocardiogram. **Journal of Electrocardiology**. 2013; 46: 574-579. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2013.08.005>

Mój wkład w artykuł oceniam na 80%.

- 4) **Validation of a vector based localization method:** van Dam PM, Boyle NG, Laks MM, Tung R. Localization of premature ventricular contractions from the papillary muscles using the standard 12-lead electrocardiogram: a feasibility study using a novel cardiac isochrone positioning system. **Europace**. 2016; 18: iv16-iv22. doi: [10.1093/europace/euw347](https://doi.org/10.1093/europace/euw347)

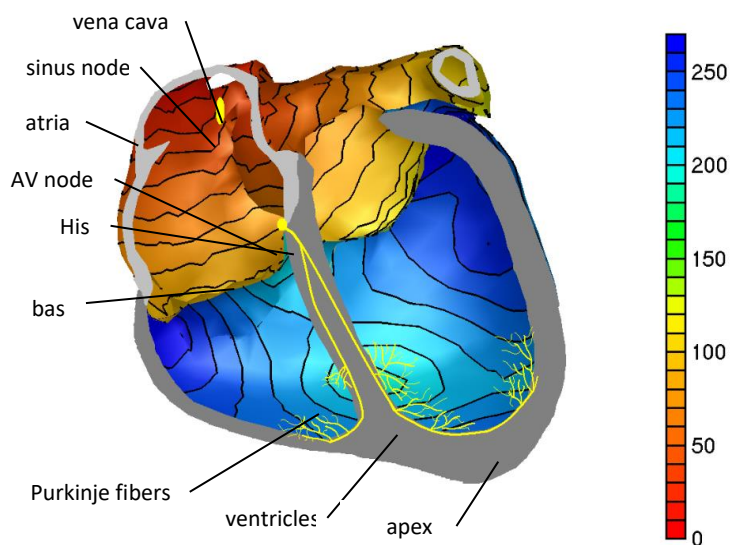
Mój wkład w artykuł oceniam na 80%.

Tło modelowania odwrotnego EKG

Każdy skurcz serca jest inicjowany przez szybką elektryczną depolaryzację (aktywację) błon komórek serca. Ta depolaryzacja rozprzestrzenia się ciągle po sercu od miejsc inicjacji. Bezpośrednio po fazie depolaryzacji, komórki mięśnia sercowego zaczynają się repolaryzować (powrót do stanu spoczynkowego po skurczu). Początkowo jest to proces stosunkowo wolny, po którym, około 200 ms później, następuje szybsza faza trwająca do 150 ms. Te elektryczne procesy, w sercu, generują prądy, które są przewodzone przez różne tkanki ciała. W efekcie te prądy generują różnice potencjału na powierzchni ciała.

Rejestry tych różnic potencjału nazywane są elektrokardiogramami lub EKG. Od czasów Einthovena, prawie 120 lat temu, EKG jest rejestrowane systematycznie. Ta nieinwazyjna metoda rejestracji stała się głównym narzędziem klinicznym w ocenie funkcjonowania (lub jego zaburzeń) serca. Jednakże w praktyce klinicznej trudno jest bezpośrednio powiązać sygnały EKG z rzeczywistymi procesami elektrycznej aktywacji i odzyskiwania w sercu. Nieinwazyjne techniki obrazowania mogą pomóc w rozwiązaniu problemu wizualizacji, mapując i wyświetlając lokalne czasy aktywacji i odzyskiwania na powierzchni serca.

Modelowanie biofizyczne, zastosowane w moich badaniach, wiąże aktywację i regenerację serca bezpośrednio z procesami elektrycznymi w komórkach mięśnia sercowego. Właściwe zrozumienie podstawowych procesów w komórkach mięśnia sercowego i elektrycznego funkcjonowania całego serca jest niezbędne do połączenia obserwacji na powierzchni ciała, z rzeczywistą aktywacją i regeneracją serca. W spoczynku pompy jonowe w błonie komórki serca utrzymują różnicę potencjałów w stosunku do błony komórkowej: komórka jest spolaryzowana. Elektryczna stymulacja komórki wpłynie na kinetykę jonów w błonie, co powoduje depolaryzację komórki. Ta depolaryzacja inicjuje uwalnianie wapnia, co z kolei wywołuje skurcz. Aby umożliwić późniejszy skurcz, wapń musi zostać usunięty, a komórki przywrócone do spoczynkowego stanu spolaryzowanego. Ponieważ komórki mięśnia sercowego są elektrycznie sprzężone za pomocą połączeń szczelinowych¹, sąsiednie komórki są również depolaryzowane, gdy komórka depolaryzuje. W konsekwencji sprzężenie międzykomórkowe wywołuje efekt domina w całym sercu.



Rysunek 1 Model serca zdrowego 22-letniego mężczyzny (www.ecgsim.org). Aktywacja zaczyna się w regionie węzła zatokowego, jest opóźniona w węźle AV (nie pokazano). Po szybkiej propagacji aktywacji wzdłuż specjalnych włókien, wszystkie miocyty komory są aktywowane. Skala kolorów wskazuje upływający czas w ms od początku aktywacji przedsionków.

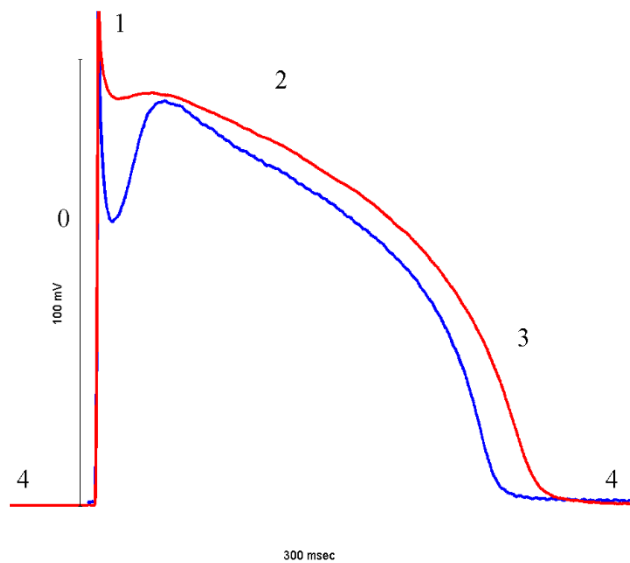
Serce ma cztery komory; dwa przedsionki i dwie komory (patrz Rysunek 1). Przedsionki mają cienką ścianę i ograniczoną funkcję pompowania. To komory wykonują działanie mechaniczne związane z pompowaniem krwi do płuc, innych narządów i tkanek ciała. Aktywacja serca zaczyna się w regionie węzła zatokowego, obszarze przedsionkowym blisko żyły głównej górnej² (patrz Rysunek 1). Węzeł zatokowy składa się z tzw. komórek rozrusznikowych, które depolaryzują się powoli i autonomicznie, aż osiągnięty zostanie próg depolaryzacji, co skutkuje szybką depolaryzacją komórek. Układ nerwowy kontroluje częstotliwość akcji serca, wpływając na ten powolny autonomiczny proces depolaryzacji. Te komórki rozrusznikowe inicjują aktywację przedsionków za pomocą połączeń międzykomórkowych.

