

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Пензенский государственный университет»

На правах рукописи

БОДИН ОЛЕГ НИКОЛАЕВИЧ,
ЛОМТЕВ ЕВГЕНИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ,
ПОЛОСИН ВИТАЛИЙ ГЕРМАНОВИЧ,
РАХМАТУЛЛОВ ФАГИМ КАСЫМОВИЧ

ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОЛОГИИ

МОНОГРАФИЯ

Пенза 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	3
Предисловие.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1 БИОФИЗИКА ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА.....	12
1.1 Термодинамика сердца	12
1.2 Электродинамика сердца.....	20
1.3 Автоволновые процессы в сердце.	29
1.4 Биофизические особенности патологии сердца.....	33
1.5 Прямая и обратная задачи электрокардиологии	40
1.5.1 Биофизическая модель квазиобратной задачи электрокардиологии.....	43
1.5.2 Интегральные уравнения и передаточные функции для скалярного и векторного поля отведений	45
Глава 2 МОДЕЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ сердца	53
2.1 Систематизация моделей электрической активности сердца.....	53
2.2 Генераторные модели ЭАС и их недостатки	57
2.3 Автоволновые модели ЭАС и их недостатки.....	65
2.3.1 Концептуальные модели ЭАС	66
2.3.2 Детальные модели электрической активности сердца.....	72
Глава 3 РЕШЕНИЕ ОБРАТНОЙ ЗАДАЧИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ	88
3.1 Картирование кардиоэлектрического потенциала на сферической поверхности отображения эпикарда	88
3.2 Картирование кардиопотенциала на поверхности эпикарда.....	95
3.3 Картирование кардиоэлектрического потенциала на эллиптической поверхности отображения с учётом различия проводимости органов	103

3.4 Решение обратной задачи электрокардиографии по стандартным отведениям	117
3.4.1 Определение координат точек регистрации 12 стандартных отведений с учетом «геометрии» сердца и торса пациента	120
3.4.2 Определение координат точек стандартных отведений (<i>I, II, III</i>), усиленных отведений от конечностей (<i>aVR, aVL, aVF</i>)	123
3.4.3 Определение координат точек грудных отведений	125
3.4.4 Определение электрически активных областей и электрической активности сердца	129
Глава 4 Стохастическая модель для определения электрофизиологических характеристик сердца	134
4.1 Модель объёмной плотности ионных токов эпикарда	134
4.2 Стохастические модели для трансмембранного потенциала миокарда ...	142
4.2.1 Статистические модели распределения зарядов	142
4.2.2 Статистические модели распределения ионных токов.	146
4.3 Стохастическая модель тока реполяризации эпикарда	150
4.3.1 Стохастическая модель тока реполяризации эпикарда	153
4.3.2 Формирование данных для стохастической модели тока реполяризации эпикарда	156
4.3.3 Определения тока калия аномального выпрямления	163
4.3.4 Критерий адекватности стохастической модели токов калия задержанного и аномального выпрямления	169
4.3.5 Определение тока реполяризации эпикарда	183
4.3.6 Восстановление потенциала в опорных точках эпикарда	186
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	190
Список литературы	191

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

<i>GB model</i>	Grandi-Bers human ventricular cell model (Grandi, Pasqualini et al. 2010)
<i>IMW</i>	модель <i>Iyer–Mazhari–Winslow</i>
<i>in</i>	inside
<i>LRd</i>	модель <i>Luo–Rudy</i>
<i>ORd-model</i>	O’Hara-Rudy dynamic human ventricular cell model
<i>out</i>	outside
<i>PB</i>	Модель <i>Priebe–Beuckelmann</i>
<i>TP model</i>	ten-Tusscher-Panfilov human ventricular cell model (ten Tusscher and Panfilov 2006)
АВС	активно-возбудимой среды
АС	активная среда
АТФ	аденозин три фосфат (аденозин три фосфорная кислота)
ДИ	длительный интервал
ДТМПД	длительность трансмембранного потенциала действия
ДЭС	двойной электрической слой
ИИК	информационно измерительный квант
КДС	кардиодиагностическая система
ЛЖ	левый желудочек
микро-ЭКГ	микро электрокардиограмма
ОЗ ЭКГ	обратная задача электрокардиографии
ОИМ	обширный инфаркт миокарда
ПСС	проводящая система сердца
СКИ	синдром короткого интервала
СЛАУ	система линейных алгебраических уравнений
СР	саркоплазматическому ретикулуму
ССС	сердечно-сосудистая система
СУИ	синдром удлинённого интервала

ТД	термодинамика
ТМПД	трансмембранный потенциал действия
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭАС	электрическая активность сердца
ЭКС	электрокардиосигнал
ЭРП	эффективный рефрактерный период
ЭФХ	электрофизиологических характеристик
ЭЭГС	эквивалентный электрический генератор сердца

ПРЕДИСЛОВИЕ

В последнее время достигнуты несомненные успехи как в диагностике, так и в лечении больных с сердечно – сосудистыми заболеваниями. Разработаны и внедрены в клиническую практику современные компьютеризованные методы длительного мониторинга электрокардиограммы, электрофизиологического исследования сердца, эхокардиография, которые позволяют изучить истинные механизмы возникновения сердечно – сосудистых заболеваний.

Несмотря на то, что по проблеме диагностики сердечно – сосудистых заболеваний издано множество монографий и практических рекомендаций, только единичные источники посвящены анализу числовых электрических показателей миокарда. Прошло тридцать лет с момента выхода книги «Численные методы электрофизиологической оценки состояния сердца» авторского коллектива под руководством Л.А. Бокерия. За прошедшее время существенно выросли диагностические возможности сердечно – сосудистых заболеваний, углубилось понимание электрофизиологических процессов сердца в рамках биофизического подхода. Основателем биофизического подхода в электрокардиологии по праву считается выдающийся советский ученый Леонид Иванович Титомир.

В настоящей монографии обобщены новые представления об электрокардиографии с позиции числовых методов оценки электрокардиографических и электрофизиологических характеристик сердца. Монография состоит из четырех глав. В первой главе отражены основные достижения биофизики электрической активности сердца за последние годы, современные взгляды, касающиеся термодинамики и электродинамики сердца. Сравнительно подробно представлены автоволновые процессы в сердце и биофизические особенности патологии сердца. Рассмотрены прямая и обратная задачи электрокардиологии в постановке Титомира Л.И. и Шакина В.В., послужившие теоретическим обоснованием настоящей монографии. Во второй главе подробно описаны модели электрической активности сердца. Авторы монографии стре-

мились ознакомить читателей с систематизацией моделей электрической активности сердца. В данной главе также подробно представлены генераторные, автоволновые, концептуальные и детальные модели электрической активности сердца. Третья глава посвящена решению обратной задачи электрокардиографии. Ознакомившись с материалом, изложенным в этой главе, читатель убеждается, что электрофизиологическая методика на основе решения обратной задачи электрокардиологии позволяет неинвазивным путем с высокой точностью реконструировать электрограммы в отведениях, требующих инвазивного доступа. Четвертая глава посвящена новому подходу к построению стохастической модели для определения электрофизиологических характеристик сердца. Отдельные разделы четвертой главы обогащают наши знания новыми данными по стохастической модели тока реполяризации эпикарда, критериями адекватности стохастической модели токов калия задержанного и аномально выпрямления, определением тока реполяризации эпикарда и восстановлением потенциала в опорных точках эпикарда.

В заключении хочется подчеркнуть, что дальнейшее развитие математических и численных методов оценки электрокардиографического и электрофизиологического состояния сердца должно быть направлено в сторону более точной идентификации используемых моделей и методов применительно к конкретному пациенту.

Авторы с благодарностью примут замечания и пожелания читателей.

Пенза, июль 2017

ВВЕДЕНИЕ

Стремительное внедрение в клиническую практику новых хирургических и интервенционных методов лечения нарушений ритма сердца неразрывно связаны с развитием методов исследования и контроля электрофизиологических характеристик сердца. Традиционно для получения информации о состоянии тканей сердца в медицинской практике используются инвазивные методы исследования. Цель электрофизиологических исследований состоит в определении очагов и характера патологического изменения тканей сердца для выбора способа лечения [9].

В медицинской практике наиболее распространен метод электрокардиографического инструментального исследования сердечно-сосудистой системы – основанный на регистрации биопотенциалов электрического поля с помощью электродов на торсе пациента [26]. Электрокардиологические исследования предназначены для определения физиологического состояния и патологических изменений сердца по изменению потенциалов поля [59].

Проблема диагностики состояния сердца и выявления патологических изменений состоит в определении совокупности параметров модели электрической активности сердца, характеризующих состояние его проводящей системы.

Из биофизики известно, что электрическое поле сердца формируют электрохимические источники тока, расположены в пространственно-ограниченной области возбудимого миокарда. В электрокардиологии приняты две методики получения результатов о состоянии сердца: *регистрации* ЭКС на поверхности тела и *записи* экстра клеточных потенциалов в толще миокарда [66]. Различие между электрокардиографическими и микроэлектродными отведениями по измерительным характеристикам, по разрешающей способности содержит в себе основные особенности электрокардиографии.

В электрокардиологическом исследовании для измерения доступны потенциалы внеклеточного поля, порождаемые мембранными биологическими источниками. Существование физиологической взаимосвязи между генераторами сердца и измеряемым электрическим полем позволяет для описания состояния электрического состояния сердца использовать распределение потен-

циала на поверхности тела. Такой подход находит применение при реализации качественного и визуального анализа карт распределения поверхностного потенциала.

Цель вычислительной электрокардиологии заключается в том, чтобы заменить прямые измерения в толще миокарда, оценив возможные результаты косвенно, по измерениям ЭКГ на поверхности тела. Идеализированная модель эквивалентного электрического генератора сердца позволяет при помощи обычной микроэлектродной техники получить описание действия совокупности электрических источников в миокарде как плотности точечных дипольных или униполярных источников тока при формировании потенциалов отведений регистрируемой ЭКС.

В настоящее время кардиодиагностические системы обеспечивают неинвазивное исследование электрофизиологических характеристик сердца, расширяя тем самым функциональные возможности стандартного электрокардиографического подхода. На основе решения обратной задачи (ОЗ) электрокардиографии (ЭКГ) определяются дипольные моменты и распределение потенциала электрического поля непосредственно на внешней эпикардальной поверхности сердца без хирургического вмешательства [61]. Современные методы решения ОЗ ЭКГ направлены на восстановление электрической активности в опорных точках поверхности сердца и построении «электрического портрета» при помощи компьютерной модели сердца [28]. Метод поверхностного электрокардиографического картирования грудной клетки, посредством синхронной регистрации множества (от 40 до 250 и более) однополюсных ЭКГ-отведений и интерполяции для каждого момента времени кардиоцикла карт распределения электрического потенциала на поверхности грудной клетки повышает разрешающую способность при численной реконструкции электрофизиологических процессов в сердечной мышце [34].

Среди недостатков современных способов неинвазивного определения и изучения электрофизиологических характеристик сердца следует выделить

невозможность их использования в массовых профилактических обследованиях (скрининге) сердца из-за регистрации множественных электрокардиографических отведений и **отсутствие данных о** составляющих ионных токов эпикарда.

Влияния изменения ионных токов на проведение возбуждения в проводящей системе сердца и миокарде изучается на основе математического моделирования, которое используется как эффективный инструмент исследования причин образования патологий.

В медицине при моделировании электрического поля применяют три уровня моделей биологических систем. Первый микроскопический клеточный уровень строится на электрофизиологии отдельной клетки. Второй макроскопический уровень выражен в физике электрической объемной проводимости возбуждения. Это уровень системного моделирования электрических полей внутри миокарда базируется на непосредственном экспериментальном измерении поля эпикарда или эндокарда. Третий уровень моделирования электрического поля – эквивалентные генераторы, используемые для восстановления поля в отдаленных от сердца точках наблюдения, таких как электроды, размещенные на грудной клетке [84]. Ионные токи используются при описании первого уровня моделирования клетки, и вследствие перекрытия уровней, отражены в организации систем второго уровня.

В исследованиях на первом уровне наблюдаемые потенциалы интерпретируются как источники электрического поля и, по сути, игнорируется сложность решения обратной задачи электрокардиографии. Модели строятся на основе экспериментальных данных, полученных для мембранных белковых структур, участвующих в транспорте ионов.

На уровне 2 характеристики источников электрического поля моделируются на основе изменений внутри или на поверхности миокарда в небольшом в сравнении с размерами сердца объёме, в котором объединены тысячи клеточных однотипных структур. Модели второго уровня построены на основе токов непрерывной среды. При перекрытии первого и второго уровня макроскопический подход можно рассматривать как слияние источников клеточ-

ной активности. Взаимосвязь уровней поддерживается на основе обобщения электрофизиологических источников первого уровня на модели второго уровня. Макроскопический подход второго уровня рассматривает смешивание источников электрической активности первого уровня. В результате макроскопическое поле моделируется за счёт задания плотности источников тока, используемых для моделирования отдельной клеточной структуры [84]. В некоторых работах, к примеру [89], для построения адекватной модели макроскопических источников предлагается объединить нескольких макроскопических моделей. При этом адекватность модели проверялась на основе сопоставления внеклеточного поля и результатов макроскопических измерений.

Современные модели третьего уровня не содержат ионных токов в своей организации, что ограничивает возможности проводимых неинвазивных исследований. Применение таких моделей не позволяет контролировать ионные токи в биологических тканях сердца на основе неинвазивных измерений.

Авторы работы считают, что проблема неинвазивного контроля ионных токов по значениям электрокардиосигналов на поверхности торса пациента может быть решена на основе применения стохастических моделей ионных токов для моделирования процессов миокарда за счёт построения формальной биофизической взаимосвязи между моделями первого, второго и третьего уровня. Применение стохастических моделей в алгоритмах вычислительной кардиологии делает обоснованным выбор гипотетической модели из множества генерируемых гипотез, что делает возможным улучшить решение обратной задачи ЭКГ, полученное с использованием регуляризирующих алгоритмов.

Существующие подходы к решению обратной задачи используют модели восстановления потенциала на квазиэпикардальной поверхности и не учитывающих распределение источников в пространстве. При этом ОЗ электрокардиографии сводится к двум вариантам. В первом варианте на основе найденных при решении ОЗ параметров модели восстанавливают кардиоэлектрическое поле только на удалении от поверхности эпикарда. Во втором варианте обратная задача сводится к решению квазиобратной задачи, направленной на определение электрофизиологических характеристик поля

или миокарда. При этом параметры эквивалентного электрического генератора регулируют из условия совпадения полей вблизи эпикарда. при использовании модели на удалении от поверхности эпикарда такие модели не дают даже качественного совпадения восстановленного и измеренного полей. Восстановление электрического поля получают путём решения прямой задачи, в качестве начальных условий которой используются распределение потенциала на поверхности эпикарда. Параметры модели используются только для задания начальных условий реконструкции поля.

Применение стохастических моделей определило качественный скачок при решении ОЗ ЭКГ, так как с одной стороны позволяет определить наиболее общие параметры модели непосредственно при решении обратной задачи третьего уровня, с другой стороны строится путём обобщения моделей первого уровня, включающих ионные токи клеточных структур.

ГЛАВА 1 БИОФИЗИКА ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА

1.1 Термодинамика сердца

Электрическая активность сердца обусловлена процессами ионного обмена в возбудимых тканях сердца при распространении трансмембранного потенциала действия и характеризуется появлением градиентов термодинамических (в частности, электрохимического) потенциалов в тканях. Энергия, затрачиваемая на развития потенциала действия, полностью превращается в тепловую энергию за счёт сопряжённых процессов и рассеивание в окружающей среде. Теплота – физическая величин, характеризующая энергию хаотического движения молекул, рассеиваемую в окружающей среде. Клаузиус Р. предложил для оценки беспорядка в термодинамической системе использовать энтропию, изменение которой равно отношению теплоты, переданной при теплообмене, к термодинамической температуре системы.

Уменьшение энтропии происходит за счёт физиологических процессов, среди которых следует выделить термодинамический процесс распространения электрического тока в биологической среде организма человека. Именно этот процесс определяет распределение потенциала на поверхности торса организма человека и его связь с потенциалом на поверхности эпикарда. Так как развитие потенциала действия регистрируется по изменению потенциалов на поверхности грудной клетки пациента, то продукция энтропии, вызванная развитием потенциала действия, *отражена* в хаотических свойствах ЭКС, регистрируемого на поверхности торса, При постоянной температуре рассеиваемая энергия пропорциональна продукции энтропии.

Сердце – открытая термодинамическая система, электрофизиологические процессы которой связаны с перемещением ионов. Для такой системы справедлива утверждение Пригожина, согласно которого *скорость изменения энтропии в живом организме равна сумме продукции энтропии внутри организма и скорости поступления энтропии в организм из внешней среды* [51].

При распространении трансмембранного потенциала происходит изменение энергетических состояний отдельных ионов при открытии и закрытии

каналов, что обуславливает продукцию термодинамической энтропии в тканях сердца. Изменение концентраций ионов приводит к изменению электрохимического потенциала $\tilde{\mu}$ и, как следствие, к распространению ионного электрического тока в проводящей биологической среде вне сердца. Электрохимический потенциал вещества $\tilde{\mu}_k$ – скалярная величина, численно равная энергии Гиббса G , приходящаяся на один моль вещества [51, 54]

$$\tilde{\mu}_k = \left[\frac{\partial G}{\partial \nu_k} \right]_{p,T} \quad (1.1)$$

Здесь ν_k – число молей ионов k -го вещества.

Для одного моля вещества электрохимический потенциал определяется концентрацией веществ и значением потенциала электрического поля [53, 54]

$$\tilde{\mu}_k = \mu_{0k} + RT \cdot \ln C_k + z_k F \varphi \quad (1.2)$$

где C_k – концентрация ионов; F – постоянная Фарадея; R – универсальная газовая постоянная; φ – электрический потенциал.

Биологические системы способны поддерживать неравновесное состояние своих сред. Физико-химические градиенты, возникающие в неравновесных средах организмов, являются основой активности тканей различных внутренних систем [54]. Электрические токи в биологических тканях организма человека так же генерируются под действием градиента электрохимического потенциала $\tilde{\mu}_k$ в тканях сердца [53, 54]. Для вектора плотности ионного тока справедлива формула:

$$\vec{j}_{ion} = \sigma \cdot \text{grad}(\tilde{\mu}_k) \quad (1.3)$$

Здесь σ – проводимость среды

Таким образом, из выражений (1.2) и (1.3) следует, что электрическая активность сердца при развитии трансмембранного потенциала действия вызвана изменением концентраций ионов в тканях.

Развитие трансмембранного потенциала действия происходит за счёт свободной энергии, накопленной в неравновесном состоянии сред тканей сердца. Перемещение ионов в тканях при открытии ионных каналов мембран

происходит за счёт уменьшения энергии Гиббса, пропорциональной продукции энтропии в тканях сердца [51, 52]:

$$\frac{dS_i}{dt} = -\frac{1}{k_B} \cdot \frac{dG}{dt} \quad (1.4)$$

Своеобразие биомолекулярных систем заключается в тесном сочетании её вероятностного и детерминированного поведения [52]. Огромное число взаимодействующих атомов биополимерных молекул определяет хаотические свойства макромолекул белков, выражение в огромном числе её возможных конформаций. Жесткие ограничения на возможные положения и смещения отдельных атомов молекулы определяет детерминированный характер изменений её конформаций. Анализ взаимосвязи энтропии и свободной энергии является основным инструментом моделирования биофизических процессов на молекулярном уровне. Моделирование свойств молекулярных динамических систем при постоянной температуре основывается на изменении термодинамических потенциалов: потенциалы свободной и полной энергии, потенциал энтропии – связанных с работой, производимой системой [43].

Увеличение энтропии соответствует увеличению беспорядка при изменении неравновесного состояния в тканях сердца. Для снижения беспорядка в организме существуют сопряжённые процессы переноса энергии: движение жидкости, перемещение ионов и распространение электрического тока. При этом теплота, рассеиваемая в окружающей среде, является характеристикой беспорядка, произведённого внутри тканей. Частично снижение беспорядка обеспечивает изъятие количества тепловой энергии из тканей сердца посредством теплового переноса. Генерируемые электрические токи под действием градиента электрохимического потенциала $\tilde{\mu}_k$, так же обеспечивают уменьшение беспорядка в тканях сердца. Действительно, согласно закону Джоуля-Ленца количество тепловой энергии, продуцируемое в организме, пропорционально удельному сопротивлению ткани, квадрату плотности тока и промежутку времени наблюдения. Таким образом, электрическая активность сердца обуславливает дополнительное снижение беспорядка в тканях сердца за счёт преобразование энергии электрического тока в тканях организма в теплоту.

Так как электрический ток в биологической проводящей среде организма отражает электрофизиологические процессы, которые происходят при распространении трансмембранного потенциала в тканях миокарда (эпикарде), то преобразование в организме энергия генераторов тока в теплоту отражает сопряжённые электрические процессы на поверхности эпикарда.

Скорость продукции термодинамической энтропии содержит информацию об изменении потенциалов ЭКС, фиксируемых при обследовании. Градиент электрохимического потенциала позволяет распространить условие минимума производства термодинамической энтропии на информационную энтропию, согласно которого в состоянии, близком к равновесию, информационная энтропия результатов, наблюдаемых за ограниченный интервал времени, стремится к своему минимальному значению. Длительное существование систем с хаотическим режимом возможно только в том случае, если ДС находится вблизи состояния равновесия.

Сердце обеспечивает непрерывное движение крови в организме человека в течение всей жизни. Согласованное сокращение кардиомиоцитов достигается за счёт проводящей системы сердца, обеспечивавшей детерминированное распространение трансмембранного потенциала действия в тканях миокарда. Электрическая активность сердца при распространении трансмембранного потенциала отражена в ЭКС на поверхности торса. Так как электрическая активность сердца обусловлена появлением градиента электрохимического потенциала μ вследствие процессов ионного обмена и изменения состава веществ, то эти процессы имеют термодинамическое происхождение.

Основное назначение проводящей системы сердца связано с согласованием процессов систолы (сокращения) и диастолы (расслабления). Длительная работа сердца в целом обусловлена его *способностью к самоорганизации* за счёт разделения ионных процессов кардиомиоцитов на две группы: процессов проводящей системы сердца и процессов сократительного механизма. Первая группа ионных процессов определяет деполяризацию и реполяризацию (восстановления) кардиомиоцитов. Деполяризация кардиомиоцитов связана с открытием натриевых каналов и перемещением ионов натрия внутрь кардио-

миоцитов под действием градиента концентрации для ионов натрия. Во время реполяризации открыты каналы для ионов калия и под действием градиента концентрации калия происходит восстановление трансмембранного потенциала кардиомиоцитов. Вторая группа процессов определяет работу саркомеров, обеспечивающих сжатие миокарда. Активизация процесса сжатия саркомера миокарда происходит за счёт выброса ионов кальция из саркоплазматических ретикулумов, необходимых для образования рабочих мостиков между миозиновыми и актиновыми нитями.

Из рассмотренного материала следует, что информационные и сократительные процессы в миокарде разделены, что позволяет рассматривать энергию ионных процессов миокарда в виде суммы энергии, необходимой для развития и распространения потенциала действия в течение одного цикла сокращения сердца, и энергии, преобразуемой комплексами актин-миозина в работу сердечного сокращения.

Энергия развития трансмембранного потенциала действия полностью превращается в тепловую энергию. Так как в каждой отдельной клетке миокарда процесс развития потенциала подчиняется закону «всё или ничего», то энергия, затрачиваемая за один цикл на процесс биологической самоорганизации и синхронизации сократительной системы сердца, остаётся одинаковой. В этой системе процессы распространения трансмембранного потенциала действия можно рассматривать как частично равновесную открытую термодинамическую систему, которая стремится к минимуму продукции энтропии.

Энергия, преобразуемая комплексом актин-миозиновой системы, менее стабильна при различных сократительных процессах. Это проявляется в изменении давления в аорте при различных нагрузках на организм. В частности, общее повышение кровяного давления и увеличении систолического (ударного) объёма крови при увеличении нагрузки на организм обуславливает возрастание средней мощности миокарда, увеличение которой для тренированного субъекта происходит более чем в 8 раз [54].

Между тем разделение процессов ионного обмена, определяющего распространение потенциала действия в миокарде, и сократительных процессов

актин-миозиновой системы сердца позволило обеспечить высокую стабильность работы системы сердца за счёт выделения информационных процессов, обеспечивающих синхронизацию отдельных частей миокарда при изменении частоты сердечных сокращений.

Распространение трансмембранного *потенциала* действия относится к автоволновым процессам, так как происходит за счёт внутренней энергии тканей сердца, полностью рассеиваемой в окружающей среде. Автоволновые процессы относятся к «хаотическим» процессам, так как сильно зависят от стабильности физиологических свойств биологических тканей [1]. Длительное существование системы с хаотическим режимом поведения возможно только в том случае, если динамическая система находится вблизи состояния равновесия. Уменьшение энтропии системы происходит за счёт сопряжённых физиологических процессов, среди которых следует выделить распространение электрического тока в биологической среде организма человека. Так как электрические токи связаны с динамикой энтропии в тканях сердца и отражает изменение неупорядоченности её внутренней организации, то изменение потенциалов ЭКС также содержит информацию о процессах термодинамической системы сердца.

Таким образом, проводящая система сердца – сложная, открытая, диссипативная, автоколебательная система, электрическая активность которой регистрируется с помощью системы КДС по изменению потенциалов в отведениях на поверхности торса грудной клетки. Длительная работа сердца в целом обусловлена его способностью к самоорганизации. Работа сердца за один цикл определяется работой, необходимой для выброса ударного объёма крови, тепловой энергии и энергии электромагнитного излучения. Эти процессы обеспечиваются за счёт множества элементарных термодинамических структур, в которых происходят процессы близкие к равновесным процессам за счёт запасённой в них энергии.

Наиболее полно термодинамическая теория открытых систем дана в работах Пригожина И [51]: согласно которой скорость изменения энтропии в от-

крытой ТД системе сердца равна сумме продукции энтропии внутри организма и скорости поступления энтропии в организм из внешней среды

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dS_e}{dt} + \frac{dS_i}{dt} \quad (1.5)$$

Для обеспечения жизнедеятельности тканей сердца необходимо, чтобы продукция энтропии вследствие ионных процессов при распространении трансмембранного потенциала действия была равна скорости изъятия энтропии (беспорядка) из тканей сердца [54].

Состояние тканей сердца можно характеризовать с помощью изображающей точки в пространстве термодинамической энтропии (рис.1.1, а) и в пространстве продукции энтропии (рис.1.1,б).

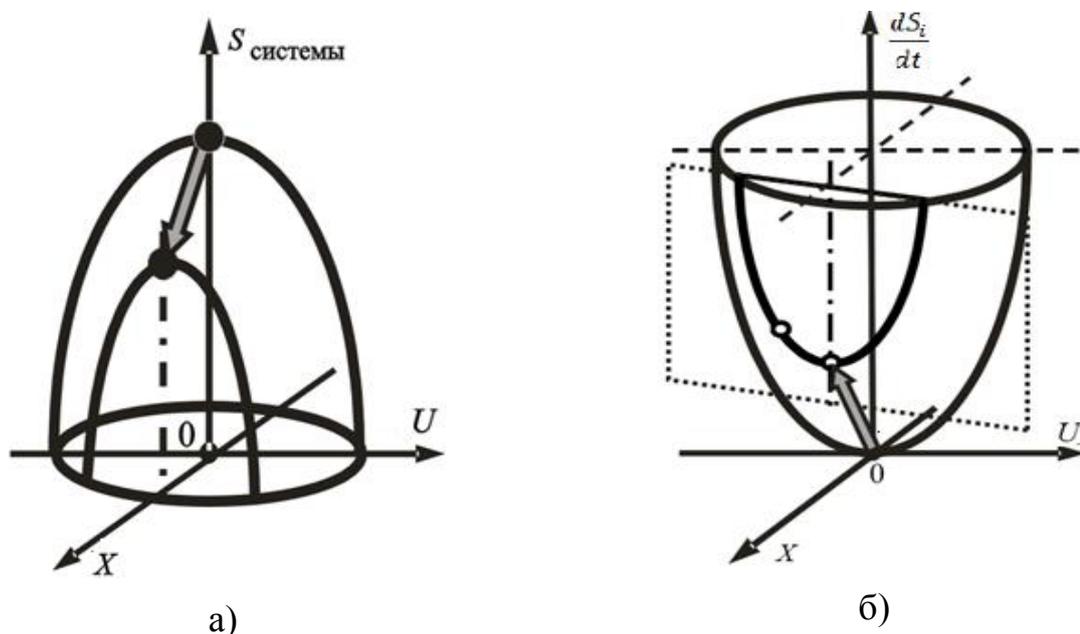


Рис. 1.1 Термодинамическая система вблизи состояния равновесия *A* и вблизи стационарного состояния *B*

Энергия информационной системы миокарда, необходимая для распространения потенциала действия, рассеивается во внешнюю среду, которую можно рассматривать как бесконечно большой термостат с температурой T_0 , равной внутренней температуре организма. Эта энергия определяет скорость уменьшения энергии Гиббса и продукцию энтропии. Для изъятия этой энергии из тканей миокарда тепловые процессы не пригодны из-за их низкой теплопроводности. Распространение ионных токов в биологической среде вне серд-

ца – сопряжённый процесс в тканях сердца, обеспечивающих снижения энтропии и рассеивание её в форме теплоты Джоуля – Ленца [46, 48].

Наличие мембранной структуры и распределение больших биологических молекул (белков) обуславливает распределение молекул, характерное для равновесного состояния распределение концентраций ионов. При отсутствии физиологических процессов после смерти кардиомиоцита на его мембране устанавливается Донановский потенциал, т.е. потенциал, обусловленный избыточным отрицательным зарядом белков, которые не могут покинуть пространство клетки до её разрушения [53].

В равновесном состоянии энтропия системой не производится и, соответственно, для состояния системы вблизи её равновесия выполняется принцип максимума термодинамической энтропии, которой соответствует изображающая точка A для максимального значения термодинамической энтропии системы. В этом состоянии продукции энтропии не происходит.

Для поддержания жизнедеятельности кардиомиоцитов сопряжённые процессы обуславливают смещение системы относительно максимального значения энтропии системы в стационарное состояние, которое соответствует точке B в пространстве термодинамической энтропии.

В стационарном состоянии продукция энтропии имеет отличное от нуля значение, необходимое для сдвига системы из равновесного состояния, что характерно при состоянии покоя. Токи утечек, диффузия ионов, и др. процессы, порождающие энтропию, компенсируются за счёт продукции энтропии при разложении аденозинтрифосфорной кислоты и активном переносе ионов активными белками.

Распространение трансмембранного потенциала действия увеличивает продукцию энтропии вблизи стационарного состояния. Тогда для тканей проводящей системы сердца выполняется теорема И.Р. Пригожина [51], согласно которой *при неизменных внешних условиях в частично равновесной открытой системе в стационарном состоянии, близком к термодинамическому равновесию, значение скорости прироста энтропии за счёт внутренних необрати-*

мых процессов достигает отличного от нуля постоянного минимального значения

$$\frac{dS_i}{dt} \rightarrow \min \quad (1.6)$$

Таким образом, сопряжённые процессы смещают систему в устойчивое состояние, в котором производство энтропии стремится к своему минимальному значению. Так как продукция энтропии пропорциональна электрохимическому потенциалу в тканях сердца, то электрический ток из-за электрической активности сердца и ЭКС отведений имеют термодинамическое происхождение.

Концепция контроля над стохастической моделью сердца опираться на известные теоремы термодинамики: теорему о наибольшей энтропии термодинамической систем и теорему Пригожина о минимуме продукции энтропии. Использование теорем позволило обосновать причину минимизации энтропии, рассеиваемой в окружающей среде.

1.2 Электродинамика сердца

Среди математических задач, возникающих в медицинской диагностике, большое значение имеет обратная задача электрокардиографии под которой понимается задача вычислительной реконструкции потенциала электрического поля сердца на его внешней (эпикардальной) поверхности по данным регистрации потенциала на поверхности грудной клетки [11, 59]

Для применения современных клинических методов лечения нарушений сердечного ритма недостаточно информации, полученной при регистрации поверхностных электрокардиограмм. В медицинской практике диагностики заболевания широко используется информация, содержащаяся в распределение потенциала электрического поля непосредственно внешней (эпикардальной) или внутренней (эндокардальной) поверхностей сердца. В последнее время получение такой информации стало возможно на основе решения обратной задачи электрокардиографии, то есть без кардиохирургического вмешательства. В качестве основы численных методов определения потенциала

на эпикардиальной или эндокардиальной поверхностях используется алгоритм регуляризации Тихонова [8, 17, 25, 38, 79].

В целях повышения разрешающей способности при выявлении места повреждения миокарда разработана компьютерная диагностическая система «Кардиовид», которая по сравнению с существующим в функциональной диагностике методом амплитудно-временного анализа ЭКС позволяет исследовать электрическую активность для 816 опорных точек (областей поверхности) сердца пациента [25, 8]

Для этого через интервалы времени, равные 0,001 с, записываются результаты измерения потенциалов на отведениях, и решается обратная задача, с использованием диофантовых приближений [8, 19, 98].

После проведения решения системы линейных алгебраических уравнений с применением сингулярного разложения или регуляризации Тихонова по изменению дипольного момента в опорной точке делается вывод о её состоянии [8].

В связи с тем, что результат решения обратной задачи чувствителен к небольшим воздействиям, полученные результаты неустойчивы и сингулярные. Такое поведение результатов указывает на их случайный характер, для описания и анализа которых возможно использование методы статистики.

В течение времени возбуждённого состояния миокарда в окружающей его среде протекают электрические токи, генерируемые биологическими клетками. Эти токи регистрируются при изменении электрического поля в окружающей проводящей среде. Количественно электрическая активность миокарда оценивается с помощью объемной плотности I дипольных моментов, непрерывно распределенных токовых диполей, т.е. источников тока в области, где имеются биоэлектрические генераторы. Теоретические основы образования электрического поля миокарда во внешней проводящей среде основаны на классических уравнениях Максвелла и подробно рассмотрены в работах Л.И. Титомира [57, 59]

$$\begin{aligned}
\operatorname{rot}(\vec{E}) &= -\frac{d\vec{B}}{dt}; \\
\operatorname{rot}(\vec{H}) &= \vec{j} + \frac{d\vec{D}}{dt}; \\
\operatorname{div}(\vec{D}) &= \rho; \\
\operatorname{div}(\vec{B}) &= 0.
\end{aligned}
\tag{1.7}$$

где \vec{H} , \vec{E} – напряжённости магнитного и электрического полей; \vec{D} – вектор электрического смещения; \vec{B} – вектор магнитной индукции; \vec{j} – вектор плотности стороннего тока; ρ – удельная плотность распределения заряда.

Особенность формирования магнитного поля при рассмотрении электрокардиографических задач состоит в отсутствии магнитного поля. Упрощённая система уравнений Максвелла, связывающая основные векторы магнитных и электрических полей, имеет вид: [59]

$$\begin{cases}
\operatorname{rot} \vec{H} = \vec{j}, \\
\operatorname{rot} \vec{E} = 0, \\
\operatorname{div} \vec{D} = \rho, \\
\operatorname{div} \vec{B} = 0.
\end{cases}
\tag{1.8}$$

Свойства среды содержат материальные уравнения, связывающие векторные величины электрического и магнитного полей:

$$\begin{cases}
\vec{D} = \varepsilon_0 (\vec{E} + \vec{E}_\ell); \\
\vec{B} = \mu_0 \vec{H}; \\
\vec{j} = \sigma (\vec{E} + \vec{E}_\ell).
\end{cases}
\tag{1.9}$$

Здесь \vec{E} , \vec{E}_ℓ – векторы напряжённости электрического поля и поля сторонних сил; σ – проводимость тел человека, ε_0 и μ_0 – электрическая и магнитная постоянные.

В связи с тем, что ткани тела обладают хорошо выраженными свойствами проводника с удельным сопротивлением порядка 1000 Ом·см и проницаемостью среды приближающейся к единице, уравнения Максвелла имеют стационарный вид. Это отражается и в работе биологических источников, частотные свойства которых не превышает 1000 Гц. Система уравнений Максвелла (1.8) определяет синхронное изменение поля во всех точках среды в отдельно взятый момент времени.

Выразим с помощью уравнений (1.8) связь потенциала поля с векторными свойствами поля. Напряжённость потенциального электрического поля равна градиенту потенциала, взятого со знаком минус:

$$\vec{E} = -\text{grad } \varphi \quad (1.10)$$

Подставив выражение (1.10) в формулу дифференциального закона Ома (1.9), получим выражение вида:

$$\vec{j} = \sigma \left(-\text{grad } \varphi + \vec{E}_\ell \right) \quad (1.11)$$

Применив к обеим частям полученного уравнения операцию дифференцирования и учитывая, что дивергенция вихревого магнитного поля равна нулю,

$$\text{div } \vec{j} = 0 \quad (1.12)$$

получим выражение вида:

$$\Delta \varphi + \frac{1}{\sigma} \cdot \text{grad } \sigma \cdot \text{grad } \varphi = \frac{1}{\sigma} \cdot \text{div} \left(\sigma \cdot \vec{E}_\ell \right) \quad (1.13)$$

В уравнении (1.13) произведение проводимости среды σ на векторы напряжённости поля сторонних сил \vec{E}_ℓ представляет собой плотность стороннего тока неэлектрического происхождения, порождаемого биохимическими процессами в мембранах живых клеток:

$$\vec{j}^* = \sigma \cdot \vec{E}_\ell \quad (1.14)$$

Плотность стороннего тока имеет размерность отношения дипольного момента к единице объёма. Эту величину принято называть *объёмной плотностью дипольного момента* и использовать для количественной характеристи-

ки непрерывно распределённых дипольных источников тока в области, где имеются биологические генераторы.

Для задания *объёмной плотности униполярных источников тока* I (плотности источников) используют величину дивергенции вектора объёмной плотности дипольного момента, взятой со знаком минус.

$$I = -\operatorname{div}(\sigma \cdot \vec{E}_i) = -\operatorname{div}(\vec{j}^*) \quad (1.15)$$

Подставив объёмную плотность источников (1.14) в выражение (1.15) получим дифференциальное уравнение потенциала электрического поля для стационарных токов, создаваемого сердцем в пространстве неоднородного проводника как функции координат, вида [59]:

$$\Delta\varphi + \frac{1}{\sigma} \cdot \operatorname{grad} \sigma \cdot \operatorname{grad} \varphi = -\frac{I}{\sigma}. \quad (1.16)$$

Потенциал φ электрического поля стационарных токов, создаваемого в объёмном неоднородном проводнике с удельной проводимостью g , является функцией координаты и может быть найден из дифференциального уравнения (1.16) при заданных граничных условиях [59, 57, 66, 76].

Биологические генераторы тока содержатся с плотностью дипольного момента \vec{j}^* и с объёмной плотностью униполярных источников тока I в мышцах сердца. В других областях тела генераторы отсутствуют, т.е. $\vec{j}^* = 0$, $I = 0$. Так как внутри каждой отдельной области удельная электропроводность остаётся постоянной величиной, то градиент проводимости равен нулю. При этих условиях уравнение (1.16) принимает вид уравнения а:

$$\Delta\varphi = -\frac{I}{\sigma}. \quad (1.17)$$

Подстановка выражения (1.15) в уравнение Пуассона (1.17) преобразует его для области сердца к виду:

$$\Delta\varphi = \frac{1}{\sigma} \operatorname{div}(\vec{j}^*) \quad (1.18)$$

Для остального пространства справедлива формула Лапласа:

$$\Delta\varphi = 0 \quad (1.19)$$

Наиболее простая формулировка задачи кардиографии состоит в рассмотрении однородной и неограниченной среды, в которой условно заданы геометрические соотношения между областью генераторов тока в форме сердца и точками поверхности, где проводится измерение потенциала. Формула для расчёта потенциала в такой проводящей структуре имеет вид [59, 66]:

$$\varphi = -\frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \frac{\operatorname{div}(\vec{j}^*)}{r} dV \quad (1.20)$$

Здесь r – расстояние от точки наблюдения до точек области источников, ограниченной объёмом V .

Для дальнейшего преобразования выражения (1.20) используем векторное тождество:

$$\operatorname{div}(\Psi \cdot \vec{j}) = \vec{j} \cdot \operatorname{grad}\Psi + \Psi \cdot \operatorname{div}(\vec{j}) \quad (1.21)$$

Здесь Ψ – скалярная функция радиуса:

$$\Psi = r^{-1}. \quad (1.22)$$

Для левой части записанного выражения применим теорему Остроградского – Гаусса, согласно которой интеграл, взятый по объёму от дивергенции вектора равен интегралу, взятому от этого же вектора по поверхности, ограничивающей этот объём:

$$\int_V \operatorname{div}(\Psi \cdot \vec{j}) \cdot dV = \int_S (\Psi \cdot \vec{j}) \cdot dS. \quad (1.23)$$

Если на поверхности S генераторы тока отсутствуют, то вектор объёмной плотности дипольного момента источников на этой поверхности будет равен нулю ($\vec{j} = 0$), и, как следствие, интеграл по поверхности будет равен нулю.

Тогда подставив выражение (1.21) в теорему Гаусса (1.23) и выполнив замену (1.22), можно записать интегральное выражение вида:

$$-\int_V \frac{\operatorname{div}(\vec{j})}{r} \cdot dV = \int_V \vec{j} \cdot \operatorname{grad}(r^{-1}) \cdot dV. \quad (1.24)$$

Подставив выражение (1.24) в выражение (1.20), получим формулу для расчёта потенциала электрического поля униполярных источников тока в точках, где генераторы поля отсутствуют:

$$\varphi = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \vec{J} \cdot \text{grad} \left(\frac{1}{r} \right) dV \quad (1.25)$$

Градиент функции обратной расстоянию от точки наблюдения до точек области источников, ограниченной объёмом V , есть векторная величина, убывающая пропорционально квадрату этого расстояния: $\text{grad}(r^{-1}) \propto r^{-2}$.

Из правой части уравнения (1.25) можно видеть, что электрический потенциал φ зависит от распределения проводимости в пространстве. Тогда если проводимость внешней среды остаётся неизменной, то значение потенциала в каждой произвольной точке пространства пропорциональна объёмной плотности тока миокарда. Изменение потенциала электрического поля сердца на его эпикардиальной (внешней) поверхности содержит две составляющих: медленно изменяющуюся составляющую дрейфа, обусловленную протеканием во внешней среде суммарного электрического тока генерируемого всеми клетками миокарда, и быстро изменяющуюся явно выраженную составляющую, которая пропорциональна генерируемому ионному току на контролируемом участке миокарда. Выделение быстрой составляющей потенциала эпикардиальной поверхности позволяет получить оценку относительного изменения объёмной плотности тока через исследуемую поверхность.

Рассмотрим определение электрофизиологических характеристик сердца в известном способе неинвазивного определения электрофизиологических характеристик сердца. Физическая сущность известного способа неинвазивного определения электрофизиологических характеристик сердца заключается во взаимосвязи дипольных моментов и потенциалов эпикарда.

На рисунке 1.2 приведена иллюстрация, на которой изображена структура биологического генератора в виде двойного слоя источников тока i -ой площадки опорной точки эпикарда. Рисунок 1.2 иллюстрирует определение потенциала φ в точке M , где $\vec{\Delta S}_i$ – вектор i -ой площадки опорной точки эпикарда, l – расстояние между поверхностями двойного слоя биологического генератора.

В известном способе для определения электрофизиологических характеристик сердца применяют систему дифференциальных уравнений Максвелла

[59]. Так как объёмная плотность дипольного момента используется для количественной характеристики непрерывно распределённых дипольных источников тока в объёме пространства, где есть биологические генераторы, то произведение этой величины на площадь поверхности эпикарда, связанной с опорной точкой компьютерной модели сердца пациента, равна значению ионного тока, проходящему через эту площадь поверхности эпикарда:

$$I_{ion} = \vec{J} \cdot \Delta\vec{S} \quad (1.29)$$

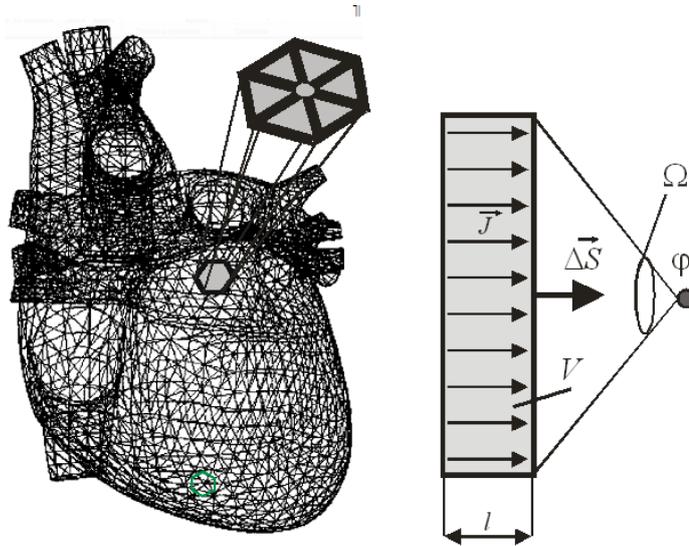


Рис. 1.2 структура биологического генератора в виде двойного слоя источников тока i -ой площадки опорной точке эпикарда

Дивергенция вектора, равного произведению скалярной функции радиуса на объёмную плотность дипольного момента, в соответствии с выражением (1.21) равна сумме скалярного произведения вектора \vec{J} на градиент функции радиуса и произведения функции радиуса на дивергенцию вектора \vec{J} . Интегрируя левую и правую часть выражения (1.21) по объёму биологического генератора и применяя теорему Остроградского-Гаусса к его левой части, получим интегральное выражение вида:

$$\oint_S \frac{1}{r} \cdot \vec{J} \cdot d\vec{S} = \int_V \left(\vec{J} \cdot \text{grad} \left(\frac{1}{r} \right) + \frac{1}{r} \cdot \text{div}(\vec{J}) \right) \cdot dV \quad (1.30)$$

Так как на поверхности S , непосредственно соприкасающейся с эпикардом, генераторы тока отсутствуют, то вектор объёмной плотности дипольного

момента биологических генераторов на этой поверхности будет равен нулю ($\vec{J} = 0$), и, как следствие, интеграл по поверхности в левой части выражения (1.30) так же равен нулю. Тогда выделив из правой части выражения (1.30) интегральный множитель выражения (1.31), получим для расчёта потенциала электрического поля φ в точке M выражение вида:

$$\varphi = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \vec{J} \cdot \text{grad} \left(\frac{1}{r} \right) dV \quad (1.31)$$

Очевидно, что для определения потенциала φ непосредственно на поверхности эпикарда имеют значения биологические генераторы *только* этой опорной точки компьютерной модели сердца пациента. В пределах отдельной площадки S_i поле вектора объёмной плотности дипольного момента \vec{J} принимается однородным. В этом случае в выражении (1.31) модуль вектора \vec{J} можно вынести за знак интеграла. Для плоской площадки S_i эпикарда, связанной с опорной точкой, справедливо представление биологического генератора в виде двойного слоя [57, 59, 66, 76].

На рисунке 1.2 приведена схема двойного слоя источников для определения потенциала φ в точке M , где $\overline{\Delta S}$ – вектор площадки опорной точки эпикарда, l – расстояние между поверхностями двойного слоя источников. Тогда для потенциала φ в точке M выражение (1.31) примет вид:

$$\varphi = \frac{J}{4\pi\sigma} \int_0^l \left(\iint_{\Delta S_{on}} \text{grad} \left(\frac{1}{r} \right) \cdot \overline{dS} \right) \cdot dl \quad (1.32)$$

Интеграл по поверхности в выражении (1.32) равен телесному углу Ω , под которым видна площадка из точки M . Для точки, расположенной на внешней поверхности эпикарда, телесный угол, под которым видна поверхность опорной точки эпикарда, равен 2π (или половине телесного угла замкнутого пространства, равного 4π). При условии $l \ll \sqrt{\Delta S_{on}}$, телесный угол Ω остаётся постоянным. Тогда для потенциала точки, расположенной на внешней поверхности эпикарда, справедливо выражение вида:

$$\varphi = \frac{\Omega}{4\pi} \cdot \frac{D}{\Delta S \cdot \sigma} \quad (1.33)$$

где D – значение дипольного момента площадки ΔS , связанное с опорной площадкой ΔS : $D = D_s \cdot \Delta S$; D_s – поверхностная плотность дипольного момента опорной точки, равная произведению объёмной плотности дипольного момента J на толщину двойного слоя: $D_s = J \cdot l$.