Ta fala aktywacji przedsionków dociera również do połączenia przedsionkowo-komorowego obszaru, w którym przedsionkowy mięsień sercowy wprowadza się do komorowego mięśnia sercowego, ale jest od niego elektrycznie oddzielony^{3,4}. Impuls elektryczny jest powoli przekazywany przez węzeł AV, który przechodzi do dwóch wiązek His, przez które impuls jest szybko przewodzony do systemu Purkiniego (patrz Rysunek 1). System Purkiniego, u ludzi, tworzy gęstą sieć w dolnej części lewej i prawej ściany wsierdzia^{5,6}, połączoną z mięśniem sercowym na końcach włókien Purkiniego. Sieć ta ułatwia szybkie rozprzestrzenianie się aktywacji, synchronizując skurcz komorowy za pomocą aktywacji komorowego mięśnia sercowego z wielu miejsc⁷.

Gdy mięsień sercowy zostaje aktywowany, główną rolę odgrywa propagacja aktywacji anizotropowej¹. Podobnie jak w komórkach przedsionkowych, elektryczne sprzężenie komórek komorowych jest najbardziej widoczne na odległych końcach. Ponadto komorowe komórki mięśnia sercowego, uporządkowane są w wiązki biegnących ukośnie od wierzchołka do podstawy^{8,9}. Ta struktura wiązki powoduje, że fala aktywacji rozchodzi się w eliptyczny sposób po powierzchni serca¹⁰. Z tego powodu propagacja transmuralna z wewnętrznej części ściany, wsierdzia, do pobliskiej części zewnętrznej, nasierdzia, (grubość ścianki do 15 mm) jest wolniejsza niż wzdłuż powierzchni komory⁷.

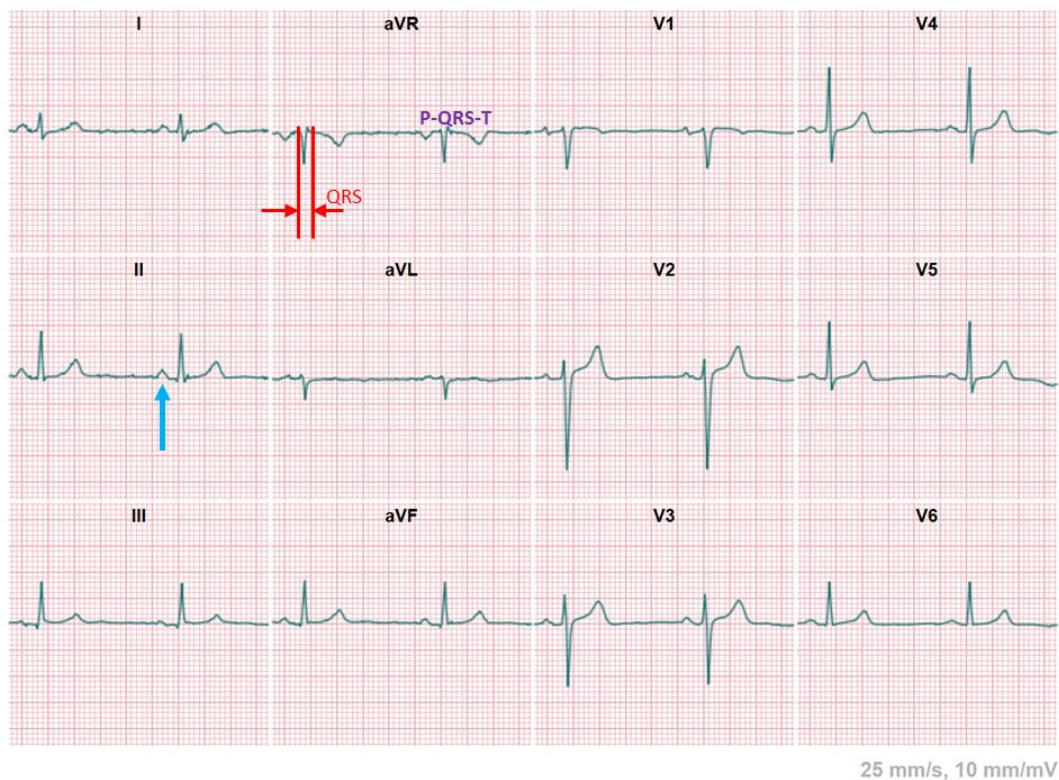
Po aktywacji (depolaryzacji) następuje repolaryzacja komórek mięśnia sercowego, w której można wyróżnić różne etapy¹¹. W stanie spoczynku, potencjał transbłonowy komórek mięśnia sercowego, utrzymuje się na poziomie około -85/-90 mV. Gdy komórka depolaryzuje (faza 0), potencjał

transbłonowy wzrasta do około +10/15 mV, po czym natychmiast następują kolejne fazy repolaryzacji (1-3) (patrz Rysunek 2).



Rysunek 2 Potencjały transbłonowe (TMP) komórek komorowych. Pokazano dwa różne międzykomorowe TMP. Te TMP są podzielone na 5 faz: 0) depolaryzacja, 1) wczesna repolaryzacja, 2) faza plateau, 3) repolaryzacja i 4) stan spoczynku. Czerwony kształt fali jest powszechnie spotykany w komórkach wsierdza, podczas gdy niebieska linia znajduje się w komórkach naczyniowych. Główne różnice występują we wczesnej fazie repolaryzacji.

Aktywność elektryczną przedsionków i komór, można wyróżnić w EKG. Pierwszym wyraźnym znakiem w EKG aktywności elektrycznej podczas dowolnego uderzenia serca jest fala P (Patrz Rysunek. 3), wynikająca z aktywacji przedsionków. Następnie następuje kompleks QRS, tj. aktywacja komorowa. Odzyskiwanie komór jest widoczne w EKG jako fala T. Repolaryzacja przedsionków nie może być wyraźnie zaobserwowana na tym wyświetlaczu, ponieważ wielkość związanego z nią prądu jest znacznie mniejsza niż generująca falę P, a część jej czasu pokrywa się ze znacznie większym kompleksem QRS ¹².



Rysunek 3 Standardowe 12-odprowadzeniowe EKG, szeroko stosowane w praktyce klinicznej, z załamkiem P (aktywacja przedsionkowa, niebieska strzałka), kompleksem QRS (aktywacja komór) i załamkiem T (odzyskiwanie komór).

Morfologia EKG zależy od sekwencji aktywacji i przywrócenia stanu wyjściowego. Sekwencja aktywacji ludzkiego serca, została szeroko badana od dekad; inwazyjnie ^{7,13-15} oraz bezinwazyjnie ¹⁶⁻¹⁹. W moich badaniach stosuje się podejście modelujące, w celu powiązania aktywności elektrycznej serca z EKG i odwrotnie. Dla sytuacji, w której zdefiniowana jest aktywność elektryczna serca, można symulować potencjały na powierzchni ciała. Ta procedura jest znana jako „problem do przodu” (ang. „forward problem”) w elektrokardiografii ²⁰ (www.ecgsim.org). Aby uzyskać rozwiązanie problemu modelowania odwrotnego, aktywność elektryczna serca musi być powiązana ze zmierzonymi sygnałami EKG na powierzchni ciała ²¹. Oczywiście nieinwazyjna metoda aktywacji serca i czasu regeneracji ma znaczenie fizjologiczne i kliniczne. Każda metoda rozwiązania takiego odwrotnego problemu wymaga rozwiązania powiązanego z „problem do przodu” (ang. „forward problem”)

Aby rozwiązać „problem do przodu” (ang. „forward problem”), należy obliczyć potencjalne różnice na powierzchni ciała, które wynikają z prądów elektrycznych generowanych przez serce. W tym celu potrzebny jest realistyczny opis przewodnika objętościowego, uwzględniający kształt i przewodność odpowiednich tkanek. Standardowa procedura pozyskania takiego modelu przewodnika objętościowego, polega na wykryciu konturów istotnych tkanek, w zestawie obrazów rezonansu magnetycznego (MR) badanej osoby i zrekonstruowaniu modeli komputerowych tych tkanek ²²⁻²⁵. Na podstawie wcześniejszych badań, dotyczących symulacji zespołu QRS ^{23,26} zdecydowaliśmy się uwzględnić w naszym modelu przewodnika objętościowego wypełnione krwią ubytki w sercu, płucach i pozostałej części tułowia o wartościach przewodności odpowiednio 0,6 S / m, 0,04 S / m i 0,2 S / m. Zastosowaliśmy metodę elementu granicznego do obliczenia funkcji transferu w oparciu o określony model przewodnika objętościowego w celu powiązania aktywności źródła z potencjałami na

powierzchni ciała. Ze względu na dużą liczbę komórek serca w ludzkim sercu (około 10^{10}) żaden model komputerowy nie jest w stanie symulować aktywności wszystkich tych komórek, ani nie można uwzględnić pełnej złożoności wszystkich interakcji między prądami jonowymi. Każda nieinwazyjna metoda obrazowania musi zatem postulować model źródłowy, reprezentujący aktywność elektryczną serca. Najwcześniejszym z nich jest dipol prądu elektrycznego, kluczowy element wektorkardiografii (VCG). VCG dostarcza jednak tylko informacji o globalnych gradientach elektrycznych generowanych przez serce, a zatem nie o lokalnym kształcie TMP.

Od 1970 roku badano potencjał dwóch innych rodzajów opisów modeli źródłowych. Rozwój ten wynikał ze zwiększonego wglądu w elektrofizjologię serca. Wyniki obu metod wykorzystują opisy źródłowe na powierzchni serca. Rozwiązanie implikowanego problemu odwrotnego może być zatem postrzegane jako rodzaj obrazowania funkcjonalnego, co doprowadziło do ich scharakteryzowania jako np. "Nieinwazyjne obrazowanie elektrokardiograficzne (EKG)" ²⁷ lub "Obrazowanie aktywacji mięśnia sercowego" ²⁸.

Stosowanie obu modeli wiąże się z poważną komplikacją: powiązany problem odwrotny jest źle postawiony, tj. małe odchylenia w zmierzonych danych EKG mogą skutkować zupełnie innymi wynikami aktywacji i czasów powrotu do zdrowia ²⁹. Rozwiązanie problemu odwrotnego można zatem uzyskać tylko poprzez uregulowanie parametrów źródłowych w taki sposób, aby parametry te wyrażały pożądane właściwości. Model źródłowy, wykorzystany w moich badaniach, opiera się na makroskopowym równoważnym modelu warstwy dipolowej (EDL)³⁰ mającym zastosowanie do całej aktywności elektrycznej przedsionków i komórek, w dowolnym momencie ³¹. Geselowitz wykazał ^{32,33} używając modelu dwudomenowego, że rzeczywisty rozkład źródła prądu w sercu jest równoważny podwójnej warstwie na powierzchni mięśnia sercowego o sile proporcjonalnej do lokalnego potencjału transbłonowego (TMP) ³⁴. Przebieg potencjału transbłonowego, w każdym miejscu na powierzchni mięśnia sercowego, jest opisany przez dwa parametry: lokalną aktywację i czas regeneracji. W związku z tym parametry źródłowe składają się z czasów aktywacji i przywrócenia stanu wyjściowego. Zależność między parametrami źródła a natężeniem źródła jest zależnością nieliniową, dlatego wymagane jest elektrofizjologiczne oszacowanie wstępne ^{21,35,36}. Moje badania koncentrowały się na klinicznym wykorzystaniu oszacowania aktywacji serca przy użyciu równoważnego podejścia warstwy dipolowej lub prostego wektorkardiogramu. W środowisku klinicznym aktywność elektryczną mierzy się za pomocą standardowego 12-odprowadzeniowego EKG, z 3 odprowadzeniami na ramionach i przymocowanym do lewej nogi (VR, VL, VF), zgodnie z definicją wynalazcy EKG, Einthovena. Dodatkowo wokół serca na klatce piersiowej umieszcza się 6 elektrod, tzw. odprowadzenia przedsercowe. Ta liczba sygnałów EKG jest znacznie mniejsza niż liczba sygnałów stosowanych w większości odwrotnych metod EKG. Aby umożliwić (kliniczne) wykorzystanie tej ograniczonej liczby odprowadzeń EKG, należy dostosować metodologię odwrotną.