Ионный ток I_{ion} , проходящий через площадку ΔS эпикарда в опорной точке компьютерной модели сердца равен произведению объёмной плотности дипольного момента J на площадь площадки ΔS эпикарда:

$$I_{ion} = \frac{D}{l} = 2 \cdot \sigma \cdot \varphi \frac{\Delta S}{l}. \quad (1.34)$$

Выражение (1.34) устанавливает зависимость между током, дипольным моментом и потенциалом эпикарда. Из выражения (1.34) следует, что потенциал эпикарда, дипольный момент и ионный ток для отдельной опорной точки имеют **одинаковую** форму функциональной зависимости. Очевидно, что при известной функции потенциала эпикарда известна форма функции тока через поверхность эпикарда.

Таким образом, в известном способе неинвазивного определения электрофизиологических характеристик сердца возможна оценка суммарного тока через площадку опорной точки на основе построения взаимосвязи электрофизиологических характеристик. При этом в известном способе неинвазивного определения электрофизиологических характеристик сердца **не определяются** составляющие ионных токов эпикарда.

1.3 Автоволновые процессы в сердце.

Распространение деполяризации ткани непосредственно связано с распространением локальных токов между покоящимися и активными участками мембраны, т.е. с распространением потенциала действия: если в каком-нибудь участке возбудимой мембраны сформировался потенциал действия, то мембрана этого участка становится деполяризованной и способна влиять на со-

седние не возбуждённые участки мембраны. Процесс распространения волны деполяризации в биологических тканях показан на рис. 1.3.

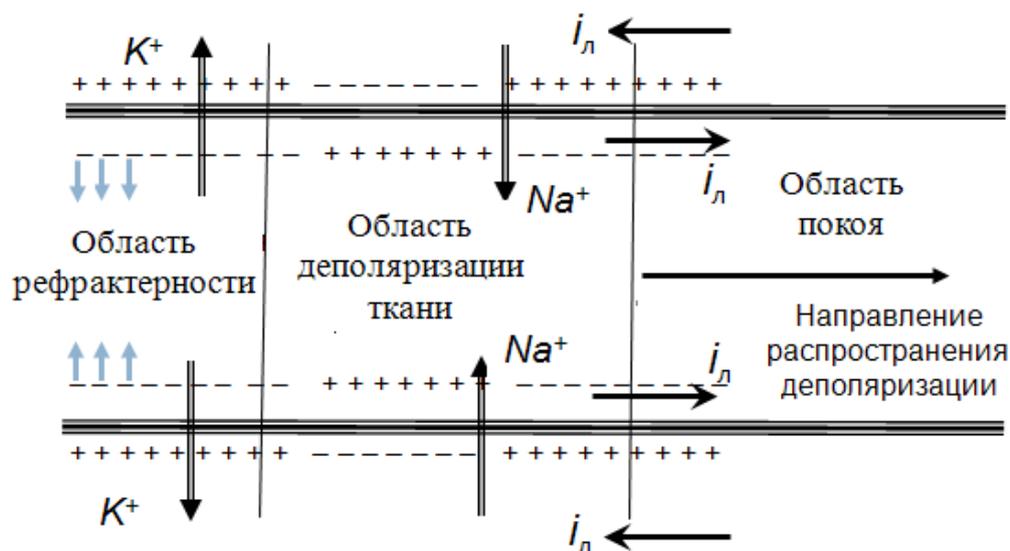


Рис.1.3. Направление локальных токов при распространении волны деполяризации в возбудимых тканях организма

Механизм распространения состоит в следующем. Так как внешняя среда – хороший проводник электричества, то внешняя поверхность эквипотенциальна. При этом, в области возбуждения создаётся потенциал действия, где внутренняя часть волокна приобретает положительный заряд, что обуславливает перенос ионов натрия Na^+ из внешней среды внутрь клетки. В состоянии покоя внутренняя часть невозбуждённого участка волокна заряжена отрицательно. Как в цитоплазме, так и в окружающем растворе между возбуждённым и покоящимся участками волокна начинает распространяться локальный электрический ток, который приводит к деполяризации мембраны, т.е. происходит изменения значения и знака поляризации в невозбуждённом месте. Локальные электрические токи внутри клетки изменяют заряд и повышают потенциал внутренней поверхности невозбужденного участка мембраны $\varphi_{вн}$, оказавшегося по соседству с возбужденной зоной. При достижении критического порогового значения эта область деполяризуется и обуславливает выработку потенциала действия, значение которого зависит только от свойств мембраны. Под действием изменения мембранного потенциала открываются натриевые каналы, что определяет быстрое увеличение потенциала действия за счет потока ионов натрия через мембрану. После достижения максимального зна-

чения потенциала происходит закрытие ионных каналов натрия и происходит восстановление потенциала за счёт токов калия. Длительный промежуток восстановления потенциала кардиомиоците достигается за счёт существования потенциал зависимых каналов калия с различными структурами управления. Одностороннее распространение импульса определено рефракторностью, т.е. потерей мембраны способности к возбуждению при завершении «потенциала действия». *Важнейшее свойство авто волнового процесса деполяризации – способность распространения без затухания с постоянной скоростью.*

Распространение автоволновых процессов в биологических тканях подобно распространению электрического импульса по кабелю с несовершенными электрическими свойствами. Для моделирования свойств волны деполяризации тканей используют эквивалентные электрические схемы (рис.1.4), отражающие его кабельные свойства. Наиболее общая схема дана на рис.1.4, где даны следующие обозначения: C_M – ёмкости мембраны; R_M , R_L – сопротивление мембраны и внутреннее сопротивление цитоплазмы, которым сопоставляем соответствующие сопротивления, приходящиеся на единицу длины.

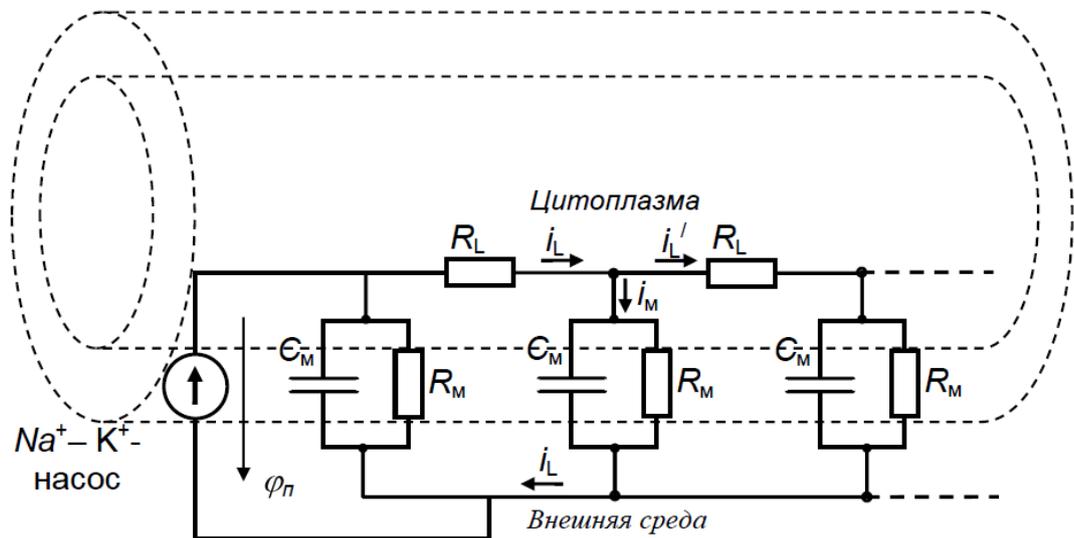


Рис.1.4. Эквивалентная электрическая схема в возбудимых тканях

Кардиоциты можно аппроксимировать цилиндрами длиной 30–100 нм и диаметром 8–20 нм. Типичный кардиоцит посредством щелевых контактов соединен с 2–10 соседними клетками. Мембраны в месте щелевого контакта (нексуса) разделены расстоянием в 2–3 нм.

Распространение мембранного потенциала описывается *кабельным уравнением* – дифференциальным уравнением для распространения потенциала действия, построенное из условия равновесия полного тока через мембрану $i_m(x, t)$. Дифференциальное уравнение с учётом ёмкостных свойств самой мембраны имеет вид [5, 14, 70, 78]

$$\frac{a}{2r_L} \cdot \frac{\partial^2 \varphi(x, t)}{\partial x^2} - C \frac{\partial \varphi(x, t)}{\partial t} = I_m(x, t) \quad (1.35)$$

Здесь a – радиус клетки, r_L – линейное удельное сопротивление цитоплазмы.

Выразив из (1.35) скорость изменения потенциала и заменив ток через мембрану через сумму ионного тока $I_{ion}(x, t)$ модели тока клетки и стимулирующего тока I_{stim} , запишем дифференциальное уравнение для распространения потенциала действия в виде

$$\frac{\partial \varphi(x, t)}{\partial t} = \frac{a}{2Cr_L} \cdot \frac{\partial^2 \varphi(x, t)}{\partial x^2} - \frac{I_{ion}(x, t) + I_{stim}}{C} \quad (1.36)$$

Если пренебречь дискретным характером микроскопической кардиальной структуры, то легковозбудимое поведение кардиальной ткани может быть смоделировано как реакция непрерывной автоволновой системы с помощью частичного уравнения J. Keener и J. Sneyd (1998), которое принято обычно называть моделью монообласти [95]

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x_i} D_{ij} \frac{\partial}{\partial x_j} V_m - I_{ion},$$

где C_m – электрическая ёмкость клетки; D_{ij} – тензор анизотропной проводимости мышцы, которая может быть найден как отношение тензора проводимости и отношения поверхности к объёму [91]. Тензор проводимости определяется при локальном воздействии с учётом направления волокна кардиомиоцитов. Для того, чтобы задать электрофизиологические свойства для желудочковой ткани используют ионную модель для желудочковых миоцитов, которая описывают динамику отдельных ионных потоков [95].

1.4 Биофизические особенности патологии сердца

При нормальном функционировании ЭАС сохраняется баланс между деполяризирующими и реполяризирующими токами благодаря сбалансированному взаимодействию ионных каналов. Все ионные каналы находятся в одном из трех состояний: активации, инактивации и покоя. При переходе ионных каналов из состояния покоя в состояние активации происходит формирование ионного тока. Нарушение функционирования каналов отражается в изменении баланса между токами деполяризации и реполяризации кардиомиоцита и, как следствие, в изменении формы, прежде всего, длительности ТМПД [23].

На рисунок 1.5 даны наиболее характерные изменения формы ТМПД, обусловленные нарушением взаимодействия ионных каналов в кардиомиоците. Важный симптом нарушения работы ионных каналов связан с увеличением длительности ТМПД.

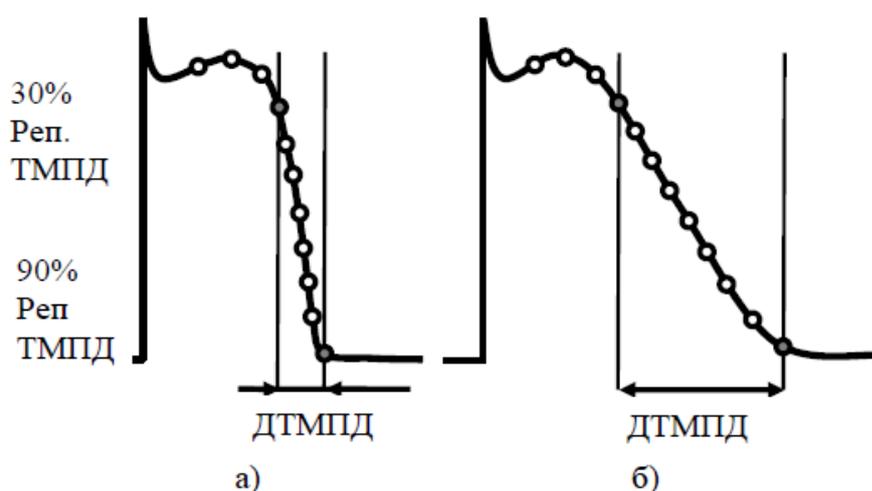


Рис.1.5 изменения формы ТМПД при нарушении взаимодействия ионных каналов в кардиомиоците

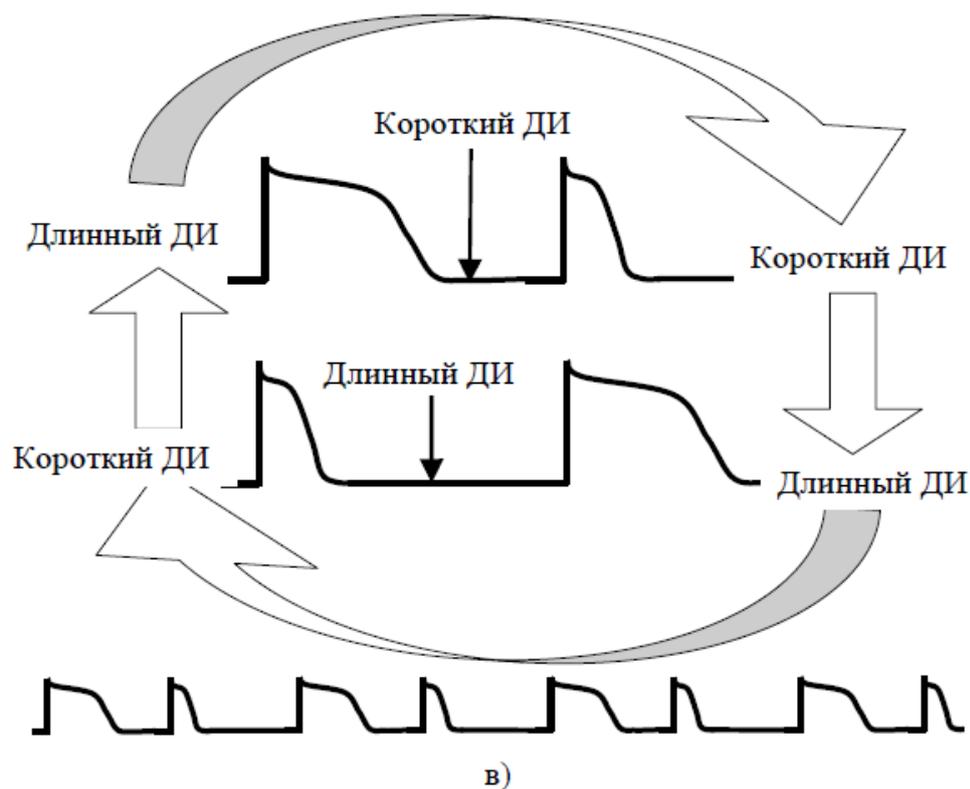
Среди основных причин увеличения длительности ТМПД следует выделить:

- задержка реполяризации в результате изменения фазы плато ТМПД при условии, что время реполяризации от уровня плато до уровня полной реполяризации не изменяется;
- замедление реполяризации, при котором удлиняется 3-я фаза ТМПД от уровня плато до уровня потенциала покоя при сохранении длительности фазы

«плато». При этом преобразовании ТМПД приобретает форму треугольника, которую характеризуют степенью треугольности [23, 81]

По данным исследований [23] увеличение “треугольности” ТМПД независимо от причин её появления свидетельствует об увеличении вероятности развития аритмий. Характерный пример увеличения “треугольности” ТМПД при нарушении работы каналов проводимости дан на фигуре 9,б. Образование ТМПД треугольной формы может быть обусловлено следующими причинами: подавлением реполяризирующего тока задержанного и аномального выпрямления, усилением тока *Na-Ca*-обменника или подавлением депполяризирующего тока кальция. Электрофизиологический параметр «степень треугольности» ТМПД рассчитывается как разница длительности ТМПД на уровне 90% и 30% реполяризации [23].

Появление осцилляции длительности ТМПД (рис.1.6) так же связано с нарушением работы каналов и повышают вероятность развития аритмии сердца. Осцилляции длительности ТМПД обусловлены развитием параметрического резонанса в тканях кардиомиоцита в результате сокращения интервала восстановления тканей.



Принятые обозначения
 ТМПД – трансмембранный потенциал действия;
 ДТМПД – длительность трансмембранного потенциала действия;
 ДИ – диастолический интервал.

Рис. 1.6. Образование осцилляции при повышении ЧСС

На рис.1.6 показан пример образования осцилляции, обусловленных уменьшением диастолического интервала при повышении частоты сердечных сокращений. В этом случае кардиомиоциты при нормальном ТМПД не успевают восстановиться в течение короткого диастолического интервала, что проявляется в нарушениях функционирования каналов и изменении формы (длительности) ТМПД и появлении ТМПД малой длительности. После короткого ТМПД образуется длительный интервал (ДИ), в течении которого кардиомиоцит полностью восстановится. Нормальное функционирование каналов в кардиомиоците обеспечивает развитие нормального ТМПД, после чего цикл осцилляции повторится [23]. Необходимость определения ионных токов при проведении ЭФИ иллюстрируют данные таблиц 1.1 и 1.2 для симптомов генетических нарушений белков ионных каналов. Генетические нарушения белков приводят к изменениям ионных токов и являются причинами развития сложных нарушений ритма сердца. В таблице 1.1 приведен список генетических

нарушений различных белков ионных каналов, которые влияют на токи калия замедленного и аномального выпрямления.

Генетические нарушения регуляторных каналобразующих белков приводят к неправильному функционированию ионных каналов и являются причиной развития сложных нарушений ритма сердца [20, 21, 65], проявляющихся в удлинении или в уменьшении интервала $Q-T$ ЭКС. Генетические дефекты синдрома Бругэда (см. таблица 1.2) так же вызывают нарушение баланса ионных токов, что отражается в изменении длительности потенциала действия [20, 21].

Из вышеизложенного следует, что для повышения достоверности диагностики заболевания сердца необходимо определение составляющих ионных токов эпикарда. Очевидно, что использование современных детальных моделей ионных токов требует неоправданно больших вычислительных затрат для определения параметров модели при проведении электрокардиографического обследования.

Таблица 1.1

Причины изменения длительности ТМПД при синдромах заболеваний сердца			
Фенотип	Тип синдрома интервала QT	Изменение ионного тока	Причина нарушения функционирования белковых каналов
Увеличение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) ТМПД Синдром удлинённого интервала (СУИ) $Q-T$ ($LQTSx$)			
Синдром Джервела и Ланге-Нильсона	LQT-JLN1	Снижение I_{Ks}	Дефекты генов регуляризации каналообразующих белков для ионного тока калия задержанного выпрямления, вызывающих нарушение ионного транспорта
	LQT-JLN2	Снижение I_{Ks}	
Синдром Романо-Уолла	LQT1, LQT5 LQT11	Снижение I_{Ks}	Усиление функции ионных каналов тока натрия: медленная инактивация и быстрое восстановление канала
	LQT2, LQT6	Снижение I_{Kr}	
	LQT3	Усиление I_{Na}	Дефект: отсутствие экспрессии акринина (Анкирин В)
	LQT4	Снижение I_{NaK} Снижение I_{Na}	
	LQT9, QT10, LQT12	Усиление I_{Na}	
Синдром Андерсена – Тавила	LQT7	Снижение I_{K1}	Генетический дефект в регуляризации каналообразующих белков для ионного тока калия аномального выпрямления, вызывающих нарушение транспорта ионов
Синдром Тимоти	LQT8	Усиление I_{CaL}	Потеря функции инактивации каналов кальция L -типа
Укорочение ЭРП ТМПД Синдром короткого интервала (СКИ) $Q-T$ ($SQTSx$)			
СКИ QT	SQTS1, SQTS2	Усиление I_{Kr}, I_{Ks}	Дефекты усиления активности каналов калия задержанного и аномального выпрямления
	SQTS3	Усиление I_{K1}	

Генетические дефекты синдрома Бругэда, вызывающие изменения длительности ТМПД		
Тип синдрома Бругэда,	Изменение ионного тока	Причина нарушения функционирования белковых каналов
BrS1, BrS2, BrS5, BrS7, BrS11, BrS12	Снижение I_{Na}	Дефекты ген каналообразующих белков тока натрия (SCN5A, GPD1L, SCBN1B, SCN3B, MOG1, SLMAP)
BrS3, BrS4, BrS9	Снижение I_{CaL}	Дефекты ген (CACNA1c, CACNB2b, CACNA2D1) α/β - субъединиц белков кальциевых каналов <i>L</i> -типа
BrS6, BrS10	Повышение I_{to}	Дефект, вызванный изменением гена KCNE3 β -субъединицы MiRP2 или гена KCND8 α -субъединицы калиевых каналов Kv7.1 и Kv4.3
BrS8	Повышение $I_{K,ATФ}$	Дефект гена KCNJB α -субъединицы АТФ-зависимого калиевого канала Kir6.1

Для непрерывной работы сердца необходимо устойчивое и надежное энергоснабжение. На рис. 1.7,а даны основные энергопотребляющие структуры кардиомиоцита. Для синтеза АТФ в митохондриях через капилляры поступают кислород и субстраты. Макроэнергетические фосфаты (АТФ и креатин фосфат) транспортируются к сократительным белкам (миофибриллам), ядру, саркоплазматическому ретикулуму (СР), Na^+K^+ -АТФазе. Регуляция сократительной функции кардиомиоцитов осуществляется ионами кальция, поступающих через кальциевые каналы и вызывающих высвобождение ионов кальция из концевых цистерн саркоплазматического ретикулума. Связывание ионов с микрофибриллами вызывает их сокращение. Расслабление миофибрилл наступает за счёт снижения кальция в цитоплазме, происходящее за счёт непрерывной работы Ca^{2+} -АТФазы и заполнения каналы саркоплазматических ретикулумов. [18]

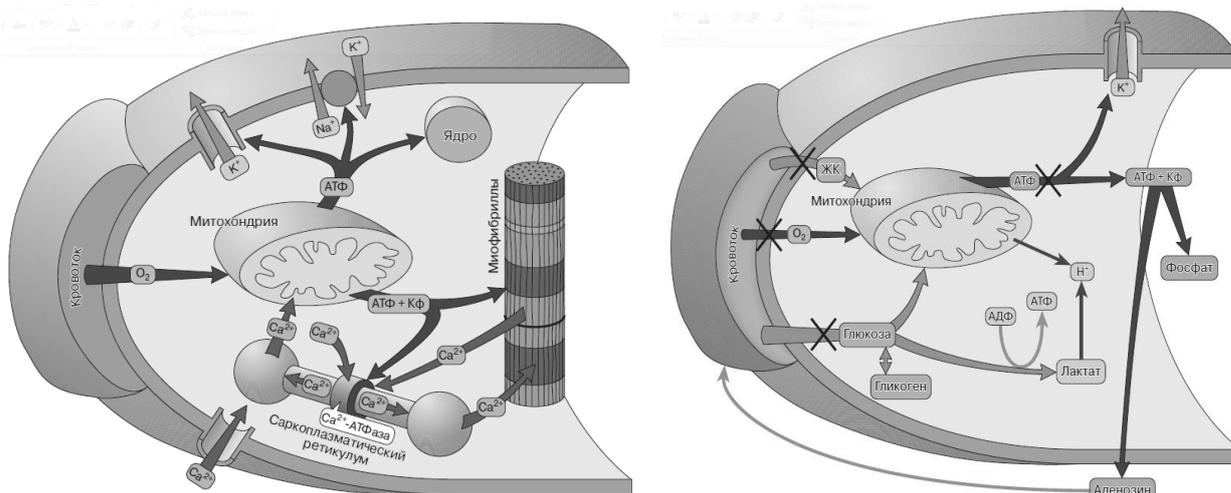


Рис.1.7. Энергопотребление кардиомиоцита. [18]

- а) основные структуры системы энэргопотребления кардиомиоцита;
- б) нарушение энэргопотребления кардиомиоцита при ишемии миокарда.

При закупорке артерий нарушается кровоснабжение участка мышцы сердца и возникает ишемия ткани. Продолжительный период ишемии приводит к гибели кардиомиоцитов, и образованию инфаркта миокарда. Нарушение метаболических процессов образования энэргии в кардиомиоците при ишемии миокарда иллюстрирует рис.1.7,б. Если ишемия возникла как результат преходящего спазма сосуда и была кратковременной, то после возобновления кровотока (реперфузии) утраченная сократительная активность данного участка может быть полностью восстановлена [18]

Недостаток АТФ в миофибриллах приводит к уменьшению количества связей между актиновыми и миозиновыми нитями и к возникновению неразмывающиеся связи между некоторыми молекулами миозина и актина, в результате чего дальнейшее перемещение нитей в данном саркомере становится невозможным возникает контрактура (нарушение растяжимости миокарда).

Выживание кардиомиоцита в течение некоторого периода ишемии возможно благодаря существованию защитных механизмов, ограничивающих расхода АТФ в миофибриллах. Наиболее ранним проявлением ишемии является открытие АТФ-зависимых калиевых каналов (рис. 2) и усиленным выходом ионов калия K^+ из клеток в соответствии с концентрационным градиентом, что обеспечивает значительного укорачивания длительности потенциала

действия и уменьшения времени поступления ионов кальция Ca^{2+} к миофибриллам. При длительной ишемии накопление K^+ снаружи мембраны снижает величину мембранного потенциала и возбудимость кардиомиоцита.

Для сохранения жизнеспособности кардиомиоцита принципиально важно в начальной стадии ишемии крутое снижение уровня сократительной функции сердца при относительно умеренном снижении уровня АТФ и Кф, поскольку имеющегося запаса АТФ + Кф при прежней интенсивности сократительной функции хватает всего на несколько десятков сокращений.

Таким образом, благодаря своевременной медицинской помощи специалиста при ранней диагностике уменьшения длительности трансмембранного потенциала действия возможно предупреждение развития инфаркта миокарда и увеличение вероятности восстановления кардиомиоцита.

1.5 Прямая и обратная задачи электрокардиологии

При построении модели применяются допущения линейной и резистивной среды для пассивных электрических свойств сердца и тела. Тогда для математического описания электрического поля сердца достаточно измерение мгновенных значений тока и напряжения, соотношения между которыми линейны. Регистрируемые отведением ЭКС линейно выражаются через потенциалы электродов $\varphi(p_i, t)$ [66]:

$$u(L, t) = \sum_{i=1}^n w_i(L) \cdot \varphi(p_i, t) \quad (1.37)$$

где $w_i(L)$ – весовые коэффициенты отведения L .

Согласно дифференциальной форме закона Ома для объемной анизотропной линейной среды, вектор плотности тока проводимости в точке пространства p и в момент времени t находим из суммы плотности источников тока $\vec{m}(p, t)$, которая возникает непосредственно в результате электрических процессов возбуждения миокарда, и суммы произведения тензора проводимости $\sigma(p, t)$ и вектора электрической напряжённости поля $\vec{E}(p, t)$:

$$\vec{J}(p, t) = \vec{m}(p, t) + \sigma(p, t) \cdot \vec{E}(p, t). \quad (1.38)$$

Условие линейности состоит в том, что проводимость среды не зависит от напряжённости поля.

При моделировании электрическое поле принимается квазистационарным. Для любой точки потенциального поля напряжённость равна градиенту скалярного потенциала со знаком минус:

$$\vec{E}(p,t) = -\text{grad}(\varphi(p,t)). \quad (1.39)$$

Так как линии тока непрерывны, то дивергенция от выражения (1.39) равна нулю

$$\text{div}\left(\vec{m}(p,t) + \sigma(p,t) \cdot \vec{E}(p,t)\right) = 0 \quad (1.40)$$

Тогда, выполнив подстановку (1.39) в (1.40) преобразуем последнее выражение к виду:

$$I(p,t) = -\text{div}(\sigma(p,t) \cdot \text{grad}(\varphi(p,t))) \quad (1.41)$$

Здесь $I(p,t)$ – плотности униполярных источников тока, которая равна взятой с обратным знаком дивергенции объемной плотности дипольных источников m :

$$I(p,t) = -\text{div}\left(\vec{m}(p,t)\right). \quad (1.42)$$

На распределение электрического поля сердца влияют с одной стороны распределение и собственные характеристики источников тока, с другой стороны зависит от свойств проводящей среды, в которой они расположены.

Необходимо отделить собственные свойства генератора от свойств среды определило постановку фундаментальных задач электрокардиологии:

- прямая задача состоит в определении потенциала в области измерения по известным заданным характеристикам модели ЭАС;
- обратная задача состоит в определении характеристик модели ЭАС по известному распределению потенциала.

Для неинвазивной диагностики сформулируем прямую задачу электрокардиологии, по аналогии с прямой задачей теории потенциала, как задачу вычисления величин потенциалов на поверхности тела по источникам в миокарде и проводящей системе сердца. С точки зрения математической физики *прямая задача* электрокардиологии (задача Неймана) состоит в определении

потенциалов на основе эллиптического уравнения (1.41) при известном распределении источников в области, ограниченной поверхностью S_{body} тела, на которой равна нулю нормальная производная потенциала.

«При решении прямой задачи электрокардиологии, можно исследовать, формирование ЭКГ и причины изменения. Связав плотности источников с функциональным состоянием и патологическими изменениями миокарда, получим возможность моделирования ЭКГ при разных отклонениях от нормы. Меняя проводимость, можно получить количественные оценки для изменений ЭКГ, вызванных экстракардиальными факторами. Для электрокардиографической диагностики необходимо решать обратную задачу, т. е. вычислять характеристики электрических источников в миокарде по данным электрокардиографических и антропометрических измерений. Обратная задача состоит в оценке плотности распределения источников тока по поверхностному потенциалу и проводимости. Кроме этой основной обратной задачи, важна и другая обратная задача, вспомогательная по отношению к основной. Решить вспомогательную задачу – значит найти электрические характеристики проводящей среды по заданным источникам и измеренным потенциалам. Именно так оценивается проводимость тела, знание которой необходимо, чтобы решать основную обратную задачу».[66].

Проблема диагностики состояния сердца непосредственно связана с решением *обратной задачи ЭКГ*. В медицинской практике распространён описательный «качественный» подход к решению прямой и обратной задач. Для поиска новых диагностических признаков необходимо количественное представление электрических процессов в организме человека с учётом влияющих факторов.

Количественное определение параметров математической модели электрической активности сердца приобрело особое значение в связи с разработкой методов автоматического решения электрокардиологических задач, что позволило получать автоматические заключения о предполагаемом диагнозе заболевания. Несмотря на то, что для этих целей разработано множество математических моделей электрической активности сердца, которые предназна-

чены для формализации постановки электрокардиологических задач и формирования (построения) математического описания сердца в зависимости от проводимых диагностических исследований сердца, остаётся актуальной проблема создания новых подходов решения задач электрокардиологии для выявления новых диагностических признаков и улучшения диагностических возможностей моделей ЭАС.

1.5.1 Биофизическая модель квазиобратной задачи электрокардиологии

Огромное значение для медицинской диагностики имеет решение *квазиобратной* задачи под которой подразумевается задача вычислительной реконструкции потенциала электрического поля сердца на поверхности эпикарда по значениям потенциала, регистрируемого на поверхности торса пациента [6,11].

Биофизическая модель ОЗ ЭКГ состоит из структурных элементов с известными или измеряемыми свойствами: грудная клетка, поверхность торса, эпикард. Грудная клетка рассматривается как проводник второго рода с постоянным коэффициентом электропроводности. Для проводящей среды учитывается только активное сопротивление. Электрическое поле сердца принимается *стационарным*. В пространстве, занимаемом миокардом сердца, расположены источники электрического поля. В пространстве, ограниченной поверхностью эпикарда и поверхностью тела, источники поля отсутствуют. Как показано в главе 1, в пространстве с постоянным удельным активным сопротивлением при отсутствии источников тока справедливо уравнение Лапласа (1.19).

Поверхность торса ограничивает проводящее пространство и отделяет его от диэлектрической не проводящей среды – воздуха. На поверхности торса *нормальная составляющая вектора плотности тока* принимается равной нулю. Электрические токи в проводящей среде поля сердца обуславливают характерное распределение потенциала на поверхности тела, которое может быть определено в результате неинвазивных экспериментальных измерений.

Значение потенциал $\varphi_{\text{ЭП}}(\vec{r})$ в опорных точках эпикарда $S_{\text{ЭП}}$ компьютерной модели находят численными методами при выполнении граничных усло-

вий: на поверхности торса распределение потенциала $\varphi_T(\vec{r})$ известно в результате неинвазивного исследования, и изменение поля токов внутри проводника вблизи внешней границы в направлении нормали к поверхности равно нулю.

Биофизическая модель ОЗ ЭКГ имеет следующую математическую форму [10, 79,80]. Потенциал электрического поля в проводящей среде сердца в каждой из областей Ω_i , $i=0, 1, 2$ удовлетворяет уравнению Лаплас (1.19):

$$\nabla(\rho(\vec{r}) \cdot \nabla\varphi(\vec{r})) = 0, \vec{r} \in \Omega_i. \quad (1.43)$$

Потенциал эпикарда задан функцией $\xi(\vec{r})$ и имеет вид:

$$\varphi(\vec{r} \in S_{\text{эп}}) = \xi(\vec{r}) \quad (1.44)$$

На поверхности торса нормальное изменение составляющей потенциала принимается равным нулю

$$\frac{\partial\varphi(\vec{r} \in S_T)}{\partial n} = 0, \vec{r} \in S_0 \quad (1.45)$$

Потенциал электрического поля на границе Γ_0 области Ω_0 измеряем в результате поверхностного картирования ЭКГ).

$$\varphi(\vec{r} \in S_T) = \varphi_T(\vec{r}), \vec{r} \in S_{\text{эп}} \quad (1.46)$$

Источники электрической активности, расположенные только в тканях сердца, определяют потенциал эпикарда $\varphi_{\text{эп}}(\vec{r})$:

$$\varphi(\vec{r} \in S_{\text{эп}}) = \varphi_{\text{эп}}(\vec{r}) \quad (1.47)$$

Записанные выражения (1.43) ... (1.47) представляют собой задачу Коши для уравнения Лапласа, при решении которой находится слаженное продолжения потенциала в сторону источников. В соответствии с математической постановкой, задача Коши заключается в нахождении потенциала электрического поля в ограниченной области пространства таким образом, чтобы потенциал в расчетной области удовлетворял уравнению Лапласа, при выполнении условий Коши (1.45) и (1.46), накладываемые на поле на поверхности торса, где доступна регистрация ЭКС и картирование потенциала. В результате решения задачу Коши для уравнения строятся эквипотенциальные поверхно-

сти и силовые линии напряжённости поля в поперечных сечениях грудной клетки. След линий на поверхности сердца позволяет определить распределение потенциалов на поверхности эпикарда.

Задача Коши для уравнения Лапласа является *классической задачей* некорректно поставленной по Адамару: сколь угодно малые погрешности условия могут привести к произвольно большим погрешностям решения. При решении задачи Коши для уравнения Лапласа используют регуляризирующие алгоритмы.

1.5.2 Интегральные уравнения и передаточные функции для скалярного и векторного поля отведений

Согласно принципу суперпозиции для линейной проводящей среды решение прямой задачи электрокардиологии представляет собой наложение (сумму) решений элементарных задач, полученных для отдельного источника. Распределение потенциалов в пространстве, порождаемое некоторым генератором $I(p, t)$ вычисляется как сумма потенциалов $\varphi(p, t)$, порождаемых генераторами $I_i(p, t)$:

$$\varphi(p, t) = \sum_i \varphi_i(p, t), \quad (1.48)$$

Рассмотрим элементарный электрический генератор в виде идеального точечного униполя единичной величины, неподвижно расположенного в точке p . Элементарный униполярный источник тока $(I(p, t)dV(p))$, распределённым в пространстве с *объёмной плотностью униполярных источников тока* $I(p, t)$, создаст элементарный потенциал

$$d\varphi(q, t) = \rho(q, p) I(p, t) dV(p),$$

где $\rho(q, p)$ – функция взаимосвязи (взаимности) между точкой p положения элементарного источника и точкой q измеряемого потенциала.

Согласно принципу взаимности функция $\rho(q, p)$ симметрична относительно аргументов $\rho(q, p) = \rho(p, q)$. Если в области объёма V_n возбудимого миокарда заданы униполярные источники с плотностью $I(p, t)$, то потенциал $\varphi(q, t)$ в точке q получается суммированием потенциалов $d\varphi(q, t)$ всех точечных эле-

ментарный униполярных источников тока, расположенных в области объёма V_H с учетом их интенсивности:

$$\varphi(q,t) = \iiint_{V_{ep}} \rho(q,p) I(p,t) dV(p). \quad (1.49)$$

Выразив из выражения (1.42) *объёмную плотностью униполярных источников тока* через *объёмной плотности дипольных источников тока* $m(p,t)$ и учитывая соотношение $\operatorname{div}(\rho \cdot \vec{m}) = \vec{m} \operatorname{grad}(\rho) + \rho \operatorname{div}(\vec{m}) = \vec{m} \operatorname{grad}(\rho) - \rho I$, запишем линейное интегральное соотношение для потенциала $\varphi(q,t)$

$$\varphi(q,t) = \iiint_{V_H} \vec{m}(p,t) \operatorname{grad}(\rho(q,p)) dV(p) - \iiint_{V_H} \operatorname{div}(\rho(q,p) \cdot \vec{m}(p,t)) dV(p). \quad (1.50)$$

Согласно теореме Гаусса-Стокса интеграл от дивергенции вектора, взятый по объёму пространства равен потоку вектора через поверхность, ограничивающую данный объём:

$$\iiint_{V_i} \operatorname{div}(\rho \cdot \vec{m}) dV = \iint_{S_i} \rho \cdot \vec{m} \cdot dS .. \quad (1.51)$$

Так как вне области сердца модуль вектора $m(p,t) = 0$ (дипольные источники *сердца* отсутствуют), то второй объёмный интеграл равен нулю.

Таким образом, для потенциала $\varphi(q,t)$ в точке q справедливо интегральное соотношение вида

$$\varphi(q,t) = \iiint_{V_i} \vec{m}(p,t) \cdot \operatorname{grad}(\rho(q,p)) dV(p). \quad (1.52)$$

Здесь градиент функции $\rho(q,p)$ рассчитывается дифференцированием по аргументу точки p (т.е. по приращению координат в т. p).

Для объяснения физического смысла объёмной плотности дипольных источников тока $\vec{m}(p,t)$ построим области диполь на основе двух противоположных по знаку и равных по модулю *униполярных источников тока*. Для этого выделим малый объём ΔV , для которого поле вектора плотности дипольных источников тока однородно. В этом объёме распределение суммарной *объёмной плотности униполярного источника тока* $I'(p,t)$ зададим наложением двух полей для объёмных плотностей *униполярных источников тока* *сдвинутых на расстояние h* .

$$I'(p, t) = I(p, t) \cdot \left(\delta(\vec{r}_p - \vec{h}, t) - \delta(\vec{r}_p, t) \right). \quad (1.53)$$

Тогда формула для определения потенциал в точке q получен на основе выражения (3.2) (как сумма потенциалов для двух независимых полей униполярных источников)

$$\varphi(q, t) = \iiint_{\Delta V_i} \rho(q, p) I(p, t) \cdot \left(\delta(\vec{r}_p - \vec{h}) - \delta(\vec{r}_p) \right) dV(p). \quad (1.54)$$

Наличие двух источников можно учесть, используя функцию взаимосвязи между источниками. Тогда получим для потенциала выражение вида

$$\varphi(q, t) = \iiint_{\Delta V_i} \left(\rho(\vec{r}_q - \vec{r}_p + \vec{h}) - \rho(\vec{r}_q - \vec{r}_p) \right) \cdot \frac{\vec{h}}{h} I(p, t) \cdot dV(p). \quad (1.55)$$

Устремив $h \rightarrow 0$, получим для функции взаимосвязи между точками p и q .

$$\text{grad}(\rho(q, p)) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{\left(\rho(\vec{r}_q - \vec{r}_p + \vec{h}) - \rho(\vec{r}_q - \vec{r}_p) \right)}{h}$$

из выражения (1.47) получим соотношение вида:

$$\Delta\varphi(q, t) = \iiint_{\Delta V_i} \text{grad}(\rho(q, p)) \cdot (\vec{h} \cdot I_0(p, t)) \cdot dV(p). \quad (1.56)$$

Сопоставив выражение (1.51) и (1.52) выразим *объемной плотности дипольных источников тока, распределённых в объёме ΔV , через объёмную плотностью униполярных источников тока*: $\vec{m}(p, t) = \vec{h} \cdot I_0(p, t)$.

Ведём векторную функцию $\vec{\xi}(p, q) = \text{grad}(r(q, p))$. Для произвольной *плотности дипольных источников тока, распределённых в пространстве V_n , потенциал в точке q можно оценить из выражения*:

$$\varphi(q, t) = \iiint_{V_{ep}} \vec{\xi}(p, q) \cdot \vec{m}(p, t) \cdot dV(p). \quad (1.57)$$

Тогда согласно (1.37) ЭКС отведения может быть выражен через дипольные и униполярные источники:

$$\begin{aligned} u(L, t) &= \iiint_{V_i} R(L, p) \cdot I(p, t) \cdot dV(p) \\ u(L, t) &= \iiint_{V_i} \vec{Z}(L, p) \cdot \vec{m}(p, t) \cdot dV(p). \end{aligned} \quad (1.58)$$

где $R(L, p)$ и $\vec{Z}(L, p)$ – скалярное и векторное поле отведения, представляющие собой передаточные функции пространства и конструкции электродов:

$$R(L, p) = \sum_{i=1}^n w_i(L) \cdot \rho(p, q_i), \quad (1.59)$$

$$\vec{Z}(L, p) = \sum_{i=1}^n w_i(L) \cdot \vec{\xi}(p, q_i) = \nabla R(L, p). \quad (1.60)$$

Физический смысл последних записанных соотношений (1.53) и (1.54).

1. Интегрирование скалярной передаточной функции $R(L, p)$ по области V_n пространства положения плотности дипольных источников с весом униполярных источников позволяет вычислить ЭКС отведения точки p .
2. В силу принципа взаимности, если пропускать единичный ток через полюса отведения L , то в теле, лишенном собственных источников, установится поле с потенциалом R и напряженностью ∇R , т.е. экспериментальное поле чувствительности отведений к различным участкам мышцы сердца.

ОЗ ЭКГ с математической точки зрения является задачей гармонического продолжения потенциала в сторону источников, т.е. задачей Коши для уравнения Лапласа. Расчетной областью, в которой задается уравнение Лапласа, является часть грудной клетки, ограниченная внешней поверхностью сердца, поверхностью грудной клетки, на которой доступна регистрация ЭКГ, и воображаемыми поперечными сечениями грудной клетки на уровне диафрагмы и ключиц.

На части поверхности грудной клетки, где доступна регистрация ЭКГ, задаются полученные в результате ЭКГ-картирования значения электрического потенциала, а также условие равенства нулю нормальной производной потенциала.

Эти данные составляют условия Коши. Задача Коши заключается в нахождении потенциала электрического поля в указанной области и его следа на поверхности сердца и поперечных сечениях грудной клетки таким образом, чтобы потенциал в расчетной области удовлетворял уравнению Лапласа, а на поверхности торса, где доступна регистрация ЭКГ, - условиям Коши. Задача Коши для уравнения Лапласа является некорректно поставленной по Адамару: сколь угодно малые погрешности условия могут привести к произвольно

большим погрешностям решения. Для решения задачи Коши для уравнения Лапласа необходимо применять специальные, т.н. регуляризирующие алгоритмы решения [16].

Упрощения выражения (1.52) можно достичь, если учесть особенность расположения отведений. Весовые коэффициенты отведения $w_i(L)$ при установлении одного из электродов на нулевой терминале и расположении второго электрода в точке q_j , представляют собой множители 0 при $i \neq j$ и 1 при $i = j$. В этом случае для передаточных функций справедливы выражения вида:

$$\begin{aligned} R(L_i, p) &= \rho(p, q_i), \\ \vec{Z}(L_i, p) &= \vec{\xi}(p, q_i) = \nabla \rho(p, q_i) = \text{grad}(\rho(p, q_i)), \end{aligned} \quad (1.61)$$

Тогда выражением (1.51) для потенциала, измеренного точечным электродом в точке $q \in S_T$ на поверхности тела, примет вид:

$$u(q_i, t) = \iiint_{V_{ep}} \nabla \rho(q_i, p) \cdot \vec{m}(p, t) \cdot dV(p). \quad (1.62)$$

Континуальная (непрерывная) модель миокарда предполагает справедливость гипотезы Плонзи, состоящей в том, что при рассмотрении миокарда на клеточном уровне плотность генерируемого тока (интенсивность диполей) пропорциональна скорости изменения трансмембранного потенциала в направлении по нормали к фронту распространения волны. Тогда интенсивность дипольных источников пропорциональна градиенту изменения потенциала действия [66, 88]:

$$\vec{m}(p, t) = -\chi \cdot \text{grad}(\psi(p, t)). \quad (1.63)$$

где $\psi(p, t)$ – трансмембранного потенциала действия; χ – масштабирующий коэффициент.

Градиент трансмембранного потенциала представляет собой напряжённость сторонних сил, генерирующих ток распределённого дипольного источника тока. В этом случае масштабирующий коэффициент имеет размерность проводимости. Построив пропорциональность $\chi = k \cdot \sigma$, преобразуем выражение (1.63) для вектора плотности источников тока к форме:

$$\vec{m}(p, t) = -\sigma \cdot \text{grad}(\psi^*(p, t)). \quad (1.64)$$

Здесь трансмембранный потенциал масштабирован к единицам электрического потенциала: $\psi^*(p, t) = k^{-1} \cdot \psi(p, t)$. Формально поле вектора плотности источников тока $\vec{m}(p, t)$ можно задать с помощью напряжённости стороннего поля выразить через градиент некоторой скалярной энергетической величины в форме выражения (1.63). По определению токи стороннего происхождения обусловлены действием электродвижущей силы. Следовательно, потенциальную функцию для вектора плотности источников тока можно использовать обозначение связанного с ним составляющей напряжения $u^*(p, t)$ распределённого в проводящем пространства, пропорционального трансмембранному потенциалу.

Сделав подстановку выражение (1.63) в выражением (1.62) и применив формулу Грина получим упрощение вида:

$$\begin{aligned} u(q_i, t) &= -\chi \iiint_{V_h} \nabla \rho(q_i, p) \cdot \nabla \psi(p, t) \cdot dV(p) = \\ &= -\chi \left(\iint_{S_e} \psi(p, t) \cdot \frac{\partial \rho(p, t)}{\partial n} dS - \iiint_{V_e} \psi(p, t) \cdot \Delta \rho(q_i, p) \cdot dV \right). \end{aligned} \quad (1.65)$$

Вне сердца не происходит каких-либо автоволновых процессов, следовательно, в объёме однородного проводника трансмембранный потенциал равен нулю $\psi(p, t) = 0$, $p \notin V_{ep}$. Для однородной среды применение оператора Лапласа $\Delta \rho = 0$. Тогда объёмный интеграл сводится к поверхностному интегралу вида [66]:

$$u(q_i, t) = \iint_{S_e} \nabla \rho(q_i, p) \cdot \vec{m}_s(q_i, p) \cdot dS. \quad (1.66)$$

Здесь $\vec{m}_s(q_i, p)$ – эквивалентная плотность диполей, распределённых по поверхности эпикарда [66]:

$$\vec{m}_s(q_i, p) = -\chi \cdot \psi(p, t) \cdot \vec{n}_s(p) = \mu(p, t) \cdot \vec{n}_s(p). \quad (1.67)$$

Так как в проводящей среде вне сердца источники тока отсутствуют, выражение (1.59) позволяет рассматривать кардиоэлектрическое поле вне сердца как поле, создаваемое дипольными источниками с интенсивностью

$m_s(p, t)$, расположенными на его поверхности $p \in S_e$. Тогда потенциал поля в точке q_i на поверхности торса $q_i \in S_T$ равен:

$$u(q_i, t) = \iint_{S_e} K(q_i, p) \cdot \mu(p, t) \cdot dS. \quad (1.68)$$

Здесь $K(q_i, p)$ – ядро интеграла, скалярная функция, равная проекции градиента проводимости на нормаль к поверхности: $K(q_i, p) = \nabla \rho(q_i, p) \cdot \vec{n}_s(p)$.

Таким образом, задача определения нормальной составляющей плотности дипольных моментов $\mu(p, t)$ на поверхности эпикарда по известному распределению потенциалов на поверхности торса $u(q_i, t)$ и известному ядру интеграла $K(q_i, p)$ сведена к решению интегрального уравнения Фредгольда I-го рода. Последующая дискретизация граничных интегральных уравнений позволяет получить систему матричных уравнений для численного решения краевой задачи.

Следует отметить, что *методы граничных интегральных уравнений представляют собой классический математический аппарат теоретического исследования краевых задач для уравнений эллиптического типа.* [63]

В электрокардиологии нашли распространения два способа перехода от краевой задачи к интегральным уравнениям. Согласно первому способу строится модель распределённого дипольного слоя, для описания которой удобно использовать уравнение (1.68).

Второй способа перехода к интегральным уравнениям непосредственно следует из формулы Грина, которая применяется при решении задачи Коши сформулированной для уравнения Лапласа.

Из выражения (1.65) следует, что распределённые источники сердца создают потенциал, равный потенциалу эпикарда. В работе [66] Шакин В.В. предложил использовать для расчёта потенциала в любой точке объёма, ограниченного замкнутой кусочно-гладкой поверхностью, выражение, на основе поверхностного интеграла [66]:

$$\varphi(q, t) = \frac{1}{4\pi} \int_{S_e \cup S_0} \left(\varphi(p, t) \frac{q-p}{|q-p|^3} + \frac{1}{|q-p|} \nabla \varphi(p, t) \right) dS. \quad (1.69)$$

Здесь S_e, S_0 – поверхности эпикарда и торса

Размещая точку q на поверхности эпикарда и торса и применяя уравнение (1.69) получим систему интегральных уравнений для потенциала и нормальной компоненты градиента к поверхности, равной нулю на поверхности торса. Система матричных выражений, полученная на основе выражения (1.69), содержит матрицы передаточных коэффициентов, связывающих потенциал эпикарда и потенциал на поверхности торса. Потенциал эпикарда и его (потенциала) нормальную составляющую к поверхности эпикарда определяют численными методами по измеренным значениям потенциала на поверхности торса. В связи с тем, что система полученных уравнений плохо обусловлена для её решения применяют регуляризирующие алгоритмы.

Следует отметить, что собственные значения матрицы чувствительны погрешностям их оценки и при малых возмущениях вызывают сингулярное изменение решения. Таким образом, данный подход также связан с решением плохо обусловленной системой, для решения которой следует использовать регуляризирующие алгоритмы. Современные подходы, используемые при решении обратной задачи электрокардиологии, рассмотрены в следующих главах монографии.

ГЛАВА 2 МОДЕЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА

2.1 Систематизация моделей электрической активности сердца

Современные модели ЭАС

Активность сердца можно рассматривать на различном уровне: сердечно-сосудистая система, миокард, проводящая система, ионный канал и т.д. Нарушение нормального распространения потенциала по проводящей системе сердца проявляется в изменении функционирования сердечно-сосудистой системы и организма в целом. Для исследования нарушений работы сердца (аритмия, инфаркт миокарда ...) применяются модели электрической активности. В зависимости от поставленной цели исследования используют модели ЭАС двух типов: генераторные и автоволновые модели. Основное различие между моделями состоит в физической форме исследования сердца. На рис.2.1 дана систематизация моделей ЭАС.

Первый тип моделей ЭАС – генераторные модели – направлен на построение взаимосвязи потенциала электрического поля в окружающей сердце среде (биологическом теле) и генерирующего источника поля – сердца. Эти модели являются развитием идей Эйнтховена, согласно которой сердце можно представить в виде токового диполя, представляющего собой генератора электрического тока.

Второй тип моделей ЭАС – автоволновые модели – направлен на исследование нарушений распространения трансмембранного потенциала действия в возбудимых тканях сердца. В основе этих исследований лежит распространение авто волнового процесса, описываемого с помощью уравнения (1.35).

Третий тип моделей ЭАС – *стохастические модели* – направлены на описание сердца как *хаотической системы с детерминированной последовательностью внутренних процессов*. Основная особенность стохастического моделирования состоит в *применение математического формализма вероятностных распределений для построения моделей случайных (хаотических) процессов* [24].

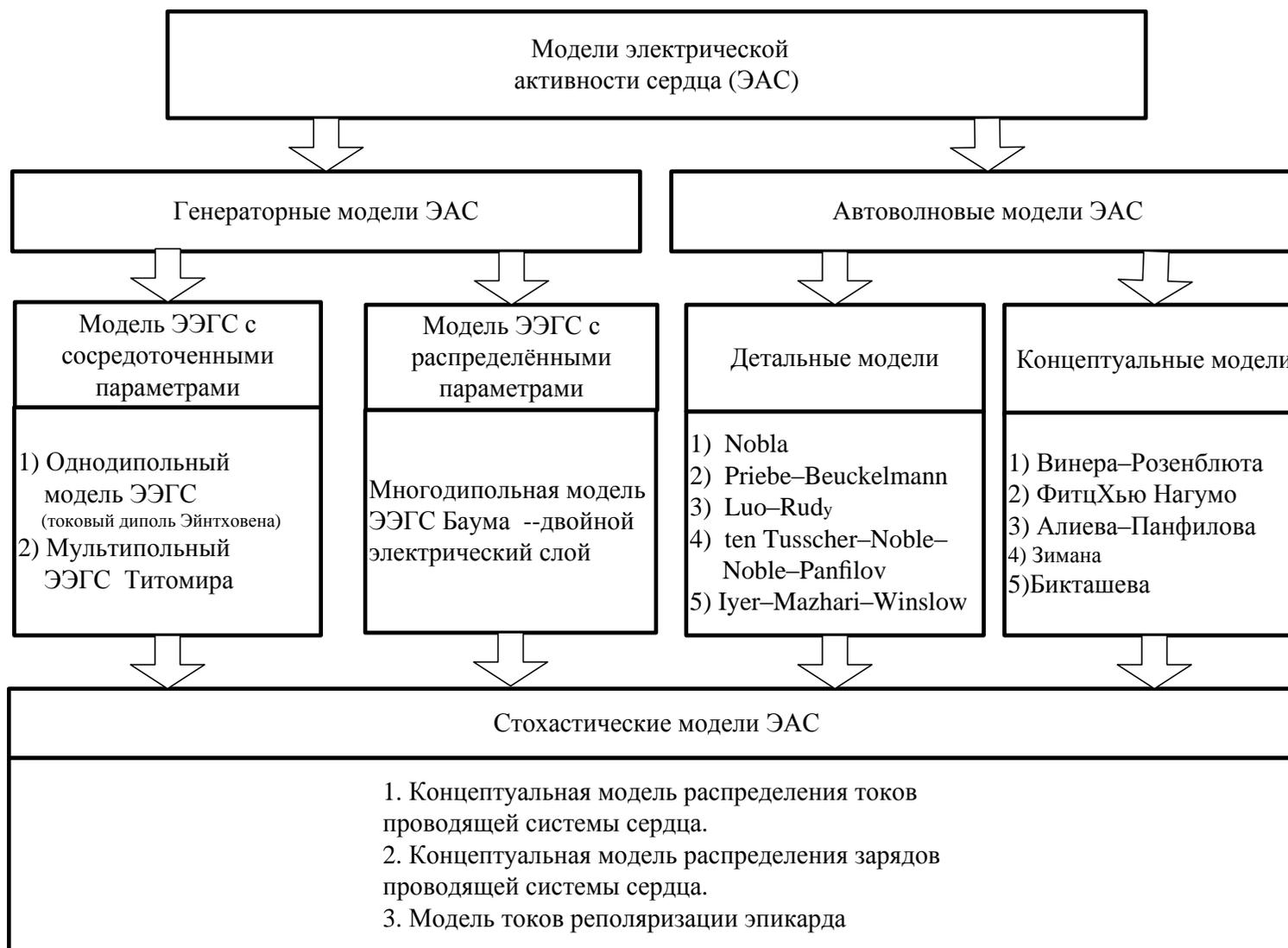


Рис. 2.1 Систематизация моделей электрической активности сердца

Генераторные модели ЭАС

В основе построения генераторных моделей лежит *эквивалентный электрический генератором сердца* (ЭЭГС) – математическая модель электрической активности эквивалентная сердцу с точки зрения воспроизведения электрокардиографии.

Теория генераторных моделей сердца построена на биофизическом подходе. Построение моделей ЭАС позволяет понять физические процессы, лежащие в основе распространения трансмембранного потенциала действия и формирования ЭКС. Для имитации деятельности сердца используется совокупность идеальных точечных электрических источников заданной структуры, действующих в проводящей среде тела человека.

Автоволновые модели ЭАС

Несмотря на то, что в современной медицине для выявления причин нарушений работы сердца существует множество диагностических систем, многие задачи неинвазивной кардиологии не имеют экспериментальных методов решения. Изменение свойств тканей проводящей системы сердца, кардиомиоцита, многие особенности изменения распространения потенциала действия отражаются в ЭКС косвенным образом. Для получения информации об физических процессах в тканях сердца при изменении их свойств используются автоволновые компьютерные модели ЭАС, основанные на решении кабельного уравнения (1.35) [1, 71].

В основе построения автоволновых моделей ЭАС используются известные математические модели поведения *активных сред* (АС), которые состоят из большого числа отдельных элементов представляющих собой автономные источники энергии (клеточки, потенциал зависимые ионные каналы и др.). Авто волны распространяются в активной среде за счет преобразования энергии распределенных в среде источников. Особенность автоволновых моделей состоит в том, что в установившемся в режиме характеристики авто волновых процессов (период, длина волны, скорость распространения, амплитуда, форма и др.) зависят только от локальных свойств активной среды и не зависят от начальных условий [5].

Так как характеристики автоволн зависят от состояния среды, распространение автоволн относят к хаотическим процессам [15]. Случайная (хаотическая) составляющая динамики сердца обусловлена *вероятностными закономерностями* процессов регулирования в тканях сердца.

Несмотря на то, что автоволновые модели ЭАС представляют собой математическую формализацию распространения процессов деполяризации и реполяризации в тканях сердца, автоволновые модели не содержат описание электрического поля, генерируемого сердцем. Для построения взаимосвязи автоволновых моделей с ЭКС отведенных промежуточные решения заменяют генераторными моделями с сосредоточенными или распределёнными параметрами, после чего определяют потенциалы отведений [8, 71]. В неинвазивной кардиологии замена автоволнового поля в качестве распределения источников ЭЭГС позволяет использовать автоволновые модели для решений прямой задачи электрокардиологии. Проблема применения автоволновых моделей при решении обратной задачи электрокардиологии состоит в том, что различным решениям с помощью автоволновых моделей соответствуют близкие электрокардиограммы и на современном этапе не существует правила выбора решения.

Стохастические модели ЭАС.

Динамика сердца имеет одновременно два свойства: свойство детерминированной (упорядоченной) последовательности процессов сокращения и свойство хаотичности сопряжения автоволновых процессов. Хаотичность сердечных сокращений обусловлена одновременно изменением, как внешних условий, так и функционированием всего организма [74]. При моделировании систем, для которой изменения параметров носит случайный характер, применяют стохастические модели.

Анализ данных при построении физических и технических моделей связан с подбором по выборке результатов измерений функциональной зависимости наблюдаемых величин от контролируемой переменной. Традиционные пути решения подобной задачи основываются либо на аппроксимации данных с помощью нелинейных функций, либо на подборе полиномиальной регрес-

сии. Применение вероятностных распределений для аппроксимации данных позволяет алгоритмизировать выбор наилучшего решения из возможного множества.

Построения стохастических моделей направлено на решение следующих проблем.

Во первых, открыть возможность использования свойств среды и физических взаимосвязей на уровне процессов внутри тканей сердца (в частности, кардиомиоцита) при решении обратной задачи электрокардиологии.

Во вторых, расширить возможности моделирования процессов в тканях сердца на основе вероятностных закономерностей. Дело в том, что существующие автоволновые модели построены на основе детерминированного описания с помощью дифференциального “кабельного” уравнения (1). Вероятностные свойства автоволновых процессов заложены с одной стороны в виде случайных изменений отдельных параметров, с другой стороны в распространении моделей отдельной клетки для формирования свойств отдельных тканей, где свойства клетки – случайны. При построении моделей тканей сердца, для которых малое приближение содержит более 1000 клеточных структур (кардиомиоцитов) следует использовать модели, учитывающие вероятностные свойства всей совокупности структурных элементов.

В третьих, обеспечить применение методов вероятности для целенаправленного выбора наилучшей модели ЭАС из множества возможных.

Важное свойство стохастических моделей состоит в возможности сохранить её структуру математической формализации.

2.2 Генераторные модели ЭАС и их недостатки

Решение обратной задачи электрокардиографии связано с выбором генераторной модели ЭАС – ЭЭГС. Существует бесконечное множество эквивалентных друг другу однопольных генераторных моделей ЭАС, порождающих одно и то же множество ЭКС. К примеру, при использовании двойного электрического слоя для имитации ЭЭГС при решении ОЗ электрокардиографии можно расположить на эпикарде, эндокарде, в жировом слое и т.д. [66].

Для диагностики заболевания необходим ЭЭГС наиболее приближенный к сердцу по структуре элементарных электрических источников, по их расположению в пространстве и по характеру их изменения во времени. Тогда совокупность вычисленных оценок с помощью ЭЭГС можно интерпретировать в терминах электрофизиологии сердца.

При выборе ЭЭГС следует проследить связь генераторной модели ЭКС с диагностируемым заболеванием. Целесообразность выбора данного типа ЭЭГС определена совокупностью его параметров, дающее лучшее описание электрического поля сердца, чем первоначально зарегистрированная совокупность ЭКС отведений. Тип ЭЭГС связан с алгоритмом последующей обработки и диагностической процедурой. ЭЭГС используется как мера визуализации электрокардиографической диагностики для доступного восприятия процессов в сердце. Эквивалентный генератор представляет собой экономный способ описания электрического поля на поверхности тела, который используется для интерпретации процессов распространения автоволн в проводящей системе сердца.

Таким образом, *ЭЭГС представляет собой разновидность математических моделей электрической активности сердца, специально приспособленную для вычислительной диагностики заболеваний сердца по ЭКС.*

Для неинвазивного измерения и анализ внеклеточных потенциалов в области сердца целесообразно перейти модели непрерывной среды, учитывающей как активные, так и пассивные свойства ткани.

Распределение потенциалов на поверхности сердца представляет собой электрический генератор сердца, потенциал поля которого определяется уравнением Пуассона [4]:

$$\Delta\varphi = -4\pi e \cdot \delta(r) \quad (2.1)$$

Для выявления особенностей электрического генератора сердца его поле «раскладывается» по плоским волнам [4]:

$$E = \int \int \int_{-\infty}^{+\infty} E_k e^{ikr} dk_x dk_y dk_z, \quad (2.2)$$

где $E_k = -ik\varphi_k$ – составляющие вектора напряженности E ; $k = (2\pi/\lambda)^*n$ – волновой вектор; n – единичный вектор в направлении распространения волны; r – радиус-вектор в направлении распространения волны.

Так как однозначное определение генератора по измерениям вне области расположения генератора в принципе *невозможно*, в качестве генератора электрической активности сердца используется модель, которая *должна быть* эквивалентна истинному генератору по создаваемому потенциалу на поверхности сердца. Наиболее известными моделями эквивалентного электрического генератора сердца (ЭЭГС) являются *дипольная* [14], *мультидипольная* [7] и *мультипольная* [57, 61]. Основательный обзор работ по математическому моделированию ЭАС и построению моделей ЭЭГС приведен в классической монографии Л.И. Титомира [57].

Дипольная модель ЭЭГС [14, 57] представляет собой систему из двух бесконечно сближенных монополей и характеризуется дипольным моментом: $D = I^* \cdot l$. Вектор токового диполя D направлен от отрицательного монополя к положительному и равен по модулю произведению тока I^* , текущего между истоком и стоком, на расстояние l между ними.

Электрический потенциал диполя (см. рисунок 2.2) равен

$$\varphi(\mathbf{r}) = \frac{I^*}{4\pi\sigma} \left(\frac{1}{R_1} - \frac{1}{r} \right), \quad (2.3)$$

где r и R_1 – расстояния от начала координат и от положительного монополя соответственно до точки наблюдения.

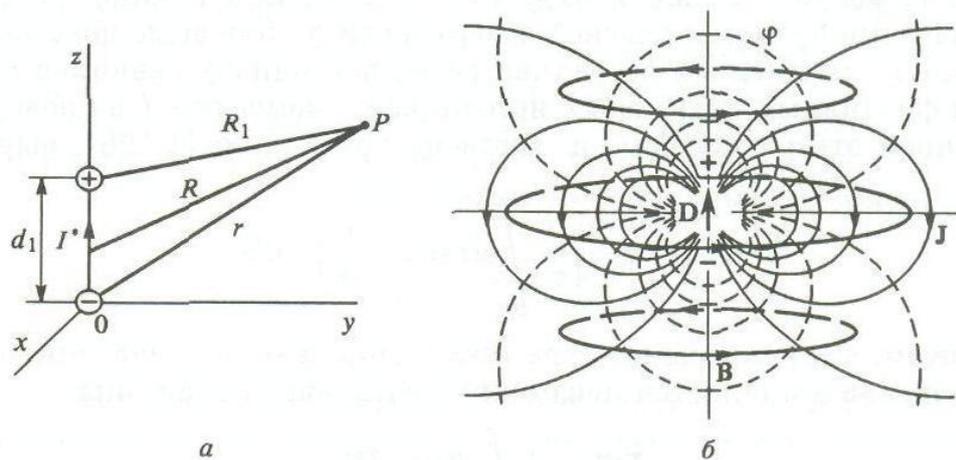


Рис. 2.2. Потенциал диполя

Теория эквивалентного диполя является теоретическим обоснованием электрокардиографии. В процессе кардиоцикла дипольный момент D , называемый в медицинской литературе интегральным электрическим вектором сердца, меняется по величине и направлению. ЭКГ представляет собой не что иное, как проекцию вектора D на выделенное направление (электрокардиографическое отведение). Хотя теория эквивалентного диполя и является удобной формой представления ЭАС, она не может объяснить происхождение отдельных зубцов ЭКС.

На том утверждении, что совокупностью конечного числа точечных диполей можно моделировать ЭЭГС практически любой сложной структуры, построена мультидипольная модель ЭЭГС.

Многодипольная [7, 8]

Аксиома многодипольной модели: совокупность конечного числа точечных диполей позволяет моделировать ЭЭГС практически любой сложной структуры.

Модель рассматривает ЭЭГС в виде двойного электрического слоя (ДЭС) S по поверхности электрически активного миокарда. ДЭС можно представить себе как совокупность из двух близких (по сравнению с расстоянием до точки наблюдения) и параллельных друг другу поверхностей, состоящих физически из распределенных с некоторой удельной плотностью точечных источников электрического поля разного знака (рисунок 2.3).

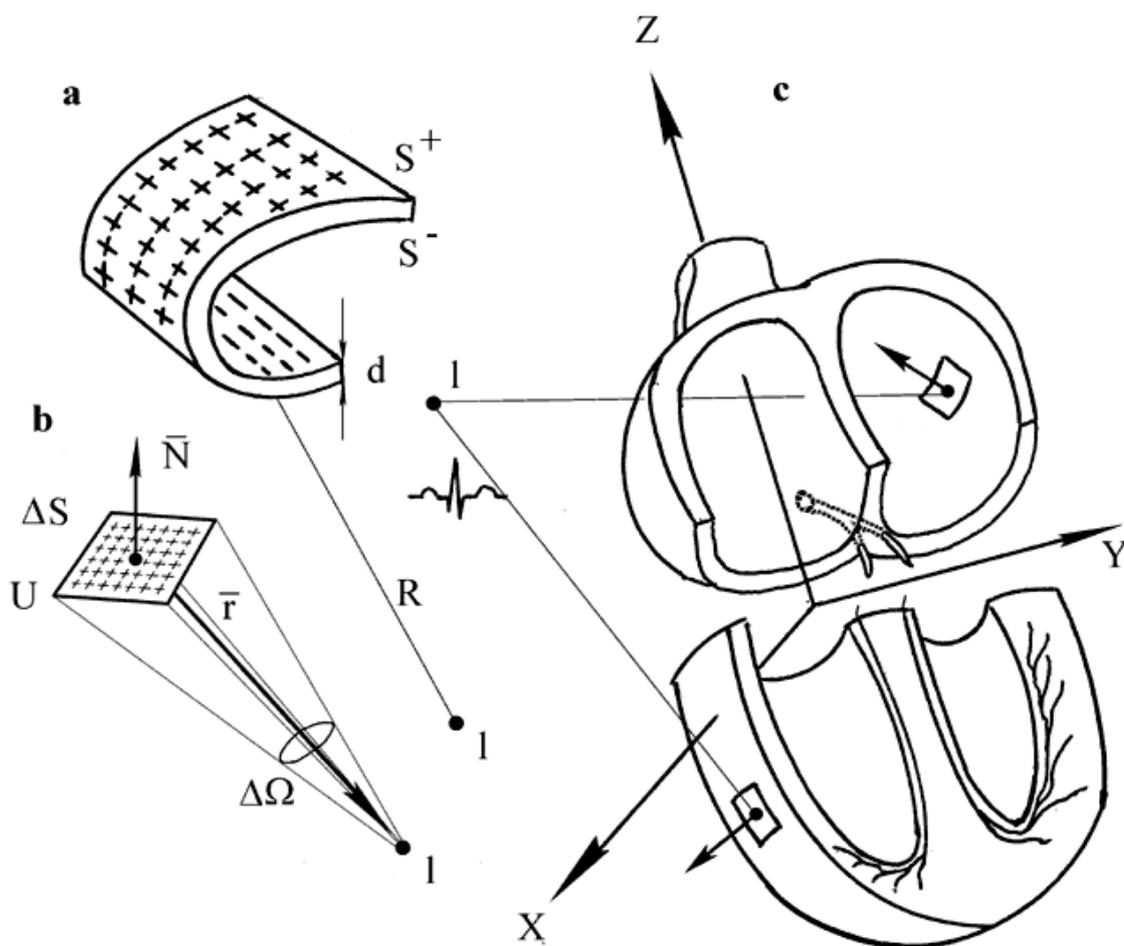


Рис. 2.3 Формирование потенциала относительно двойного электрического слоя

- a – физическая модель двойного электрического слоя (ДЭС) S ,
- b – элемент ΔS поверхности двойного слоя для миокарда (эпикард, эндокард);
- c – модель ЭАС в виде ДЭС S по поверхности эпикарда и эндокарда.

На рисунке 2.3 приняты следующие обозначения: d – толщина слоя (т.е. расстояние между образующими слой поверхностями S^+ и S^-) пренебрежимо мала по сравнению с расстоянием R до точки наблюдения I ; φ_I – потенциал в точке I от элемента ΔS пропорционален величине ТМПД U и телесному углу $\Delta\Omega$, под которым ΔS виден из точки I :

$$\varphi_I = K_m \cdot U_i \cdot \Delta S \cdot r^2 \cdot \cos(\hat{N}r), \quad (2.4)$$

где K_m – коэффициент, учитывающий свойства среды;

Дискретизация поверхности S приводит к много дипольной модели ЭЭГС. Потенциал многодипольного ЭЭГС в любой i -й точке пространства

можно найти как наложение потенциалов от всех диполей модели в следующем виде:

$$\varphi_i = L_{1,i}D_1 + L_{2,i}D_2 + L_{3,i}D_3 + L_{4,i}D_4 + \dots + L_{N,i}D_N, \quad (2.5)$$

где L_1, L_2, \dots, L_N – конструктивные коэффициенты; D_1, D_2, \dots, D_N – дипольные моменты

В случае гомогенной бесконечной изотропной среды зависимость потенциала $\varphi_I(t)$ точки I среды (точка однополюсного отведения) от электрической активности на поверхности эпикарда и эндокарда, разделенной на элементарные площадки выглядит следующим образом:

$$\varphi_I(t) = \sum_{i=1}^n [K_m \cdot k_{iI} \cdot U_i(t - \tau_i)], \quad (2.6)$$

где $U_i(t)$ – характеристика электрической активности i -го элемента двойного слоя, эквивалентная ТМПД, причем форма кривой ТМПД зависит от локальных физико-физиологических процессов в миокарде и, следовательно, различается для отдельных групп элементов; τ_i – задержка возбуждения каждого элемента относительно единого временного маркера; n – число элементов разбиения поверхности S ; k_{iI} – коэффициент передачи между i -м элементом и точкой отведения I , определяющий парциальный вклад элемента в потенциал отведения. Величина k_{iI} определяется, в частности, позиционными и ориентационными факторами (расстояние элемента поверхности и его ориентация относительно точки отведения) и может рассматриваться с некоторыми допущениями как телесный угол, под которым i -й элемент, с учетом направления его внешней нормали, виден из точки I (см. рис. 2.3,b). Для поверхности S значения k_{iI} отличаются по знаку и по своей величине (от некоторого максимума до нуля) и изменяются при изменении I , т.е. от отведения к отведению.

Ограничения, налагаемые на многодипольный ЭЭГС, состоит в том, что необходимы предварительное задание пространственного расположения и ориентации составляющих диполей.

Основной недостаток мульти дипольной модели ЭЭГС является то, что *не учитывается электромагнитное излучение ионных токов*. Известно [59],

что на долю электромагнитного излучения при деполяризации клетки миокарда в среднем приходится около 50...60% энергии. Остальные 50% энергии «расходятся» следующим образом: около 10% приходится на статическое дипольное напряжение, 30% утилизируется во внутриклеточном метаболизме, и 10% теряется в виде тепла в ионных каналах клетки. На рисунке 15 изображено сравнение величин напряженности электрического поля E в поверхностной точке A для двух модельных расчетов [59].

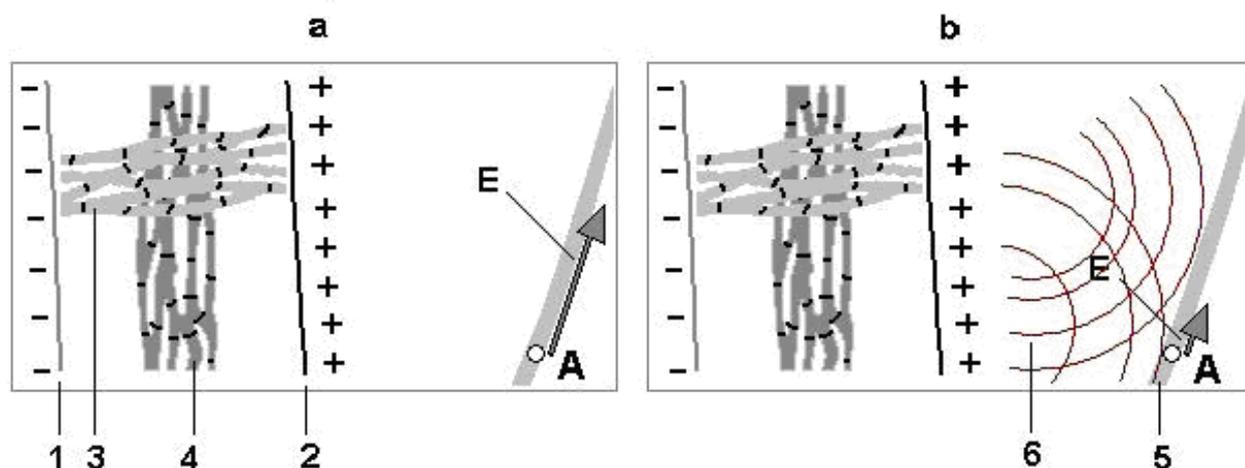


Рис. 2.3. Тангенциальная составляющая напряженности электрического поля

На рисунке 2.3,а приведен результат сложения дипольных моментов деполяризуемых клеток двух мышечных волокон в дипольной модели. На рисунке 2.3,б приведен результат сложения электромагнитных волн деполяризуемых клеток этих же мышечных волокон в электродинамической модели.

На рисунке 2.3 введены следующие обозначения: 1 – отрицательная поверхность двойного слоя во фронте волны деполяризации; 2 – положительная поверхность двойного слоя; 3, 4 – деполяризуемые клетки двух мышечных волокон; 5 – поверхность, на которой рассчитывается индуцированный потенциал; 6 – сферические электромагнитные волны, излучаемые клетками двух мышечных пучков; A – точка на модельной поверхности; E – вектор напряженности тангенциального электрического поля.

Мультипольная модель Л.И. Титомира [58, 59, 61]

В мультипольном разложении, основанном на представлении в виде ряда по сферическим функциям, потенциал в точке наблюдения P равен

$$\Phi = \frac{1}{4\pi\sigma} \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^n \left[A_{nm} \frac{1}{r^{n+1}} P_n^m(\cos\theta) \cos m\psi + B_{nm} \frac{1}{r^{n+1}} P_n^m(\cos\theta) \sin m\psi \right], \quad (2.7)$$

где A_{nm} и B_{nm} – это мультипольные компоненты, которые выражаются, как

$$\begin{cases} A_{nm} \\ B_{nm} \end{cases} = \varepsilon_m \frac{(n-m)!}{(n+m)!} \int_V r_0^n P_n^m(\cos\theta_0) \begin{cases} \cos m\psi_0 \\ \sin m\psi_0 \end{cases} I dV. \quad (2.8)$$

$P_n^m(\cos\theta) \cos m\psi$, $P_n^m(\cos\theta) \sin m\psi$ – поверхностные сферические функции (гармоники); r – радиус, θ – широта (полярное расстояние), ψ – координаты точки измерения потенциала (долгота); P_{nm} – присоединенная функция Лежандра 1-го рода степени n и порядка m (n и m – неотрицательные целые числа); $P_{n0} = P_n$ – полином Лежандра; σ – удельная электропроводность среды; I – объёмная плотность униполярных источников тока (плотности источников тока).

Согласно соотношения (1.16) (см. гл.1) запишем интегральное равенство для функции $\Psi(r)$, :

$$-\int_V \Psi \operatorname{div} J dV = \int_V J \operatorname{grad} \Psi dV, \quad (2.9)$$

где $\Psi(r)$ – функция, обратной расстоянию между диполем модели и отведением: $\Psi = r^{-1}$. С учётом равенства (2.9), разложение мультипольных компонент по сферическим функциям $P_n^m(\cos\theta_0) \cos m\psi_0$ и $P_n^m(\cos\theta_0) \sin m\psi_0$ относительно начала координат имеет вид:

$$\begin{cases} A_{nm} \\ B_{nm} \end{cases} = \varepsilon_m \frac{(n-m)!}{(n+m)!} \int_V J \operatorname{grad} \left[r_0^n P_n^m(\cos\theta_0) \begin{cases} \cos m\psi_0 \\ \sin m\psi_0 \end{cases} \right] dV. \quad (2.10)$$

где ε_m – множитель Неймана ($\varepsilon_0=1$ и $\varepsilon_m=2$ при $m \neq 0$), r_0 , θ_0 , ψ_0 – сферические координаты точки в области генератора, J – плотность стороннего тока, то есть тока неэлектрического происхождения (этот ток порождается биохимическими процессами, происходящими в мембранах живых клеток) размерность дипольного момента, отнесенного к единице объема. Дивергенции вектора объёмной плотности дипольного момента J , взятой со знаком минус равна объёмной плотности униполярных источников тока $I = -\operatorname{div} J$.

Плотность стороннего тока имеет размерность дипольного момента, отнесенного к единице объема; ее можно рассматривать как объемную плотность дипольного момента непрерывно распределенных дипольных источников тока в области, где имеются биоэлектрические генераторы, и непосредственно использовать как количественную характеристику этих генераторов. Сравнительные характеристики и особенности моделей ЭЭГС, формирующих распределение ЭАС на поверхности торса, приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Параметры Модель	Описание модели	Решение прямой задачи ЭКГ	Возможность использования для ОЗ ЭКГ
Дипольная модель	$\varphi = L_x D_x + L_y D_y + L_z D_z,$ $D = J^* \cdot d,$ $L = \sqrt{(x - x_d)^2 + (y - y_d)^2 + (z - z_d)^2}.$	Модельный ЭКС <i>не соответствует</i> реальному ЭКС	Нет
Мульти-дипольная модель	$\varphi = L_{x1} D_{x1} + L_{y1} D_{y1} + L_{z1} D_{z1} +$ $+ L_{x2} D_{x2} + L_{y2} D_{y2} + L_{z2} D_{z2} +$ $+ \dots + L_{xN} D_{xN} + L_{yN} D_{yN} + L_{zN} D_{zN},$	Концепция синтеза ЭКС не учитывающая электромагнитную составляющую ЭАС	Нет
Мульти-польная модель	$\varphi = \sum_i L_i (A_i B_i),$	Модельный ЭКС <i>соответствует</i> реальному ЭКС	Относительно мультипольных компонент

2.3 Автоволновые модели ЭАС и их недостатки

Нарушения генерации в синоатриальном узле и распространения потенциала действия в миокарде – распространённое причиной заболевания сердечно-сосудистой системы. Несмотря на распространённость экспериментальных методов исследования причин и следствий нарушений работы сердца, существует ряд задач, решение которых возможно только с помощью математических моделей тканей сердца: неинвазивное картирование **трансмурального** проведения, исследование динамики мембранных токов и др.

Современные методы компьютерного моделирования представляют собой эффективный диагностический инструмент неинвазивного обследования состояния тканей сердца. В настоящее время для компьютерного исследова-

ния особенностей изменения электрической активности сердца в зависимости от состояния тканей сердца разработано множество разнообразных моделей. В соответствии с систематизацией предложенной Алиевым Р.Р [2] модели электрической активности условно можно разделить на два типа: концептуальные и детальные модели.

Необходимость отображения различных аспектов ЭАС обусловило появления время множество разнообразных автоволновых моделей. При моделировании динамики распространения волн в желудочковой ткани сердца человека и связи этих волн с нарушениями ритма сердца требуется применение ионной модели, которые способны воспроизвести не только ключевые характеристики потенциала действия, такие как скорость, длительность реполяризации, но и характеристики состояния тканей, которые важны для описания динамики распространения волны. К этим свойствам относятся морфология потенциала действия при повторном возбуждении во время относительной реполяризации тканей, скорость деполяризации, кривизна волнового фронта и др. Для современных диагностических исследований также важны общие характеристики модели не связанные с точностью воспроизведения электрофизиологических свойств сердца.

Во-первых, сложность настройки модели для воспроизведения экспериментально измеренных характеристик для регионов нормальной и пораженной сердечной ткани. Простота настройки облегчает сопоставление экспериментально наблюдаемых пространственных свойств.

Во-вторых, вычислительная эффективность модели при крупномасштабном моделировании, что имеет особое значение при использовании детальных моделей для трехмерных анатомических исследований с учётом анизотропии волокон.

В третьих, модели должна сохранять достаточную сложность, чтобы воспроизвести с требуемой точностью характеристики тканей сердца.

2.3.1 Концептуальные модели ЭАС

Для компьютерного моделирования нарушений ЭАС используются методы исследования распространения трансмембранного потенциала действия в

различных тканях сердца, основанные на решении уравнения для распространения автоволн (1).

В настоящее время общепринятым математическим описанием возбудимых сред являются системы параболических уравнений типа «реакция-диффузия» [12]:

$$\frac{\partial U}{\partial t} = \hat{D}\Delta U + F(U) \quad (2.11)$$

где U – вектор состояния элементарного объема возбудимой среды, Δ – оператор Лапласа, \hat{D} – тензор диффузии, F – реакционный член, описывающий динамику отдельного элемента среды.

Для моделирования широкого класса автоволновых в различных областях широкое распространение нашли концептуальные модели демонстрирующие только суть, т.е. наиболее общую концепцию явления.

Появление концептуальных моделей связано с ограниченностью вычислительных ресурсов. Простота концептуальных моделей ограничивает возможности исследования только наиболее важными свойствами активных сред при распространении автоволн. Первая компьютерная аксиоматическая модель была разработана Винером и Розенблютом для исследования фибрилляции сердца [96]. Основные схемы, поясняющие тау модель Винера-Розенблюта даны на рис. 2.4. В этой модели постулируется, что отдельной клетки автовоновой среды находится в одном из трёх состояний: состояние возбуждение длительностью τ , состояние рефрактерности длительностью $(R-\tau)$, состояние покоя, длительность которого превышает состояние рефрактерности. В состоянии возбуждения клетка может вызвать возбуждение соседней клетки, находящейся в состоянии покоя. В состоянии рефрактерности клетка не возбудима и не может возбудить соседние клетки.

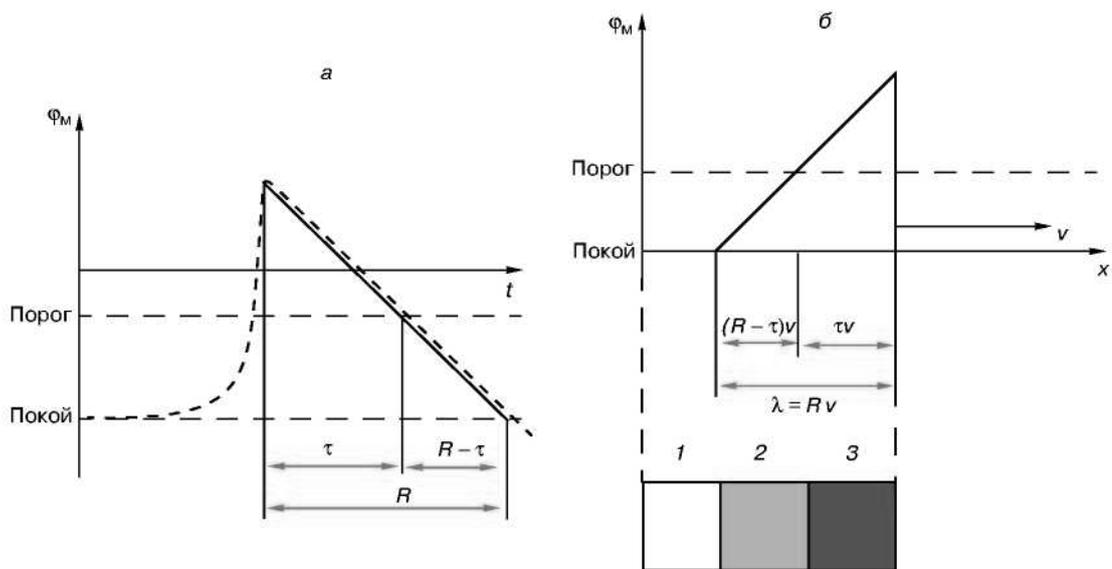


Рис. 2.4. Основные схемы τ -модель .

а – упрощенный график временной зависимости мембранного потенциала в АВС при возбуждении: τ – время возбуждения, $R-\tau$ "рефрактерный хвост", R – период рефрактерности;

б – упрощенная схема распространения возбуждения в АВС: v - скорость распространения возбуждения, Rv - ширина зоны рефрактерности, длина волны возбуждения, τv - ширина зоны возбуждения, $(R-\tau)$ – ширина зоны "хвоста рефрактерности": 1 – покой, 2 – хвост рефрактерности, 3 – фронт волны.

В основу τ -модели положены следующие основные утверждения [5].

Утверждение 1. *Каждый элемент активно-возбудимой среды (АВС) может находиться в одном из трех состояний:*

- а) *возбуждения* — x , возбужденный элемент АВС может возбудить соседний элемент, находящийся в состоянии покоя;
- б) *остаточной рефрактерности*, в течение времени $R-x$ после возбуждения среда остается невозбудимой — рефрактерной ("рефрактерный хвост"), в этом состоянии элемент АВС уже не может передать возбуждение соседнему элементу, но и сам еще остается невозбудимым;

в) *покоя*, из состояния покоя в состояние возбуждения элемент ABC может быть переведен либо внешним воздействием, либо воздействием соседних возбужденных элементов;

Утверждение 2. Волна возбуждения от соседних возбужденных элементов распространяется только по области покоящихся элементов ABC с постоянной для этой среды скоростью v .

Утверждение 1. Длина волны возбуждения X (длина волны Вилера) определяет ширину невозбудимого участка ABC – зоны рефрактерности равна произведению времени рефрактерности R на скорость v распространения волны

$$X = R \cdot v$$

Зона возбуждения выделена красным цветом. Зона, выделенная синим цветом – зона, в которой элементы ABC остаются рефрактерными и по ним не может передаваться возбуждение ("рефрактерный хвост"). Зона покоя – белый цвет.

Скорость, с которой потенциал действия распространяется между участками ткани, называется **скоростью проведения**. Эта характеристика варьирует в сердце по направлению и величине. В стенках предсердий возбуждение распространяется со скоростью 30 – 80 см/с, в атриовентрикулярном узле значительно медленнее и составляет 2 – 5 см/с. Наибольшая скорость проведения в пучке Гиса – 100 – 140 см/с.

Длину волны возбуждения можно рассчитать по формуле:

$$\lambda = RV,$$

где R – период рефрактерности, V – скорость проведения.

Соответственно λ также будет различной в различных отделах сердца. Так в предсердиях $\lambda \approx 12$ см, в атриовентрикулярном узле $\lambda \approx 0,6$ см, в ножках пучка Гиса $\lambda \approx 30$ см.

Из основных свойств волн, распространяющихся в активно-возбудимой среде, следует, что они не могут интерферировать. Две встречных волны гасят

друг друга. Это объясняется тем, что возбуждение связано с рефрактерностью АВС в течение некоторого времени.

Автоволновые процессы возникают в средах, неоднородных по рефрактерности, когда в разных участках среды разные периоды рефрактерности.

Применение дифференциальных уравнений позволяет исследовать генерацию автоволн и их распространение. Обычно реальные возбудимые среды описываются много компонентными системами (2.11), но основные закономерности поведения активных сред наблюдаются уже в моделях с двумя компонентами. Одна из наиболее эффективных моделей для трансмембранных потенциалов – модель Фитц-Хью –Нагумо, полученная как упрощение модели Ходжкина –Хаксли [72]. Модель содержит две переменные: первая имеет “N”-образную нуль-изоклину и описывает быструю динамику потенциала, вторая отображает изменение медленных трансмембранных токов:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + (a - u) \cdot (u - 1) \cdot u - v, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \varepsilon(\beta u - \gamma v - \delta),\end{aligned}\tag{2.12}$$

где a – порог возбудимости, ε – возбудимость, β , γ и δ – параметры состояния покоя и динамики.

Модель Фитц-Хью –Нагумо (2.12) в состоянии воспроизвести много качественных особенностей электрических импульсов вдоль кардиальных волокон, таких как существование порога возбуждения, относительных и абсолютных рефракционных периодов, последовательностей импульсов при действии внешних потоков. Численные значения параметров можно найти в работе [72].

Для описания волн в миокарде предложена модель Алиева–Панфилова [68], содержащая две переменных для быстрых и медленных процессов

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial x} d \frac{\partial u}{\partial x} - ku(u - a)(u - 1) - uv - uv, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \left(\varepsilon_0 + \frac{\mu_1 v}{u + \mu_2} \right) (-v - ku(u - a - 1)).\end{aligned}\tag{2.13}$$

Модель Алиева-Панфилова (2.13) содержит безразмерные переменные u , v и t . Параметры модели: $\varepsilon \ll 1$, k , a , μ_1 , μ_2 . Состояние равновесия модели: $u_0 = 0$, $v_0 = 0$. Фактически трансмембранный потенциал (U) и время (t_ϕ) могут быть получены из параметров модели по формулам: $U = (100u - 80)$ [mV], $t_\phi = 12,9t$ [ms].

Недостаток моделей, содержащих две переменные, состоит в зависимости крутизны переднего и заднего фронтов потенциала действия. Для учёта различия крутизны переднего и заднего фронтов возбуждения предложена модель Зимана [98], посредством модификации модели Алиева-Панфилова (2.13). Модель описывается тремя переменными, что является необходимым для различной крутизны фронтов. Уравнения модифицированной модели Зимана:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= -\varepsilon^{-1}(u^3 + uv + w) + \Delta u \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= -2(u + v) + p \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= -v + q - 1\end{aligned}\tag{2.14}$$

где u , v , w – переменные в модели; ε , p , q – параметры модели.

Известна модифицированная модель Бикташева полученная на основе упрощения модели Ходжкина – Хаксли. Модель Бикташева разработана для исследования бистабильной среды посредством моделирования переднего фронта волны возбуждения (волны переключения). Уравнения модифицированной модели Бикташева имеют вид:

$$\begin{aligned}\frac{\partial E}{\partial t} &= \Delta E + \Theta(E - 1)h - g_K(E - E_K)n^2 - g_I(E - E_I) \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= \frac{1}{\tau_h}(\Theta(-E) - h) \\ \frac{\partial n}{\partial t} &= \frac{1}{\tau_n}(\Theta(E - E_n) - n)\end{aligned}\tag{2.15}$$

Здесь $\Theta(x)$ – функция Хевисайда: $\Theta(x) = \begin{cases} 0, & x < 0 \\ 1, & x > 0 \end{cases}$. Модель содержит три переменных: E , h , n и семь параметров: g_K , g_I , E_K , E_n , E_I , τ_h , τ_n .

Отличительная особенность концептуальных моделей – простота в применении, низкая требовательность к вычислительным ресурсам.

Недостаток концептуальных моделей состоит в том, что формализация модели содержит только качественное описание отдельного свойства, что не позволяет восстановить форму трансмембранного потенциала и учесть причины изменения ЭАС. Другой характерный недостаток концептуальных моделей состоит в том, что эти модели содержат только детерминированные свойства. Моделирование хаотических свойств возможно только при наличии более трёх переменных (и соответственно, более трёх дифференциальных уравнений) [67]. Так как большинство концептуальных модели содержат только две переменных, то при моделировании потенциала клетки такие модели имеют детерминированные свойства. Хаотические свойства концептуальные модели приобретают при использовании в составе параболического уравнения типа “реакция-диффузия” (2.11) или в составе кабельного уравнения (1.36).

2.3.2 Детальные модели электрической активности сердца

Современные детальные модели электрической активности сердца (ЭАС) созданы путём совершенствования известного формализма модели Ходжкина–Хаксли [83], в основе которого положены процессы управления проводимостью мембранных каналобразующих белков за счёт изменения состояния потенциал зависимых частиц. При этом формальное управление поведения отдельной белковой структуры задано в виде системы дифференциальных уравнений, моделирующих состояние потенциал зависимых частиц [92].

Пассивное перемещение ионов через мембрану происходит под действием электрохимического потенциала μ . При равновесии электрохимический потенциал имеет одинаковое значение и устанавливается различие электрического потенциала по обе стороны от мембраны из-за её селективной проницаемости для разных ионов. равновесный электрический потенциал вычисляются с помощью уравнения Гольдмана–Ходжкина–Катца:

$$\varphi_i = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K \cdot [K_{out}] + P_{Na} \cdot [Na_{out}] + P_{Cl} \cdot [Cl_{in}]}{P_K \cdot [K_{in}] + P_{Na} \cdot [Na_{in}] + P_{Cl} \cdot [Cl_{out}]} \quad (2.16)$$

где φ_i – значение мембранного потенциала, P_x – проницаемость соответствующих ионов $X=\{K, Na, Cl\}$, in и out – индексы концентраций ионов во внутренней среде и снаружи кардиомиоцитов.

Современная трактовка для уравнения Ходжкина – Хаксли имеет вид: перемещение ионов через мембрану осуществляется через каналы, активацию и деактивацию которых при деполяризации мембраны следует рассматривать как вероятностный процесс перехода управляющих частиц – “воротных переменных”, описываемых уравнением кинетики первого порядка [53]:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha(x_0 - x) - \beta x, \quad (2.17)$$

где x – вероятность перехода управляющих частиц в активное состояние; x_0 – вероятность активного состояния в начальный момент времени, α и β – константы скоростей прямого и обратного процессов. Воротная переменная интерпретируется как вероятность активации или инактивации субъединицы канала.

Детальные модели построены путём развития модели Ходжкина–Хаксли, в основе которого положено уравнение тока через мембрану, состоящего из двух компонент, ёмкостного тока и суммы токов отдельных ионов [73]:

$$j_m = C_m \frac{d\varphi}{dt} + \bar{g}_{Na} m^3 h (\varphi - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (\varphi - E_K) + g_L (\varphi - E_L), \quad (2.18)$$

где E_{Na} , E_K и E_L – равновесные потенциалы для ионов натрия, калия и хлора; m , n и h – воротные переменные, \bar{g}_{Na} , \bar{g}_K , g_L – максимальные проводимости мембраны для ионов натрия, калия и хлора.