W ramach osiągnięcia naukowego przedmiotem mojej pracy było: a) budowanie narzędzi umożliwiających kliniczne wykorzystanie łatwo dostępnych danych medycznych, takich jak obrazowanie rezonansu magnetycznego (MRI) lub tomografii komputerowej serca (cardiac CT) oraz 12-odprowadzeniowego spoczynkowego EKG, b) testowanie algorytmów odwrotnego modelowania EKG opracowanych podczas mojego doktoratu, przy użyciu tylko 12-odprowadzeniowego spoczynkowego EKG, c) przeprowadzenie walidacji tej samej metodologii odwrotnego modelowania EKG w celu zlokalizowania pochodzenia przedwczesnych skurczy komorowych (PVC), oraz d) opracowanie i walidacja nowej metodyki odwrotnego modelowania EKG z wykorzystaniem podejścia wektorowego z wykorzystaniem tych samych danych z PVC (przedwczesne skurcze komorowe). PVC to małe fragmenty mięśnia sercowego komórek wykazujące aktywność rozrusznikową, co skutkuje dodatkowymi skurczami komórek. Gdy liczba PVC jest wysoka, tkanka będąca źródłem tych skurczów

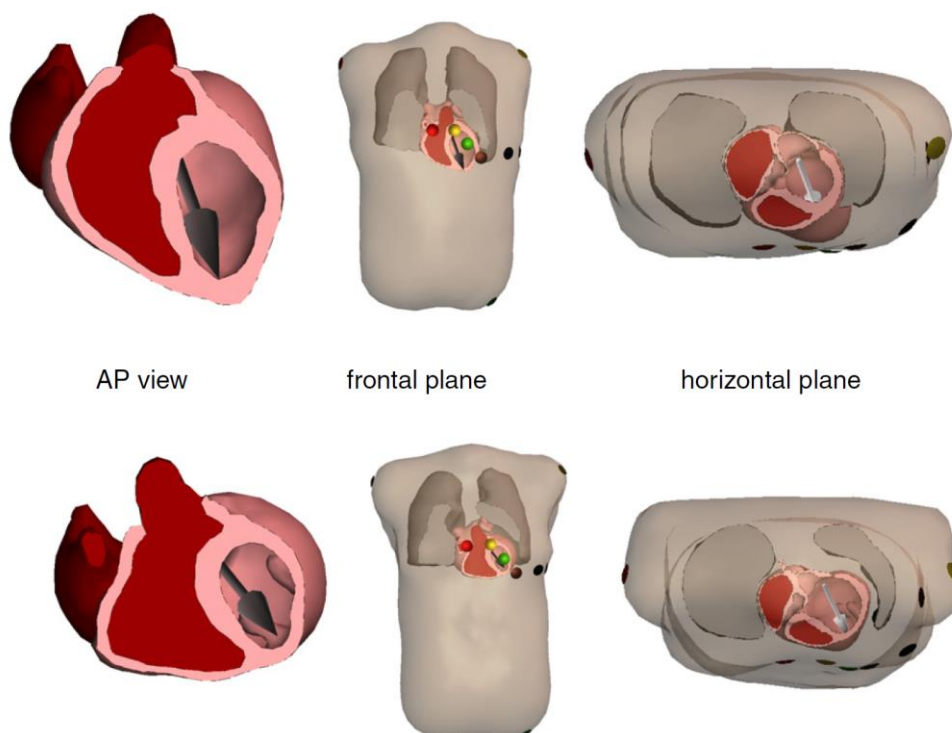
może być zniszczona przez ablację. Gdy PVC ustąpią, miejsce ablacji służy jako dobry złoty standard dla źródła PVC w celu walidacji odwrotnych metod modelowania EKG.

Tworzenie oprogramowania anatomicznego

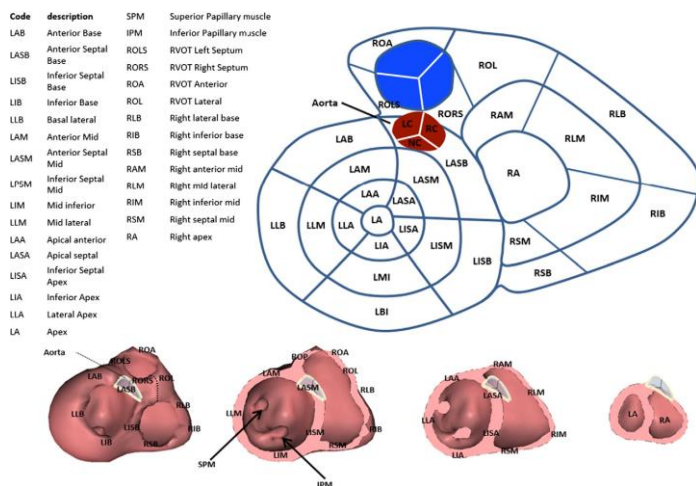
van Dam PM, Gordon JP, Laks MM, Boyle NG. Development of new anatomy reconstruction software to localize cardiac isochrones to the cardiac surface from the 12 lead EG. **Journal of Electrocardiology** 2015; 48: 959-965. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.08.036

Wkład: Opracowanie kodu oprogramowania, przetestowanie kodu, napisanie manuskryptu z 4 współautorami.

Aby metoda EDL (makroskopowym równoważnym modelu warstwy dipolowej) odwrotnego EKG działała, należy utworzyć modele o zamkniętych powierzchniach, aby umożliwić obliczenie funkcji transferu modelu przewodnika objętościowego. W tym celu opracowałem specjalistyczne oprogramowanie, zdolne do tworzenia modeli serca, płuc, jam krwionośnych i tułowia bezpośrednio z obrazów medycznych (DICOM). Badanie to było naukową prezentacją tego oprogramowania, które umożliwiło badania kliniczne technologii odwrotnej opartej na EDL. Kilka publikacji odnosi się do korzystania z oprogramowania do rekonstrukcji anatomicznej (GeomPeacs), które to udostępniamy badaczom (patrz Rysunek 4).³⁷⁻⁴³



Rysunek 4 Dwa przykłady wyników obliczeń automatycznych obliczeń osi serca. Trzy różne widoki na modele; 1) Widok (AP view) na serce ze strzałką osi serca w lewej jamie. 2) Pośrodku widok czołowy (frontal plane) z 12 elektrodami EKG umieszczonymi zgodnie z normą oraz 3) płaszczyzna pozioma (horizontal view) z elektrodami EKG.



Rysunek 5 Tworzenie obszarów serca i związek tych regionów z anatomią serca specyficzną dla pacjenta.

Aby uzyskać również uniwersalną terminologię lokalizacyjną różnych segmentów serca, serce zostało automatycznie podzielone na segmenty, za pomocą opracowanego oprogramowania (patrz Rysunek 5). To był mój pierwszy test, tego rodzaju automatycznej segmentacji, potrzebny do zrobienia następnego kroku w moich badaniach, lokalizacji przedwczesnych skurczów komorowych. Obiektywna lokalizacja do pewnego segmentu była potrzebna, aby umożliwić porównanie lokalizacji człowieka z segmentem i za pomocą odwrotnych metod opartych na

EDL.

[Odwrotne obrazowanie EKG za pomocą 12-odprowadzeniowego EKG](#)

van Dam PM, Proniewska K, Maugenest AM, van Mieghem NM, Maan AC, de Jaegere PP, Bruining N. Electrocardiographic imaging-based recognition of possible induced bundle branch blocks during transcatheter aortic valve implantations. **Europace**. 2014;16: 750-757. doi: 10.1093/europace/euu071
Wkład: Opracowanie algorytmów. Modele zostały stworzone - Klaudia Proniewska (KP). Zbieranie danych - inni autorzy. Przygotowanie manuskryptu - ja i KP. Recenzja i sugestie - wszyscy autorzy.

W mojej pracy doktorskiej skupiłem się na oszacowaniu aktywacji podczas normalnego rytmu zatokowego z EKG, z co najmniej 64 sygnałami EKG, zbudowanie mapy powierzchni ciała. Jednak w praktyce klinicznej patologiczne sekwencje aktywacji, pochodzą często tylko z jednego lub dwóch źródeł. Ponadto liczba odprowadzeń EKG (64) sprawia, że technologia ta jest klinicznie niepraktyczna.

Prezentowane wyniki w tym artykule są kolejnym krokiem badawczym. W tym badaniu klinicznym procedura odwrotna, opracowana podczas mojej pracy doktorskiej, została zastosowana u pacjentów, u których rozwinął się mechanicznie indukowany blok lewej odnogi pęczka (LBBB), po implantacji przezaortalnej zastawki, przy użyciu łatwo dostępnego standardowego EKG 12-odprowadzeniowego EKG. Taka aktywacja LBBB rozpoczyna się w prawej komorze i przechodzi do lewej komory, co jest znacznie prostsze niż normalna aktywacja zainicjowana przez His-Purkiniego, rozpoczynająca się prawie jednocześnie w przegrodzie oraz prawej i lewej wolnej ścianie.

Badanie to przyniosło realistyczne i obiecujące wyniki, nawet przy względnie złożonych wzorcach aktywacji. Wyniki nie mogły być jednak potwierdzone inwazyjnymi pomiarami, ponieważ nie były obecne podczas implantacji sztucznej zastawki.

[Walidacja metody obrazowania odwrotnego EKG](#)

van Dam PM, Tung R, Shivkumar K, Laks M. Quantitative localization of premature ventricular contractions using myocardial activation ECGI from the standard 12-lead electrocardiogram. **Journal of Electrocardiology**. 2013; 46: 574-579. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2013.08.005

Wkład: Opracowanie algorytmów, gromadzenie wszystkich danych (ECG, MRI / CT, zdjęcia 3D) i przygotowanie manuskryptu. Zbieranie danych, opracowywanie protokołów i przegląd manuskryptów - RT, KS i ML.

Dokładna lokalizacja miejsca powstania przedwczesnych skurczów komorowych (PVC) przed ablacją, ułatwiłaby planowanie i wykonanie procedury elektrofizjologicznej. Obecne techniki obrazowania elektrokardiograficznego (ECGI) wymagają map powierzchni ciała, kosztownej i złożonej procedury, która wymaga aż 256 odprowadzeń do zlokalizowania pochodzenia PVC. W oparciu o opracowaną i przetestowaną technikę obrazowania odwróconego EKG, wykorzystującą łatwo dostępną 12-odprowadzeniową EKG do lokalizacji pochodzenia PVC. Pochodzenie PVC, zostało zlokalizowane w anatomii, za pomocą elektroanatomicznego systemu mapowania, który można porównać do pochodzenia zlokalizowanego przez mój odwrotny system EKG. To studium wykonalności wykazało, że metoda odwrotnego obrazowania EKG oparta na aktywacji była w stanie zlokalizować pochodzenie PVC we wszystkich 7 przypadkach. Dlatego badanie kliniczne zostało zaprojektowane i przeprowadzone w UCLA (Los Angeles, USA) w celu dalszej walidacji tej metody. W tym badaniu wykazaliśmy, że pochodzenie PVC może być dobrze zlokalizowane w prawym regionie serca, przy użyciu specyficznego dla pacjenta CT lub MRI serca stworzonego przez oprogramowanie osiągnięcia. Zbudowano również aplikację kamery 3D w celu uzyskania pozycji elektrod na sali operacyjnej, aby zminimalizować błędy modelowania stosowane w tym badaniu.