Клетки проводящей системы и кардиомиоцита содержат большее количество белков, формирующих электрические ток через мембрану. На рис 2.4 дан пример электрической схемы для электрофизиологической модели отдельной клетки сердца, где g_{Na} , g_{Ca} , g_{to} , g_{Kr} , g_{Ks} , g_{K1} – проводимости мембраны, формируемые различными белками.

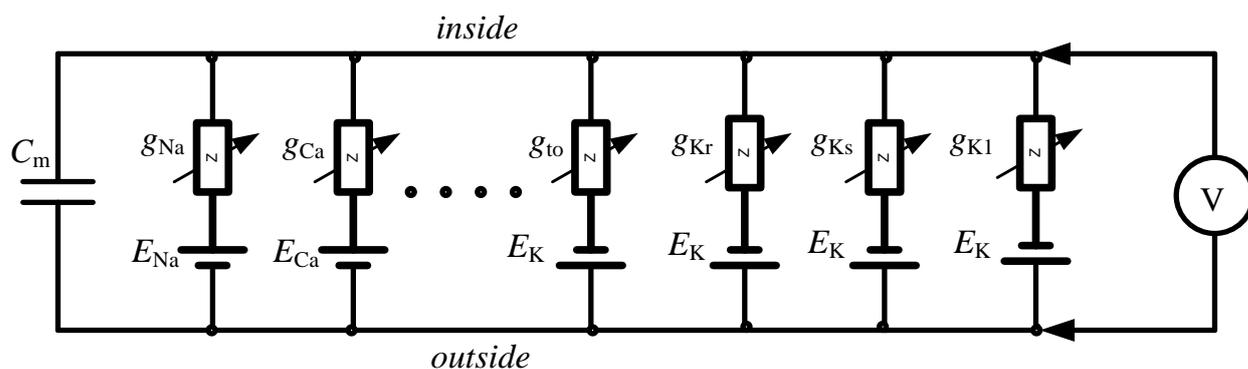


Рис. 2.4. Эквивалентная электрическая схема
для отдельной возбудимой клетки

При моделировании распространения трансмембранного потенциала в тканях сердца интегративная модель сердца собрана из уравнений, которые моделируют электрофизиологию отдельной клетки сердца, и уравнения распространения трансмембранного потенциала действия в ткани сердца (1.26). Граничные условия, накладываемые на решения, позволяют получить распределение возбуждения при распространении анатомических моделей. [66] Взаимосвязь детальных моделей ЭАС клетки и автоволновых процессов в тканях сердца дана на рис.2.5. Таким образом, автоволновые модели ЭАС строятся на трёх уровнях: на уровне клетки, на уровне биологических тканей (волокон) и на уровне анатомической модели объекта.

Современные модели кардиомиоцитов содержат большее количество токов и переменных, сохраняя схожий принцип управления каналами отдельных белковых структур. Основное различие моделей состоит в особенности формирования модели ионных токов.

Известно, что ЭАС обусловлена функционированием ионных каналов клеток миокарда – кардиомиоцитов [12]. Многие заболевания сердца связаны с дефектными изменениями функционирования ионных каналов, которые проявляется в развитии жизнеугрожающих **аритмий**. На рис.2.6 приведена временная диаграмма составляющих токов эпикарда [12], иллюстрирующая взаимосвязь ионных токов в развитии ТМПД. Все токи кардиомиоцита разделены на входящие, деполяризующие и выходящие, реполяризующие токи.

Из временных диаграмм токов, приведённых на рис.2.6, видно, что токи деполяризации состоят из двух основных составляющих: быстрый ток натрия I_{Na} и медленный деполяризующий ток кальция I_{CaL} . Токи реполяризации кардиомиоцита содержат целый комплекс составляющих: выходящие транзитные токи I_{to} , токи калия быстрого задержанного I_{Kr} , медленного задержанного I_{Ks} и аномального выпрямления I_{K1} ; $I_{K_{ATP}}$ и $I_{K_{ACH}}$ – токи реполяризации калия, зависящие от концентрации АТФ [12]. Изменение поведения ионных токов во время развития фаз ТМПД является важным показателем при выявлении заболевания. Для определения токов задержанного и аномального выпрямлений следует объединить 2^ю и 3^ю фазы ТМПД, и таким образом, **выделить** временной интервал монотонной реполяризации ТМПД (см. рис. 2.6). Во время монотонной реполяризации ТМПД происходят процессы управления концентрацией тока кальция, приводящие к изменению длительности ТМПД.

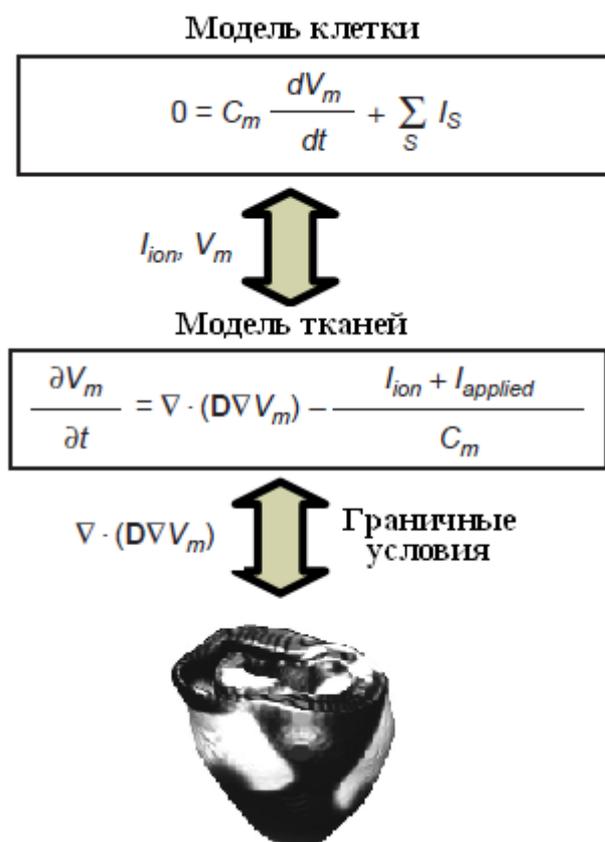


Рис.2.5. Взаимосвязь детальных моделей ЭАС клетки и автоволновых процессов в тканях сердца.

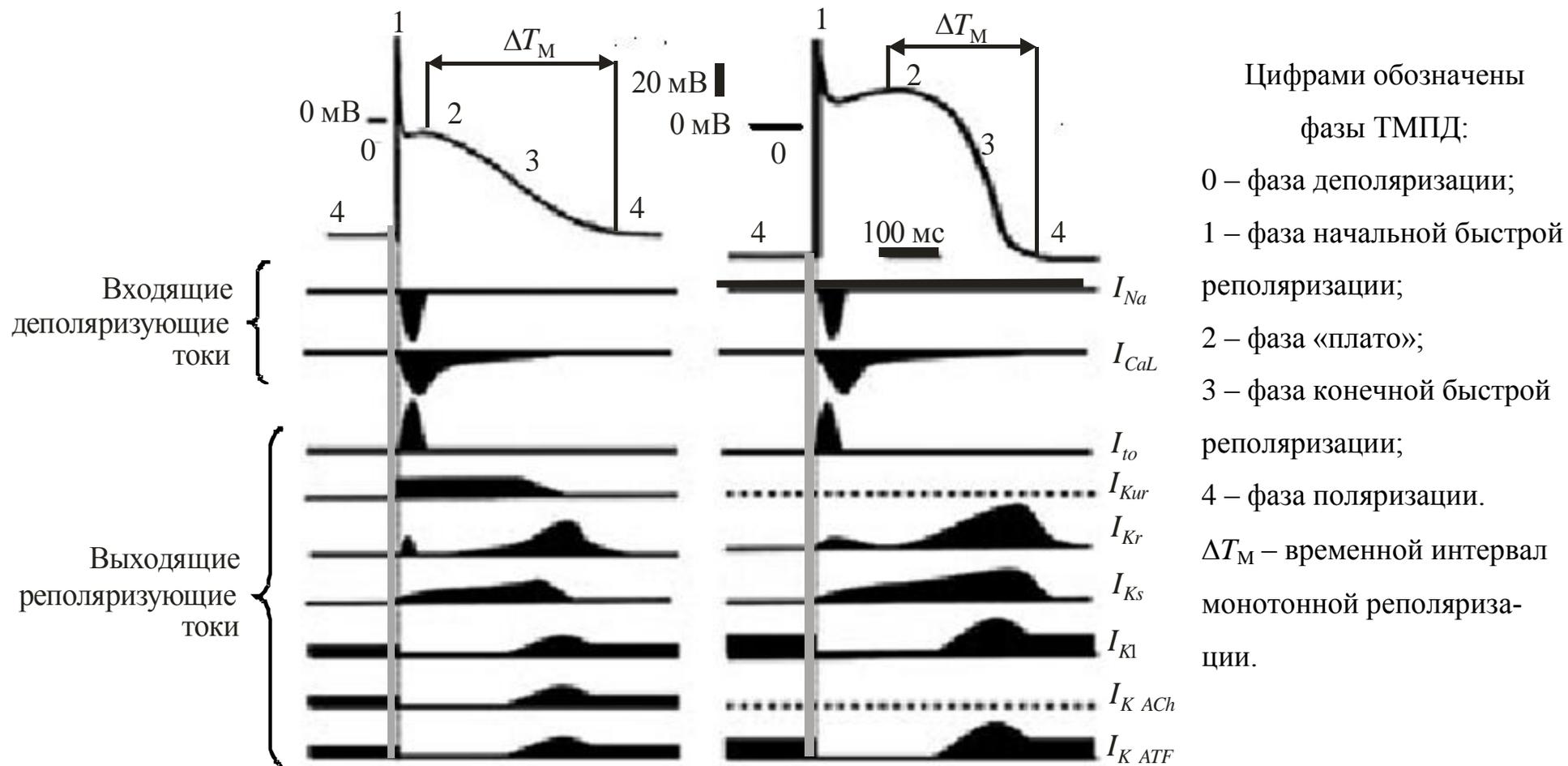


Рис.2.6 Временная диаграмма составляющих токов эпикарда

Получение новой диагностической информации открывает **возможность анализа** решения ОЗ ЭКГ с помощью стохастической модели тока реполяризации эпикарда, построенной с учётом характерных особенностей ионных токов во время монотонной реполяризации ТМПД. На рис.2.7 показана взаимосвязь ТМПД кардиомиоцита и потенциала эпикарда ϕ при развитии процессов деполяризации (см. рис.2.7,а) и реполяризации (см. рис. 2.7,б). Во время деполяризации эпикарда происходит изменение знака и значения ТМПД, что связано с изменением избыточного заряда внутренней среды кардиомиоцита.

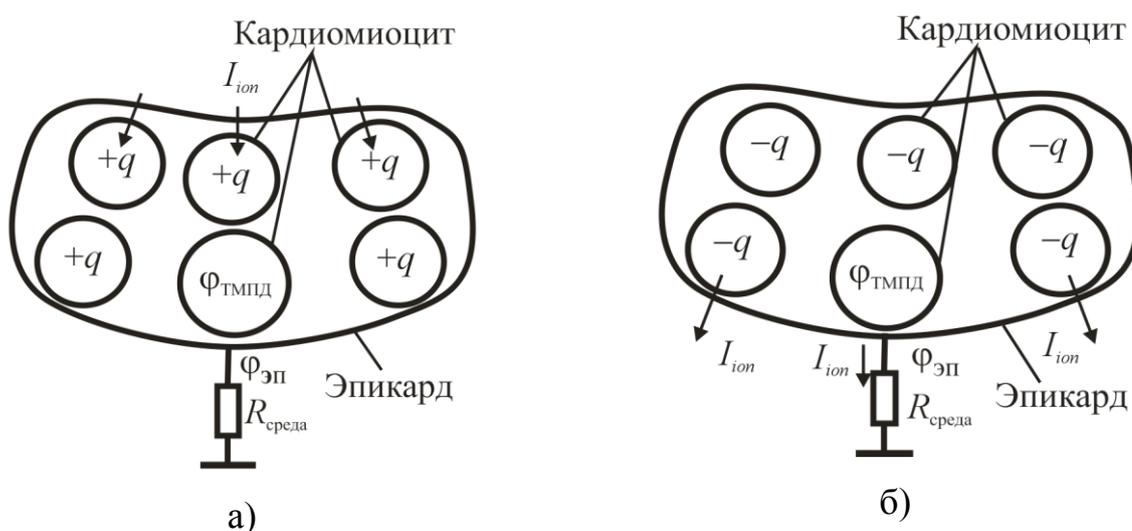


Рис.2.7 Потенциала эпикарда и ионных токов тканей кардиомиоцита:

а) при деполяризации эпикарда, б) при реполяризации эпикарда.

Смена заряда происходит при распространении ТМПД от эндокарда к эпикарду. Накапливаемый в кардиомиоците заряд определяет избыточный заряд внутренней среды кардиомиоцита. Во время реполяризации происходит изменение знака ТМПД, что вызывает процесс перезарядки внутренней среды кардиомиоцита. Процессы деполяризации и реполяризации обусловлены различными ионными токами, что вызывает перемещение ионов в направлении поверхности эпикарда вследствие изменения концентраций ионов. В результате генерируется ионный ток, проходящий через эпикард и формирующий ЭКС на торсе пациента.

В связи с тем, что одни и те же ионы межклеточной среды участвуют как в образовании тока развития ТМПД, так и в образовании тока, проходяще-

го через эпикард, то эти процессы взаимосвязаны. Наличие взаимосвязи процессов позволяет использовать схемы токов детальных моделей процесса развития ТМПД для описания процесса реполяризации эпикарда.

Так как ток через поверхность эпикарда образован суммарным током деполяризации и реполяризации многих клеточных структур кардиомиоцита и зависит от их физического состояния, то его составляющие имеют случайный характер, что обуславливает необходимость использования стохастических моделей для описания ионного тока реполяризации эпикарда и потенциала эпикарда ϕ .

К настоящему времени разработано множество моделей динамики потенциала действия кардиомиоцита. Современные детальные модели электрической активности кардиомиоцита моделируют динамику потенциала действия и динамику трансмембранного тока. На рис.2.6 приведена временная диаграмма составляющих токов эпикарда [12], иллюстрирующая взаимосвязь ионных токов в развитии потенциала действия кардиомиоцитов, где обозначены фазы трансмембранного потенциала действия: 0 – фаза деполяризации; 1 – фаза начальной быстрой реполяризации; 2 – фаза «плато»; 3 – фаза конечной быстрой реполяризации; 4 – фаза поляризации.

Необходимость учитывать изменение различного состава мембранных токов привело к большому разнообразию современных математических моделей кардиомиоцитов для различных типов тканей млекопитающих. Для желудочковых тканей кардиомиоцитов человека известны следующие детальные модели.

1. Модель *Luo–Rudy (LRd)* – одна из первых детальных моделей для ТМПД, содержащая основные структурные элементы для описания проводимости через мембрану [78]
2. Модель *Priebe–Beuckelmann (PB)* [90]. Эта модель разработана для изучения неправильного автоматизма и клеточных электрофизиологических последствий остановки сердца (содержит 22 переменных).
3. Модель *Tusscher–Noble–Noble–Panfilov (TNNP)* [95]. Эта модель, в ко-

торой применены результаты, полученные непосредственно при исследовании тканей миокарда (содержит 17 переменных состояния и 44 параметра)

4. Модель *Iyer–Mazhari–Winslow (IMW)* [75]. Эта модель детально описывает ионные потоки для отдельных структур мембраны, включает 67 переменных состояния и 94 параметра.
5. **Упрощенная модель** для ТМПД [87]. Эта модель разработана для изучения распространения ТМПД, образования ри-ентри, рефрактерных свойств миокарда и других процессов развития аритмии вследствие изменения восстановления миокарда. Модель относится к реалистической физиологической модели и включает токи всех ионных каналов. Цель модели состоит в воспроизведении морфологической формы ТМПД и кривых возвращения к потенциалу покоя на основе результатов моделирования более сложных моделей.

Временная диаграмма, приведённая на рис.2.8, иллюстрирует детальное моделирование составляющих ионных токов ТМПД в модели *IMW* [75] где обозначены деполярирующие и реполярирующие токи. Особенность модели *IMW* состоит в том, что в ней учтены дополнительно токи $I_{Na/Ca}$ мембранной структуры натрий-кальциевого обменника.

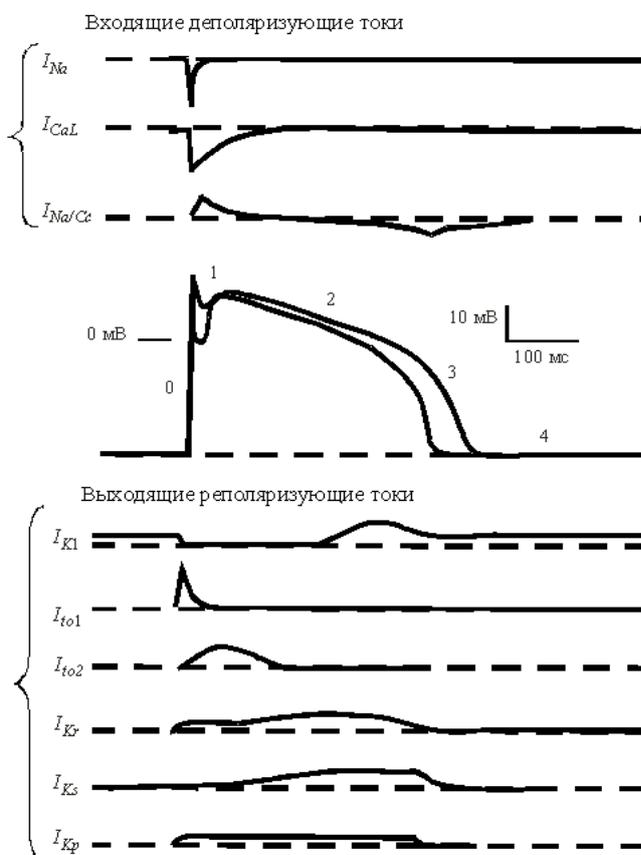


Рис. 2.8. Временные диаграммы токов для детальной модели *IMW*

На рис.2.9 приведены временные диаграммы основных токов детальной модели *TNNP* для вентрикулярных тканей [94], из которых следует, что для построения детальной модели *TNNP* необходим такой же набор составляющих ионных токов. Для обеспечения качества модели важно обеспечить форму функции изменения ионных токов. Диаграммы составляющих (компонент) токов детальной модели *TNNP*, приведённые на рис.2.9 содержат информацию о форме изменения составляющих ионных токов во времени. На рис.2.9 приведены следующие диаграммы: а – трансмембранного потенциала действия ϕ ; б – переходного процесса кальция Ca_i ; в – тока натрия I_{Na} ; г – транзитного переходного тока I_{to} ; д – тока калия быстрого задержанного выпрямления I_{Kr} ; е – тока калия медленного задержанного выпрямления I_{Ks} ; ж – тока кальция L-типа I_{CaL} ; з – тока калия аномального выпрямления I_{K1} .

Разнообразие профилей трансмембранного потенциала действия для различных разделов сердца обусловлено различием молекулярного строения белков. Состав белков определяет значение составляющей ионного тока и характер развития в различные моменты времени. В табл.2.2 дана локализация и роль основных мембранных токов кардиомиоцита [68], где используются сокращения: П – предсердие, Ж – желудочек, СУ – синоатриальный узел, АБУ – атриоventрикулярный узел, ВП – волокна Пуркинье; знаки “>”, “<”, “~” указывают на величину тока в данной структуре относительно других структур. Молекулярные основы функционирования белковых структур потенциал зависимых ионных каналов и экспериментальные результаты динамики белков ионных каналов можно найти в следующих работах.

Из-за большого объёма проводимых вычислений использование детальных моделей *LRd*, *PB*, *TNNP* и *IMW* затруднено при исследовании возникновения ри-ентри в миокарде. Для изучения образования ри-ентри при распространении ТМПД, рефрактерных свойств миокарда и других процессов развития аритмии вследствие изменения восстановления миокарда разработана **упрощенная модель** для ТМПД [87].

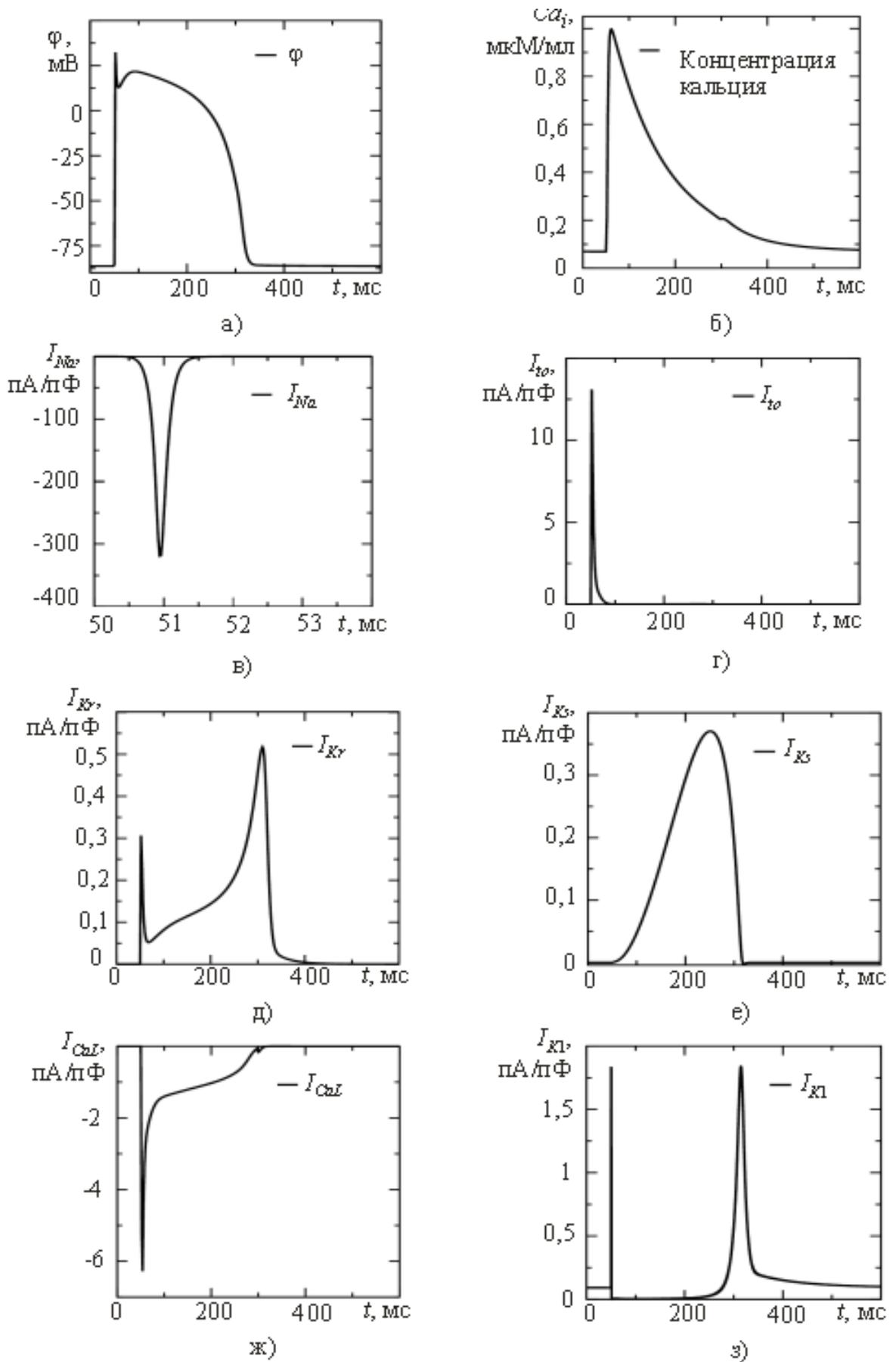


Рис. 2.9. Временные диаграммы токов для детальной модели TNNP.

Таблица 2.2

Локализация и роль мембранных токов кардиомиоцита

Мембранный ток		Молекулярное строение		Значение в формировании потенциала действия	Локализация тока
Обозн.	Название	α -субъединица	β -субъединица		
Деполярирующие токи					
I_{Na}	Входящий натриевый ток	Na,1.5 (SCN5A)	β_1 (SCN1B), β_2 (SCN2B)	Фронт импульса	ВП>П, Ж>>СУ
$I_{Ca,L}$	Входящий ток кальция L-типа	α_1C ; Cav1.2 (CACNA1C; CACNL1A1)	β_1 (CACNB1) β_2 (CACNB2) $\alpha_2\delta$ (CACNA2D1)	Плато в П, Ж, ВП; Фронт в СУ, АВУ	П~Ж>СУ~АВУ
$I_{Ca,T}$	Входящий ток кальция T-типа	α_1H ; Cav3.1 (CACNA1H)		Плато, вспомогательный ток	СУ>>П>>АВУ, Ж, ВП
I_f	Пейсмекерный ток	(HCN4, HCN1, HCN2)	MiRP1 (KCNE2)	Пейсмекерный ток	СУ: HCN4>>HCN1>>HCN2 ВП: HCN4>> HCN1>HCN2 П,Ж: HCN2>> HCN4
Реполярирующие токи					
I_{K1}	Ток калия аномального выпрямления	Kir2.1 (KCNJ2) Kir2.2 (KCNJ12)		Потенциал покоя; реполяризация, фаза 3	Ж > П>>СУ ~ АВУ
I_{to}	Транзитный ток	Kv4.3 (KCND3)	KChIP2 (KCNIP2) MiRP1 (KCNE2)	Фаза 1	П, ВП, Ж
I_{Kr}	Ток калия быстрого задержанного выпрямления	hERG (KCNH2)	minK (KCNE1) MiRP1 (KCNE2)	Плато, фаза 3 реполяризации	П, Ж>ВП
I_{Ks}	Ток калия медленного задержанного выпрямления	KvLQT1 (KCNQ1)	Min K (KCNE1)	Завершение плато, фаза 3 реполяризации	П~Ж>ВП
I_{Kur}		Kv1.5 (KCNA5)		Фазы 1, 2	П
$I_{K, АТФ}$	Ток калия при низком АТФ	Kir6.2 (KCNJ11)	SUR2 (ABCC9)	Укорочение ДЦ при низком АТФ и ишемии)	П, Ж, ВП
I_{Cl}	Анионные токи	(ClC3)			ДЦ П, СУ>Ж

При моделировании распространения ПД в миокарде необходимо учитывать передачу электрического возбуждения между клетками через щелевые контакты. Из-за неоднородного распределения щелевых контактов электрическое сопротивление и скорость проведения неодинаковы в разных направлениях, т.е. анизотропно. Сердце, к тому же, обладает непростой топологией, неоднородно по свойствам, в том числе по анизотропии. При детальном моделировании необходимо учитывать все эти обстоятельства, а именно: 1) генерацию электрического потенциала действия кардиомиоцитами, 2) связь между кардиомиоцитами (или блоками клеток при менее детальном моделировании), 3) подходящую геометрию модельной среды

Значение построения **упрощённой модели** состоит в том, чтобы минимальным количеством составляющих модель ионных токов воспроизвести морфологическую форму ТМПД и кривых возвращения к потенциалу покоя. Сохранение формы кривых в упрощенной модели достигается за счёт обобщения результатов более сложных детальных моделей.

На рис.2.10 приведено сравнение временных диаграмм токов, формирующих ТМПД, для детальной модели *Luo–Rudy (LRd)* (а) и для детальной модели *TNNP* (б) [87].

В **упрощённой модели** токи разделены по функциональному назначению. Характер изменения токов во время активности миокарда, сгруппированных по своему функциональному назначению, даны для моделей *LRd* на рис.2.10, а, б и для **упрощённой модели** на рис.2.10 г, д [78, 87]. Из рассмотрения этих фигур следует, что в **упрощенной модели** все ионные токи разделены на четыре группы в соответствии с их функциональным назначением.

Первая группа – токи натрия быстрой деполяризации, направленные внутрь кардиомиоцита с быстрым окончанием процесса (быстрой инактивацией каналов проводимости).

Вторая группа – транзитные токи фазы быстрой начальной реполяризации тканей миокарда. К этой группе относятся токи, направленные наружу с быстрым окончанием процесса, из которых выделяют токи ионов калия и

хлора. Функциональное назначение токов состоит в том, чтобы за малый промежуток времени перевести ТМПД в сбалансированное состояние. Эти токи хорошо аппроксимируют функции переходных процессов.

Третья группа – токи замедленной деполяризации, направленные внутрь кардиомиоцита с медленным окончанием процесса. Функциональное назначение токов состоит в том, чтобы обеспечить приток кальция и поддержание его концентрации внутри цитоплазмы для развития процессов сжатия кардиомиоцита. Эта группа токов включает в себя целый комплекс (составляющих) компонент деполяризующего тока: ток кальция L-типа, ток кальция T-типа.

Четвёртая группа – токи калия реполяризации, направленные наружу, функциональное назначение которых состоит в контроле сбалансированного состояния ТМПД и изменение его длительности в зависимости от состояния кардиомиоцита: концентрации АТФ и др. ионов.

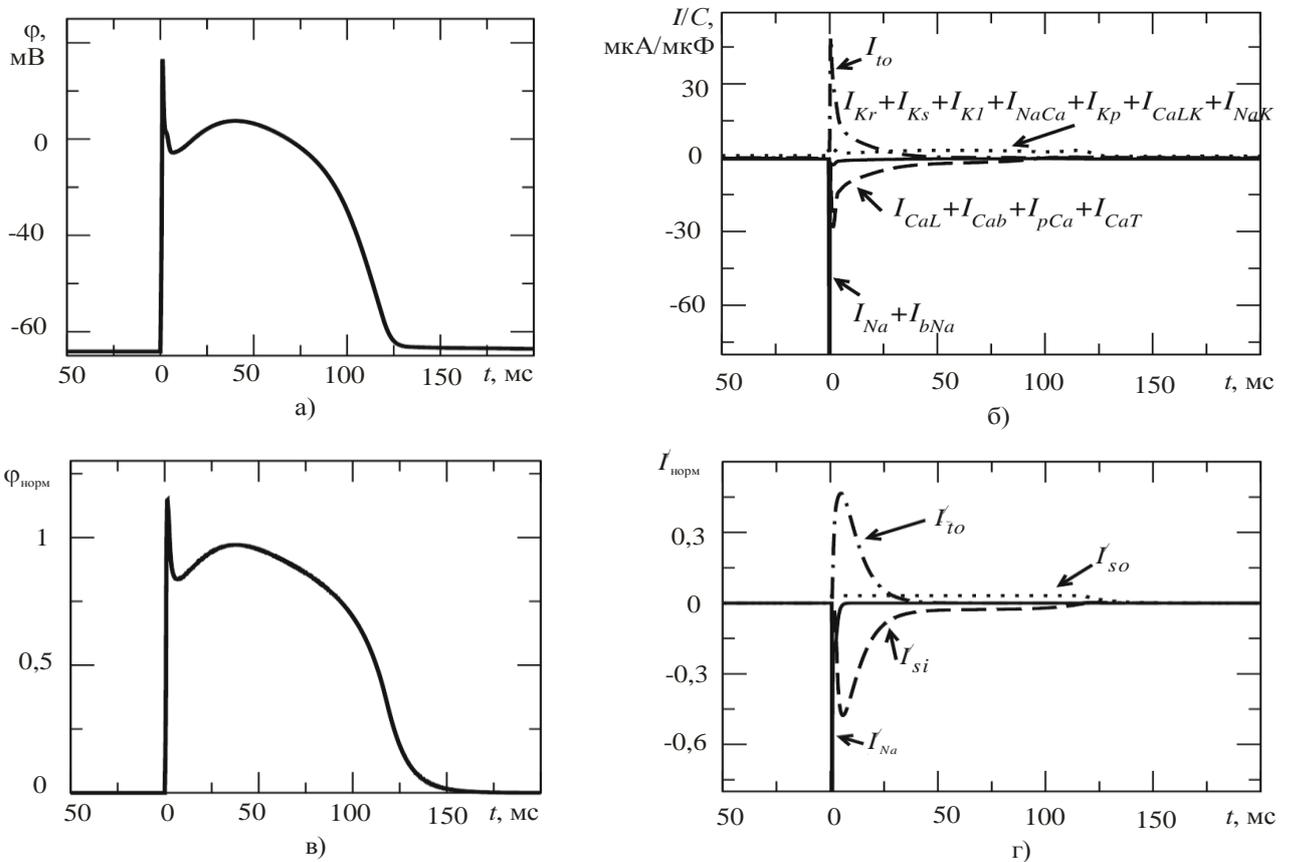


Рис. 2.10 Сравнение временных диаграмм токов для детальной

модели *LRd* (а) и для детальной модели *TNNP* (б).

На рис.2.11 дано сравнение временных диаграмм токов, формирующих ТМПД, для детальных моделей *PB*, *LRd* и *TNNP* [87] а) желудочкового ТМПД; б) деполяризирующего тока кальция *L*-типа; в) тока калия быстрого задержанного выпрямления; г) тока калия медленного задержанного выпрямления.

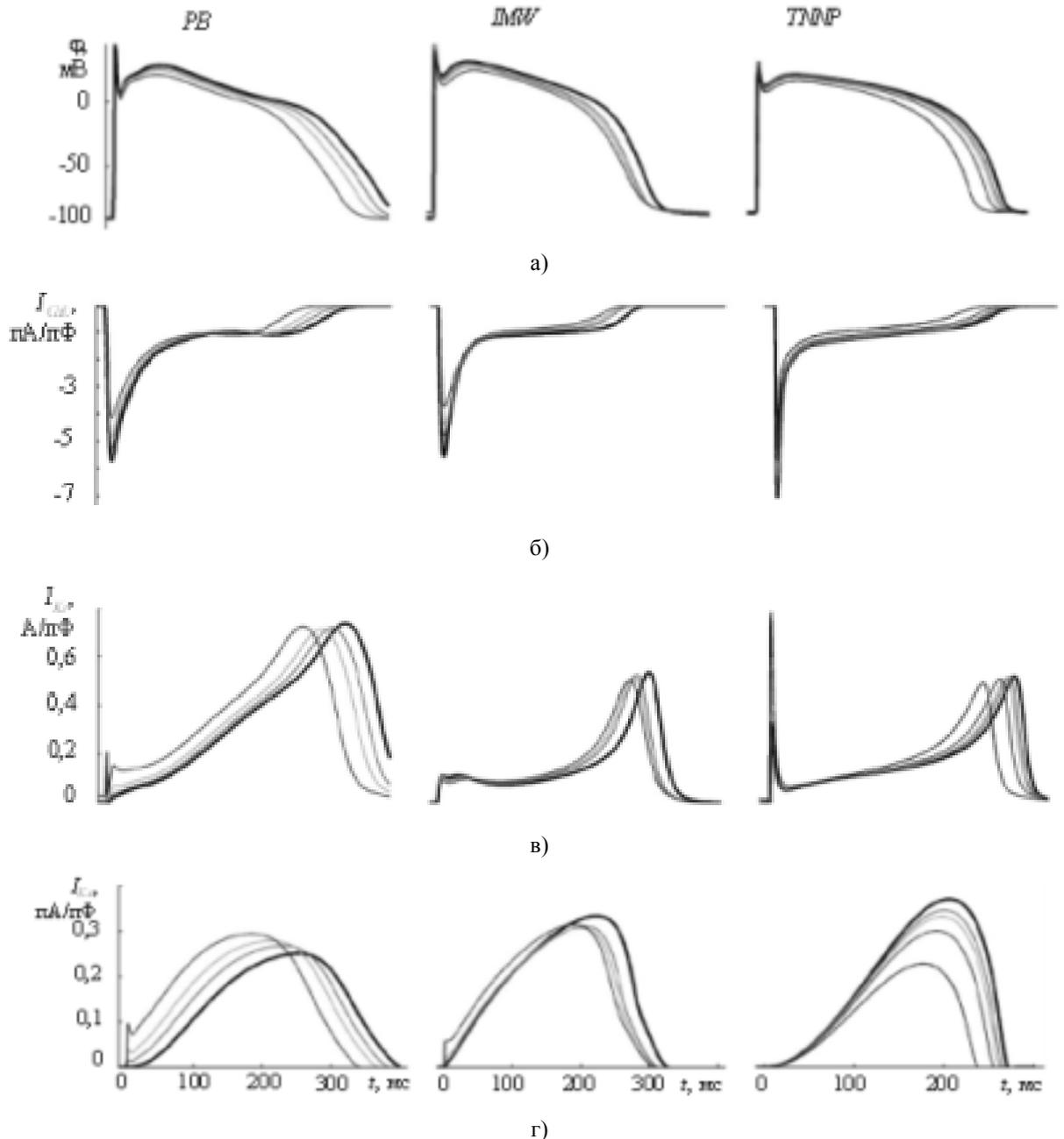


Рис. 2.11 Сравнение временных диаграмм токов для известных детальных моделей желудочковых кардиомиоцитов:

- а – трансмембранный потенциал действия;
- б – деполяризирующий ток кальция *L*-типа;
- в – ток быстрого задержанного выпрямления;

Γ – ток медленного задержанного выпрямления.

Рис.2.11 содержит формы зависимостей медленных и быстрых ионных токов калия задержанного потенциала I_{Ks} и I_{Kr} , для ионного тока кальция L -типа I_{CaL} , где графики построены на основе наиболее известных детальных моделей: **PB**, **IMW**, **TNNP** [87]. Из сравнения моделей видно, что для одинаковых мембранных структур сохраняется форма токов в различных моделях электрической активности миокарда.

Известные концептуальные и детальные модели желудочкового потенциала действия даны в таблице 2.3 и, связанных с моделью, количество переменных. Сопоставление моделей позволило сделать следующие выводы.

Концептуальные модели содержат две – три переменные, что делает возможным задание только основных наиболее важных качественных свойств, не затрагивающих форму ТМПД. Ограниченное количество переменных не позволяет моделировать физические свойства возбудимых тканей и, как следствие, вызванные изменения ЭКС. Дело в том, что для моделирования хаотических свойств модель должна содержать более трёх переменных. В этой связи концептуальные модели использовались при ограниченных вычислительных ресурсах для качественного анализа решений прямой и обратной задачи электрокардиографии.

Таблица.2.3

Модели электрической активности сердца (ЭАС)

<i>Концептуальные модели</i>	<i>Количество переменных</i>	<i>Детальные модели</i>	<i>Количество переменных</i>
<i>модель Винера–Розенблюта</i>	3	<i>Noble model</i>	4
<i>модель Фитц Хью-Нагумо</i>	2	<i>Luo–Rudy model (LRd)</i>	20
<i>модель Алиева–Панфилова</i>	2	<i>Priebe–Beuckelmann model (PB)</i>	22
<i>модель Зисмана</i>	3	<i>Tusscher–Noble–Noble–Panfilov model (TNNP)</i>	17
<i>модели Бикташева</i>	3	<i>Iyer–Mazhari–Winslow</i>	67

		<i>model (IMW)</i>	
--	--	--------------------	--

Детальные модели являются развитием модели Ходжкина–Хаксли и направлены на математическую формализацию проводимости отдельных белковых структур (каналов, переносчиков и др.). Многие заболевания сердца связаны с дефектными изменениями функционирования ионных каналов, которые проявляется в развитии жизнеугражающих аритмий. Для моделирования изменения свойств тканей нашли применение детальные модели, которые основаны на вероятностном моделировании отдельных белковых структур. Известные детальные модели *LRd*, *PB*, *TNNP* и *IMW* позволяют эффективно решить прямую задачу, состоящую в восстановлении потенциала действия кардиомиоцитов и значений ЭКС отведений при известных значениях параметров моделей, отражающих основные свойство и состояние тканей сердца. Детальные модели применяются для исследования причин возникновения ри-ентри в миокарде, особенностей распространения электрического потенциала при изменении свойств тканей сердца. При решении обратной задачи: определение состояния ткани по известной форме потенциала действия – возможно множество решений, зависящих от случайных воздействий.

Так как известные детальные модели *LRd*, *PB*, *TNNP* и *IMW* содержат более 30 ... 60 переменных, которые имеют различные значения в соседних клетках и зависят от свойств тканей клетки, то их применение ограничено из-за большого объёма проводимых вычислений.

При исследовании свойств тканей в выделенном малом объёме содержится множество кардиомиоцитов, для которых белковые каналы находятся в различных условиях, определяемых состоянием тканей и развитием потенциала действия. При таких исследованиях модель должна содержать возможность анализа вероятностного состояния совокупности каналобразующих белковых, находящихся при различных внешних условиях. В этой связи актуальна разработка стохастических моделей для исследования вероятностного состояния совокупности однотипных белковых структур как единого целого.

ГЛАВА 3 РЕШЕНИЕ ОБРАТНОЙ ЗАДАЧИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ

Огромное значение для медицинской диагностики имеет решение квази-обратной задачи под которой подразумевается задача вычислительной реконструкции потенциала электрического поля сердца на поверхности эпикарда по значениям потенциала, регистрируемого на поверхности торса пациента [6, 11].

3.1 Картирование кардиоэлектрического потенциала на сферической поверхности отображения эпикарда

Один из подходов решения обратной задачи электрокардиографии, предложенный Л.И. Титомиром, состоит в реконструкции электрического поля на сферической поверхности, окружающей сердце. Такую поверхность, расположенную вблизи сердца, принято называть квазиэпикардом.

Актуальность задачи анализа состоит в том, что потенциал вблизи поверхности эпикарда более подробно выявляет структуру биоэлектрических источников сердца, чем исследование его поля на поверхности торса, и тем более, при анализе потенциала по нескольким отведениям. Потенциал эпикарда содержит подробные сведения о процессах в сердце, которые претерпевают сглаживание в результате пространственных изменений при его удалении от генератора. В связи с тем, что классическая обратная задача электродинамики состоит в определении параметров (или характеристик) модели по результатам измерений потенциала на поверхности торса пациента, неинвазивное измерение квазипотенциала на сферической поверхности, окружающей сердце, следует рассматривать как квазиобратную задачу [59 (стр. 97)].

Преимущества анализа потенциала эпикарда:

- физическая однозначность потенциала;
- соответствие конкретной структуре эквивалентного генератора, направленного на получение необходимой диагностической информации;
- технологическая реализуемость прямой экспериментальной проверки точности неинвазивного измерения потенциала на сферической поверхности квазиэпикарда;

– практическое исключение ряда влияющих факторов: эксцентричное положение сердца в грудной клетке, неоднородность тканей и др.

Схема алгоритма известного способа неинвазивной регистрации и картирования потенциала на сферической поверхности квазиэпикарда и определения наиболее важных ЭФХ сердца, дана на рис.3.1. [28] Способ позволил повысить достоверность регистрации ЭФХ сердца при обеспечении удобства и простоты измерительной процедуры. При реализации способа на поверхности тела располагают оптимальную систему электродов по схеме, учитывающей симметрию тела и анатомические ориентиры. Интерполяция измеренных биопотенциалов проводится на основе разложения по пространственным сферическим функциям, приспособленным к индивидуальной форме грудной клетки. По результатам измерения биопотенциалов на поверхности торса решают обратную электродинамическую задачу и определяют эпикардальное распределение потенциала. С математической точки зрения способ основан на представлении потенциала электрического поля сердца в виде гармонического полинома (шаровой функции), коэффициенты которого находятся из условия минимума среднеквадратичного отклонения значений полинома и значений ЭКГ-сигнала в точках его регистрации с учетом равенства нулю нормальной производной потенциала на поверхности грудной клетки.

С помощью *тонкостенной модели желудочков сердца*, применяемой в качестве эквивалентного электрического генератора, определяют распределение на поверхности сердца основных электрофизиологических состояний стенки желудочков в процессе возбуждения и рассчитывают основные ЭФХ сердца: время прихода активации, длительность активации, ускорение реполяризации и другие. Распределение ЭФХ для моментального состояния стенки желудочков в процессе возбуждения изображают путём построения проекции на поверхность сердца с указанием анатомических ориентиров эпикарда.



Рис.3.1 Схема алгоритма неинвазивной регистрации и картирования на сферической поверхности квазиэпикарда ЭФХ сердца.

Функциональная схема (рис.3.2), устройства состоит из электродов, конструктивно совмещенных с усилителями 1 1.1 8, 2 1. 2 8, 6, 7, индифферентного электрода на основе центральной терминали Вильсона 8 1, 8 2, 8 3, блока преобразования и передачи информации и блока приёма и регистрации информации. На поверхности тела пациента (преимущественно на поверхности грудной клетки) устанавливают 32 электрода, при этом учитываются симметрия тела и анатомические ориентиры. Электроды располагают на трех основных уровнях:

1-; 2-; 3- симметрично вокруг грудной клетки по 8 электродов на каждом уровне, таким образом, чтобы после их установки на каждом уровне расстояния вдоль поверхности грудной клетки между соседними электродами были равны (это обеспечивается равномерностью растяжения резиновых лент). Между основными уровнями располагаются электроды на двух дополнительных уровнях 4-; 5-, равноотстоящих от основных уровней 1- и 2-, 2- и 3-, соответственно, по 3 электрода на каждом уровне, при этом электроды 4 1 и 5 1 располагают на одной вертикальной линии с электродами основных уровней по средней линии груди, электроды 4 2 и 5 2 располагают на вертикальной линии, проходящей посередине между электродами 1 4 и 1 5, а электроды 4 3 и 5 3 на вертикальной линии, проходящей посередине между электродами 1 5 и 1 6, электрод 6 располагают на левой ноге и электрод 7 на шее. Электроды центральной терминали Вильсона располагают на левой ноге и руках. Основным анатомическим ориентиром является сердце, вокруг которого расположены 4 дополнительных электрода: 4 2, 4 3, 5 2, 5 3.

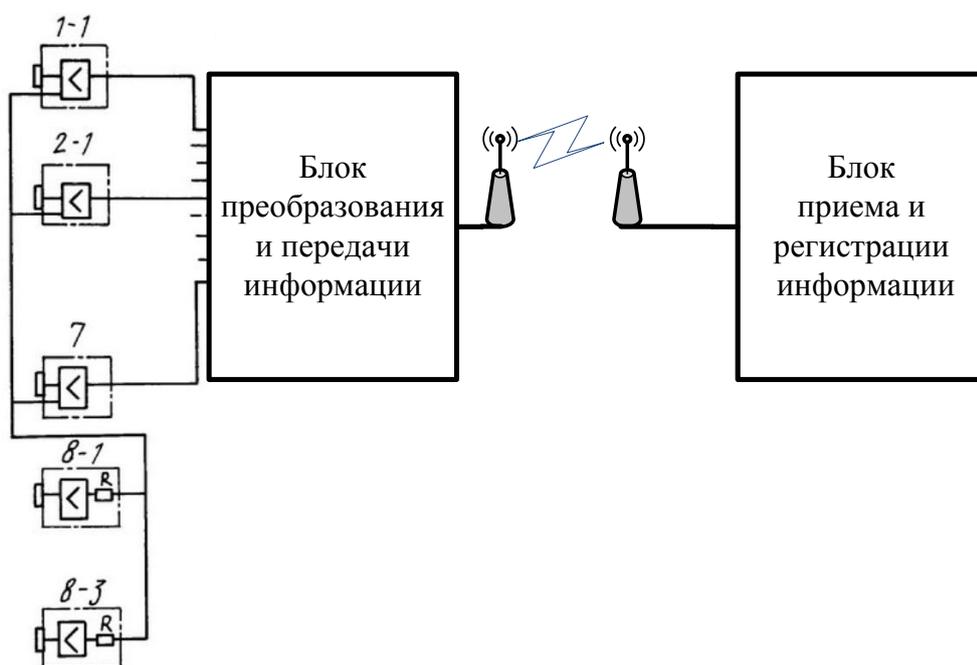


Рис.3.2 Функциональная схема устройства

В соответствии с предложенным способом измеряют биопотенциалы в симметрично расположенных электродах по отношению к центральной терминали Вильсона, образуемой стандартными электродами на конечностях. После

чего проводят адаптивную пространственную интерполяцию измеренных потенциалов с использованием разложения по пространственным сферическим функциям (2.7), приспособленным к индивидуальной форме грудной клетки. Для этой цели у испытуемого измеряют размеры грудной клетки: боковой (право-левый), поперечный (передне-задний) и продольный (верхне-нижний).