Po zebraniu większej ilości danych i przeprowadzeniu analizy tych nowych danych, metoda odwrotnego obrazowania EKG oparta na EDL nie zdołała zlokalizować pochodzenia PVC, gdzie lekarz był w stanie zlokalizować pochodzenie PVC z zaledwie 12 odprowadzeń EKG. Konieczne było opracowanie nowego algorytmu w celu zlokalizowania pochodzenia PVC.

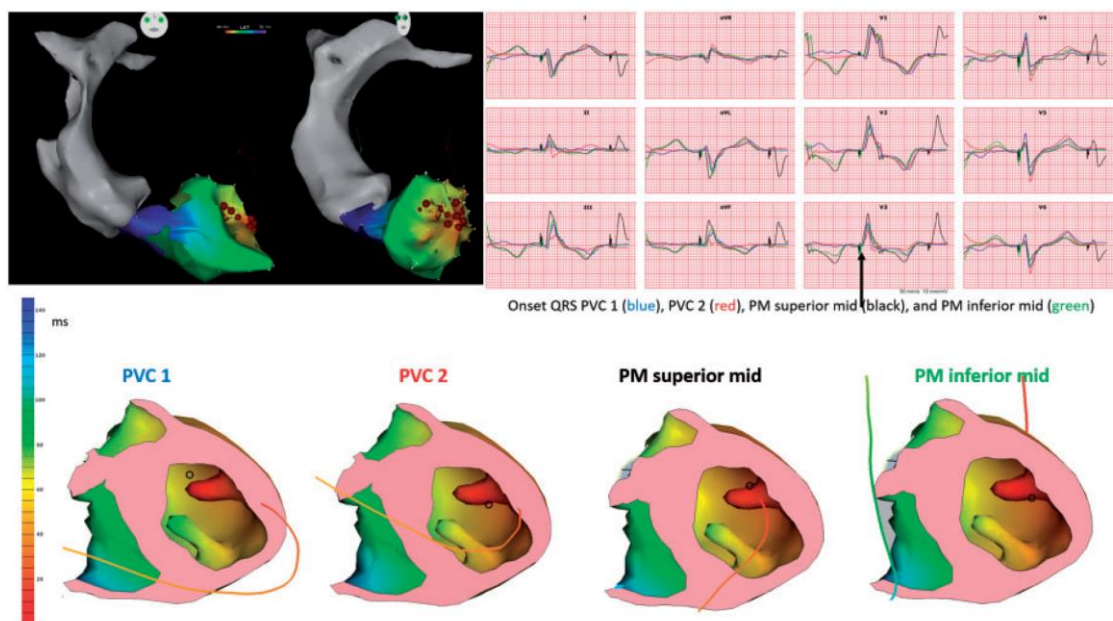
Walidacja metody lokalizacji opartej na wektorach

van Dam PM, Boyle NG, Laks MM, Tung R. Localization of premature ventricular contractions from the papillary muscles using the standard 12-lead electrocardiogram: a feasibility study using a novel cardiac isochrone positioning system. **Europace**. 2016; 18: iv16-iv22. doi: 10.1093/europace/euw347

Wkład: Opracowanie algorytmów, gromadzenie wszystkich danych (ECG, MRI / CT, zdjęcia 3D) i przygotowanie manuskryptu. Zbieranie danych, opracowywanie protokołów i przegląd manuskryptów - RT, NB i ML.

Podejście oparte na EDL korzysta z modelu przewodnika objętościowego, który jest jednym z głównych powodów, dla których metody odwrotne obrazowania EKG są źle postawione. Błędy w modelu przewodnika objętościowego, niejednorodne właściwości przewodzenia, wpływają na jakość wyników odwrotnego modelowania EKG. Ze względu na ograniczoną liczbę odprowadzeń EKG, błędy mogą być dość znaczące, jak pokazało poprzednie badanie. W tym badaniu model źródłowy został uproszczony na podstawie klinicznie używanego wektorokardiogramu (VCG). Ten VCG pokazuje średnią dyskrecję aktywacji w czasie, ale nie mówi, jaka jest pozycja tej średniej aktywacji elektrycznej. To ostatnie jest potrzebne, aby umożliwić lokalizację PVC do anatomii serca.

W tym badaniu średnia pozycja elektryczna, była symulowana przy użyciu tych samych izochron serca, co w poprzednich dwóch badaniach, ale teraz jest przekształcana w pojedynczą linię pozycji izochrony, która może być również skonstruowana przy użyciu VCG skonstruowanego z 12-odprowadzeniowego EKG. Linia aktywacji pochodnej EKG była skorelowana z symulowanymi liniami aktywacji pochodnymi izochrony. Linia aktywacji pochodna izochrony, która najlepiej korelowała z linią pochodną EKG, pochodziła z szacowanej lokalizacji PVC. Koncepcja ta została udowodniona w tym badaniu na 3 pacjentach z PVC pochodzącymi z mięśni brodawkowych (Patrz Rysunek. 6).



Rysunek 6 Przykłady linii aktywacji pochodnej izochrony wraz z szacowanymi izochronami serca aktywacji PVC. Lewy górny panel: elektroanatomiczna mapa PVC Carto. Prawy górny panel: 12-odprowadzeniowe EKG PVC 1 i 2, a także dwie mapy tempa (PM), jedna w środku / wierzchołku mięśnia brodawkowatego i jedna z mięśnia brodawkowatego środkowego. Lewy dolny panel: izochrony i pochodne pochodzenie dwóch PCW i dwóch PM zlokalizowanych przez CIPS. Kolorowa linia jest trajektorią wektora izochronowego, zaczynając się od górnej połowy przedniego mięśnia brodawkowatego (PM1), odpowiednio dolnego mięśnia brodawkowatego środkowego. Dla PVC 2 jest to gorsza środkowa, PM1 lepsza środkowa, a dla PM2 tylna środkowa.

Algorytm oparty na izochronie był bardzo stabilny, a nawet dokładny w lokalizacji pochodzenia PVC, jak wykazano również w innych badaniach⁴⁴⁻⁴⁷, a obecnie jest również dostępny w handlu jako VIVO.™

Jednak w przypadku bardziej złożonych wzorców aktywacji i powrotu do zdrowia, ta linia aktywacji pochodna izochrony, nie dostarcza wystarczających informacji lub jest zbyt złożona, aby można ją było stosować w standardowej praktyce klinicznej, gdy nie jest dostępne obrazowanie medyczne. Oba pola odwrotnego modelowania EKG motywują mnie do kolejnych badań.