Математическую модель поверхности грудной клетки испытуемого с известными координатами точек наложения электродов получают путем пропорционального растяжения (или сжатия) по осям координат стандартной поверхности грудной клетки до совпадения основных размеров модели и грудной клетки испытуемого. Потенциал на этой поверхности представляют в виде разложения в ряд пространственных сферических функций, в котором учитывают члены нескольких младших порядков (обычно от 0-го до 3-го). Используются две составляющие разложения, прямо пропорциональные степеням расстояния от начала координат до рассматриваемой точки поля, и составляющие обратно пропорциональные этому расстоянию. Коэффициенты разложения определяют по измеренным потенциалам для каждого момента времени путем решения методом наименьших квадратов системы линейных уравнений, в которой каждое уравнение выражает потенциал, измеренный в данной точке, как сумму соответствующих членов разложения по сферическим функциям с постоянными коэффициентами.

Решение обратной электродинамической задачи получают путём расчета распределения потенциала эпикарда при помощи мультипольного разложения. Распределение на поверхности сердца основных электрофизиологических состояний стенки желудочков и их количественных характеристик (времени прихода активации, длительности активации, ускорения поляризации и др.) рассчитывают на основе тонкостенной модели желудочков сердца, принимаемой в качестве эквивалентного электрического генератора [28].

На первом этапе расчёта по имеющемуся распределению потенциала на поверхности грудной клетки для каждого момента времени *методом поверхностного интегрирования* определяют компоненты *мультипольного эквивалент-*

ного генератора, расположенного в центре сердца (обычно ограничиваются мультипольными компонентами от 1-го до 3-го порядков),

На втором этапе расчёта по мультипольным компонентам вычисляют потенциал эпикарда (точнее, квазиэпикарда, поскольку он определяется на квазиэпикардальной поверхности сферы, плотно облегающей желудочки сердца).

На третьем этапе для всех дискретных моментов времени по распределению потенциала эпикарда рассчитываются распределения трех основных электрофизиологических состояний стенки сердца невозбужденного (поляризованного) состояния, состояния активации (наличия фронта неполяризации) и полностью возбужденного (деполяризованного) состояния. Вычисление проводят на основе тонкостенной сферической модели желудочков.

От начала цикла возбуждения до прихода в состояние активации каждая точка находится в невозбужденном состоянии. Если потенциал эпикарда в ней не превышает заданный порог, то точка переходит в состоянии активации. После пребывания точки в состоянии активации, когда потенциал эпикарда становится выше порогового значения, точка переходит в полностью возбужденное состояние.

Распределения основных ЭФХ для состояний стенки желудочков на сферической поверхности и моментные карты возбуждения в последовательные моменты периода деполяризации желудочков дают наглядную картину динамики охвата желудочков деполяризацией.

Для увеличения чувствительности к определенным физиологическим и патологическим изменениям миокарда рассчитываются суммарные карты возбуждения сердца или карты распределения ЭФХ желудочков:

– карта времени прихода активации или изохронная карта (распределение значений интервала времени от начала цикла деполяризации до перехода каждой точки в состояние активации);

– карта длительности активации (распределение значений времени нахождения каждой точки в состоянии активации);

– карта ускорения реполяризации (распределение изменений длительности потенциала действия,

Суммарные карты возбуждения сердца вычисляются путём интегральная по времени характеристика для этого цикла возбуждения сердца, включающего деполяризацию. Суммарные карты представляют собой эффективное средство выявления патологий.

Визуализацию распределения основных ЭФХ для состояний стенки желудочков и их количественных характеристик построение выполняют в проекции на поверхность сердца.

Для этой цели формируют изображение проекции поверхности сердца в виде развертки сферической поверхности квазиэпикарда, разрезанной по правому меридиану, и спроектированному на плоскость так, чтобы сохранялось равенство площадей одинаковых дифференциальных элементов сферы на ее плоской проекции. На этой проекции, близкой по форме к овалу, изображаются основные сосуды и борозды сердца, обеспечивающие анатомическую привязку к поверхности сердца изображений всех распределений электрофизиологических состояний и характеристик, которые соответствующим образом накладываются на проекцию поверхности сердца.

Моментные распределения (например, моментные карты возбуждения), построенные с достаточно малым интервалом времени, предъявляются последовательно с заданной скоростью. Благодаря такой кинематизации облегчается визуальное восприятие непрерывного процесса возбуждения сердца и выявление его нарушений.

Таким образом, мультипольное разложение решает квазиобратную задачу электрокардиография, суть которой заключается в определении физиологических параметров на поверхности эпикарда: потенциал эпикарда, дипольные моменты, дипольная активность сердца и др..

Способ картирования кардиоэлектрического потенциала на сферической поверхности отображения с применением мультипольного разложения на сферические функции обладает следующими недостатками.

Один из недостатков решения квазиобратной задачи состоит в том, что на форму потенциал эпикарда *влияют различные свойства объёмного проводника*, которые не связаны с процессами возбуждения в сердце. В этом и есть отличительный признак решения ОЗ ЭКГ: потенциал эпикарда – это внешнее проявление состояния ЭЭГС. [57] При этом следует учитывать, что для близких распределений потенциала эпикарда могут существовать различные состояния ЭЭГС.

Другой существенный недостаток заключается в следующем. При уменьшении радиуса сферы, т.е. по мере приближения поверхности “квазиэпикарда” к реальной поверхности сердца точность реконструкции потенциала резко падает. Мультипольное разложение потенциала сходится к истинному потенциалу только в области вне сферы с минимальным радиусом, включающей все источники тока. При приближении поверхности квазиэпикарда к поверхности грудной клетки снижается разрешающая способность метода в плане выявления локальной электрической активности миокарда. Для обеспечения устойчивости решения используется полином не выше 4 степени.

3.2 Картирование кардиопотенциала на поверхности эпикарда

Классическое решение граничных задач для уравнения Лапласа использует методы интегральных уравнений для теории потенциала. Согласно методу граничных элементов обратная задача электрокардиографии для модели грудной клетки сводится к решению системы двух интегральных уравнений Фредгольма I и II рода, которая приближенно заменяется системой матрично-векторных уравнений. Для использования метода поверхности сердца и торса изображаются в виде полигональных поверхностей посредством разбиения граничных поверхностей на множество треугольных элементов [6].

Математическая модель для ОЗ (1.43) – (1.47) определяет оператор A , отображающий потенциал на поверхности эпикарда в потенциал на поверхности торса:

$$A\xi(\vec{r}) = \varphi_0(\vec{r}), \quad \vec{r} \in S_0. \quad (3.1)$$

Здесь $\xi(\vec{r})$ – решение для распределения потенциала на эпикарде.

Последнее выражение представляет ОЗ ЭКГ, сформулированное как решение операторного уравнения первого рода. Классически для его решения применяется метод регуляризации Тихонова [62].

Решение операторного уравнения (3.6) предполагает существование точного решения $\bar{\xi}(\vec{r})$, такого, что оператор отображал потенциал эпикарда однозначно на точные значения потенциала на поверхности торса $\varphi_0^*(\vec{r})$, такого, что выполняется тождество:

$$A\xi(\vec{r}) \equiv \varphi_0^*(\vec{r}), \quad \vec{r} \in S_0. \quad (3.2)$$

В результате проводимых измерений и последующей реконструкции потенциала на поверхности торса известная некоторая приближённое распределение потенциала $\varphi_{0\delta}(\vec{r})$ такое, что норма разницы между измеренными и точными значениями не превышает погрешности δ : $\|\varphi_0^*(\vec{r}) - \varphi_{0\delta}(\vec{r})\| \leq \delta$.

Суть задачи состоит в следующем: по известному с погрешностью δ приближённое распределению потенциала на торсе $\varphi_{0\delta}(\vec{r})$ построить приближённое распределение на поверхности эпикарда $\xi_\delta(\vec{r})$.

Сформулировать проблему: малые погрешности потенциала, измеренного на внешней поверхности торса вызывает сингулярность решения в следствии того, что принадлежат разным решениям, разнесённым в пространстве решений потенциалов эпикарда на расстояния, сопоставимые со значением потенциалов. Снижение сингулярности можно достичь за счёт введение регуляризирующего слагаемого, увеличивающего область возможных решений.

Для приближённого решения ОЗ применяется метод Тихонова, согласно которого приближённое решение находят с помощью регуляризирующего функционала [62, 63]:

$$M^\alpha [\xi_\delta] = \|A\xi_\delta - \varphi_{0\delta}\|_{S_1}^2 + \alpha \|\xi_\delta\|_{S_2}^2 \rightarrow \min, \quad (3.3)$$

где α – параметр регуляризации, зависящий от погрешности δ : $\alpha = \alpha(\delta)$.

Приближённое решение распределение потенциала на поверхности эпикарда $\xi_\delta(\vec{r})$ находят из необходимого условия минимума функционала $M^\alpha[\varphi_{y\vec{r}}]$, вида

$$\alpha\xi_\delta + A^*A\xi_\delta = A^*\varphi_{0\delta}. \quad (3.4)$$

Здесь A^* – оператор, отображающий потенциал на внешней поверхности торса в распределение потенциала на поверхности эпикарда S_2 .

Оператор A^* задан системой уравнения вида:

$$\begin{aligned} \nabla^2 w(\vec{r}) &= 0, & \vec{r} \in \Omega_i. \\ w(\vec{r}) &= 0, & \vec{r} \in S_{y\vec{r}} \\ \frac{\partial w(\vec{r})}{\partial n} &= g(\vec{r}), & \vec{r} \in S_0 \end{aligned} \quad (3.5)$$

Операторное уравнение, отражающий функцию, заданную на поверхности торса $g(\vec{r})$ в функцию $w(\vec{r}; g)$ на поверхности эпикарда имеет вид:

$$A^*g(\vec{r}) \equiv \frac{\partial w(\vec{r}; g)}{\partial n}, \quad \vec{r} \in S_{\text{эп}}. \quad (3.6)$$

Значение параметра регуляризации $\alpha = \alpha(\delta)$ находим из принципа невязки:

$$\|A\xi_\delta - \varphi_{0\delta}\|_{S_1}^2 = \delta. \quad (3.7)$$

Если априорно известна информация о виде искомого решения, то регуляризирующий функционал имеет следующую форму:

$$M^\alpha[\xi_\delta; \tilde{\xi}] = \|A\xi_\delta - \varphi_{0\delta}\|_{S_1}^2 + \alpha \|\xi_\delta - \tilde{\xi}\|_{S_2}^2 \rightarrow \min, \quad (3.8)$$

Тогда приближённое распределение потенциала эпикарда рассчитывается из необходимого условия минимума функционала (3.13):

$$\alpha(\xi_\delta - \tilde{\xi}) + A^*A\xi_\delta = A^*\varphi_{0\delta}. \quad (3.9)$$

Таким образом задача построения приближённого решения задачи Лапласа сводится к решению уравнений Эйлера (3.4) и (3.9), представляющих собой необходимые условия для получения минимума регуляризирующего функционала Тихонова.

Современное развитие компьютерно-томографических методик для точного построения поверхностей торса и сердца сделала возможным картирование кардиоэлектрического потенциала на поверхности эпикарда. Реализация решения уравнений Лапласа методом граничных элементов требует картирования потенциала на поверхности грудной клетки. Для этих целей в современных системах используют многоэлектродные жилетки на торсе пациента.

Формулу для пересчёта распределения потенциала на поверхности торса $[\varphi_0]$ по данным распределения потенциала эпикарда $[\varphi_{\text{эп}}]$ можно записать в виде матричного выражения:

$$[\varphi_0] = A \cdot [\varphi_{\text{эп}}]. \quad (3.10)$$

Здесь A – многомерная матрица, связывающая массив потенциалов на поверхности эпикарда $[\varphi_{\text{эп}}]$ с массивом потенциалов на поверхности торса $[\varphi_0]$.

Технологический конвейер обработки для неинвазивного отображения потенциала на поверхности эпикарда дан на рис.3.3. От устройств системы поступают геометрические данные о положении поверхности и пространственном распределении опорных точек эпикарда, положение поверхности грудной клетки, пространственном положении электродов.

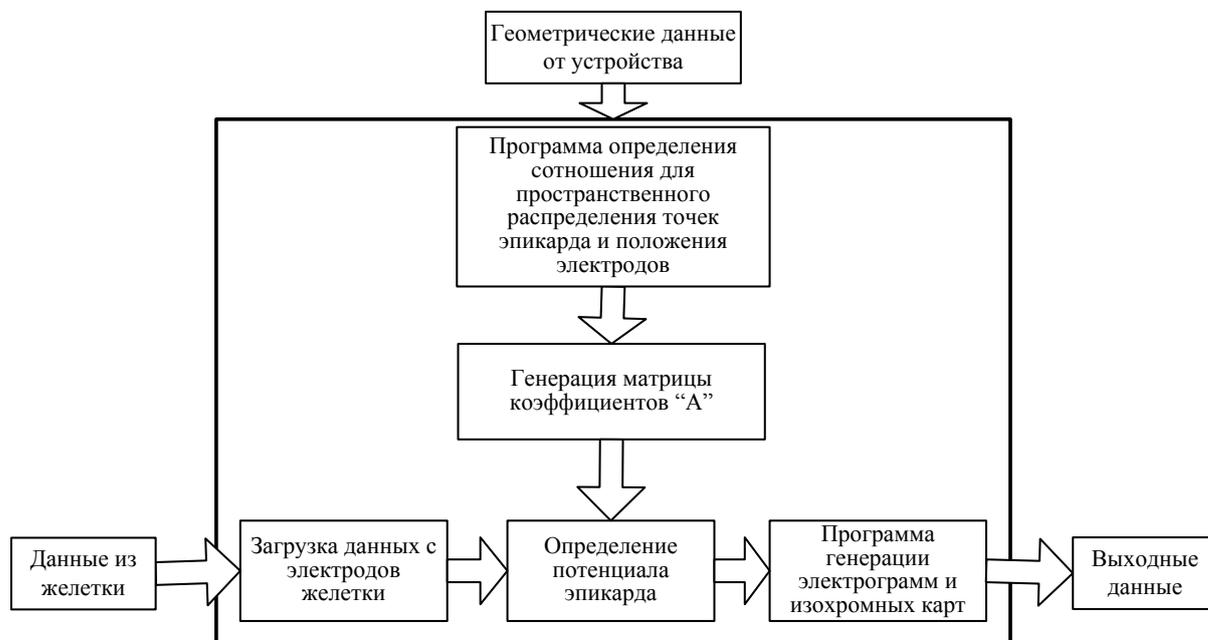


Рис.3.3 Технологический конвейер обработки для неинвазивного отображения потенциала на поверхности эпикарда

Программа определяет соотношения между геометрическими поверхностями и генерирует матричные коэффициенты A , которая используется для расчёта потенциала и генерации карт эквипотенциалей эпикарда.

Алгоритм системы реализующий технологическую последовательность неинвазивного изображения потенциала на поверхности эпикарда, предложенный в работах [85], дан на рис.3.4. Отношение между потенциалом эпикарда и потенциал торса задано с помощью линейное матричное уравнения

$$[\varphi_0] = A \cdot [\varphi_{\text{эп}}]. \quad (3.11)$$

где $[\varphi_{\text{эп}}]$ – вектор потенциала эпикарда; $[\varphi_0]$ – вектор потенциала торса; A – матрица коэффициентов передачи влияния между опорными зонами эпикарда и положением электродов на торсе (размером $N_T \times N_E$). Матрица A определяется на основе геометрии между сердцем и торсом с учётом удельной электропроводности биологических тканей. Уравнение (3.11) выражает прямую задачу электрокардиологии: вычисление потенциала поверхности торса по известному распределению потенциала эпикарда.

Одно из важных свойств матрицы A состоит в том, что коэффициенты передачи влияния рассчитаны с учётом проводимости и геометрических отношений между опорными зонами эпикарда и положением электродов на торсе, что позволяет преобразовать уравнение (3.12), чтобы выражать потенциал эпикарда из известных потенциалов электродов на поверхности торса пациента инверсной матрицы A^{-1} :

$$[\varphi_{\text{эп}}] = A^{-1} \cdot [\varphi_0]. \quad (3.12)$$

Проблема определение инверсной матрицы состоит в том, что незначительные случайные искажения геометрических измерения (напр, погрешности измерения или механические звуковые колебание), приводят к большим неограниченным сингулярным ошибкам, снижение которых достигается на основе регуляризации решения методом Тихонова [85].

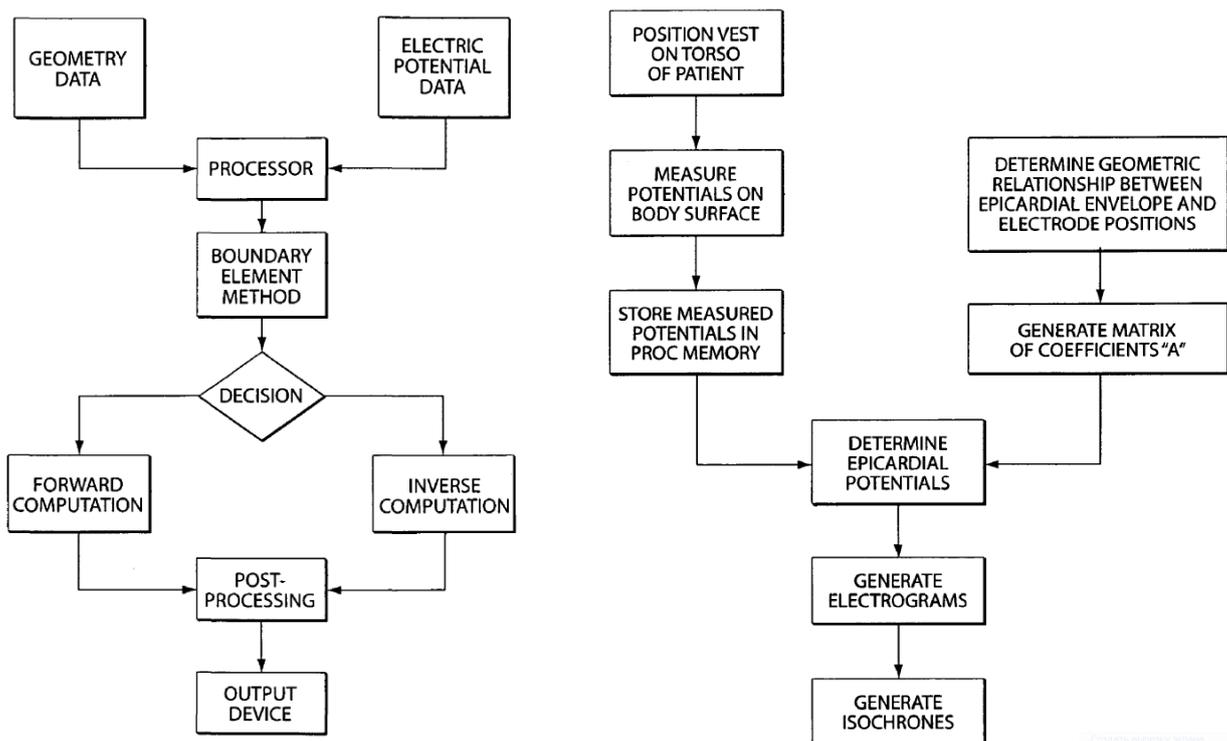


Рис. 3.4. Алгоритм системы неинвазивного отображения потенциала эпикарда

Известно, что для сглаживания решения регуляризация Тихонова налагает ограничения на значения или производные вычисленных потенциалов эпикарда. Применение этих ограничений, во-первых, требует априорного знания свойств решений, во вторых, сглаживает пространственное распределение потенциалов эпикарда, что снижает диагностическое значение информацию из-за уменьшения пространственного разрешения.

Для применения регуляризации Тихонова также необходимо точного определения параметров регуляризации, который ограничивает уровень потенциала и его производных. Использование известных методов определения параметра регуляризации не последовательны и чувствительны к уровням шумов данных. В некоторых случаях при наличии априорной информации ручное регулирование обязательно для выбора оптимального параметра регуляризации. Например, априорное знание числа эктопических фокусов, т.е. места, от которых начинается возбуждение, влияет на уровень параметра регуляризации [85].

В связи с ограничениями, которые накладывает на решение применение метода регуляризации Тихонова, в ряде работ предложено дополнительно включить для решения уравнения (3.10), метод GMRes (метод основан на

обобщении минимального остатка), который, в отличие от регуляризации Тихонова, не содержит предварительных ограничений накладываемых на решение, не содержит таких требований, как априорные данные или другая априори известная информация о решении, и не требует определения параметра регуляризации. Применение методом GMRes дополнительно с метод Тихонова построены на итерационном процессе определения аппроксимации обратной матрицы A^{-1} как проекция матрицы на подпространство Крылова. Для контроля числа итерации можно использовать матрицу Гессенберга. [36, 85]. Алгоритмы метода неинвазивной отображения потенциала эпикарда, предложенные Rudy Y. [85] иллюстрирует рис.3.4.

Таким образом, основная трудоемкость математической обработки построенной с использованием алгоритмов (3.4), заключается в обращении (инверсии) матрицы A , для чего в алгоритме используется итерационная процедура, включающая регуляризации по методу Тихонова, которая накладывает ограничения на величину пространственных производных для рассчитываемых потенциалов. [36].

В способе неинвазивного эпикардального картирования, предложенном В.В. Шакиным [11, 66], предложен алгоритм решения ОЗ ЭКГ, базирующийся на использовании второго тождества Грина, которое позволяет найти кардиоэлектрический потенциал в любой точке однородной проводящей среды между, заключённой между внешней поверхностью торса и эпикардом.

$$4\pi \cdot \varphi(q, t) = \int_{S_e} \varphi_e \cdot \frac{\partial \psi(r)}{\partial n} dS - \int_{S_e} \psi(r) \cdot \frac{\partial \varphi_e}{\partial n} dS + \int_{S_0} \varphi_0 \cdot \frac{\partial \psi(r)}{\partial n} dS. \quad (3.13)$$

где φ_e и φ_0 – потенциалы на замкнутых поверхностях эпикарда S_e и торса S_0 ; $\psi(r)$ – функция обратная расстоянию от точки наблюдения q до точки интегрирования: $\psi(r) = |\vec{r}_q - \vec{r}|^{-1}$; dS – элементы поверхностей интегрирования.

При построении уравнения (3.13) учитывается, что изменение потенциала на поверхности торса равно нулю так как отсутствуют токи, направленные нормально (перпендикулярно) к поверхности тела: $\frac{\partial \varphi_0}{\partial n} = 0$.

Помещая точку наблюдения q вблизи эпикарда и эндокарда, выражение грина преобразуется к форме:

$$\begin{aligned} 4\pi \cdot \varphi_{0,i} &= - \int_{S_e} \varphi_e \cdot d\Omega_{0e,i} - \int_{S_e} \frac{\partial \varphi}{\partial n} \frac{dS_e}{r_i} + \int_{S_0} \varphi_0 \cdot d\Omega_{ee,i}, \\ 4\pi \cdot \varphi_{e,j} &= - \int_{S_e} \varphi_e \cdot d\Omega_{ee,j} - \int_{S_e} \frac{\partial \varphi}{\partial n} \frac{dS_e}{r_i} + \int_{S_0} \varphi_0 \cdot d\Omega_{e0,j}, \end{aligned} \quad (3.14)$$

где i, j – порядковые номера точек на поверхности торса и эпикарде: $i=1 \dots N_0$, $j=1 \dots N_{ep}$; $d\Omega_{ik}^q$ – элементарный телесный угол, под которым видна элементарная поверхность интегрирования dS_k по отношению к точке наблюдения q :

$$d\Omega_{ik}^q = \frac{dS_k}{r^2} \cdot \frac{(\vec{r}, \vec{n})}{r}.$$

Система уравнений (3.13) решается приближённо, методом конечных элементов. Разбиение поверхностей на сегменты позволяет свести систему (3.13) к алгебраической системе уравнений $N_0 \times N_{ep}$, где N_0, N_{ep} – число опорных точек на поверхности торса и эпикарде. [11, 66, 69]

Из системы (3.13), которая содержит $N_0 + N_{ep}$ линейных уравнений относительно $2 \cdot N_{ep}$ неизвестных для φ_{ep} и производной потенциала $\frac{\partial \varphi_{ep}}{\partial n}$ эпикарда, получим матричное соотношение, вида:

$$[\varphi_{ep}] = Z_{ep0} \cdot [\varphi_0], \quad (3.15)$$

где $[\varphi_{ep}], [\varphi_0]$ – упорядоченные наборы значений потенциалов эпикарда и на поверхности торса в момент времени t ; Z_{ep0} – матрица передачи влияния между опорными точками на торсе и опорными зонами эпикарда:

$$[Z_{ep0}] = \left(-[P_{0ep}] + [Q_{0ep}] \cdot [Q_{0ep}]^{-1} \cdot [P_{ep0}] \right)^{-1} \cdot \left([P_{00}] - [Q_{0ep}] \cdot [Q_{ep0}]^{-1} \cdot [P_{ep0}] \right). \quad (3.16)$$

Здесь $[P_{0ep}], [P_{ep0}], [P_{ep ep}], [P_{00}], [Q_{0ep}], [Q_{ep ep}]$ – матрицы коэффициентов, определяемых геометрическими соотношениями опорных поверхностей эпикарда и торса:

$$\begin{aligned}
 [P_{0ep}] &= -\frac{1}{4\pi} \left\| \Delta\Omega_{0ep} \right\|_{N_0 \times N_{ep}}, & [P_{ep0}] &= \frac{1}{4\pi} \left\| \Delta\Omega_{ep0} \right\|_{N_{ep} \times N_0}, \\
 [P_{ep ep}] &= \left\| 1 + \frac{1}{4\pi} \Delta\Omega_{ep ep} \right\|_{N_{ep} \times N_{ep}}, & [P_{00}] &= \left\| 1 - \frac{1}{4\pi} \Delta\Omega_{00} \right\|_{N_0 \times N_0}, \\
 [Q_{ep ep}]_{kj} &= -\frac{1}{4\pi} \cdot \frac{\Delta S_{ep,j}}{r^k}, \quad \begin{matrix} k = 1 \dots N_{ep}, \\ j = 1 \dots N_{ep} \end{matrix}; & (Q_{0ep})_{ij} &= -\frac{1}{4\pi} \cdot \frac{\Delta S_{ep,j}}{r^j}, \quad \begin{matrix} i = 1 \dots N_0, \\ j = 1 \dots N_{ep}, \end{matrix} \\
 \Delta\Omega_{ik}^q &= \frac{\Delta S_k}{r^2} \cdot \frac{(\vec{r}, \vec{n})}{r}.
 \end{aligned}$$

Так как полное описание тела и сердца – сложная математическая задача, на практике для задания тела применяют замкнутую цилиндрическую поверхность и эллиптическую поверхность для задания положения сердца в пространстве, оси которой хорошо определяются при рентгеновском обследовании.

Из сопоставления выражений (3.13) (3.11) можно выразить матрицу Z_{ep0} через обратную матрицу A^{-1} выражения (3.11). Для этого необходимо учесть геометрические взаимосвязи опорных точек торса и положений электродов.

Таким образом, система матрично-векторных уравнений (3.13) путем тождественных преобразований сводилась к системе линейных алгебраических уравнений, которая разрешима в явном виде [11].

$$2\pi \cdot u(x) = \int_{S_i} \frac{\partial u(y)}{\partial n_i} \cdot \psi(x-y) \cdot ds - \int_{S_i} u(y) \cdot \frac{\partial \psi(x-y)}{\partial n_i} \cdot ds \quad (3.17)$$

3.3 Картирование кардиоэлектрического потенциала на эллиптической поверхности отображения с учётом различия проводимости органов

Современное развитие методов пространственной визуализации внутренних органов с помощью компьютерной томографии или магниторезонансной томографии открыли новые возможности для улучшения решения квазиобратной задачи, основанных на учёте различной проводимости сред внутри организма человека. В таблице 1 даны значения удельной электропроводности для

основных типов тканей грудной клетки в зависимости от числа Хаунсфилда, которые используются при определении типа ткани на компьютерных томографах [64]. Учёт изменения коэффициент удельной электропроводности биологической ткани для каждой отдельной анатомической структуры грудной клетки позволяет увеличить точность восстановления потенциала эпикарда при решении ОЗ ЭКГ, что увеличивает на диагностическое значение решения.

Таблица 3.1

Электрические свойства биологических тканей

Тип ткани	Число Хаунсфилда, <i>HE</i>	Средняя удельная электропроводность, См/м.
Ликвор	15-25	1.53
Кровь (контрастированная)	150-250	0.67
Скелетные мышцы	30-60	0.33
Миокард	27-36	0.33
Жировая ткань	190--30	0.067
Печень	46-73	0.25
Кожа	70-100	0.18
Легкие (при вдохе)	800--900	0.043
Костная ткань губчатая	250-300	0.0067
Костная ткань компактная	500-700	0.00025

Для проведения электрофизиологического исследования сердца необходима регистрация комплекса электрограмм с поверхности сердца, на основе которых строятся изопотенциальные, изохронные карты и осуществляется диагностика электрофизиологических процессов в сердечной мышце.

Для реконструкции электрокардиограмм на поверхности сердца по набору поверхностных электрокардиограмм для каждого дискретного момента времени кардиоцикла определяются значения потенциала электрического поля сердца в точках записи ЭКГ и путем интерполяции рассчитывается значение потенциала электрического поля в каждой точке поверхности грудной клетки. По данным визуализации с помощью компьютерная томография или магнитно-резонансная томография определяются границы поверхностей грудной клетки и эпикардиальной поверхности сердца и значения удельной электропроводности ткани в каждой точке грудной клетки.

На рис.3.5 дана модель грудной клетки, в которой учитывается низкая электропроводность лёгких [35].

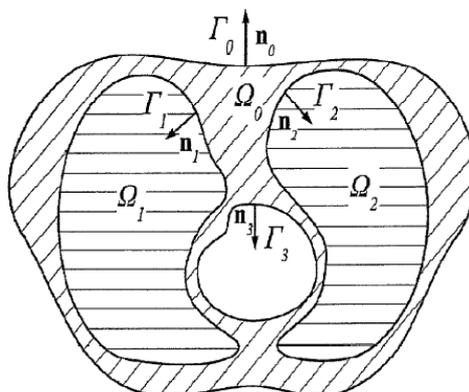


Рис. 3.5. Модель грудной клетки с учётом низкой электропроводности лёгких

В модели грудной клетки используются обозначения: Γ_0 – граница внешней поверхности грудной клетки; Γ_1, Γ_2 – границы диафрагмы и ключицы, Γ_3 – эпикардальная поверхность сердца; Ω_0 – области пространства с удельной проводимостью грудной клетки; Ω_1, Ω_2 – области пространств с удельной проводимостью лёгких. В модели допускается, что потенциал электрического поля между границами Γ_0 и Γ_3 удовлетворяет уравнению Лапласа в неоднородной среде.

Геометрическая модель границ внутренних органов позволяет решения задачи Коши для уравнения Лапласа в неоднородной среде и реконструировать потенциал эпикарда как продолжение потенциала электрического поля на всю область грудной клетки вплоть до поверхности сердца. Решение задачи Коши для уравнения Лапласа сводится к численному решению операторного уравнения первого рода. Регуляризация в вычислительных процедурах достигается за счет ограничения количества итераций или использования метода Тихонова. Параметры регуляризации определяются согласно принципу невязки. Описанную выше последовательность процедур повторяют для каждого момента времени кардиоцикла. По полученным значениям потенциала в заданных внутренних точках грудной клетки путем интерполяции реконструируют требуемые электрограммы. На основе реконструированных электрограмм строятся изопо-

тенциальные, изохронные карты на реалистичных моделях сердца, реконструируется динамика возбуждения миокарда и осуществляется диагностика [34, 86].

Наиболее общая схема построения решения ОЗ ЭКГ для неинвазивного электрофизиологического исследования сердца с учётом неоднородной проводящей среды грудной клетки дан на рис 3.6, где даны основные этапы компьютерной обработки информации [34, 86]

Первый этап (1) состоит в обработке ЭКГ-сигналов в режиме реального времени в процессе многоканальной регистрации ЭКГ с поверхности грудной клетки. Результатом первого этапа являются оцифрованные и отфильтрованные значения ЭКГ-сигналов, полученных от 80-240 однополюсных отведений с поверхности грудной клетки и от 12 стандартных отведений длительностью до 30 минут.

Второй этап (2) – ретроспективная обработка ЭКГ-сигналов – предполагает вмешательство оператора для выбора обрабатываемых кардиоциклов и коррекции изолинии сигнала.

Третий этап (3) - построение и редактирование вексельных моделей грудной клетки, сердца и его отделов по данным КТ или МРТ.

Вексельное редактирование проводится по данным КТ или МРТ грудной клетки и сердца с помощью стандартных алгоритм факторизации «сдвиг-деформация» для преобразования просмотра (Shear-Warp Factorization of the Viewing Transformation), относящийся к группе методов преобразования растровой строки.

Четвертый этап (4) – состоит в построении конечных элементов модели и построение полигональных поверхностей грудной клетки, сердца и его отделов. Построение триангуляционных сеток торса и органов грудной клетки проводится автоматически на основе вексельных моделей.

Узлы сетки рассматриваются как ориентированные точки (векторы) V_i , равные единичным нормальным векторам к аппроксимируемой поверхности. В центре каждого j -го кубического элемента задается т.н. трехмерная радиальная базисная функция (РБФ): функции Коши или нормальная функция.

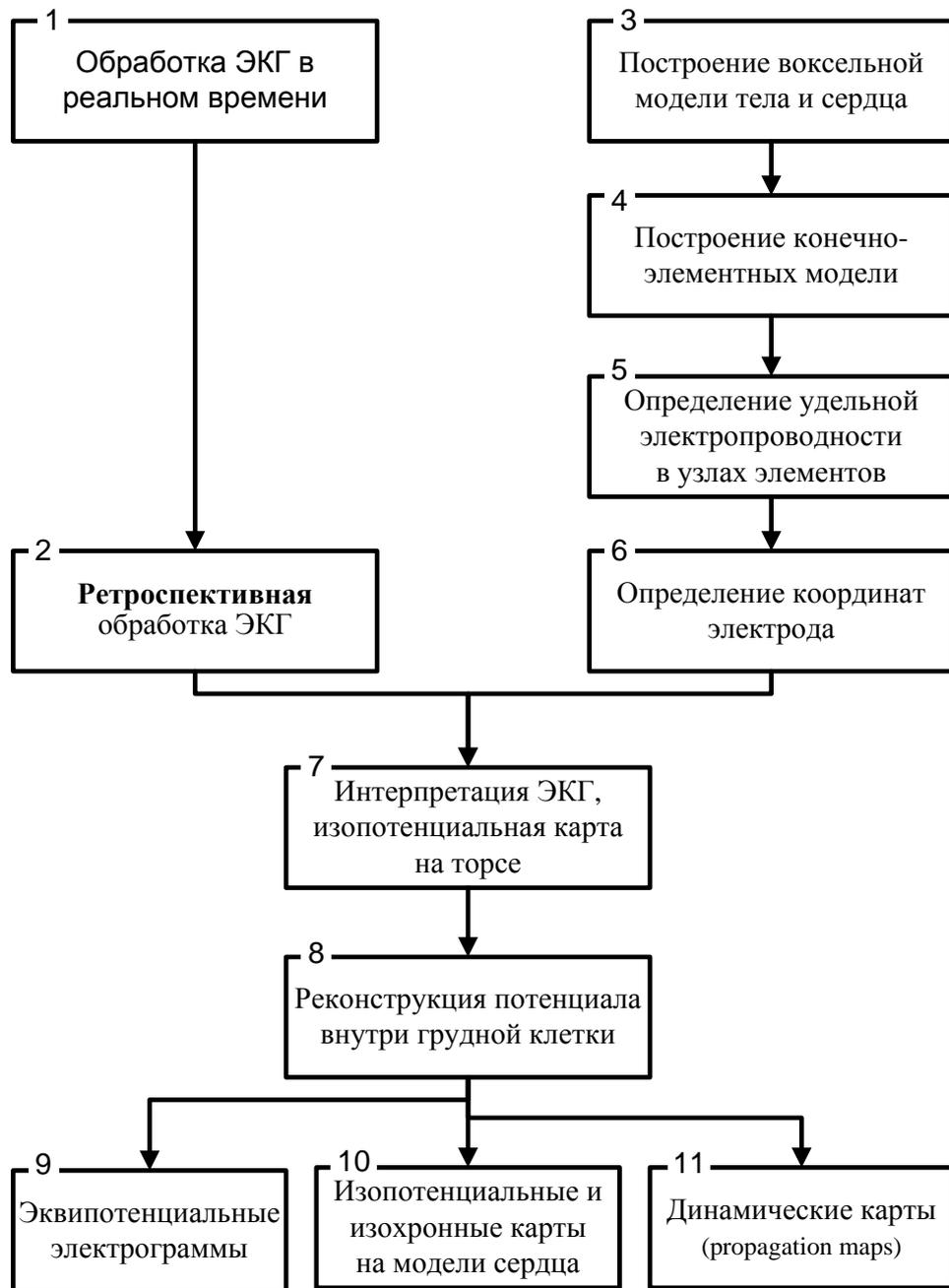


Рис.3.6 Схема построения решения ОЗ ЭКГ для неинвазивного электрофизиологического исследования сердца с учётом неоднородной проводящей среды грудной клетки

Пятый этап (5) – На этом этапе проводится определение удельной электропроводности для крупных анатомических областей грудной клетки по данным КТ или МРТ на основе известных соответствий между типом биологической ткани и числом Хаунсфилда при КТ или интенсивностью МР-сигнала при МРТ и типом биологической ткани.

На шестом этапе (6) – автоматическое определение координат регистрирующих электродов на поверхности грудной клетки по данным КТ или МРТ.

Седьмой этап (7) состоит в интерпретации ЭКГ и построении изопотенциальных карт на торсе пациента, для чего осуществляется поверхностная интерполяция значений ЭКГ-сигналов на основе поверхностного картирования в каждый момент времени. Потенциал электрического поля $U(x)$ на поверхности грудной клетки S представляется в виде разложения по системе радиальной базисных функций $f_j(x)$ (РБФ):

$$U(x) = \sum a_j \times f_j(x), \quad x \in S. \quad (3.18)$$

где a_j – неопределенные коэффициенты, которые находятся из условия минимума функционала при условии $\sum a_j = 0$:

$$J = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \left[\left(\sum_{j=1}^N a_j f_j(x_i) + a_0 \right) - U(x_i) \right]^2 \quad (3.19)$$

Восьмой этап включает вычислительную реконструкцию потенциала электрического поля сердца во внутренних точках грудной клетки и на поверхности эпикарда.

На последнем этапе предоставляется необходимая для построения диагноза информация, для чего осуществляется реконструкция эпикардиальных электрограмм (9), построение средствами компьютерной графики эпикардиальных изопотенциальных, изохронных карт (10), на реалистичной компьютерной модели сердца проводится визуализация динамики электрофизиологических процессов миокарда в анимационном режиме (propagation mapping) (11)

Подробная схема алгоритма неинвазивного электрофизического исследования сердца дана на рис. 3.7, которая позволяет организовать последовательности действий для реконструкции электрического потенциала в тканях грудной клетки и картирование кардиоэлектрического потенциала на поверхности эпикарда с учетом наличия структур внутри организма с различной проводимостью. Алгоритм построен на основе работ [34, 86] группы исследователей, работающей под руководством Реавишвили А.Ш.

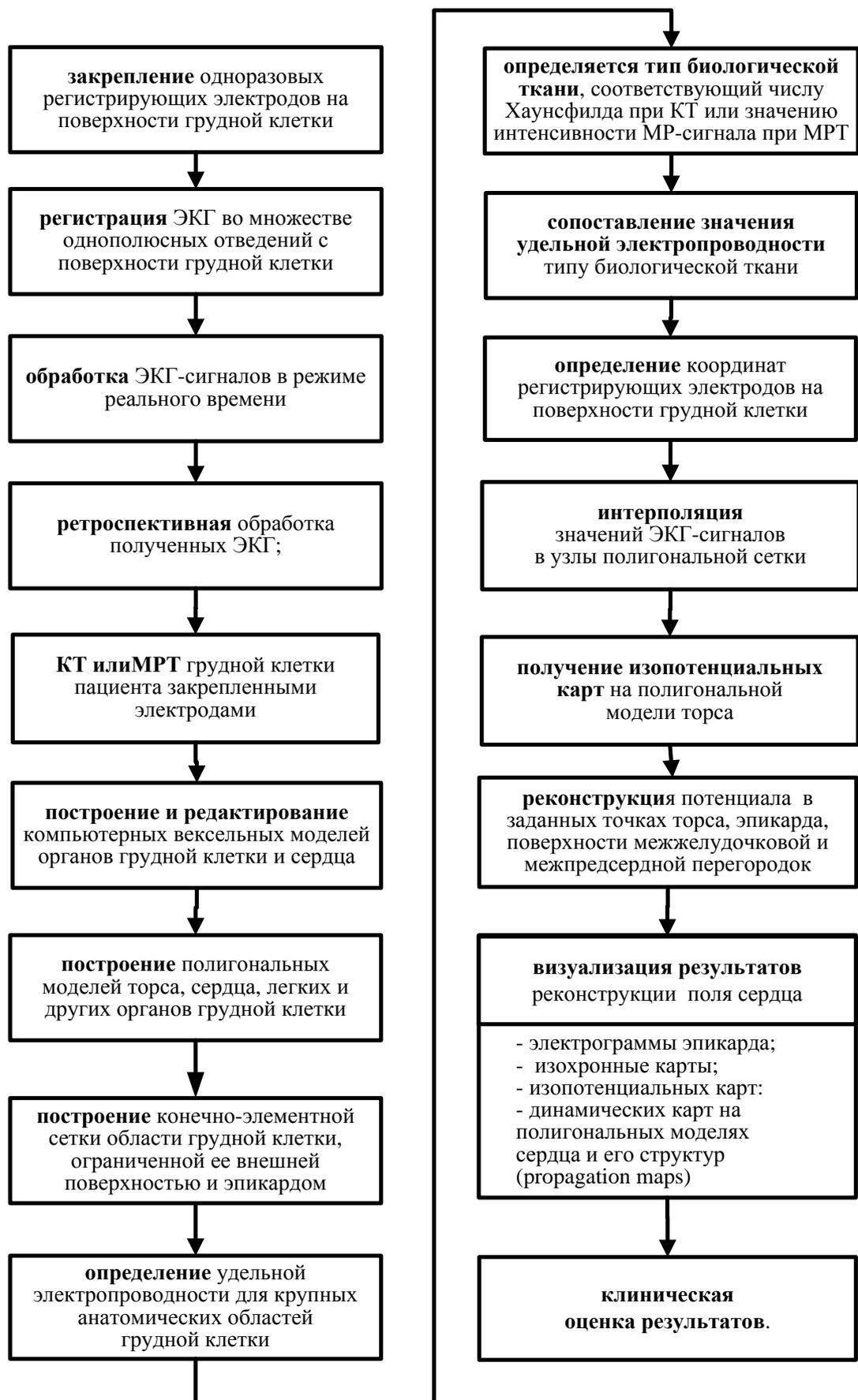


Рис. 3.7 Схема алгоритма неинвазивного ЭФИ сердца [34, 35, 86]

На этом этапе реконструкции кардиоэлектрического потенциала в заданных точках грудной клетки, эпикардальной поверхности сердца, поверхности межжелудочковой и межпредсердной перегородок с использованием условий непрерывности потенциала и электрического тока на границах раздела сред с различной электропроводностью согласно уравнениям, записанные из условия непрерывности потенциала в форме равенства потенциал $u_0(x)$, $u_i(x)$ электрического поля в анатомических структурах грудной клетки в точке с координатой x , и электрического тока, записанного для нормальных производных на границе (поверхности) раздела сред:

$$\begin{aligned} u_0(x) &= u_i(x), \\ k_i \cdot \frac{\partial u_0(x)}{\partial n} &= k_0 \frac{\partial u_i(x)}{\partial n}. \end{aligned} \quad (3.20)$$

Реконструкцию потенциала электрического поля сердца проводят путем численного решения задачи Коши для уравнения Лапласа методом граничных элементов, при котором при формировании матриц итоговой системы матрично-векторных уравнений используются значения удельной электропроводности крупных анатомических структур грудной клетки.

Метод включает итерационное решение итоговой системы матрично-векторных уравнений, причем для решения тех уравнений системы, матрицы которых характеризуются большим числом обусловленности, используют регуляризирующие методы и общее число итераций алгоритма определяют по принципу невязки (принцип Морозова). Для решения матрично-векторных уравнений, матрицы которых характеризуются большим числом обусловленности, используется метод регуляризации Тихонова.

При реконструкции потенциала в опорных точках алгоритм неинвазивного электрофизиологического исследования сердца (рис.3.7) включает вычислительный алгоритма решения обратной задачи электрокардиографии на основе итерационного алгоритма регуляризации Тихонова, приведенного на рис.3.8.

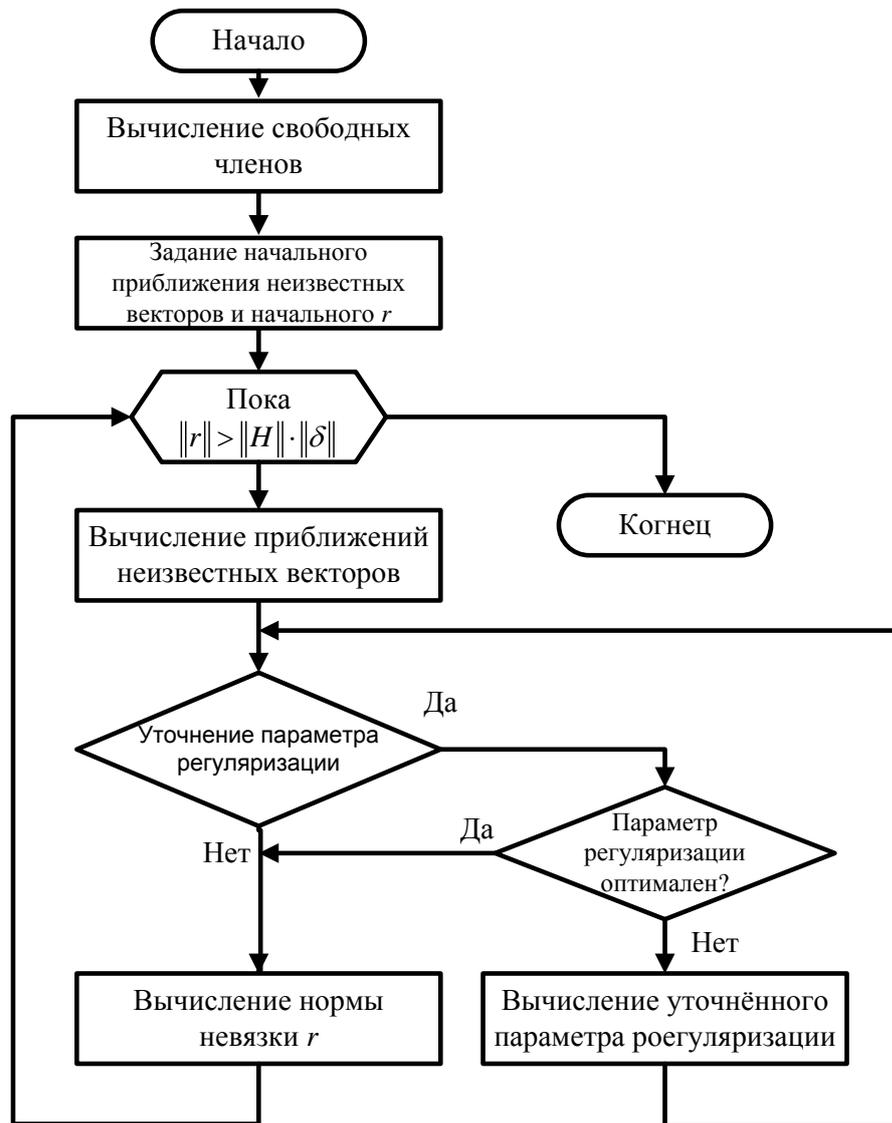


Рис.3.8 блок-схема вычислительного алгоритма решения обратной задачи электрокардиографии на основе итерационного алгоритма.