Odwołania

1. Kléber AG. Intercellular communication and impulse propagation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside*. Philadelphia: Saunders; 2004:213-221.
2. Anderson KR, Ho SY, Anderson RH. Location and vascular supply of sinus node in human heart. *British Heart Journal*. 1979;41:28-32. doi: 10.1136/hrt.41.1.28
3. Tawara S. Die Topographie und Histologie der Brückenfasern. Ein Beitrag zur Lehre von der Bedeutung der Purkinjeschen faden. *Zentralb Physiol* 1906;19:70–76.
4. Anderson RH, Ho SY, Becker AE. Anatomy of the human atrioventricular junctions revisited. *The Anatomical Record*. 2000;260:81-91.
5. Demoulin JC, Kulbertus HE. Histopathological examination of concept of left hemiblock. *British Heart Journal*. 1972;34:807-814. doi: 10.1136/hrt.34.8.807
6. Oosthoek PW, Viragh S, Lamers WH, Moorman AF. Immunohistochemical delineation of the conduction system. II: The atrioventricular node and Purkinje fibers. *Circulation Research*. 1993;73:482-491.

7. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation*. 1970;41:899-912.
8. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *British Heart Journal*. 1981;45:248-263.
9. Streeter DDJ, Spotnitz HM, Patel DP, Ross JJ, Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circulation Research*. 1969;24:339-347.
10. Vetter FJ, Simons SB, Mironov S, Hyatt CJ, Pertsov AM. Epicardial Fiber Organization in Swine Right Ventricle and Its Impact on Propagation. *Circulation Research*. 2005;96:244-251. doi: 10.1161/01.RES.0000153979.71859.e7
11. Katz AM. *Physiology of the heart*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
12. Ihara Z, van Oosterom A, Hoekema R. Atrial repolarization as observable during the PQ interval. *Journal of Electrocardiology*. 2006;39:290-297.
13. De Ponti R, Ho SY, Salerno-Uriarte JA, Tritto M, Spadacini G. Electroanatomic Analysis of Sinus Impulse Propagation in Normal Human Atria. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:1-10.
14. Wyndham CRM, Smith T, Saxema A, Engleman S, Levitsky RM, Rosen KM. Epicardial activation of the intact human heart without conduction defect. *Circulation*. 1979;59:161-168.
15. Hill AJ, Laske TG, Coles JJA, Sigg DC, Skadsberg ND, Vincent SA, Soule CL, Gallagher WJ, Iuzzo PA. In Vitro Studies of Human Hearts. *Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79:168-177.
16. Huiskamp GJH, van Oosterom A. The depolarization sequence of the human heart surface computed from measured body surface potentials. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1988;35:1047-1058.
17. Huiskamp GJM, Oostendorp TF, Pijls NHJ, van Oosterom A. Invasive confirmation of the human ventricular activation sequence as computed from body surface potentials. Paper/Poster presented at: Computers in Cardiology'92; 1993; Los Alamitos.
18. Ghanem RN, Jia P, Ramanathan C, Ryu K, Markowitz A, Rudy Y. Noninvasive Electrocardiographic Imaging (ECGI): Comparison to intraoperative mapping in patients. *Heart Rhythm*. 2005;2:339-354.
19. Fischer G, Hanser F, Pfeifer B, Seger M, Hintermuller C, Modre R, Tilg B, Trieb T, Berger T, Roithinger FX, et al. A Signal Processing Pipeline for Noninvasive Imaging of Ventricular Preexcitation. *Methods of Information in Medicine*. 2005;44:588-515.
20. Gulrajani RM. The forward problem in electrocardiography. In: *Bioelectricity and Biomagnetism*. New York: John Wiley & Sons; 1998:348-380.
21. van Dam PM, Oostendorp TF, Linnenbank AC, van Oosterom A. Non-invasive imaging of cardiac activation and recovery. *Annals Biomedical Engineering*. 2009;37:1739-1756. doi: 10.1007/s10439-009-9747-5
22. Cuffin BN, Geselowitz D. Studies on the electrocardiogram using realistic cardiac and torso models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1977;24:242-252.
23. Huiskamp GJM, van Oosterom A. Tailored versus realistic geometry in the inverse problem of electrocardiography. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1989;36:827-835.
24. van Oosterom A, Oostendorp TF. ECGSIM: an interactive tool for studying the genesis of QRST waveforms. *Heart*. 2004;90:165-168.
25. Berger T, Fischer G, Pfeifer B, Modre R, Hanser F, Trieb T, Roithinger FX, Stuehlinger M, Pachinger O, Tilg B, et al. Single-Beat Noninvasive Imaging of Cardiac Electrophysiology of Ventricular Pre-Excitation. *J Am Coll Cardiol*. 2006:2045-2052. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.019
26. van Oosterom A, Huiskamp GJM. The effect of torso inhomogeneities on body surface potentials quantified by using tailored geometry. *Journal of Electrocardiology*. 1989;22:53-72.
27. Ramanathan C, Jia P, Ghanem R, Ryu K, Rudy Y. Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions. *PNAS*. 2006;103:6309-6314. doi: 10.1073/pnas.0601533103