Обратная задача электрокардиографии при наличии неоднородной среды заключается в следующем: требуется найти функцию $u(x)$, в каждой из областей Ω_i , $i=0, 1, 2$ удовлетворяющую уравнению Лапласа (1),

$$\Delta u(x) = 0.$$

На границы Γ_0 области Ω считается известным условие Дирихле – потенциал кардиоэлектрического поля, измеренный в результате поверхностного картирования ЭКГ. На этой же части границы известно условие Неймана, согласно которому составляющая тока, перпендикулярная границе раздела сред, равна нулю. На границах раздела сред с различной электропроводностью Γ_i , $i=1, 2, 3$ справедливы условия непрерывности потенциала и электрического тока. Для

решения обратной задачи электрокардиографии используется метод граничных элементов [13].

Согласно этому методу внешняя поверхность грудной клетки, сердца и поверхности легких приближенно заменяются гранично-элементной сеткой - полигональной поверхностью, состоящей из 10^4 плоских треугольников. Каждая из поверхностей Γ_i разбивается на N_i граничных элементов ω_j . Потенциал $u(s)$ и нормальная производная потенциала $q(s)$ на поверхностях Γ_i представляется в виде разложения по системе линейно независимых финитных базисных функций $\phi_j(s)$

В результате формируются четыре вектора u_0, u_1, u_2, u_3 четыре вектора q_0, q_1, q_2, q_3 , соответствующие значениям потенциала и его нормальной производной на поверхностях $\Gamma_0, \Gamma_1, \Gamma_2, \Gamma_3$. Из них два вектора u_0 и q_0 известны из граничных условий электрического поля (измерены в результате поверхностного картирования ЭКГ).

Прямой метод граничных элементов непосредственно использует третью (основную) формулу Грина, связывающую значения потенциала и нормальной производной на граничных поверхностях Γ_i и значения потенциала внутри расчетной области Ω в виде интегрального соотношения:

$$2\pi \cdot u(x) = \int_{S_i} \frac{\partial u(y)}{\partial n_i} \cdot \frac{1}{|x-y|} \cdot ds - \int_{S_i} u(y) \cdot \frac{\partial}{\partial n_i} \left(\frac{1}{|x-y|} \right) \cdot ds \quad (3.21)$$

Здесь x – векторы координат фиксированной точки; y – вектор координат точки «скользящей» по поверхности; n_i – нормаль к поверхности в точке y_i ; $|x-y|$ – расстояние между фиксированной и скользящей точкой.

Применение третьей формулы Грина для точек, лежащих на различных поверхностях Γ_i , получают систему интегральных уравнений Фредгольма (I и II родов). В результате гранично-элементных дискретных преобразований, основанных на применении выражения (3.12), система интегральных уравнений записывается в виде системы четырех матрично-векторных уравнений с четырьмя неизвестными векторами $[u_1], [u_2], [u_3], [q]$:

$$-[\mathbf{G}_{i3}] \cdot [\mathbf{q}_3] + [\mathbf{R}_{i1}] \cdot [\mathbf{u}_3] + [\mathbf{R}_{i2}] \cdot [\mathbf{u}_2] + [\mathbf{H}_{i0}] \cdot [\mathbf{u}_1] = [\mathbf{c}_i] \quad (3.22)$$

Здесь i – номер замкнутой поверхности, ограничивающей области однородной среды $i=0, 1, 2, 3$; $[\mathbf{G}_{i3}]$ и $[\mathbf{H}_{i0}]$ – матрицы, полученные в результате дискретизации первого и второго интегралов уравнения (3.12) соответственно; $[\mathbf{R}_{i1}]$ и $[\mathbf{R}_{i2}]$ – матрица, имеющие структуру.

Для решения матричного уравнения (3.13) используются итерационные алгоритмы с использованием метода регуляризации Тихонова. Блок-схема вычислительного алгоритма решения обратной задачи электрокардиографии на основе итерационного алгоритма на рис.3.8 [35]. Результаты решения ОЗ ЭКГ, полученные с помощью алгоритма, даны на рис.3.9. Для работы алгоритма использовались параметры: $\alpha_0=10^{-7}$, $\beta=102$, $\rho=3.0$.

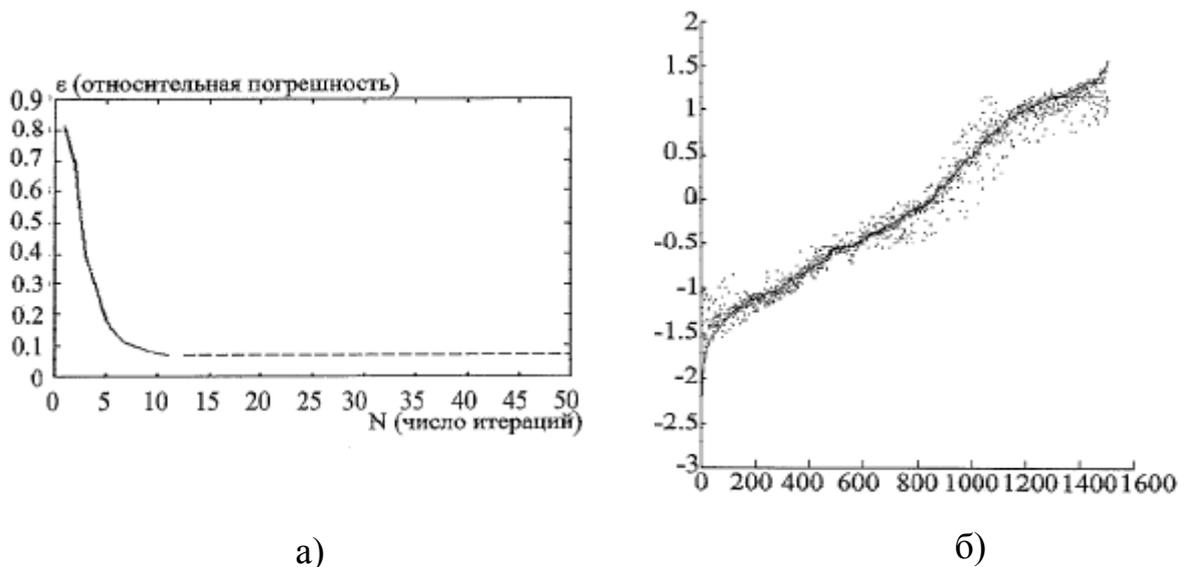


Рис.3.9 Результаты решения ОЗ ЭКГ, полученные с помощью алгоритма решения ОЗ ЭКГ на основе итерационного алгоритма:

- а) график сходимости итерационной процедуры алгоритма с уточнением параметра на каждом шаге итерации параметра регуляризации α ;
- б) графики эталонного и реконструированного алгоритмом потенциала для кусочно-однородной модели грудной клетки.

В расчетах использовалась модель торса, сердца и легких реального пациента. Общее число треугольных элементов в сетке для торса, сердца и легких составило 3200. Для моделирования эталонного электрического поля сердца

использовался квадрупольный источник, помещенный в геометрический центр сердца. Удельная электропроводности легких принималась равной 0.04300 См/м (легкие на вдохе), усредненная электропроводность тканей грудной клетки без легких - 0.22 См/м [35]. Из графика на рис.3.9, а следует, что относительная погрешность остается неизменной после 10 шага процесса итерационной процедуры следует и равна 7 %. На графике эталонного и реконструированного алгоритмом потенциала для кусочно-однородной модели грудной клетки начало координат соответствует положению точечного измерительного электрода на торсе, координата на поверхности эпикарда удалена на расстояние 1600 единиц длины.

Формальная постановка прямой задачи электрокардиографии в виде решения задачи Коши для уравнений Лапласа так же соответствует данной на рис.3.3 схеме технологического конвейера обработки для неинвазивного отображения потенциала на поверхности эпикарда, согласно которого строится оператор прямой задачи A , отражающий заданное на поверхности эпикарда Γ_{ep} условие Дирихле (распределение потенциала) в след решения прямой задачи на поверхности торса, умноженный на коэффициент электропроводности $k(x)$

$$A \cdot [v_{\text{эп}}(y)] = k(x)[u(x)] \quad (3.23)$$

Здесь x, y векторы координат точек на поверхности торса и эпикарда.

Тогда решение обратной задачи сводится к решению операторного уравнения (3.23) относительно неизвестного распределения потенциала $[v_{\text{эп}}(y)]$ на поверхности эпикарда Γ_{ep} при заданных на поверхности торса условия Дирихле $[u(x)] = [U_0(x)]$ и условия Неймана $\frac{\partial u(x)}{\partial x} = 0$. Для построения решения вводится квадратичный функционал $J(v)$ для потенциала эпикарда v :

$$J(v) = \frac{1}{2} \| \mathbf{A} \cdot \mathbf{v} - k \cdot \mathbf{U} \|_{L_2(\Gamma_0)}^2 = \frac{1}{2} \int_{\Gamma_0} (\mathbf{A} \cdot v(x) - k \cdot U(x))^2 d \quad (3.24)$$

Задача решения уравнения (3.23) эквивалентна вариационная задача нахождения функции v , при которой функционал достигает минимума:

$$v = \arg \min J(v).$$

Итерационные алгоритмы решения обратной задачи электрокардиографии путем численной минимизации функционала (3.24) построены на основе методов градиентной оптимизации или итерационного решения уравнения Эйлера, которые предполагают на каждой итерации решение прямой и сопряженной задач методом граничных элементов. Общие схемы алгоритмов, применяемых при построении решений, дана на рис. 3.10. ... 3.13.

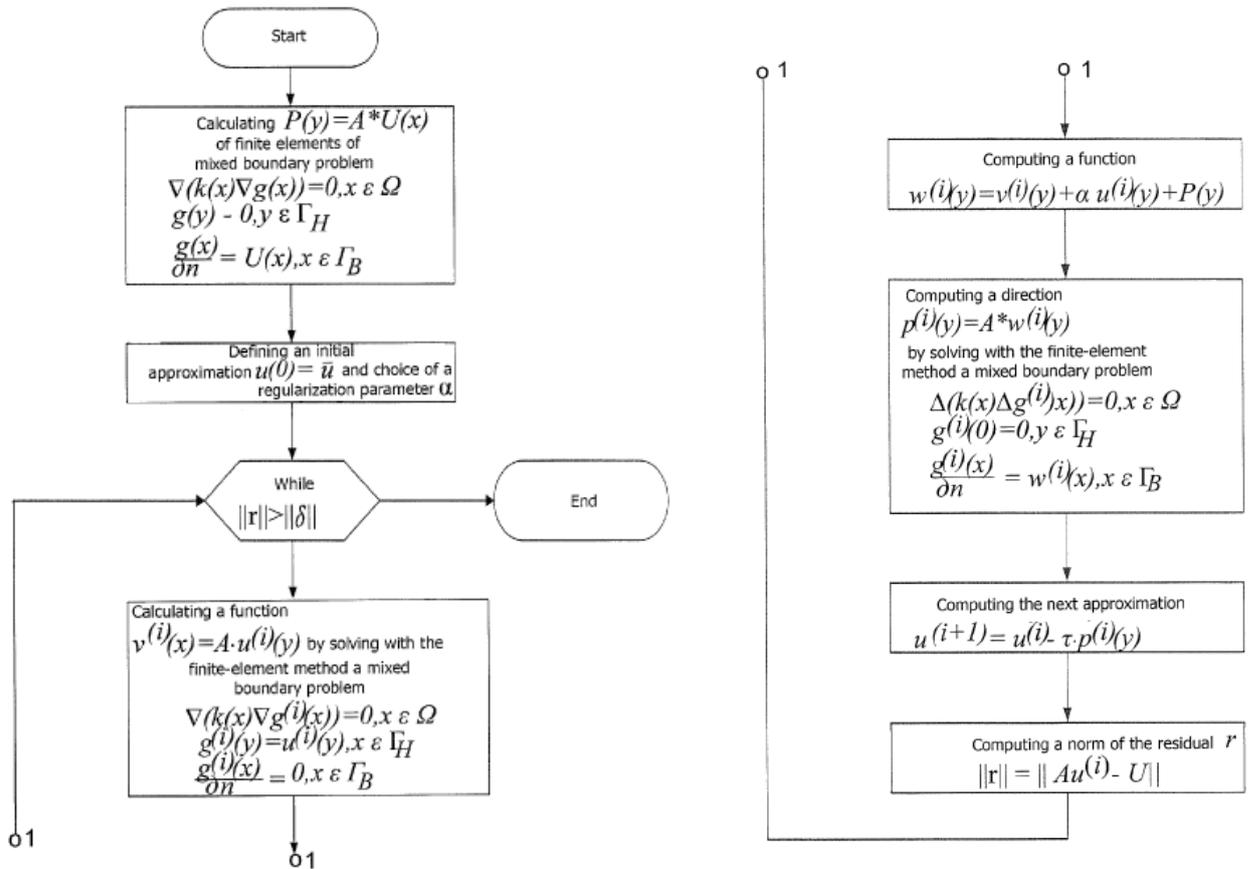


Рис. 3.10. Блок-схема алгоритма решения ОЗ ЭКГ на основе итерационного решения уравнения Эйлера

Задача минимизации функционала (3.24) является некорректно поставленной по Адамару в силу некорректности обратной задачи электрокардиографии. По этой причине алгоритмы решения ОЗ ЭКГ на основе численной минимизации функционала (3.12) проводится с использованием методов регуляризации Тихонова [86]

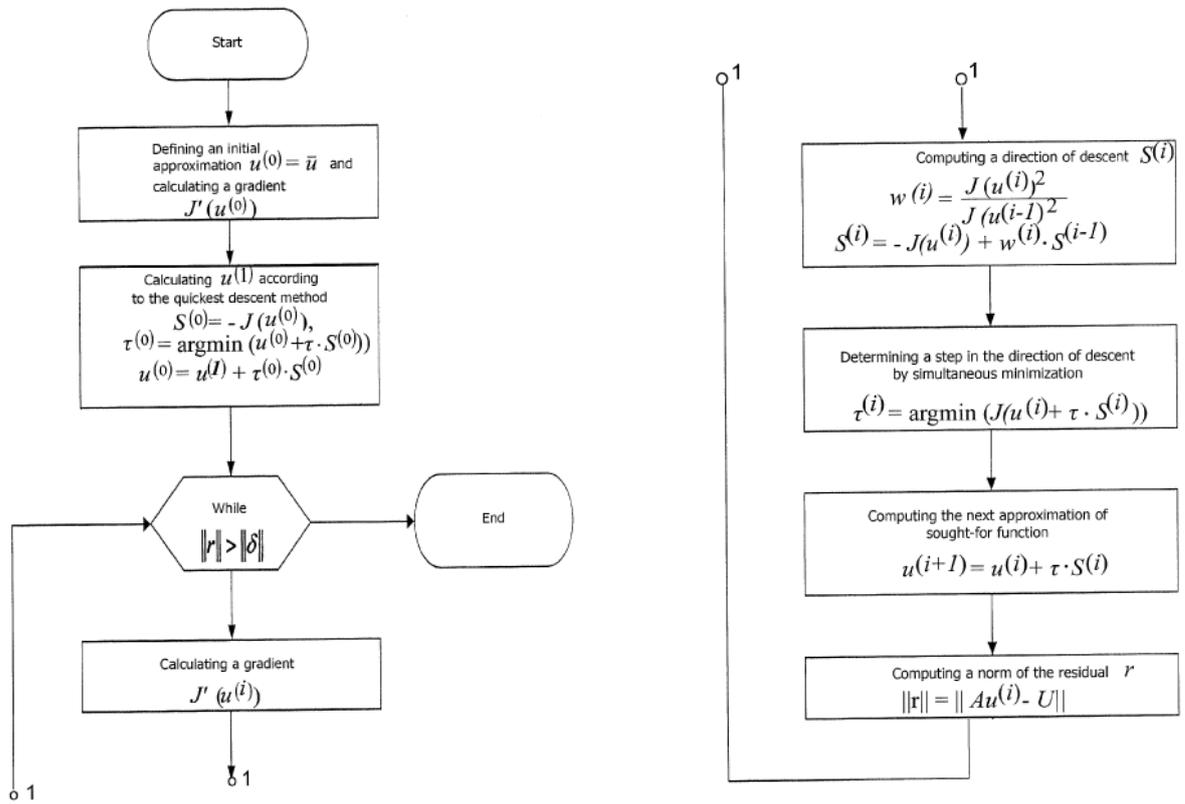


Рис. 3.11 Блок-схема алгоритма решения ОЗ ЭКГ на основе метода сопряженных градиентов.

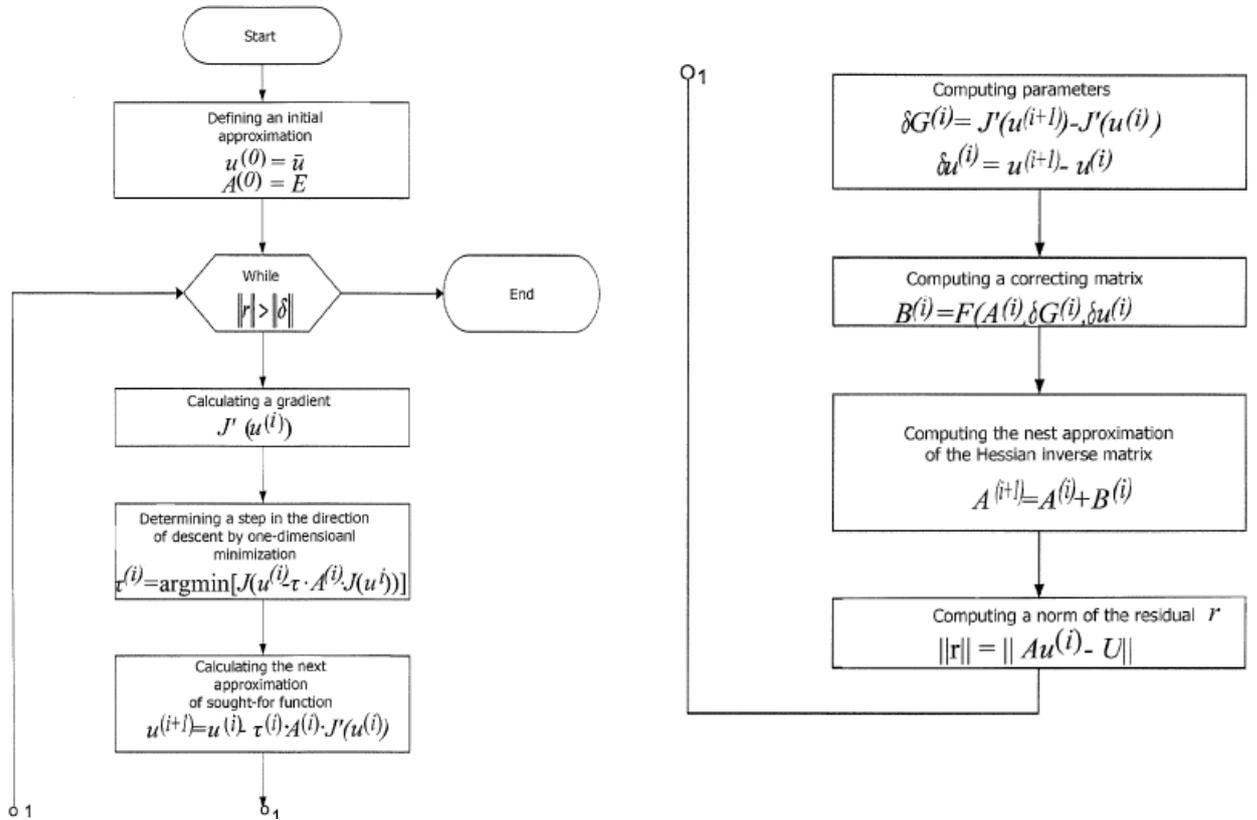


Рис. 3.12 Блок-схема алгоритма решения ОЗ ЭКГ на основе квазиньютоновских методов

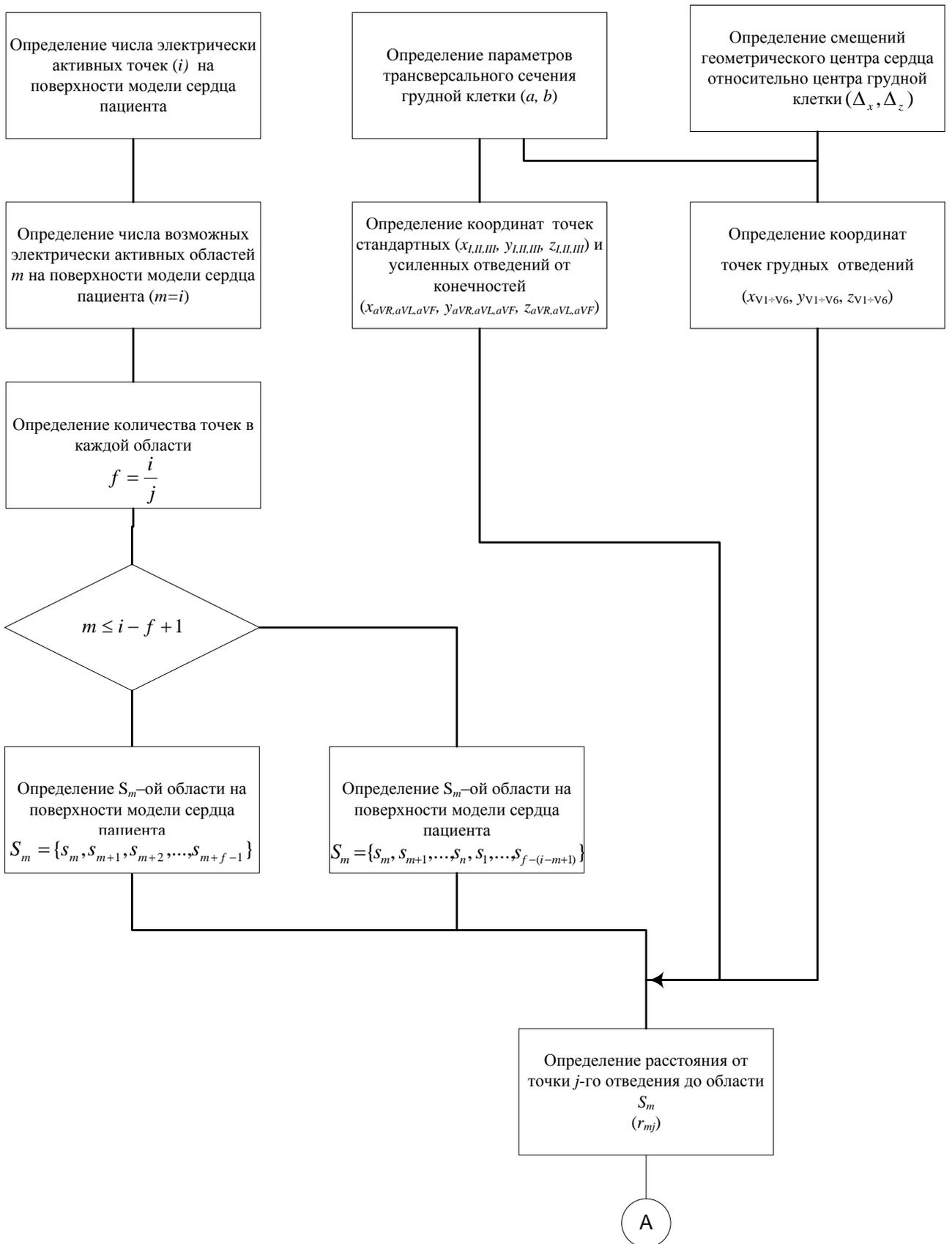
3.4 Решение обратной задачи электрокардиографии по стандартным отведениям

Ключевым моментом диагностики состояния сердца пациента является определение ЭАС [29]. Определение ЭАС по сигналам ЭКГ относится к обратной задаче электрокардиографии. Врач, делая заключение о состоянии сердца по ЭКГ, тем самым решает обратную задачу электрокардиографии. В настоящее время математическое решение обратной задачи электрокардиографии при стандартном электрокардиографическом обследовании ограничено определением электрической активности *только* 12 областей (см. таблицы 2 и 3), так как возможно составление и решение системы линейных алгебраических уравнений (СЛАУ) из 12 уравнений (по одному уравнению на отведение).

В основе предлагаемого способа решения обратной задачи электрокардиографии лежат следующие утверждения:

1. Состояние сердца определяет его электрическую активность.
2. Опорные точки модели сердца пациента задают максимальное разрешение для исследования электрических процессов, происходящих в сердце.
3. ЭАС пациента определяется электрической активностью опорных точек модели сердца.

Для определения электрической активностью опорных точек модели сердца предлагается алгоритм, схема которого приведена на рисунке 3.13 [36].



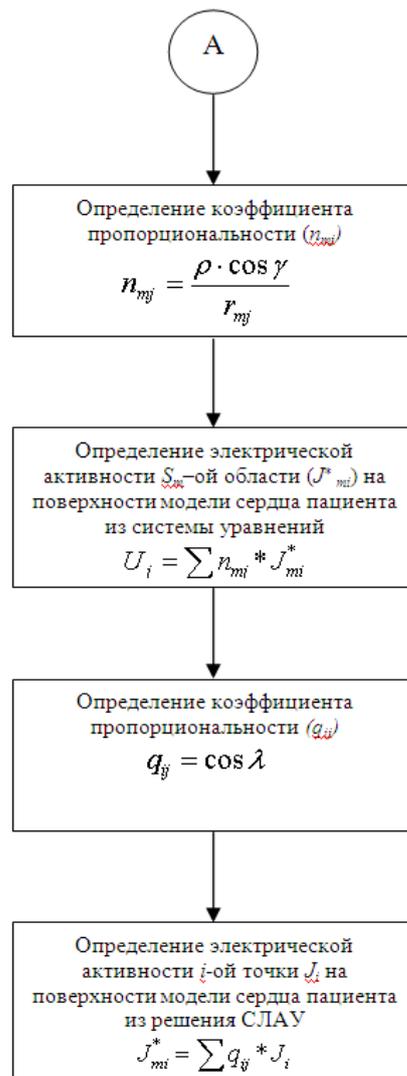


Рис. 3.13. Алгоритм определения ЭАС

Так как число опорных точек модели сердца пациента во много раз больше числа стандартных отведений, то непосредственное, «лобовое» построение и решение СЛАУ не позволит определить электрическую активность *всех* опорных точек модели сердца пациента. В разработанном способе диагностики состояния ССС [29] определение ЭАС осуществляется путем построения СЛАУ, число неизвестных которой равно количеству опорных точек модели сердца пациента. Отличительной особенностью предлагаемого алгоритма является определение электрической активности *каждой* из опорных точек модели сердца пациента. Чем больше опорных точек в модели сердца пациента, тем меньше площадь области модели сердца пациента, электрическая активность которой определяется.

Анализ рисунка 3.13 показывает, что алгоритм определения ЭАС состоит из функциональных блоков:

- определения координат точек регистрации 12 стандартных отведений с учетом «геометрии» сердца и торса пациента;
- определения электрически активных областей и электрической активности сердца.

Рассмотрим особенности определения «геометрии» сердца и торса пациента, и определения электрически активных областей и электрической активности сердца.

3.4.1 Определение координат точек регистрации 12 стандартных отведений с учетом «геометрии» сердца и торса пациента

Для определения электрической активности необходимо вычислить расстояния от точек на поверхности сердца пациента до точек регистрации 12 стандартных отведений на торсе. Координаты точек поверхности модели сердца получаются по результатам анализа флюорографических снимков. По флюорографическим и антропологическим данным пациента осуществляется определение параметров трансверсального сечения грудной клетки (трансверсальный и сагиттальный диаметры).

В качестве упрощенной модели грудной клетки (см. рисунок 3.14) используется осредненная структура в виде эллиптического цилиндра, имеющая три параметра – a , b и h , которые соответствуют основным антропометрическим параметрам груди – трансверсальному диаметру, сагиттальному диаметру и высоте. Согласно общепринятому правилу [190], трансверсальный и сагиттальный диаметры измеряются на уровне между 4-м и 5-м межреберьями у края грудины; высота или длина туловища измеряется как расстояние между уровнями гребня лопатки и верхней части подвздошной оси. Внутри модели грудной клетки задается геометрический центр сердца с координатами x_c , y_c , z_c в системе координат xuz с началом в центре модели грудной клетки.

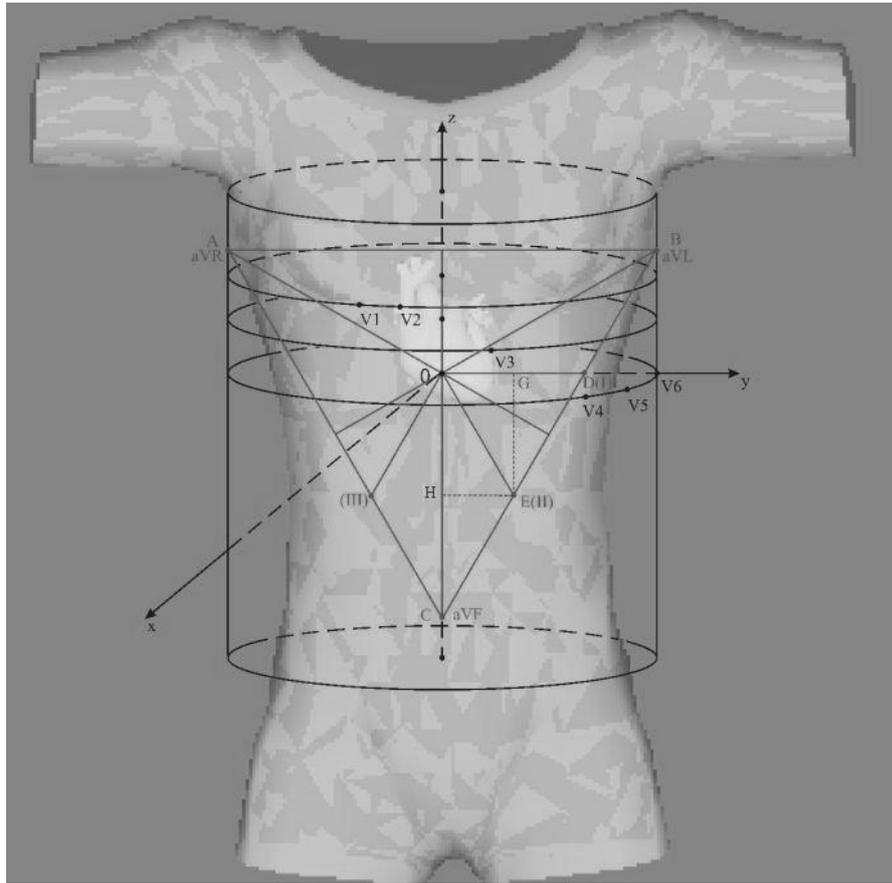


Рис. 3.14. Модель торса

Окружность грудной клетки равняется полной дуге эллипса. Полная дуга эллипса с осями a и b выражается через полный эллиптический интеграл второго рода по формуле

$$E = 2a \int_0^{\pi/2} \sqrt{1 - \varepsilon^2 \sin^2 \omega} d\omega, \quad (3.25)$$

где $\varepsilon = \sqrt{1 - (b/a)^2}$ [201].

Следовательно, для определения параметров трансверсального сечения грудной клетки (трансверсальный и сагиттальный диаметры или большая и малая ось эллипса соответственно) необходимо, чтобы с заданной точностью выполнялись равенства:

$$\ell = 2 \cdot a \cdot \int_0^{\pi/2} \sqrt{1 - \left(1 - (b/a)^2\right) \cdot \sin^2 \omega} \cdot d\omega, \quad (3.26)$$

$$\frac{a}{b} = k, \quad \frac{P_a}{P_b} = k.$$

Затем осуществляется определение смещений Δ_x и Δ_z геометрического центра сердца относительно центра грудной клетки. Для этого на основе анализа флюорографических снимков определяется:

- количество пикселей на флюорографическом снимке от центра грудной клетки до центра сердца по оси абсцисс P_{Δ_x} ;
- количество пикселей на флюорографическом снимке от центра грудной клетки до центра сердца по оси аппликат P_{Δ_z} ;
- количество пикселей на флюорографическом снимке, принадлежащих торсу пациента, по оси абсцисс P_a ;
- количество пикселей на флюорографическом снимке, принадлежащих торсу пациента, по оси аппликат P_b ;
- параметры трансверсального сечения грудной клетки пациента (трансверсальный a и сагиттальный b диаметры).

Смещения Δ_x и Δ_z геометрического центра сердца относительно центра трансверсального сечения грудной клетки вычисляются по формулам:

$$\frac{P_{\Delta_x} * a}{P_a} = \Delta_x; \quad \frac{P_{\Delta_z} * b}{P_b} = \Delta_z \quad (3.27)$$

где отношения a/P_a и b/P_b используются в качестве коэффициентов масштабирования.

На основе полученных данных осуществляется определение координат точек стандартных отведений (*I*, *II*, *III*), усиленных отведений от конечностей (*aVR*, *aVL*, *aVF*) и грудных отведений (*V1*, *V2*, *V3*, *V4*, *V5*, *V6*), представленных на рисунке 3.15.

3.4.2 Определение координат точек стандартных отведений (I, II, III), усиленных отведений от конечностей (aVR, aVL, aVF)

Координаты точек (x_j, y_j, z_j) стандартных отведений (I, II, III) и усиленных отведений от конечностей (aVR, aVL, aVF) на поверхности торса пациента определяются из треугольника Эйнтховена, центром которого является центр сердца (см. рисунок 3.14). Зная значение большой оси эллипса (трансверсального диаметра грудной клетки - a), которое будет равно длине стороны треугольника Эйнтховена, и учитывая, что треугольник равносторонний, находятся координаты шести точек отведений. На рисунке 3.15 представлен треугольник Эйнтховена с точками шести стандартных отведений (I, II, III, aVR, aVL, aVF).

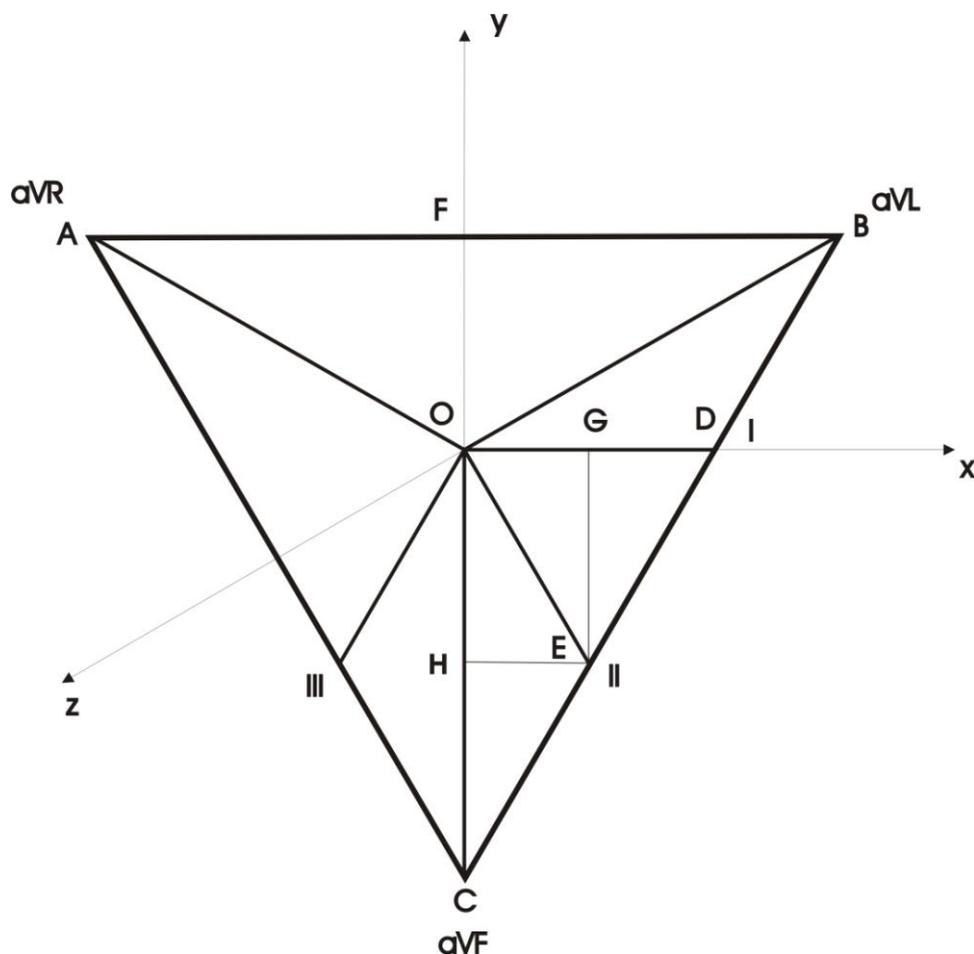


Рис. 3.15. Треугольник Эйнтховена с точками шести стандартных отведений

Точки отведений I и II делят сторону BC треугольника Эйнтховена на три равные части. Треугольники ΔCFB и ΔCOD являются подобными, так как $\angle C$ – общий, $\angle FBC = \angle ODC$ – как соответствующие углы при параллельных прямых

FB и OD . Коэффициент подобия треугольников ΔCFB и ΔCOD составляет $k_1 = \frac{2}{3}$, следовательно, $OD = k_1 * FB = \frac{a}{3}$. Значит координата x отведения I равна $x_I = \frac{a}{3}$. Координата y отведения I равна 0 , так как точка отведения принадлежит оси Ox .

Для определения координаты x для отведения II рассматриваются подобные треугольники ΔCFB и ΔCHE ($\angle C$ – общий, $\angle FBC = \angle HEC$ – как соответствующие углы при параллельных прямых FB и HE). Коэффициент подобия треугольников ΔCFB и ΔCHE составляет $k_2 = \frac{1}{3}$, следовательно, $HE = k_2 * FB = \frac{a}{6}$.

Значит координата x отведения II равна $x_{II} = \frac{a}{6}$. Координата y для отведения II определяется следующим образом: $y_{II} = -OH = -(OC - HC)$. Угол $\angle C$ в треугольнике ΔCHE равен 30° , отсюда $HC = \frac{HE}{\operatorname{tg} 30^\circ} = \frac{a/6}{\sqrt{3}/3} = \frac{a\sqrt{3}}{6}$. Отрезок OC определяется

из треугольника ΔCOD : $OC = \frac{OD}{\operatorname{tg} 30^\circ} = \frac{a/3}{\sqrt{3}/3} = \frac{a\sqrt{3}}{3}$. Значит

$$y_{II} = -\left(\frac{a\sqrt{3}}{3} - \frac{a\sqrt{3}}{6}\right) = -\frac{a\sqrt{3}}{6}. \quad (3.27)$$

Для отведения III координата x определяется так же, как для отведения II , и равна $x_{III} = -\frac{a}{6}$. Координата y для отведения III равна $y_{III} = -\frac{a\sqrt{3}}{6}$, так как точка отведения III находится на одной горизонтальной прямой с точкой отведения II .

Координата z для отведений I, II, III равна 0 , так как треугольник Эйнтховена располагается во фронтальной плоскости.

Точки усиленных отведений aVR и aVL находятся на одной горизонтальной прямой AB (следовательно $y_{aVL} = y_{aVR}$) и равноудалены от оси Oy на расстояние $\frac{a}{2}$, следовательно, координаты x этих отведений равны $x_{aVR} = -a/2$, $x_{aVL} = a/2$. Координата y усиленных отведений aVR и aVL определяется следующим образом: $y_{aVL} = y_{aVR} = CF - OC$. Отрезок CF определяется из прямоуголь-

ного треугольника ΔCFB : $CF = \frac{FB}{\operatorname{tg} \angle BCF} = \frac{a/2}{\operatorname{tg} 30^\circ} = \frac{a\sqrt{3}}{2}$. Отрезок $OC = \frac{a\sqrt{3}}{3}$ был вычислен выше. Итак, $y_{aVR} = y_{aVL} = \frac{a\sqrt{3}}{2} - \frac{a\sqrt{3}}{3} = \frac{a\sqrt{3}}{6}$.

Координата x для усиленного отведения aVF равна 0, так как точка отведения принадлежит оси Oy . Координата y отведения aVF равна $y_{aVF} = -OC = -\frac{a\sqrt{3}}{3}$, так как точка отведения располагается на отрицательном луче оси Oy .

Координата z для усиленных отведений от конечностей aVR , aVL , aVF равна 0, так как треугольник Эйнтховена располагается во фронтальной плоскости.

Таким образом определены координаты точек регистрации стандартных отведений (I , II , III) и усиленных отведений от конечностей (aVR , aVL , aVF).

3.4.3 Определение координат точек грудных отведений

Для вычисления координат точек грудных отведений ($V1$, $V2$, $V3$, $V4$, $V5$, $V6$) необходимо определение параметров трансверсального сечения грудной клетки. На рисунке 3.16 представлено трансверсальное сечение грудной клетки пациента (Эллипс 1), центром которого является центр грудной клетки, и смещенный эллипс по осям Ox и Oz (на величины Δx и Δz соответственно) с центром в геометрическом центре сердца (Эллипс 2).

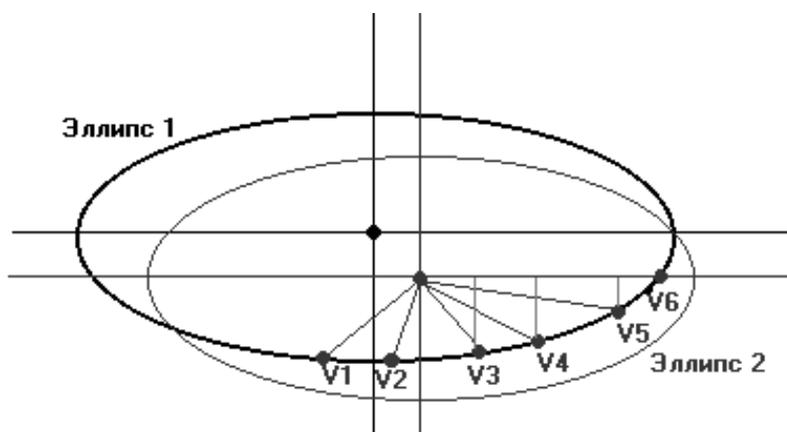


Рис.3.16. Трансверсальное сечение грудной клетки

Эллипс 1 и *Эллипс 2* имеют одинаковые параметры: значения осей a и b . Оси грудных отведений расположены в горизонтальной плоскости. Ось каждого грудного отведения представляет собой линию, соединяющую место расположения активного электрода на грудной стенке с электрическим центром сердца. Оси грудных отведений расположены в горизонтальной плоскости под следующими углами к оси Ox [147]: $\psi_{V1 \div V6}$: $V1+115^\circ$, $V2+94^\circ$, $V3+58^\circ$, $V4+47^\circ$, $V5+22^\circ$ и $V6 0^\circ$.

Каждая точка, принадлежащая *Эллипсу 1*, удовлетворяет уравнению эллипса $\frac{x^2}{(a/2)^2} + \frac{z^2}{(b/2)^2} = 1$. Принимая во внимание значения смещений (Δx и Δz) от центра грудной клетки до центра сердца, уравнение приобретает вид:

$$\frac{(x_{V1 \div V6} - \Delta_x)^2}{(a/2)^2} + \frac{(z_{V1 \div V6} - \Delta_z)^2}{(b/2)^2} = 1. \quad (3.29)$$

Уравнения осей отведений имеют вид $z_{V1 \div V6} = (x_{V1 \div V6} - \Delta_x) * \operatorname{tg} \psi_{V1 \div V6} + \Delta_z$. Таким образом, координаты x и z определяют из системы уравнений

$$\begin{cases} z_{V1 \div V6} = (x_{V1 \div V6} - \Delta_x) * \operatorname{tg} \psi_{V1 \div V6} + \Delta_z; \\ \frac{(x_{V1 \div V6} - \Delta_x)^2}{(a/2)^2} + \frac{(z_{V1 \div V6} - \Delta_z)^2}{(b/2)^2} = 1; \\ z_{V1 \div V6} \geq 0. \end{cases} \quad (3.30)$$

Для определения координаты y для грудных отведений $V1 - V6$ необходимо воспользоваться следующими данными, полученными из флюорографии: количество пикселей на флюорографическом снимке до 5 межреберья (p_5), количество пикселей на флюорографическом снимке до 4 межреберья (p_4).

Центр сердца и точки грудных отведений $V4-V6$ находятся в одной плоскости (трансверсальное сечение грудной клетки), а по отношению к торсу – это пятое межреберье. Поэтому, координата y для отведений $V4-V6$ равна 0 . Точки грудных отведений $V1-V2$ располагаются в четвертом межреберье, и поэтому координата y для этих отведений вычисляется по формуле

$y_{V1} = y_{V2} = (\rho_5 - \rho_4) * \frac{a}{\rho_a}$, а точка $V3$ располагается на половине расстояния между электродами $V2$ и $V4$, т.е. на половине расстояния между 5-м и 4-м межреберьем. Соответственно, координата y для отведения $V3$ определяется по формуле $y_{V3} = \frac{y_{V1}}{2}$. Таким образом определены координаты точек регистрации грудных отведений ($V1, V2, V3, V4, V5, V6$).

По координатам точек регистрации отведений и координатам точек на поверхности модели сердца пациента вычисляются расстояния от каждой точки сердца до точек отведений. Для определения расстояния от двух точек в пространстве (от выбранной i -ой точки на поверхности сердца пациента до точки j -го отведения) используется формула:

$$r_{ij} = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2} \quad (3.31)$$

В уравнение (2.25) вводится обозначение $J^* = \sigma E^*$ – плотность стороннего тока, порождаемого внешними электродвижущими силами биохимического происхождения. Она не равна 0 только в области мембран возбудимых клеток миокарда и фактически характеризует истинный или первичный генератор. Таким образом, ЭАС определяется сторонним (мембранным в представлении Нобла [82]) током J^* , который, в свою очередь, формирует трансмембранный потенциал действия (ТМПД). *Очевидно*, что E и J^* – основные векторные поля, исследуемые в электрокардиографии.

В основе разработанного способа определения ЭАС лежит следующее выражение для определения потенциала $\varphi_j(t)$ в j -ой точке стандартного отведения в зависимости от электрической активности J_i^* i -ой области:

$$\varphi_j(t) = n_i \sum_{i=1}^m \frac{J_i^*(t - \tau_i)}{4\pi\sigma R_{ji}}, \quad (3.32)$$

где n_i – коэффициент пропорциональности, численно равный косинусу угла между нормалью к электрически активной области S_i поверхности модели

сердца пациента и вектором напряженности этой области $\overline{E}_i = \frac{\overline{J}_i^*(t - \tau_i)}{4\pi\sigma R_{ji}}$, создаваемым источником тока \overline{J}_i^* , т.е. $n_i = \cos(S_i \wedge \overline{E}_i)$; R_{ji} – расстояние от электрически активной области S_i поверхности модели сердца пациента до точки регистрации j -го стандартного отведения; σ – удельная электропроводимость сердечной мышцы; τ_i – временная задержка в возбуждении электрически активной области S_i поверхности модели сердца пациента относительно начала кардиоцикла.

Электродинамическое представление о генезисе ЭКГ [17, 61] иллюстрируется рисунком 2. Сдвинутые по фазе кривые электрической активности всех элементов поверхности сердца (S_i) суммируются, образуя кардиосигнал в соответствующем отведении. Чем больше площадь элемента ΔS_i и чем меньше расстояние R_{ji} от него до точки отведения и угол между R_{ji} и нормалью N к ΔS_i (что эквивалентно условию: «чем больше телесный угол W »), тем больше потенциал $\Delta\Phi_i$, создаваемый этим элементом в точке отведения. Знак $\Delta\Phi_i$, плюс или минус, зависит от того, какая сторона элемента двойного слоя видна из точки наблюдения (точки отведения). Для равномерно заряженного двойного слоя S произвольной формы величина потенциала определяется телесным углом, под которым из точки отведения виден край слоя, т.е. контур, на который этот двойной слой натянут.

Таким образом, на основании электродинамического представления об электрической активности сердца получено выражение (2.32) для определения потенциала $\varphi_j(t)$ в j -ой точке стандартного отведения в зависимости от электрической активности \overline{J}_i^* i -ой области.

3.4.4 Определение электрически активных областей и электрической активности сердца

Учитывая то, что количество стандартных отведений равно j ($j = 1, 2, \dots, 12$), а количество электрически активных точек сердца из модели сердца равно i ($i > j$), то выражение (2.32) представляет собой запись системы диофантовых уравнений (системы алгебраических уравнений, у которых число неизвестных превосходит число уравнений). Известно, что не существует единого алгоритма, позволяющего за конечное число шагов решать в целых числах произвольные диофантовы уравнения. Системы диофантовых уравнений имеют, как правило, бесконечное число решений [266].