28. Huiskamp GJM, Greensite F. A New Method for Myocardial Activation Imaging. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1997;44:433-446.
29. Gulrajani RM. The inverse problem in electrocardiography. In: *Bioelectricity and Biomagnetism*. New York: John Wiley & Sons; 1998:381-431.
30. van Oosterom A. Genesis of the T wave as based on an equivalent surface source model. *Journal of Electrocardiography*. 2001;34:217-227.
31. van Oosterom A, Jacquemet V. Genesis of the P wave: Atrial signals as generated by the equivalent double layer source model. *Europace*. 2005;7:S21-29. doi: 10.1016/j.eupc.2005.05.001
32. Geselowitz DB. On the Theory of the Electrocardiogram. *Proc IEEE*. 1989;77/6:857-876.
33. Geselowitz DB. Description of cardiac sources in anisotropic cardiac muscle. Application of bidomain model. *Journal of Electrocardiology*. 1992;25 Sup.:65-67.
34. van Oosterom A, Jacquemet V. A Parameterized Description of Transmembrane Potentials used in Forward and Inverse Procedures. Paper/Poster presented at: Int Conf Electrocardiol; 2005; Gdansk; Poland.
35. Oosterom Av, Dam PMv. The intra-myocardial distance function used in inverse computations of the timing of depolarization and repolarization. Paper/Poster presented at: Computers in Cardiology; 25-28 Sept, 2005; <https://ieeexplore.ieee.org/document/1588164/> [link].
36. van Dam PM, Oostendorp TF, van Oosterom A. Application of the fastest route algorithm in the interactive simulation of the effect of local ischemia on the ECG. *Med Biol Eng Comput*. 2009;47:11-20. doi: 10.1007/s11517-008-0391-2
37. Oosterhoff P, Meijborg VMF, van Dam PM, van Dessel PFHM, Belterman CNW, Streekstra GJ, de Bakker JMT, Coronel R, Oostendorp TF. Experimental Validation of Noninvasive Epicardial and Endocardial Activation Imaging. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9:e004104. doi: 10.1161/circep.116.004104
38. van Dam PM, Boyle NG, Laks MM, Tung R. Localization of premature ventricular contractions from the papillary muscles using the standard 12-lead electrocardiogram: a feasibility study using a novel cardiac isochrone positioning system. *Europace*. 2016;18:iv16-iv22. doi: 10.1093/europace/euw347
39. Misra S, van Dam PM, Chrispin J, Assis F, Keramati A, Kolandaivelu A, Berger R, Tandri H. Initial validation of a novel ECGI system for localization of premature ventricular contractions and ventricular tachycardia in structurally normal and abnormal hearts. *Journal of Electrocardiology*. 2018;51:801-808. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.05.018>
40. van Dam PM, Strebel I, Abacherli R, Knecht S, Spies F, Kastelein M, Kuhne M, Sticherling C, Reichlin T. Prediction of the PVC origin using the standard 12-lead ECG: comparison of the accuracy of a novel automated ECG-vector based method to manual expert interpretation. *Journal of Electrocardiology*. 2019;57:S100-S101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.08.025>
41. Melgaard J, van Dam PM, Sommer A, Fruehlund P, Nielsen JC, Riahi S, Graff C. Non-invasive estimation of QLV from the standard 12-lead ECG in patients with left bundle branch block. *Frontiers in Physiology*. 2022;13. doi: 10.3389/fphys.2022.939240
42. Fruehlund PZ, Van Dam PM, Melgaard J, Sommer A, Lundbye-Christensen S, Sogaard P, Zaremba T, Graff C, Riahi S. Novel non-invasive ECG imaging method based on the 12-lead ECG for reconstruction of ventricular activation: A proof-of-concept study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10. doi: 10.3389/fcvm.2023.1087568
43. Sedova KA, van Dam PM, Sbröllini A, Burattini L, Necasova L, Blahova M, Bocek J, Sramko M, Kautzner J. Assessment of electrical dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy: 12-lead electrocardiogram vs. 96-lead body surface map. *EP Europace*. 2023;25:554-560. doi: 10.1093/europace/euac159

44. Nguyen D, Jeudy J, Restrepo AJ, Dickfeld TM. A Novel Use of Noninvasive Registered Electrocardiographic Imaging Map for Localization of VT and PVC. *JACC Case Rep.* 2021;3:591-593. doi: 10.1016/j.jaccas.2021.01.031
45. Chrispin J, Mazur A, Winterfield J, Nazeri A, Valderrabano M, Tandri H. Non-invasive localization of premature ventricular focus: A prospective multicenter study. *J Electrocardiol.* 2022;72:6-12. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.02.007
46. Lesina K, Szili-Torok T, Peters E, de Wit A, Wijchers SA, Bhagwandien RE, Yap S-C, Hirsch A, Hoogendijk MG. Performance and Robustness Testing of a Non-Invasive Mapping System for Ventricular Arrhythmias. *Frontiers in Physiology.* 2022;13. doi: 10.3389/fphys.2022.870435
47. Griffiths JR, Cazzoli I, Ailoei S, Guarguagli S, Nagarajan V, Kempny A, Ernst S. Non-invasive electrocardiographic mapping on the ward to guide ablation of premature ventricular contractions. *J Electrocardiol.* 2023;78:65-68. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2023.01.015

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

a. Opracowano i licencjonowano technologię systemu View into Ventricular Onset (VIVO), obecnie dostępną komercyjnie w USA i Europie

(www.catheterprecision.com)

b. Założone firmy::

i. Peacs BV, Nieuwerbrug aan den Rijn, Holandia (www.peacs.nl). Posiadacz 10+ patentów, z których jestem głównym wynalazcą..

ii. ECG Excellence BV, Nieuwerbrug aan den Rijn, Holandia (www.ecg-excellence.nl). Ma na celu wprowadzenie CineECG na rynek (cineecg.com)..

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Symulacja serca to narzędzie na wzmocnienie edukacji medycznej, ponieważ koncepcje i zasady leżące u podstaw funkcjonowania serca można zrozumieć lepiej, gdy funkcja serca może być dostosowana. W tym celu ja (Peacs BV) tworzyłem i nadal tworzę kilka pakietów symulacyjnych do celów edukacyjnych, aby wspierać akademicką edukację medyczną.

a. a. ECGsim (www.ecgsim.org). Oprogramowanie open source, darmowe do pobrania, przeznaczone specjalnie do nauczania genyzy EKG.

b. b. CircAdapt (www.circadapt.org). Oprogramowanie open source, darmowe do pobrania, do symulacji krążenia krwi.

c. Obecnie rozwijam EduECG, pakiet do symulacji podstawowych koncepcji fali EKG.

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Współpraca z jednostkami:

- a) UCSF, San Francisco, USA
- b) Pittsburgh University, Pittsburg, USA
- c) The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, USA
- d) UMC Maastricht, Maastricht Netherlands
- e) UMC Utrecht, Utrecht, Netherlands
- f) UMC Amsterdam, Amsterdam, Netherlands
- g) Technical university Prague, Prague, Czech republic
- h) Lund university, Lund, Sweden
- i) IRCCS San Donato Milanese, Milano, Italy

.....
(podpis wnioskodawcy)