Чтобы определить электрическую активность опорной точки сердца необходимо представить выражение (2.40) в виде СЛАУ, в которой число уравнений равно числу опорных точек модели сердца пациента. Для этого поверхность модели сердца пациента разбивается на смежные непересекающиеся области, в каждой из которых находятся точки сердца, электрическую активность которых необходимо определить. Число этих областей равно числу отведений j . Каждая область содержит i/j электрически активных точек сердца. В разработанной КДС «Кардиовид» поверхность модели сердца пациента разбивается на 12 областей по 68 точек. Сначала точки сердца упорядочиваются по координате Y , а затем осуществляются последовательные смещения этих областей таким образом, что первая область начинается со 2 точки, а заканчивается 69 точкой, вторая область начинается с 70 точки, а заканчивается 137 точкой и т.д. В результате поверхность модели сердца пациента разбивается на смежные непересекающиеся области 68 раз. При этом каждый раз будут получаться *разные* области по 68 точек, причем наборы точек в областях не повторяются.

Рисунки 3.17 и 3.18 иллюстрируют сказанное. На рисунке 3.17 приведен пример разбиение поверхности модели сердца пациента на непересекающиеся области.

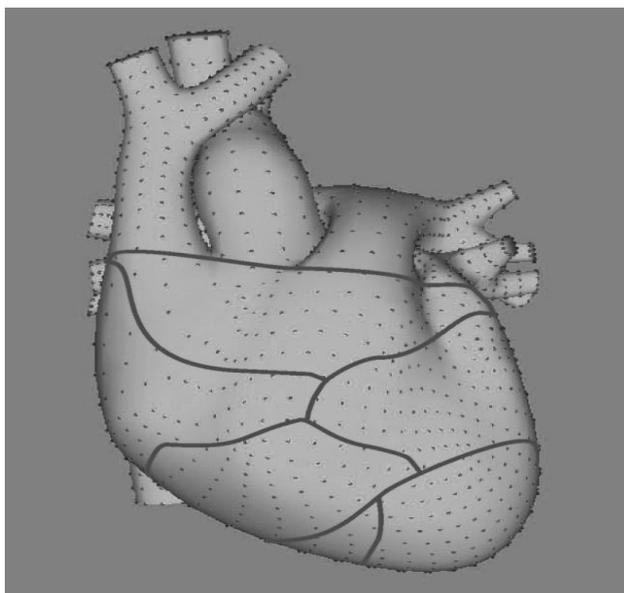


Рис. 3.17. Разбиение поверхности модели сердца пациента на непересекающиеся области

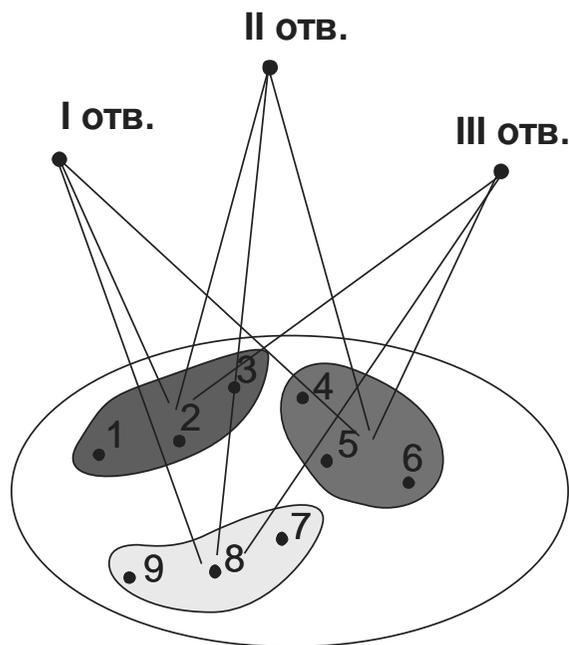
На рисунке 3.18 приведен пример последовательного смещения смежных непересекающихся областей при $i=9, j=3$, в результате которого образуются новые смежные непересекающиеся области.

Из анализа рисунков 3.17 и 3.18 следует, что каждая из областей содержит другую совокупность точек. Возможные электрически активные области S_m на поверхности модели сердца пациента выбираются согласно системе:

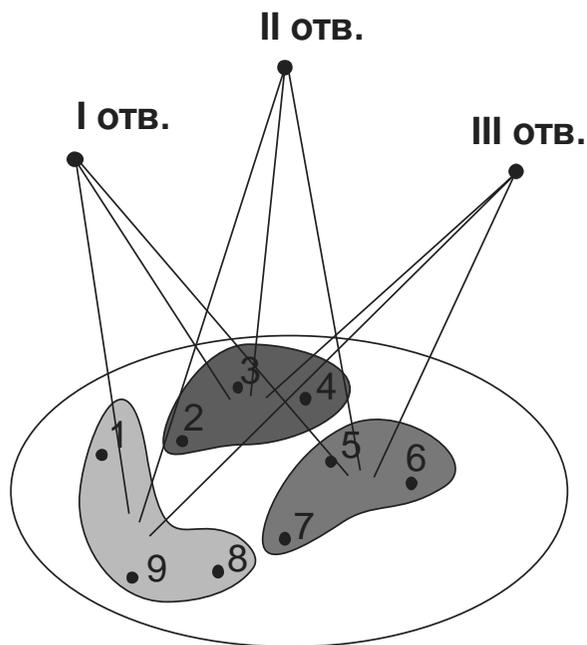
$$\begin{cases} S_m = \{p_m, p_{m+1}, p_{m+2}, \dots, p_{m+f-1}\}, m \leq i - f + 1; \\ S_m = \{p_m, p_{m+1}, \dots, p_n, p_1, \dots, p_{f-(i-m+1)}\}, m > i - f + 1, \end{cases} \quad (3.33)$$

где p_m – обозначение точки, принадлежащей области S_m ; m – количество электрически активных областей; f – число точек в каждой области; i – число электрически активных точек.

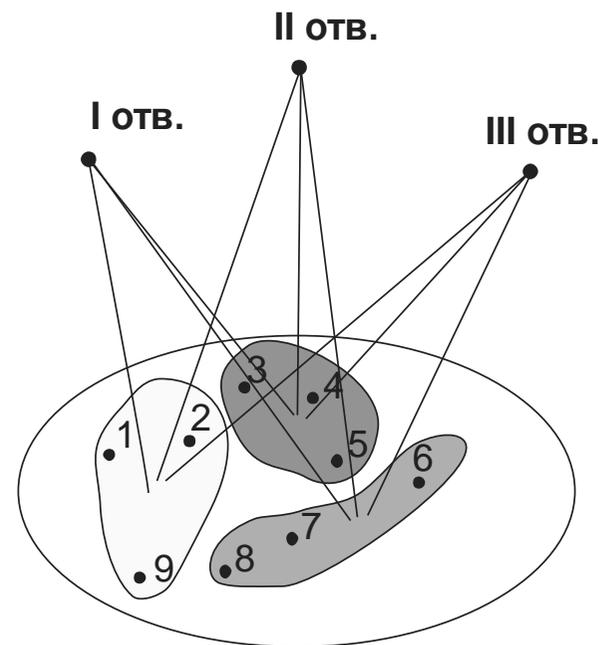
Количество возможных различных областей m равно количеству электрически активных точек сердца i . Для полученных областей составляются i/j СЛАУ вида (2.32) размерностью $i \times j$. В результате решения СЛАУ определяется электрическая активность опорных точек модели сердца пациента. На рисунке 45 схематично представлена процедура составления $i \times j$ СЛАУ вида (2.40) размерностью $i \times j$.



$$\begin{cases} v_{1(I)} = n_{11}Us_1 + n_{12}Us_2 + n_{13}Us_3 \\ v_{2(II)} = n_{21}Us_1 + n_{22}Us_2 + n_{23}Us_3 \\ v_{3(III)} = n_{31}Us_1 + n_{32}Us_2 + n_{33}Us_3 \end{cases}$$



$$\begin{cases} v_{1(I)} = n_{11}Us'_1 + n_{12}Us'_2 + n_{13}Us'_3 \\ v_{2(III)} = n_{21}Us'_1 + n_{22}Us'_2 + n_{23}Us'_3 \\ v_{3(III)} = n_{31}Us'_1 + n_{32}Us'_2 + n_{33}Us'_3 \end{cases}$$



$$\begin{cases} v_{1(I)} = n_{11}Us''_1 + n_{12}Us''_2 + n_{13}Us''_3 \\ v_{2(II)} = n_{21}Us''_1 + n_{22}Us''_2 + n_{23}Us''_3 \\ v_{3(III)} = n_{31}Us''_1 + n_{32}Us''_2 + n_{33}Us''_3 \end{cases}$$

Рис. 3.18. Составление системы линейных алгебраических уравнений для определения электрической активности опорных точек модели сердца пациента

Из изложенного следует, что каждая точка принадлежит i/j областям и ее электрическая активность определяется из СЛАУ вида $J_{mi}^* = \sum q_{ij} * J_i$, где J_i – электрическая активность i -ой точки на поверхности сердца пациента, q_{ij} – коэффициент пропорциональности, который вычисляется по формуле $q_{ij} = \cos \lambda$.

Благодаря «разбиению» поверхности модели сердца пациента на непесекающиеся области, количество которых равно количеству электрически активных точек сердца i , исчезает неразрешимость исходной системы диофантовых уравнений. В полученной СЛАУ число неизвестных (электрические активности опорных точек поверхности сердца) равно числу уравнений.

Решение полученной СЛАУ приведено на рисунке 3.19.

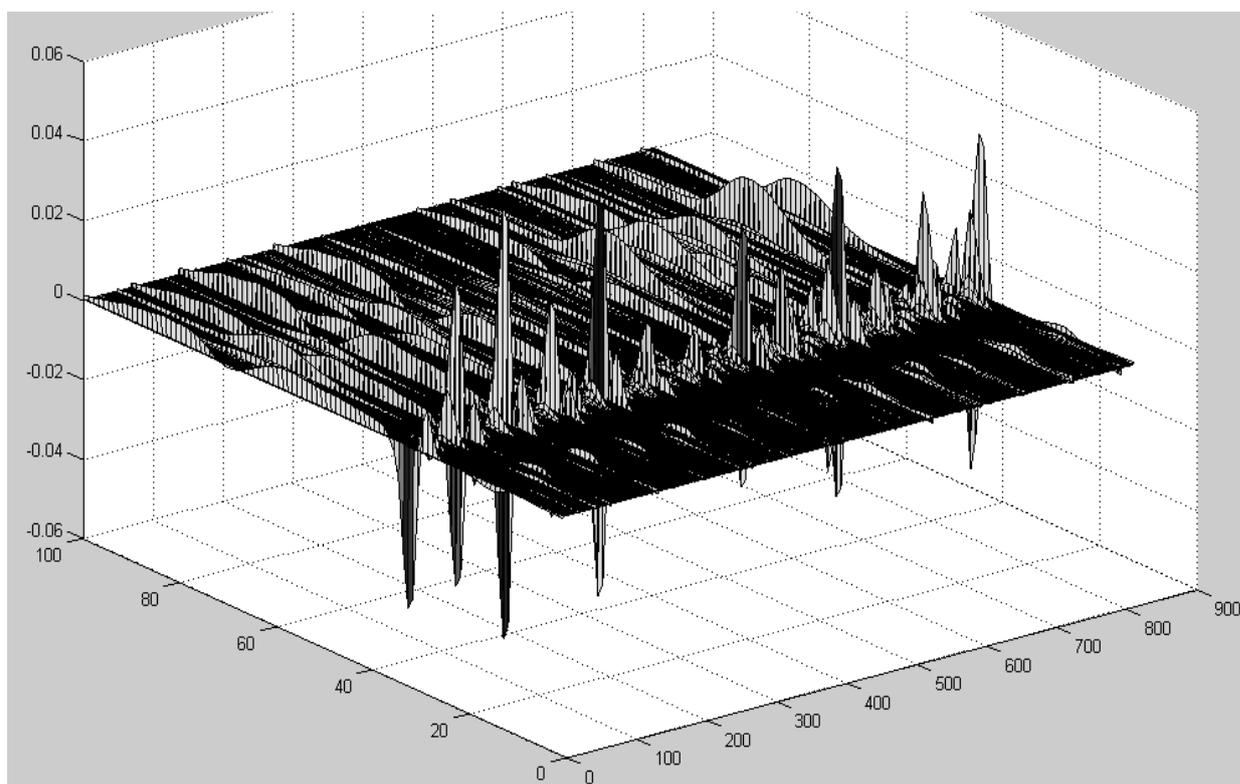


Рис. 3.19. Электрическая активность опорных точек модели сердца пациента в течение кардиоцикла

На рисунке.3.19 на оси X отмечены номера (от 1 до 100) дискретных отсчетов в течение кардиоцикла, на оси Y – номера (от 1 до 900) опорных точек на поверхности модели сердца пациента, на оси Z – значения электрической активности опорных точек. Анализ рисунка 46 показывает, что полу-

ченное в результате решения значение электрической активности i -й опорной точки модели сердца пациента представляет собой интегральную характеристику окружающих эту точку клеток миокарда. Предлагаемый способ определения электрической активности сердца по сравнению с традиционным анализом ЭКГ точнее определяет место локализации повреждения миокарда в случае нарушения электрической активности. Если учесть:

- во-первых, что число независимых стандартных электрокардиографических отведений равно 8 [147] и поэтому при стандартном электрокардиографическом обследовании строго математически можно определить электрическую активность только 8 областей поверхности сердца;

- во-вторых, что число опорных точек в модели сердца пациента равно 816,

то точность предлагаемого подхода при определении места локализации повреждения миокарда в случае нарушения электрической активности повышается в 100 раз. При этом нет теоретических ограничений для диагностики некроза до уровня клетки миокарда.

Известно [141], что летальность от необширного ОИМ (менее 30% рабочей поверхности ЛЖ) составляет 22,2%. Поэтому, по мнению автора, предлагаемый способ определения электрической активности более соответствует целям и задачам современной функциональной диагностики при профилактических электрокардиографических обследованиях в качестве меры обнаружения некроза миокарда.

Таким образом, по результатам анализа ЭКГ в стандартных отведениях определяется электрическая активность опорных точек на поверхности модели сердца пациента.

ГЛАВА 4 СТОХАСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СЕРДЦА

4.1 Модель объёмной плотности ионных токов эпикарда

Косвенное измерение потенциала непосредственно на эпикардиальной поверхности сердца по результатам электрокардиографического исследования путём решения обратной задачи ЭКГ позволяет анализировать состав ионных токов миокарда. На рис. 4.1 дан результат решения обратной задачи, где видны характерные для микро-ЭКГ три отдельных элемента: 1 – потенциал, наведённый транспортом ионов калия из клетки и ионов хлора в внутрь клетки, 2 – потенциал, наведённый не скомпенсированным транспортом ионов кальция Ca^{2+} внутрь клетки, 3 – потенциал, наведённый транспортом ионов калия K^+ через открытые каналы во время относительной рефрактерности миокарда.

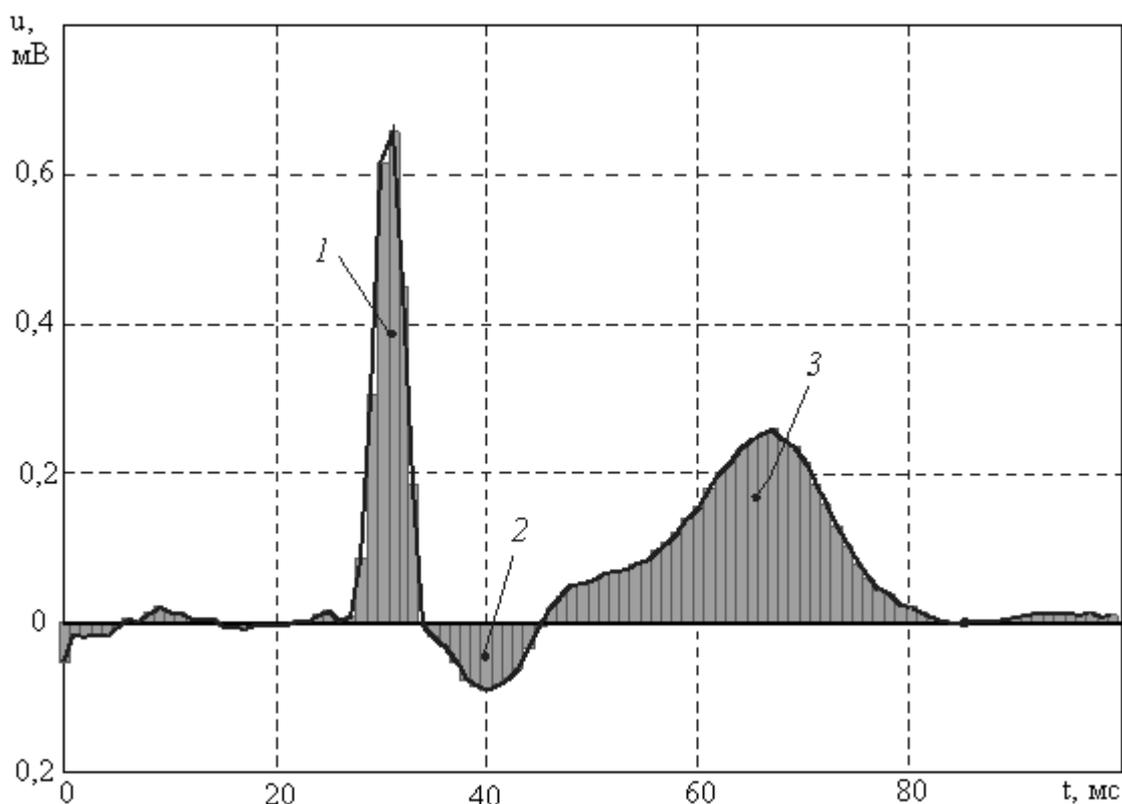


Рис. 4.1. Микро ЭКГ на поверхности эпикарда

Из выражения (1.16) следует, что при условии сохранения проводимости внешней среды потенциалы, найденные на эпикардиальной поверхности, пропорциональны плотности ионных токов униполярных источников через

эту поверхность. Кумулятивная функция для токов на поверхности миокарда позволяет оценить относительное количество заряда, проходящего через поверхность эпикарда в течение рефрактерного периода и восстановить форму потенциала действия на внутренней стороне мембраны клетки миокарда. Следует отметить, что форма кривой для общего ионного тока, проходящего сквозь поверхность эпикарда, соответствует форме кривой потенциала поверхности эпикарда приведённой к значению интеграла, найденному от потенциала по времени.

$$f_{\varphi}(t) = \frac{\varphi(t)}{B_{\varphi}} \quad (4.1)$$

где B_{φ} – значение интеграла от потенциала по времени для рефрактерного промежутка времени τ развития потенциала действия:

$$B_{\varphi} = \int_0^{\tau} \varphi(t) dt \quad (4.2)$$

По аналогии форма кривой для плотности ионных токов униполярных источников определяется в виде отношения

$$f_I(t) = \frac{I(t)}{B_I}, \quad (4.3)$$

где B_I – значение интеграла от плотности тока по времени для рефрактерного промежутка времени τ развития потенциала действия:

$$B_I = \int_0^{\tau} I(t) dt. \quad (4.4)$$

Вследствие того, что при условии неизменности проводимости внешней среды плотность ионных токов через поверхность миокарда пропорциональна потенциалу эпикардиальной поверхности опорной точки, то для приведённых функций формы кривой плотности ионных токов униполярных источников (4.3) и формы кривой потенциала эпикардиальной поверхности (4.1) справедливо равенство форм кривых тока и потенциала:

$$f_I(t) = f_{\varphi}(t). \quad (4.5)$$

Записанное равенство (4.5) позволяет получить зависимость плотности ионных токов от времени для опорной точки эпикардальной поверхности как произведение приведённой функции плотности токов на значение интеграла B_I

$$I(t) = B_I f_I(t). \quad (4.6)$$

В выражении (4.6) значение интеграла B_I от функции плотности ионных токов по времени соответствует максимальному количеству заряда, проходящему через эту поверхность за время развития τ потенциала действия

$$B_I = \Delta q_{\max}. \quad (4.7)$$

Так как суммарное количество заряда в системе клетки за один цикл развития потенциала действия должно остаться неизменным, то количество заряда ионов натрия Δq_{Na} , поступающего в клетки миокарда во время её деполяризации, равно количеству заряда ионов, выходящих из клеток миокарда во время её реполяризации:

$$\Delta q_{\max} = \Delta q_{Na}. \quad (4.8)$$

Электрический ток в объёме миокарда порождается униполярными источниками тока, в качестве которых выступают мембраны клеточных структур. Характерная особенность строения мышечных биологических тканей состоит в сохранении размеров отдельных единиц ткани мышц (саркомеров), необходимых для размещения актин-миозинового комплекса. Это означает, что плотность униполярных источников тока, приходящихся на единицу ткани миокарда, сохраняется для всех подобных биологических объектов независимо от их возраста. Количество заряда ионов натрия, необходимое для деполяризации мембраны отдельного саркомера при его возбуждении так же имеет «унифицированное» значение, на разброс которого незначительно влияет различие концентраций ионов цитоплазмы и протоплазмы. Подобие биологических структур делает возможным оценку количества заряда ионов натрия, необходимого для деполяризации единицы объёма ткани миокарда с погрешностью 20 %. Равенство (4.8) сопоставляет количество заряда, необходимого для работы униполярных источников тока реполяризации во время рефрактерной фазы, и количество заряда натрия, требуемого для деполяриза-

ции миокард в период фазы возбуждения. Тогда для оценки ионных токов во время рефрактерной фазы достаточно определить формы функций ионных токов, приведённых к значению интеграла B_I .

Для построения модели приведённой к значению B_I функции плотности ионных токов униполярных источников $f_I(t)$ воспользуемся аддитивным свойством электрического тока, согласно которому ток, протекающий на любом участке электрической цепи, определяется в виде суммы его отдельных составляющих. Тогда для функции $f_I(t)$ имеет место выражение:

$$f_I(t) = K_1 f_{K1}(t) + K_4 f_{Ca}(t) + K_2 f_{K2}(t) + K_3 f_{K3}(t) \quad (4.9)$$

где $f_{K1}(t)$ – приведённая к значению B_{K1} функция составляющей исходящего тока калия фазы быстрой реполяризации; $f_{Ca}(t)$ – приведённая к значению B_{Ca} функция составляющей входящего деполяризирующего тока кальция во время фазы абсолютной рефрактерности опорной точки миокарда; $f_{K2}(t)$ – приведённые к значениям B_{K2} и B_{K3} функции составляющих токов калия медленной реполяризации во время фазы относительной рефрактерности миокарда; K_1, K_2, K_3, K_4 – коэффициенты составляющих ионных токов калия и кальция, для которых согласно условия нормировки, записанного с учётом направления протекания тока справедливо выражение:

$$K_1 + K_2 + K_3 - K_4 = 1. K_1 + K_2 + K_3 - K_4 = 1 \quad K_1 + K_2 + K_3 - \quad (4.10)$$

Значений приведения B_{K1}, B_{K2}, B_{K3} и B_{Ca} для функций составляющих тока связаны с значением интеграла B_I с помощью соотношений:

$$\begin{aligned} B_{K1} &= K_1 \cdot B_I, \\ B_{K2} &= K_2 \cdot B_I, \\ B_{K3} &= K_3 \cdot B_I, \\ B_{K4} &= K_4 \cdot B_I. \end{aligned} \quad K_1 + K_2 + K_3 - \quad (4.11)$$

Кумулятивная функция $F_I(t)$ для выражения (4.9) представляет собой модель изменения во времени количества заряда, прошедшего через поверхность эпикарда опорной точки во время рефрактерной фазы, приведённой к его максимальному значению Δq_{\max} . Соотношение между кумулятивными функциями плотности ионного тока $F_I(t)$ и кумулятивными функциями его

составляющих $F_{K_1}(t), F_{Ca}(t), F_{K_2}(t), F_{K_3}(t)$ $F_{K_1}(t), F_{Ca}(t), F_{K_2}(t)$, имеет

вид:

$$F_I(t) = K_1 F_{K_1}(t) + K_4 F_{Ca}(t) + K_2 F_{K_2}(t) + K_3 F_{K_3}(t). \quad (4.12)$$

Количество заряда, прошедшего через поверхность эпикарда во время рефрактерной фаза определяет изменение количества заряда деполяризации внутри клеток миокарда. Взаимосвязь между количеством избыточного заряда на внутренней поверхности клетки миокарда и значением трансмембранного потенциала действия для модели мембраны как плоской структуры неизменной толщины имеет вид [5, 54]:

$$\varphi_{\text{ПД}}(t) = \frac{d}{\varepsilon_0 \varepsilon \cdot S} q(t) \quad (4.13)$$

На основе выражения (4.13) запишем зависимость потенциала действия от кумулятивной функции ионных токов:

$$\varphi_{\text{ТМПД}}(t) = \frac{d}{\varepsilon_0 \varepsilon \cdot S} B_I (1 - F_I(t)). \quad (4.14)$$

Таким образом, анализ потенциала на эпикардальной поверхности опорных точек сердца позволяет получить информацию об ионном обмене в клетках миокарда во время его возбуждённого состояния. Полученная информация об ионном обмене в миокарде имеет огромное значение при установлении медицинского диагноза.

Для снижения влияния параметра регуляризации использовать условно корректности решения, содержащее осцилляции, исключение которых достигается за счёт применения в качестве приближённого решения стохастической модели ионных токов через поверхность эпикарда. Для этой цели используются аддитивные стохастические модели ионных токов миокарда.

При оценке параметров стохастической модели, применяемой для снижения осцилляций, используются вероятностные свойства выборки значений, анализ которой проводится с помощью информационно измерительного кванта γ – минимального математического образования, отражающего вероятностные свойства выборки [27, 47, 50]:

$$\gamma = \Delta\varphi \cdot \Delta\tau \quad (4.15)$$

Здесь $\Delta\tau$ – время получения одного отсчёта; $\Delta\varphi$ – неопределённость потенциала эпикарда для осциллирующих решений обратной задачи при малых значениях параметра регуляризации.

Неопределённость потенциала эпикарда обусловлена конечным числом выборки значений. Очевидно, чем меньше количество значений, тем большая неопределённость связана с каждым из этих значений. Для оценки неопределённости потенциала используется группирование значений сортированного ряда, при котором определяется разность максимального и минимального значений и делится на количество интервалов группирования данных m , найденное как корень квадратный от количества отсчётов N в выборке. Вероятностные свойства значения выборки оцениваются как отношение количества квантов в одном отсчете к количеству квантов, содержащихся во всей выборке. Характерный результат осцилляции потенциалов $\varphi_{\text{эп}j}^*$ показан на рис.4.2.

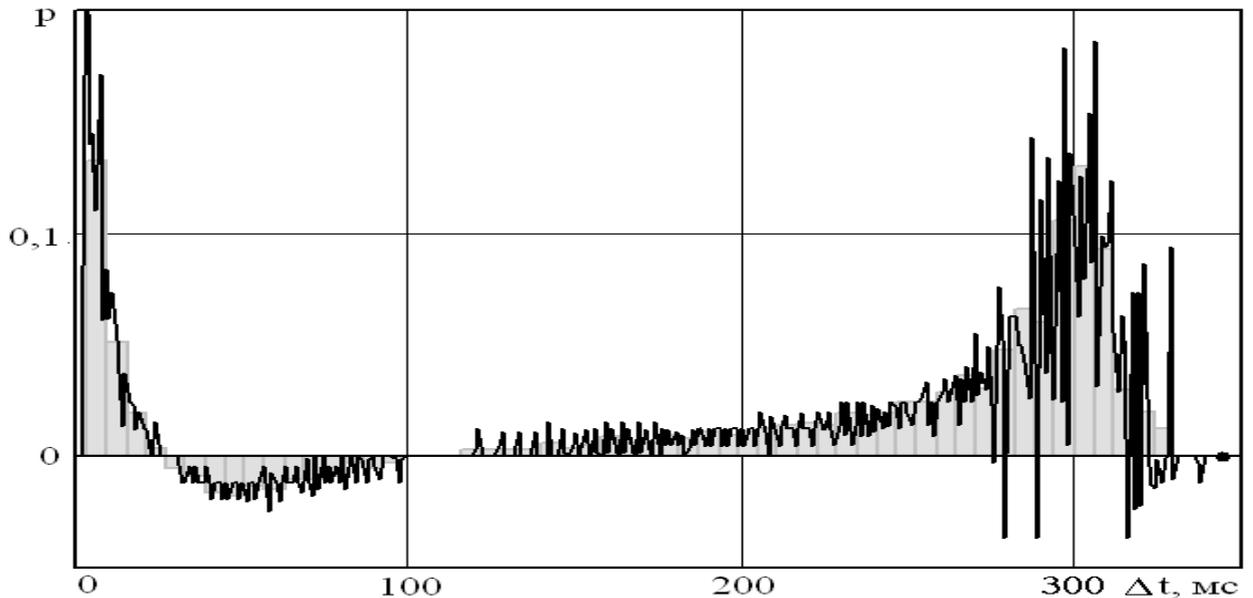


Рис. 4.2 Замена сингулярного решения с помощью гистограммы распределения ИИК.

Сглаживание осцилляций достигается за счёт группирования ИИК по интервалам времени Δt , и оценкам параметров статистикой модели:

$$\varphi(\vec{r}_{\text{от}}, t) = B_{\varphi} \sum_k q_k K_k f_k(t; c_k, \alpha_k, \beta_k). \quad (4.16)$$

Здесь B_ϕ – коэффициент приведения, равный сумме всех потенциалов $\Phi_{y_i}^*$; K_k – весовые коэффициенты плотностей распределения; $f_k(t; \tilde{n}_k, \alpha_k, \beta_k)$ – плотность вероятностного распределения; $\tilde{n}_k, \alpha_k, \beta_k$ – параметры распределения.

Решение обратной задачи возможно, если априорно известна приближённая модель поведения объекта. Для ионных токов априорно известна информация, полученная с помощью детальных математических моделей (*TNNP*, *Lrd*, *IMW*, *PB*). Пример результатов моделирования ионных токов кальция L–типа, быстрых и медленных токов калия задержанного потенциала с помощью известных детальных моделей *PB*, *IMW*, *TNNP* даны на рисунке 2.11 [87]. Все основные токи детальной модели *TNNP* даны на рисунке 2.9 [94].

Основной недостаток современных детальных моделей состоит в следующем. Вероятностные свойства модели связаны с особенностью работы отдельного потенциал управляемого ионного канала. При этом воздействие потенциала принимается одинаковым для всех структур, т.е. не учитываются изменения потенциала по поверхности мембраны при задании вероятностного состояния потенциал зависимых частиц.

При этом в формировании тока ионов участвуют каналобразующие белки, которые находятся при различном воздействии электрического поля. В этих условиях случайный характер модели должен быть направлен непосредственно на формирование тока ионов определённого типа..

Ряд заболеваний, связанных с нарушением генерации потенциала действия в синусовом узле или нарушением распространения потенциала в миокарде, могут быть установлены при неинвазивных методах исследования только на основе математического моделирования. Для этих целей хорошо зарекомендовали себя концептуальные математические модели, к которым относятся аксиоматическая модель Винера-Розенблюта, двухкомпонентная модель ФитцХью-Нагумо и двухкомпонентная модель Алиева-Панфилова [2, 68]. Широкое распространение модели Алиева-Панфилова в компьютерных

вычислениях связано с возможностью адекватного качественного отображения формы потенциала действия при описании процессов его распространения по поверхности миокарда [22, 77]. Оценка результатов диагностики с использованием концептуальной модели в компьютерной диагностической системе «Кардиовид» достигается путём восстановления электрокардиографического результата на отведениях и их сопоставления с экспериментально полученными данными.

Между тем концептуальные модели не учитывают особенности протекания мембранных токов в миокарде, что приводит к значительному различию между поведением математической модели и реального объекта. Так среди недостатков модели Алиева-Панфилова следует отметить отсутствие явно выраженных начала и окончания натриевых ионных токов, время протекания которых ограничено 3 ... 4 мс, что обусловлено ограничениями, накладываемыми на описание быстрых процессов изменения трансмембранного потенциала. В этой модели передний и задний фронты оказываются взаимосвязанными быстрой переменной, что обуславливает искажение заднего фронта модели при удовлетворительном качественном описании её переднего фронта. Необходимым условием для несвязанного описания различной крутизны переднего и заднего фронтов потенциала действия является задание двух быстрых переменных, как это сделано в модели Зисмана [98] или модели Бикташева [77].

Другая наиболее общая характерная проблема использования существующих как концептуальных, так и детальных моделей состоит в необходимости численного решения дифференциальных уравнений при описании результатов оценки объёмной активности в заданной точке миокарда. Дело в том, что для получения адекватной формы модели необходимо получения решений при нескольких значениях параметров проводимости ионных токов и последующем установлении их наилучших значений. Так даже в самом простейшем случае использования модели Алиева-Панфилова необходимо установление тензора проводимости, с помощью которого задаётся анизотропия среды.

Таким образом, несмотря на то, что в результатах ЭКС содержится информация об ионных токах в каждой отдельной опорной точке миокарда, применение концептуальных моделей к анализу результатов оценки изменения дипольных моментов в опорных точках позволяет только подтвердить место повреждения миокарда, не детализируя при этом причины нарушения его функциональности.

4.2 Стохастические модели для трансмембранного потенциала миокарда.

В последнее время в связи с развитием методов разделения смесей распределений на составляющие наблюдается возросший интерес к статистическим моделям для описания объекта [22, 77]. Методы аппроксимации состояния, в основе которых положены статистические модели, позволяют значительно расширить диагностические возможности компьютерной системы «Кардиовид» так как содержат описание важных для функционирования миокарда величин.

Электрокардиосигнал отражает электрическую активность опорных точек при распространении возбуждения по миокарду. Все электрические процессы в миокарде связаны с распределением положительных и отрицательных ионов. По способу описания модели следует разделить на два взаимодополняющих типа статистических моделей направленных на описание зарядов и описание токов, соответственно.

4.2.1 Статистические модели распределения зарядов.

Появление переменного электромагнитного поля сердца обусловлено изменением дипольного момента в отдельных опорных точках миокарда. При этом значение дипольного момента выражено через разность избыточных зарядов по обе стороны относительно мембраны. Полагая, что ёмкость мембраны не меняется при изменении её проводимости вследствие открытия или закрытия ионных каналов, падение потенциала на мембране определена распределением избыточного положительного и отрицательного заряда относительно внутренней и внешней части мембраны клеток миокарда. Рассматривая мембрану как плоскую структуру неизменной толщины, запишем

взаимосвязь между количеством избыточного заряда на её поверхности q в i -й опорной точке и усреднённым значением потенциала u для любого момента времени t [93]:

$$q(t) = \varepsilon_0 \varepsilon \frac{S}{d} u(t). \quad (4.17)$$

где S и d – площадь и толщина мембраны в опорной точке, ε – диэлектрическая проницаемость мембраны, ε_0 – электрическая постоянная.

Выражение (4.17) позволяет перейти от распределения потенциала на поверхности мембраны миокарда к рассмотрению распределения избыточного заряда по её поверхности. На рис. 4.3 показана характерная временная зависимость развития для потенциала действия I на поверхности мембраны, которая при умножении на ёмкость участка мембраны для i -й опорной точки позволяет рассматривать эту зависимость в качестве временной зависимости изменения разности избыточных зарядов по обе стороны от мембраны.

Отношение изменения потенциала во времени на коэффициент приведения B_u , равный площади под кривой потенциала, получим изменение во времени приведённой функции одновременно справедливой как для описания потенциала действия u , так и для изменения избыточного заряда q :

$$f_q(t) = \frac{u(t)}{B_u} = \frac{q(t)}{B_q}, \quad (4.18)$$

где B_u и B_q – коэффициенты приведения, равные площади под кривой потенциала действия и разности избыточного заряда, соответственно.

Для описания распределения зарядов внутри системы определим значение информационно измерительного кванта ИИК [50], задающего дискретность пространства для исследования функции потенциала действия:

$$\gamma = \Delta u \cdot \Delta t. \gamma = \Delta u \cdot \Delta t \quad (4.19)$$

Здесь Δu и Δt – аддитивная погрешность измерения напряжения и минимальная дискретизация времени измерения для электрокардиографа.

Число квантов N , необходимое для задания кривой потенциала действия, равно отношению коэффициента приведения B_u к значению ИИК γ

$$N = \frac{B_u}{\gamma}. \quad (4.20)$$

Значение потенциала действия в любой i -й момент времени можно найти как произведение вероятности наблюдения ИИК в i -й момент времени на аддитивную погрешность измерения системы «Кардиовид» и на количество квантов N :

$$u_i = p_i \cdot \Delta u \cdot N_i. \quad (4.21)$$

Приведённая функция $f(t)$ представляет собой плотность вероятности распределения ИИК в зависимости от времени наблюдения. С другой стороны эта вероятность определяет наблюдение избыточного положительного деполяризующего заряда на внутренней поверхности мембраны миокарда. Плотность вероятности распределения ИИК можно задать в форме наложения нескольких распределений, связанных с процессами перераспределения ионных зарядов внутри мембраны. Для построения концептуальной модели описания трансмембранного потенциала на основе статистической модели зарядов удобно использовать смесь экспоненциального и логистического распределений.

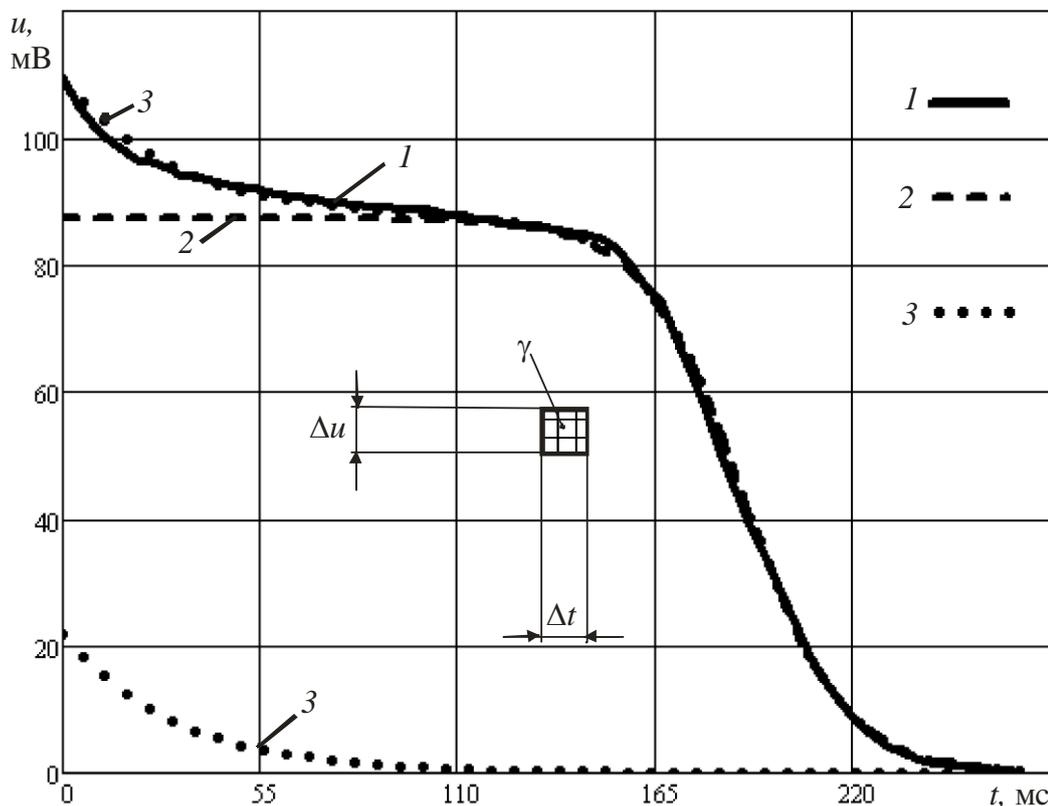


Рис. 4.3 Формирование модели для трансмембранного потенциала действия

Плотность смеси распределения ИИК $f_q(t)$ в зависимости от параметра времени наблюдения $t \geq 0$ для статистической модели распределения зарядов имеет вид:

$$f_q(t) = K_1 f_{eq}(t) + (1 - K_1) f_{Lq}(t) \quad (4.22)$$

где K_1 – весовой коэффициент смеси; $f_{eq}(t)$ и $f_{Lq}(t)$ – экспоненциальная и логистическая составляющие плотности распределения ИИК в зависимости от времени, заданные с помощью выражений:

$$f_{e1}(t) = \lambda e^{-\lambda t}$$

$$f_L(t) = \frac{1}{\tau} \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{t - \tau}{\mu}\right)} \quad (4.23)$$

Здесь λ , μ – параметры масштаба распределений; τ – параметр положения для логистического распределения.

Пример аппроксимации трансмембранного потенциала действия на основе статистической модели распределения зарядов дан на рисунке 4.3, где обозначено 1 – трансмембранный потенциал действия; 2 и 3 – аппроксимации потенциала для логистической и экспоненциальной составляющих распределения, найденные из выражений:

$$u_e(t) = B_u \cdot K_1 \cdot f_{eq}(t),$$

$$u_L(t) = B_u \cdot (1 - K_1) \cdot f_{Lq}(t). \quad (4.24)$$

Полученная аппроксимация показывает хорошее совпадение между реальной функцией для трансмембранного потенциала и его статистической моделью распределения зарядов при использовании двух составляющих. Значение приведённой погрешности моделирования не превысило 4 %. Улучшения качества моделирования и значительного расширения исследовательских возможностей модели можно достичь при использовании для описания распределения ИИК трёх и более составляющих, учитывающих ионную принадлежность появления избыточного положительного заряда внутри мембраны и причины его изменения.

4.2.2 Статистические модели распределения ионных токов.

Важные показатели состояния миокарда, такие как проводимость и её способности к восстановлению, связаны с характером протекания ионных токов в интервалы времени абсолютной и относительной рефрактерных фаз. Для исследования ионных токов по известной активности опорных точек миокарда разработаны статистические модели, основанные на изменении деполяризующего мембрану заряда.

Особенность статистической модели состоит в том, что в ней рассматриваются приращения количества информационных квантов, обнаруживаемых для двух интервалов времени. Для описания трансмембранного потенциала действия вводится функция распределения $F_I(t)$, связанная с распределением во времени избыточного поляризующего зарядов внутри клеток с помощью выражения (4.17). Эта функция характеризует процесс накопления изменений потенциала действия во времени. Распределение вероятности сопоставимых дискретностей (т.е. количество ИИК, характеризующее различие двух результатов измерения, наблюдаемых на минимально различимом временном интервале Δt) связано с потенциалом действия выражением:

$$F_I(t) = 1 - \frac{u(t)}{\Delta B_u} = 1 - \frac{q(t)}{\Delta B_q}, \quad (4.25)$$

где ΔB_u и ΔB_q – коэффициенты приведения, равные максимальным изменениям потенциала действия и заряда деполяризации.

Из выражения (4.25) следует, что распределение $F_I(t)$ отражает количество деполяризующего заряда, изменение которого во времени содержит информацию о распространении усреднённого ионного тока через мембрану во время рефрактерной фазы миокарда. Преобразовав выражение (4.25) относительно заряда $q(t)$ и взяв от полученного выражение производную по времени, получим связь усреднённого ионного тока, протекающего через мембрану, и функцией плотности $F_I(t)$ распределения дискретностей изменения потенциала сопоставляемых с помощью ИИК действия, вида:

$$I = \frac{d}{dt}q(t) = \Delta_q (1 - f_I(t)) \quad (4.26)$$

где $f_I(t)$ – функция плотности дискретных изменений потенциала, сопоставляемых с помощью ИИК:

$$f_I(t) = \frac{d}{dt}F_I(t) \quad (4.27)$$

При монотонном изменении функции потенциала во времени от максимального значения деполяризации до значения в покое количество отличимых ИИК ограничено:

$$N = \frac{\Delta B_u}{\Delta u} = \frac{U_{\max \text{ деп}} - U_{\text{покоя}}}{\Delta u} \quad (4.28)$$

Для диагностической системы «Кардиовид» количество отличимых квантов колеблется в пределах от 450 до 1000, что позволяет сделать оценку количества интервалов группирования данных при использовании методов статистики от 20 до 35. Оценки количеств ИИК, попадающих в отдельные интервал группирования данных, отнесённые к временному интервалу группирования, позволяют построить гистограмму распределения частоты наблюдения ИИК в зависимости от временных интервалов наблюдений. Гистограмма распределения ИИК показана для трансмембранного потенциала на рис.4.4 под цифрой 1. Там же приведены наиболее удачные аппроксимации с помощью смесей распределений: 2 – смесь плотностей экспоненциального и логистического распределения; 3 – смеси плотностей экспоненциального и нормального распределения; 4 – смеси плотностей двухпараметрического и трёхпараметрического распределений Вейбулла – Гнеденко.

Важная особенность статистических моделей распределений ионных токов состоит в том, что эти модели позволяют получить по аппроксимации распределения зарядов функциональные зависимости для ионных токов, о характере протекания которых можно судить по параметрам полученных распределений, таких как форма, масштаб, смещение, положение, весовые соотношений составляющих.

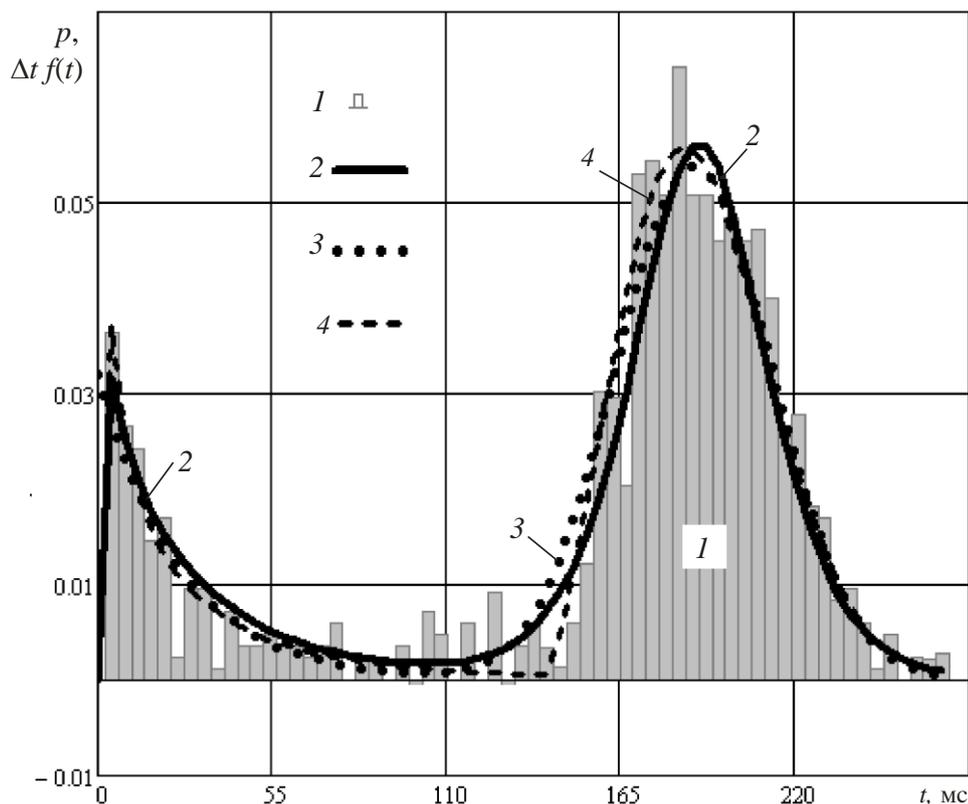


Рис.4.4 Гистограмма распределения ИИК по временным интервалам

Важная особенность статистических моделей распределений ионных токов состоит в том, что эти модели позволяют получить по аппроксимации распределения зарядов функциональные зависимости для ионных токов, о характере протекания которых можно судить по параметрам полученных распределений, таких как форма, масштаб, смещение, положение, весовые соотношений составляющих.

Для примера рассмотрим смесь экспоненциального $F_{el}(t)$ и логистического $F_{Ll}(t)$ распределений:

$$F_I(t) = K_1 F_{el}(t) + (1 - K_1) F_{Ll}(t) \quad (4.29)$$

Здесь выражения для составляющих имеют вид:

$$F_{el}(t) = 1 - e^{-\lambda t}$$

$$F_{Ll}(t) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{t - \tau}{\mu}\right)} \quad (4.30)$$

Сопоставив выражения (4.29) и (4.30) с выражениями (4.22) и (4.23) можно выделить общие свойства распределений. Полагая, что используемые

для описания распределений параметры масштаба λ и μ , параметр смещения логистического распределения τ и весовой коэффициент смеси K_1 имеют одинаковые значения, несложно получить взаимосвязи между их составляющими вида:

$$\begin{aligned} F_{eI}(t) &= 1 - \lambda^{-1} \cdot f_{eq}(t); \\ F_{LI}(t) &= 1 - f_{Lq}(t). \end{aligned} \tag{4.31}$$

Из выражений (4.31) следует, что стохастические модели распределения зарядов и токов близки по своей структуре. Результаты, полученные для зарядовых моделей, могут быть использованы при описании стохастических моделей распределений ионных токов. Соответствия модели распределения ионных токов и результатов распределения ИИК в энтропийно – параметрическом пространстве позволяет установить справедливость модели и дать рекомендации на её использование. Для этих целей были сгенерированы аппроксимации с помощью различных смесей распределений и проведена проверка справедливости составляющих этих смесей в энтропийно – параметрических осях [44]. Смесь распределения принимается справедливой при условии, что обе составляющие распределения удовлетворяют условию справедливости распределения. Наиболее удачные модели на основе смесей двух распределений показаны на рис.4.1. Отклонения для всех моделей не превысило 6 % от максимального значения.

Проверка справедливости выдвигаемых гипотез распределений показала, что из трёх наиболее удачных статистических моделей распределения критерию справедливости для обеих составляющих удовлетворяет аппроксимация гистограммы с помощью смеси плотностей двухпараметрического и трёхпараметрического распределений Вейбулла – Гнеденко. Хорошее соответствие статистической модели Вейбулла – Гнеденко выборке распределения изменений электрической активности в опорных точках миокарда позволяет сделать вывод, что в миокарде существуют механизмы, активизирующие протекание ионных токов калия на конечном этапе развития потенциала действия.

4.3 Стохастическая модель тока реполяризации эпикарда

Известные способ неинвазивной регистрации электрофизиологических характеристик сердца и способ неинвазивного электрофизиологического изучения сердца основаны на регистрации множественных отведений или методе ЭКГ-картирования сердца [28], который является одним из наиболее информативных методов исследования ЭАС. ЭКГ-картирование сердца позволяет получить максимальную информацию об особенностях электрического поля сердца в любой момент деполяризации и реполяризации желудочков сердца, однако требует участия при диагностике высококвалифицированного специалиста, использования дорогостоящей аппаратуры и значительных затрат времени на проведение одного исследования. По мнению авторов, недостатками известных способа неинвазивной регистрации электрофизиологических характеристик сердца и способа неинвазивного электрофизиологического изучения сердца являются:

- **невозможность использования** в массовых профилактических обследованиях (скрининге) сердца из-за регистрации множественных электрокардиографических сигналов;
- **невозможность определения** составляющих ионных токов эпикарда.

Для расширения функциональных возможностей кардиодиагностических систем разработан алгоритм неинвазивного определения ЭФХ сердца, основанного на применении *стохастической модели тока реполяризации эпикарда в опорных точках компьютерной модели сердца* [37]. Основные этапы алгоритма даны на рис.4.5 . Алгоритм позволяет на основе известной приближённой модели определить ионные токи реполяризации эпикарда выделить составляющую ионного тока калия фазы монотонной реполяризации.

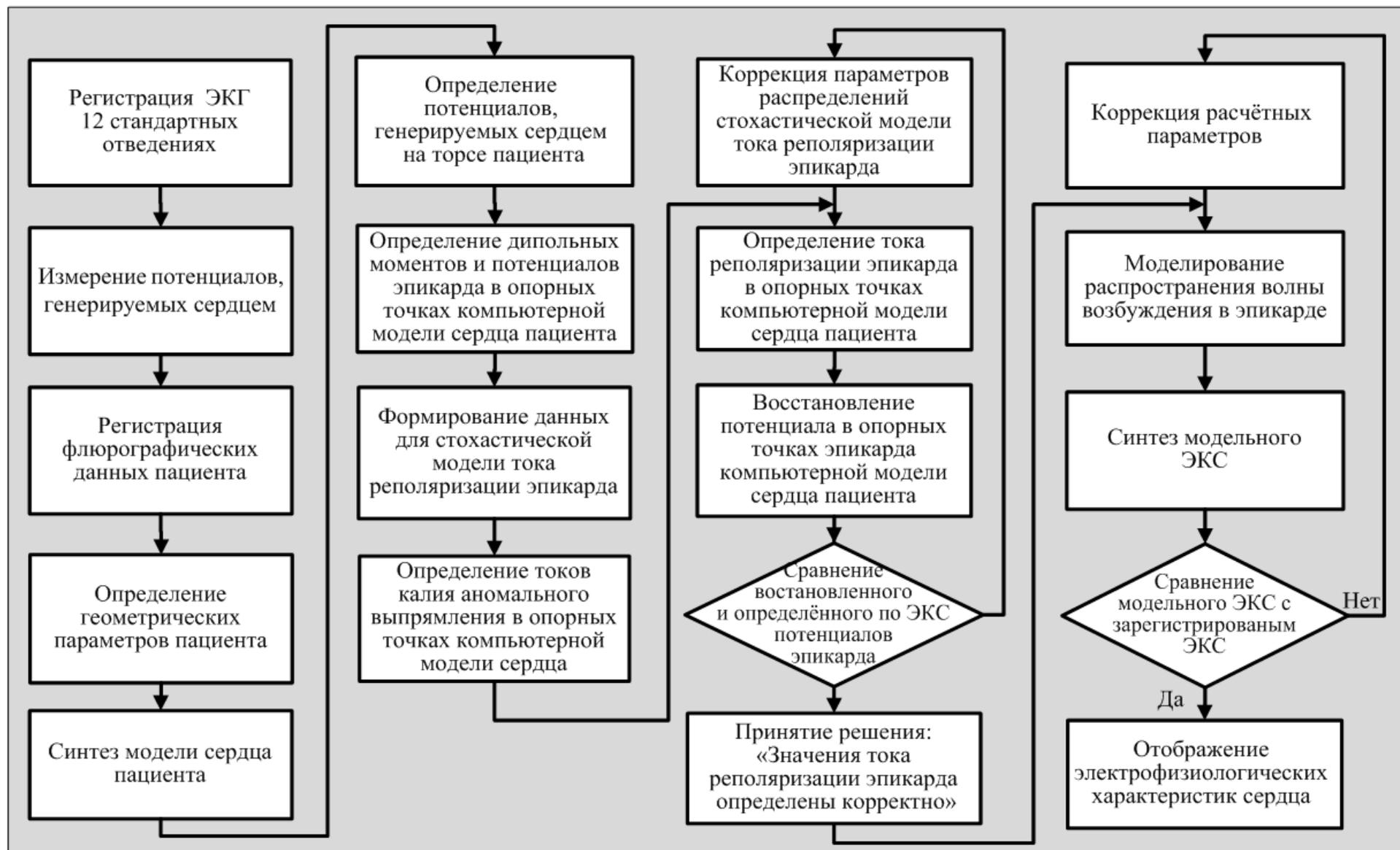


Рис. 4.5 Схема алгоритм неинвазивного определения ЭФХ сердца.

Построение стохастической модели распределения составляющих ионного тока реполяризации эпикарда заключается в выборе подходящей формы аппроксимирующей функции. Для этого предварительно по детальным моделям оценивается форма функции составляющих токов путем расчета асимметрии и эксцесса распределения ИИК функции составляющих токов, и подбирается возможная форма распределения. Затем осуществляется расчёт асимметрии и эксцесса распределения ИИК для стохастической модели ионных токов по выборкам отсчётов зарегистрированного ЭКС. Сравнение параметров формы для аппроксимации стохастических моделей ионных токов с параметрами формы ионных токов детальной модели позволяет оценить составляющие ионных токов эпикарда. Контроль изменения параметров стохастической модели ионных токов повышает достоверность оценки состояния сердца.

Алгоритм включает характерные этапы неинвазивного определения ЭФХ сердца, необходимые для решения ОЗ ЭКГ: регистрацию электрокардиосигнал (ЭКС), измерение генерируемых сердцем потенциалов, регистрацию фронтального и левобокowego флюорографических снимков сердца пациента, определение геометрических параметров сердца, синтез компьютерной модели сердца пациента, определение потенциалов на торсе пациента. На основе решения ОЗ ЭКГ находят дипольные моменты и потенциалы эпикарда ϕ в опорных точках компьютерной модели сердца пациента. Для проверки полученного решения моделируется распространение волны возбуждения в эпикарде, с помощью которой синтезируется модельный ЭКС в точках положения отведений. Сравнение модельной ЭКС с зарегистрированным ЭКС позволяет скорректировать расчетные параметры модели распространения волны возбуждения в эпикарде. Алгоритм предусматривает визуализацию и отображение ЭФХ на трехмерной модели сердца средствами компьютерной графики в наиболее удобном для восприятия виде.

4.3.1 Стохастическая модель тока реполяризации эпикарда

В основе построения всех известных детальных моделей положена известная зависимость скорости изменения трансмембранного потенциала действия от суммы ионных токов через мембрану:

$$\frac{dU(t)}{dt} = \frac{1}{C_1} \cdot \sum_k I_{ion\ k}(t) \quad (4.42)$$

Для формирования стохастической модели токов реполяризации эпикарда использованы современные детальные модели трансмембранного потенциала в тканях эпикарда, построенные на моделировании вероятностных свойств управляющих частиц отдельных ионных каналов (метод Ходжкина-Хаксли). На основе энтропийно-параметрического потенциала выполнен анализ формы кривой тока по результатам детальной модели и выбор аппроксимирующего распределения в приведённом по площади пространстве.

Для построения сглаженного решения сформирована стохастическая модель тока $I'_{ion\ i}(t)$ реполяризации эпикарда. Общая форма стохастической модели токов реполяризации эпикарда имеет вид

$$I'_{ion}(t) = I'_{to}(t) - I'_{si}(t) + K_M \cdot I'_M(t), \quad (4.43)$$

где $I'_M(t)$ – стохастическая модель токов калия задержанного и аномального выпрямления; $I'_{to}(t)$ и $I'_{st}(t)$ – стохастические модели переходного транзитного тока эпикарда и медленного деполяризующего тока кальция заданы произведением весовых коэффициентов K_{to} , K_{st} на плотности распределений ИИК $f_{to}(t, \beta_{to}, \alpha_{to}, \mu_{to})$ и $f_{st}(t, \beta_{st}, \alpha_{st}, \mu_{st})$ стохастической модели тока реполяризации эпикарда:

$$\begin{aligned} I'_{to}(t) &= K_{to} \cdot f_{to}(t, \beta_{to}, \alpha_{to}, \mu_{to}), \\ I'_{st}(t) &= K_{st} \cdot f_{st}(t, \beta_{st}, \alpha_{st}, \mu_{st}). \end{aligned} \quad (4.44)$$

Здесь $\beta_{to}, \alpha_{to}, \mu_{to}, \beta_{st}, \alpha_{st}, \mu_{st}$ – параметры распределений.

Необходимость формирования стохастической модели распределения ионов калия связана с возможностью установления правомерности гипотез для ионных токов калия. При этом модель содержит составляющие токов ка-

лия, формируемых характерными белковыми комплексами ионных каналов. Стохастическая модель токов калия задержанного и аномального выпрямления имеет вид:

$$I'_M(t) = I'_{so1}(t) + I'_{so2}(t) + I'_{K1}(t). \quad (4.45)$$

Здесь $I'_{so1}(t)$, $I'_{so2}(t)$ – модели I_{so} тока калия быстрого и медленного задержанного выпрямления; $I'_{K1}(t)$ – модель тока калия аномального выпрямления.

Модели составляющих токов калия, формируемых белковыми комплексами, заданы произведением весовых коэффициентов K_{so1} , K_{so2} и K_{K1} и плотностей распределений ИИК стохастических моделей токов калия:

$$\begin{aligned} I'_{so1}(t) &= K_{so1} \cdot f_{so1}(t, \beta_{so1}, \alpha_{so1}, \mu_{so1}), \\ I'_{so2}(t) &= K_{so2} \cdot f_{so2}(t, \beta_{so2}, \alpha_{so2}, \mu_{so2}), \\ I'_{K1}(t) &= K_{K1} \cdot f_{K1}(t, \beta_{K1}, \alpha_{K1}, \mu_{K1}). \end{aligned} \quad (4.46)$$

Здесь $\beta_{st}, \alpha_{st}, \mu_{st}, \beta_{to}, \alpha_{to}, \mu_{to}, \beta_{st}, \alpha_{st}, \mu_{st}, \beta_{so1}, \alpha_{so1}, \mu_{so1}, \beta_{so2}, \alpha_{so2}, \mu_{so2}, \beta_{K1}, \alpha_{K1}, \mu_{K1}$ – параметры распределений стохастических моделей ионных токов калия.

Использование статистических функций с контролируемой формой распределений для моделирования составляющих тока реполяризации позволяет сделать модели гибкими и учитывать изменение формы ионных токов. При формировании стохастической модели токов реполяризации эпикарда использованы современные детальные модели трансмембранного потенциала тканей эпикарда для оценки начальных значений и границ параметров формы стохастических моделей. На основе энтропийно-параметрического потенциала делается анализ формы кривой тока по результатам детальной модели и подбирается аппроксимирующее распределение в приведённом по площади пространстве.

При построении модели токов реполяризации эпикарда используются результаты моделирования токов калия задержанного и аномального выпрямления. При этом параметры стохастической модели токов калия аномального выпрямления принимаются неизменными. Параметры стохастиче-

ской модели токов калия задержанного выпрямления принимаются в качестве начальных значений моделирования. Дело в том, что ток калия задержанного выпрямления регулируют поступление кальция и, формально, большей частью оказываются скомпенсирован. В результатах эксперимента присутствуют остатки токов, восстановление которых проводится по остаточной информации.

Формула связи кумулятивной функция плотности ионного тока $F_1(t)$ через поверхность эпикарда и кумулятивных функций составляющих $F_{to}(t)$, $F_{st}(t)$, $F_{so}(t)$, $F_{K1}(t)$ имеет вид:

$$F_1(t) = K_1 F_{to}(t) - K_4 F_{st}(t) + K_2 F_{so}(t) + K_3 F_{K1}(t) \quad (4.47)$$

Количество заряда, прошедшего через эпикард во время рефрактерной фаза равно изменению количества заряда деполяризации миокарда. Зависимость ТМПД от кумулятивной функции ионных токов (4.47) имеет вид

$$\Phi_{\text{ТМПД}}(t) = \frac{d}{\epsilon_0 \epsilon \cdot S} B_1 (1 - F_1(t)). \quad (4.48)$$

Таким образом, потенциал в опорных точках поверхности эпикарда содержит информацию об ионном обмене в клетках миокарда во время его возбуждённого состояния. При этом для получения ТМПД в тканях эпикарда достаточно знать потенциал в опорных точках на поверхности эпикарда, т.к. ионный обменный ток через поверхность эпикарда пропорционален потенциалу эпикарда.

Важное свойство модели состоит в том, что определив параметры статистической модели ионных токов через поверхность эпикарда, находим выражение для ТМПД построенной по кумулятивной функции, минуя интегральные и дифференциальные преобразования. Формальное применение статистической модели позволило рассматривать задачу моделирования ТМПД в виде системы нелинейных уравнений, построенных на основе статистических распределений. Такой подход делает возможным установить справедливость решения обратной задачи.

4.3.2 Формирование данных для стохастической модели тока реполяризации эпикарда

Цель формирования данных для построения стохастической модели состоит в том, чтобы на основе отсчётов кардиоцикла получить выборку отсчётов, характеризующую вероятностные свойства модели токов реполяризации эпикарда. Особенность применения стохастической модели тока реполяризации эпикарда при решении ОЗ ЭКГ состоит в сравнении формы кривых и распределения отсчётов ЭКС, что можно осуществить, если решение искать в виде функций распределения, площади которых равны единице.

Для формирования данных используется выборки значений потенциала φ опорных точек эпикарда. Характерный пример распределения во времени отсчётов потенциала эпикарда для опорной точки компьютерной модели сердца пациента, полученного в результате восстановления ЭКС при решении ОЗ ЭКГ, показан на рис.4.6.

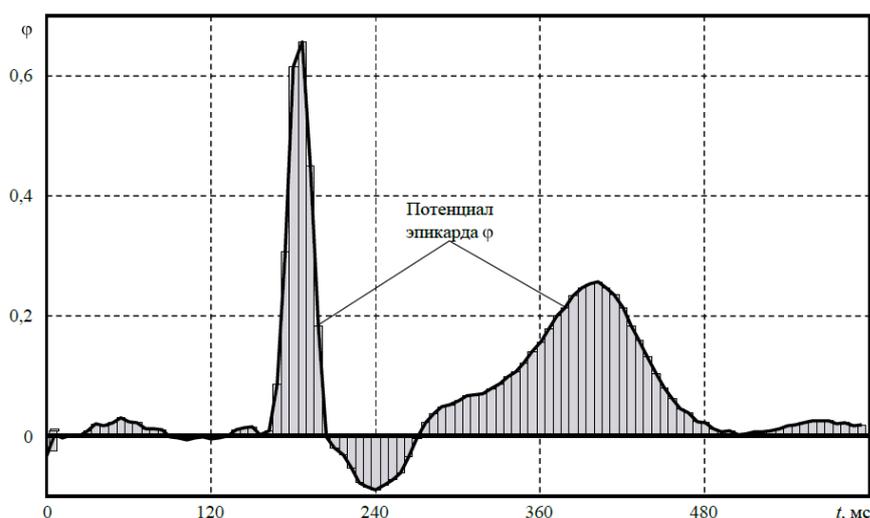


Рис. 4.6. Восстановленный потенциал эпикарда ЭКС.

Формирование данных начинается с определения ИИК, отражающего вероятностный характер физических процессов, информация о которых содержится в выборке значений ЭКС одного кардиоцикла. Взаимосвязь ИИК γ и отсчётов выборки потенциалов эпикарда, полученных при решении обратной задачи для опорной точки эпикарда, поясняет рис. 4.7. Значение ИИК γ определено как произведение времени Δt , необходимое для получения одного отсчёта на меру неопределённости $\Delta\varphi$ потенциала эпикарда $\gamma = \Delta\varphi \cdot \Delta t$.

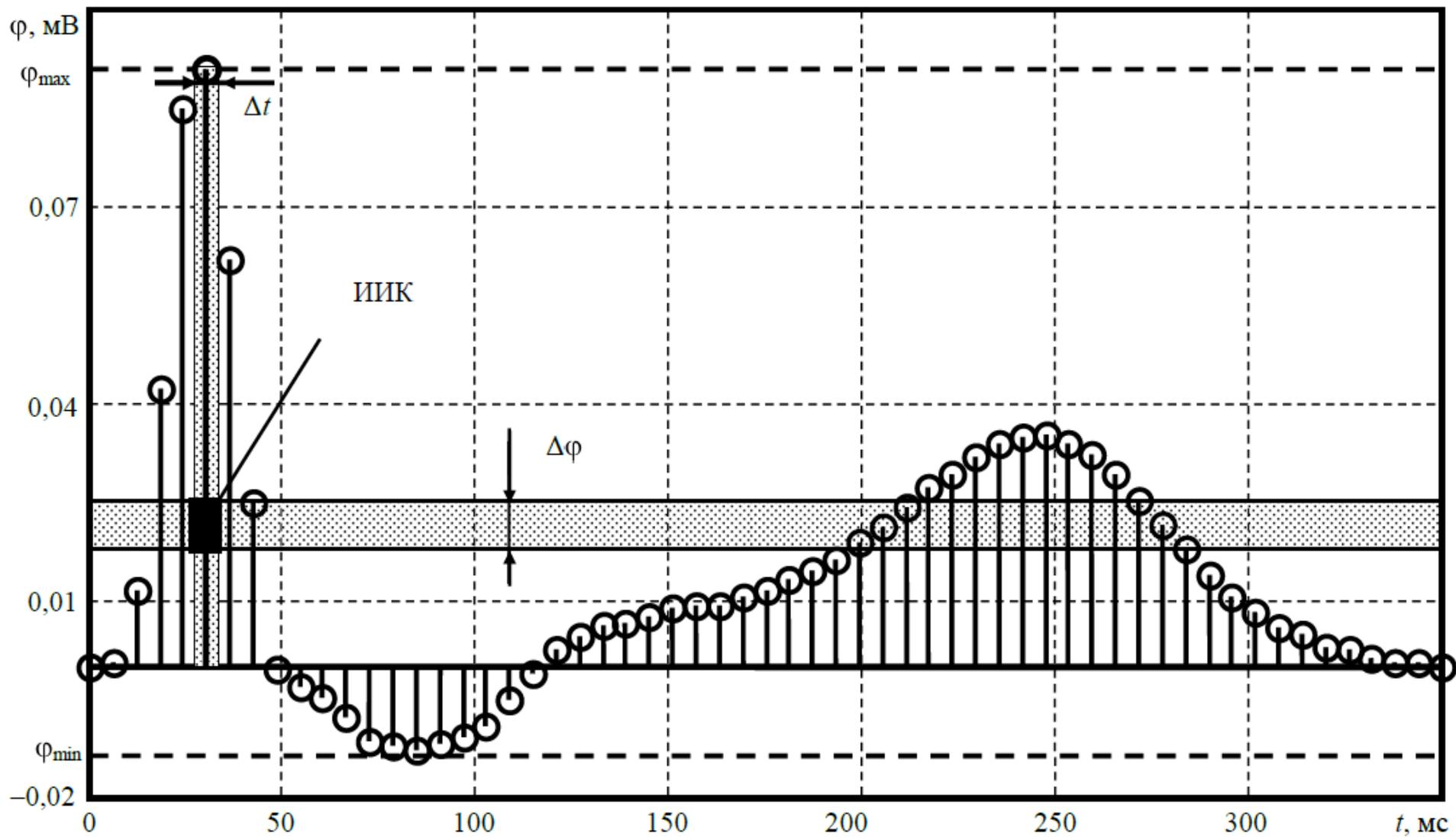


Рис. 4.7 Формирования ИИК по выборке потенциала эпикарда

Для одномерной величины мера ИИК $\Delta\varphi$ определяется как отношение разности между максимальным φ_{\max} и минимальным φ_{\min} значениями потенциалов выборки к количеству интервалов группирования данных, которое равно корню квадратному от количества N отсчётов в выборке

$$\Delta\varphi = \frac{\varphi_{\max} - \varphi_{\min}}{\sqrt{N}} \quad (4.50)$$

Мера ИИК характеризует неопределённость расчёта потенциала эпикарда, которая ограничена интервалом группирования данных. Выбор границ группирования значений «чувствителен» к грубым отсчётам. Для их исключения используется условие, что «грубым» отсчётом считается значение более $5 \cdot \sigma(\varphi)$. Такой подход позволяет сразу исключить из рассмотрения натриевые токи, которые определены единичным интервалом времени и значением на два порядка, превышающим СКО.

Схема развёрнутого алгоритма формирования данных для стохастической модели ионных токов реполяризации эпикарда приведена на рис.4.8 .

В связи с тем, что выборка значений потенциалов одного кардиоцикла содержит ограниченное количество ИИК, для анализа их распределения во времени следует использовать интервалы группирования ИИК Δt_{δ} значительно превышающие процедурное время для получения одного отсчёта Δt .

Ранжированный ряд для значения времени t_{pi} группирования ИИК определён количеством m интервалов группирования данных, равным корню квадратному $m = \sqrt{N_{\gamma}}$ от количества ИИК для выборки значений:

$$t_{pj} = \frac{N}{m} \cdot \Delta t \cdot \left(j - \frac{1}{2} \right). \quad (4.51)$$

Определение распределения вероятностей ИИК p_j^+ и p_j^- в j -м интервале группирования ИИК для положительных и отрицательных значений потенциала эпикарда необходимо для того, чтобы выразить значений потенциала эпикарда в единицах меры ИИК. Цель действия состоит в количественном выражении значения результата в единицах меры неопределённости результата и организации процесса усреднения значений результатов путём оценки

вероятностей распределения ИИК во временных интервалах группирования потенциалов эпикарда. Для сравнения результатов используется их приведённые оценки к количеству ИИК N_γ (числу), рассчитанного для всей выборки результатов.

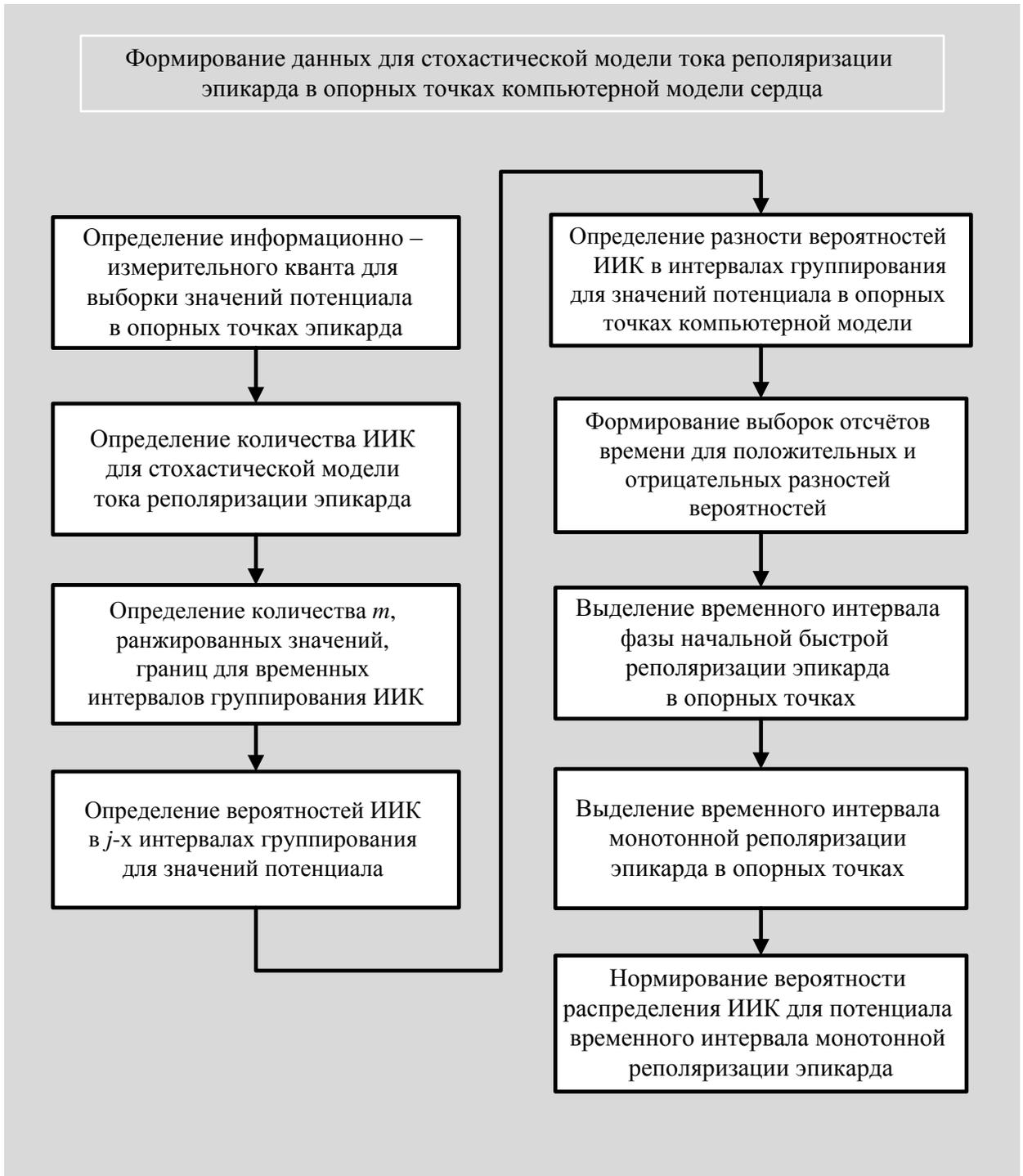


Рис. 4.8 Схема алгоритма формирования данных для стохастической модели тока реполяризации эпикарда

Отношение суммарного количества мер ИИК для положительных значений результатов, попавших в j -й интервал группирования, отнесённого к количеству мер ИИК, необходимых для оценки всей выборки результатов, представляет собой вероятность p_j^+ обнаружения ИИК для положительных значений потенциала эпикарда в интервале группирования данных. Аналогично, отношение суммарного количества мер ИИК для отрицательных значений результатов, попавших в интервал группирования, отнесённого к количеству мер ИИК всей выборки результатов представляет собой вероятность p_j^- обнаружения ИИК для отрицательных значений потенциала эпикарда в интервале группирования данных. Формулы для вычисления вероятностей распределения ИИК для положительных и отрицательных значений потенциала эпикарда имеют вид

$$\begin{aligned}
 p_j^+ &= \frac{1}{\gamma} \cdot \sum_{i=1}^N (\varphi_i \cdot \text{sign}(\varphi_i) \cdot \Delta t \cdot [\text{sign}(\varphi_i) > 0] \cdot g(t_i)), \\
 p_j^- &= \frac{1}{\gamma} \cdot \sum_{i=1}^N (\varphi_i \cdot \text{sign}(\varphi_i) \cdot \Delta t \cdot [\text{sign}(\varphi_i) < 0] \cdot g(t_i)).
 \end{aligned}
 \tag{4.52}$$

В выборке результатов присутствуют положительные или отрицательные значения. При попадании квантов в один интервал группирования результатов происходит взаимное уничтожение квантов положительных и отрицательных значений. Форму кривой изменения полезного сигнала отражает разность вероятностей ИИК для положительных p_j^+ и отрицательных p_j^- значений потенциала в интервалах группирования. Тогда для каждого интервала группирования рассчитывается разность распределений вероятностей ИИК для положительных p_j^+ и отрицательных p_j^- значений потенциала:

$$p_j = p_j^+ - p_j^-.$$

Разница распределений вероятностей ИИК p_j в j -м интервале группирования значений потенциала необходимо для получения усреднённого значения потенциала, выраженного в единицах меры ИИК приведённых к полному количеству ИИК в выборке результатов.

Пример разности вероятностей ИИК для опорной точки компьютерной модели дан на рис.4.9 . Использование разности распределения вероятностей ИИК по интервалам группирования позволяет выделить характерные временные интервалы кардицикла. Формирование выборок отсчетов времени для положительных и отрицательных разностей распределений вероятностей ИИК необходимо для выделения временного участка монотонной реполяризации эпикарда. Для этого формируются ранжированные выборки значений времени t и t_+ для положительных $p_j > 0$ и отрицательных $p_j < 0$ разностей вероятностей согласно следующим правилам: $t_- = \{t_j | t_j \in (p_j < 0)\}$, $t_+ = \{t_j | t_j \in (p_j > 0)\}$. Временной интервал фазы начальной быстрой реполяризации эпикарда выделен путём оценки минимального значения времени из выборки отрицательных $p_j < 0$ разностей вероятностей:

$$t_{i \text{ ао}} = \min \{t_{j-1} | t_j \in (p_j < 0)\}$$

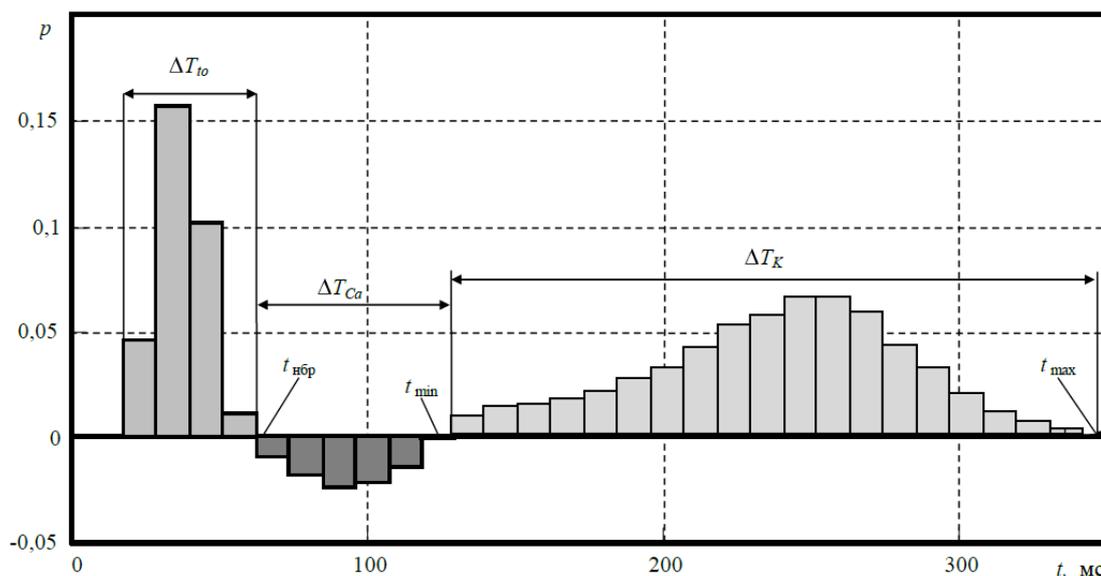


Рис. 4.9 Разница распределений ИИК для положительных и отрицательных значений потенциала эпикарда.

Временной интервал монотонной реполяризации эпикарда, включающий интервал монотонной реполяризации фазы плато и фазу конечной быстрой реполяризации эпикарда, необходим для определения параметров стохастической модели тока калия задержанного и аномального выпрямления. В качестве монотонного участка реполяризации выделяется область ИИК по-

ложительного знака, ограниченная с одной стороны максимальным значением времени интервала группирования ИИК с отрицательным значением $t_{M \min}$, с другой стороны максимальным значением отсчёта времени $t_{M \max}$ для положительного потенциала. Для определения границ интервалов используются выражения

$$\begin{aligned} t_{M \min} &= \min \{t_j \mid t_j \in (p_j^+ > 0), (t_j > t_{i \text{ ад}})\}, \\ t_{M \max} &= \max \{t_j \mid t_j \in (p_j^+ > 0), (t_j > t_{M \min})\}. \end{aligned} \quad (4.53)$$

Таким образом, анализ изменения знака интервалов группирования данных является эффективным инструментом для выделения различных фаз ТМПД тканей эпикарда. На рис.4.9 дана иллюстрация для определения временных интервалов фазы начальной быстрой реполяризации ΔT_{to} и интервала монотонной реполяризации эпикарда ΔT_K , для которых разность вероятностей обнаружения ИИК положительна (т.е. больше нуля). Временной интервал ΔT_{Ca} с отрицательной разностью вероятностей обнаружения ИИК соответствует участку поздней деполяризации тканей миокарда из-за некомпенсированных токов ионов кальция.

Для установления формы стохастической модели тока калия задержанного и аномального выпрямления по распределению вероятности ИИК необходимо нормировать вероятности распределения ИИК для потенциала монотонной реполяризации эпикарда. Формула нормирования вероятности j -го интервала группирования данных имеет вид:

$$p_j^n = \frac{p_j}{\sum_j p_j \cdot [t_{i \min} \leq t_j \leq t_{i \max}]}. \quad (4.54)$$

Ранжированные отсчёты времени независимы и сгруппированы в виде вектора-столбца \mathbf{t}_m , т.е. матрицы с размерностью $m \times 1$:

$$[\mathbf{t}_m]^T = [t_1, \dots, t_j, \dots, t_m].$$

Вектору-столбцу временных отсчётов \mathbf{t}_m соответствует вектор нормированных вероятностей ИИК:

$$[\mathbf{p}^n]^T = [p_1^n \quad p_2^n \quad \dots \quad p_m^n].$$

В результате этапа формирования данных для стохастической модели тока реполяризации эпикарда с помощью формулы (4.52) получены вероятности распределения ИИК для выборки значений ЭКС одного кардиоцикла.

4.3.3 Определения тока калия аномального выпрямления

Второе отличительное действие предлагаемого способа неинвазивного определения электрофизиологических характеристик сердца состоит в определении тока калия аномального выпрямления. В связи с тем, что нормированные вероятности интервала монотонной реполяризации эпикарда содержат информацию о токах аномального выпрямления, возможно определение тока путём выделения из общего количества ИИК потенциала эпикарда только тех ИИК, появление которых обусловлено током аномального выпрямления.

Для этого предварительно на основе детальных моделей подбираются статистические распределения (нормированные функции с заданной формой) и пределы изменения параметров этих распределений для описания токов интервала монотонной реполяризации. Затем определяют параметры стохастической модели токов калия задержанного и аномального выпрямления путём минимизации разницы между моделью и нормированными вероятностями ИИК для выборок значений потенциала временного интервала монотонной реполяризации эпикарда.

Особая форма ТМПД связана с необходимостью регулирования концентрации кальция внутри стинтии. Развитие силы происходит при активации миозин – актиниевого комплекс в условии высокой концентрации кальция. При этом концентрация кальция определяет интенсивность образования актин-миозиновых связей и, как следствие, развиваемое усилие. Максимум развития силы происходит при спаде концентрации кальция в три – четыре раза, т.к. в этот момент задействовано максимальное количество мостиков миозин–актиниевых нитей. В этой связи к моменту развития максимума силового взаимодействия необходимо снизить концентрацию и избежать излишней траты запаса энергии клетки на внутреннюю работу мышцы и сни-

жения внутреннего запаса энергии клетки до уровня недостаточного для её нормального функционирования.

При восстановлении потенциала на поверхности эпикарда по данным ЭКС даже незначительные воздействия влияют на разброс сигнала. Для увеличения точности выделения при случайных внешних воздействиях применены вероятностные методы установления справедливости выделения тока.

Схема развёрнутого алгоритма действия «*Определение тока калия аномального выпрямления в опорных точках компьютерной модели сердца*» дана на рис.4.10 .

Медленный реполярирующий исходящий независимый от времени ток ионов калия K^+ задан в форме двух составляющих: токов монотонного сбалансированного участка ТМПД, формируемого белковыми структурами ионных каналов тока калия задержанного выпрямления (ток кальция плато), и тока фазы полной реполяризации, формируемых белками ионных каналов тока калия аномального выпрямления. Определения тока калия аномального выпрямления во время фазы конечной быстрой реполяризации позволяет установить следующие характерные точки.

Первая точка – точка перегиба третьей фазы полной реполяризации. В этот промежуток времени ионы калия быстро выходят из клетки через открытые калиевые каналы, восстанавливая (исправляя) фон внутри (I_{K1}) кардиомиоцита. Точка перегиба определяет длительность абсолютной рефрактерности клетки и может быть найдена как точка максимума стохастической модели для тока калия аномального выпрямления.

Вторая точка – точка максимума кривой второй фазы тока действия. В этой точке закончен переходный процесс первой фазы реполяризации, связанный с быстрым (переходный) транзитным выходящим током калия K^+ , и начат сбалансированный монотонный участок потенциала действия (плато).

Определение составляющих ионных токов осуществляется по априорно известной приближённой модели ионных токов, для которых информация, получена с помощью детальных математических моделей *TNNP*[94], *LRd* [78], *IMW* [90].

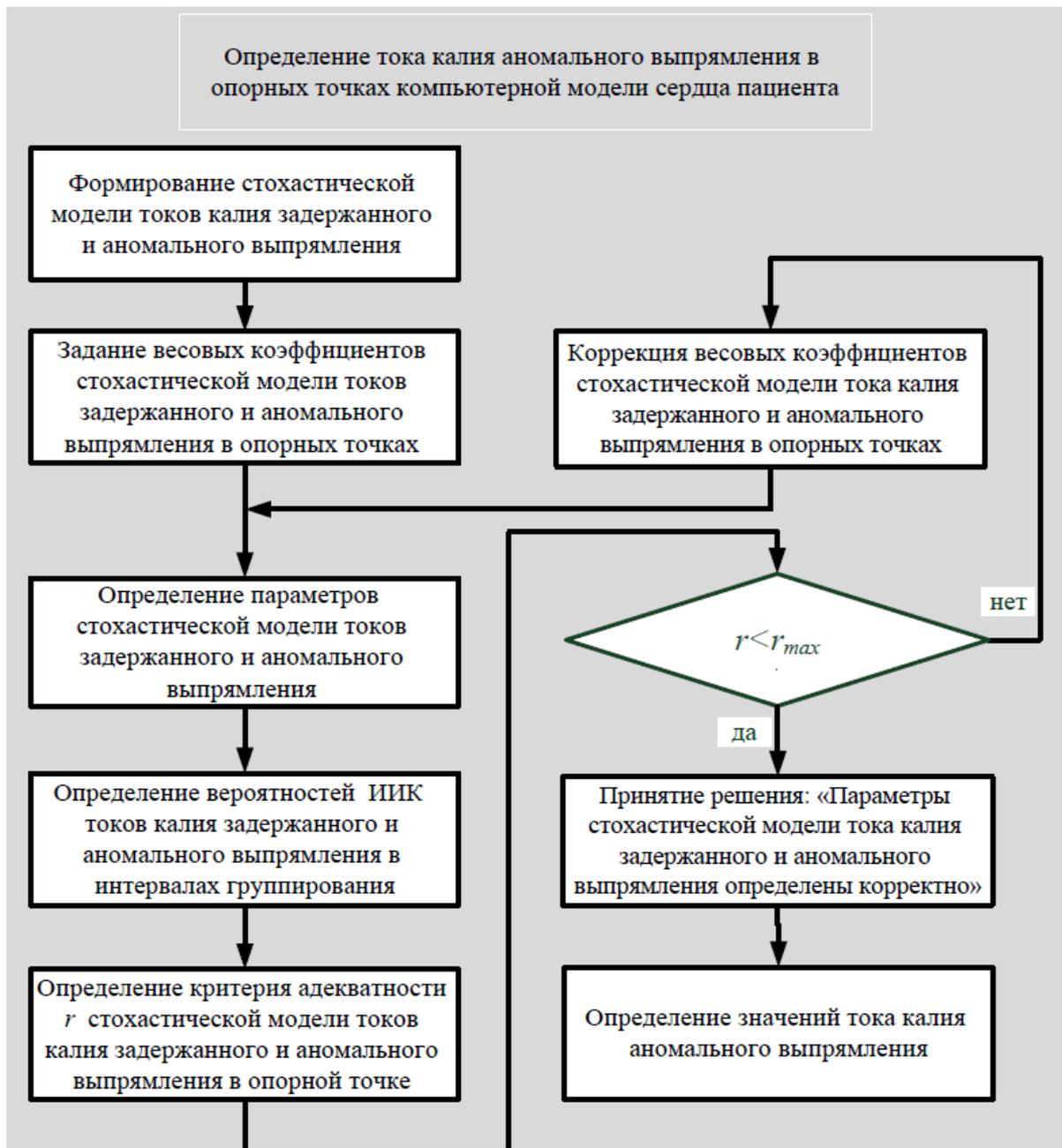


Рис. 4.10 Схема алгоритма определения тока калия аномального выпрямления

Примеры результатов моделирования ионных токов кальция L -типа, быстрых и медленных токов калия задержанного выпрямления с помощью известных детальных моделей PB , IMW , $TNNP$ даны на рис.2.11 [87]. Все основные токи детальной модели $TNNP$ даны на рис.2.6 [94]

Предварительные параметры формы моделей составляющих ионных токов эпикарда получены путём аппроксимации ионных токов детальных моделей с помощью распределений ИИК ионных токов. В качестве аппроксимации нормированных по площади медленного $I'_{so1}(t)$ и быстрого $I'_{so2}(t)$ то-

ков задержанного выпрямления используются формы стохастических моделей, построенных на основе плотностей статистических распределений $f_{so1}(t, \beta_{so1}, \alpha_{so1}, \mu_{so1})$, $f_{so2}(t, \beta_{so2}, \alpha_{so2}, \mu_{so2})$ и сохраняющих возможность изменения формы.

При выборе аппроксимирующего распределения для построения стохастической модели тока калия задержанного выпрямления $I'_{so1}(t)$ важно, чтобы временное значение положения максимума плотности распределения ИИК было больше временного значения положения для среднего значения тока калия задержанного выпрямления $I'_{so1}(t)$, что следует непосредственно из форм зависимостей токов задержанного выпрямления (см. рис.2.11). Так как большая часть токов задержанного выпрямления скомпенсирована деполяризующим током кальция L -типа I_{CaL} , выбор формы распределения для построения стохастической модели токов задержанного выпрямления имеет качественный характер с сохранением возможности изменения формы в широких пределах. В работе [44] показано, что для аппроксимации тока калия аномального выпрямления предпочтительно использование распределения Вейбулла–Гнеденко с параметром формы более 2,4. В этом случае сохраняется возможность изменения несимметричной формы модели.

На основе предварительной оценки соотношения между статистическим весом модели токов предварительно оценивается весовой коэффициент стохастической модели токов аномального выпрямления. Для этого оцениваются вероятность для ИИК во второй половине временного диапазона монотонной реполяризации эпикарда, и сопоставляется весовому коэффициенту K_{K1} стохастической модели токов аномального выпрямления. Весовые коэффициенты K_{so1} и K_{so2} для стохастической модели тока быстрого и медленного задержанного и аномального выпрямления задаются из выражения:

$$K_{so1} = K_{so2} = 0,5(1 - K_{K1}).$$

Для определения параметров стохастической модели токов задержанного и аномального выпрямления сделаем подстановку в математическую модель токов задержанного и аномального выпрямления ранжированных

значений времени t_{pj} , полученных для интервалов группирования ИИК. Так как стохастическая модель нормирована по площади и оценивает плотность распределения ИИК (неопределённостей в выборке отсчётов) по времени, то сопоставив полученные выражения для плотностей распределения с отношениями вероятностей для соответствующих интервалов группирования ИИК, к временному интервалу группирования $\left(\frac{N}{m} \cdot \Delta t\right)$, получим систему нелинейных, плохо согласованных, уравнений вида:

$$\begin{cases} I'_M(t_1) = \frac{m}{N} \frac{p_1^i}{\Delta t}; \\ \dots; \\ I'_M(t_j) = \frac{m}{N} \frac{p_j^i}{\Delta t}; \\ \dots; \\ I'_M(t_m) = \frac{m}{N} \frac{p_m^i}{\Delta t}. \end{cases} \quad (4.55)$$

где m – количество интервалов для группирования ИИК.

Вектору-столбцу временных отсчётов \mathbf{t}_m соответствует матричная форма вектора-столбца стохастической модели \mathbf{I}'_M вида:

$$[\mathbf{I}'_M]^T = [I'_M(t_1) \quad I'_M(t_2) \quad \dots \quad I'_M(t_m)].$$

Векторная форма системы уравнений (4.55) для токов имеет вид:

$$\mathbf{I}'_M = \frac{m}{N \cdot \Delta t} \cdot \mathbf{p}^n. \quad (4.56)$$

где $\mathbf{p}^n = [p_1^n \quad p_2^n \quad \dots \quad p_m^n]$ – матрица нормированных вероятностей ИИК.

Компонентам стохастической модели токов калия соответствуют вероятности распределения ИИК на j -м временном интервале. Векторное уравнение (4.56) является плохо обусловленным, так как количество неизвестных параметров много меньше количества уравнений. Решение плохо обусловленного уравнения (4.56) получаем методом минимизации определителя:

$$\left\| \mathbf{I}'_M - \frac{m}{N \cdot \Delta t} \cdot \mathbf{p}^n \right\| \rightarrow \min. \quad (4.57)$$

В результате минимизации решения уравнения (4.57) происходит определение параметров $(\beta_{so1}, \alpha_{so1}, \mu_{so1}, \beta_{so2}, \alpha_{so2}, \mu_{so2}, \beta_{K1}, \alpha_{K1}, \mu_{K1})$ для стохастической модели токов калия (4.45).

В качестве аппроксимации нормированных по площади медленного $I'_{so1}(t)$ и быстрого $I'_{so2}(t)$ токов задержанного выпрямления используются формы стохастических моделей, построенные на основе плотностей статистических распределений $f_{so1}(t, \beta_{so1}, \alpha_{so1}, \mu_{so1})$, $f_{so2}(t, \beta_{so2}, \alpha_{so2}, \mu_{so2})$. Особенности этих распределений состоит в сохранении возможности изменения формы. Из рис. 4.11 можно видеть соответствие гистограммы для плотности распределения ИИК и аппроксимация $I'_M(t)$, полученной с помощью стохастической модели токов ионов калия для интервала монотонной реполяризации.

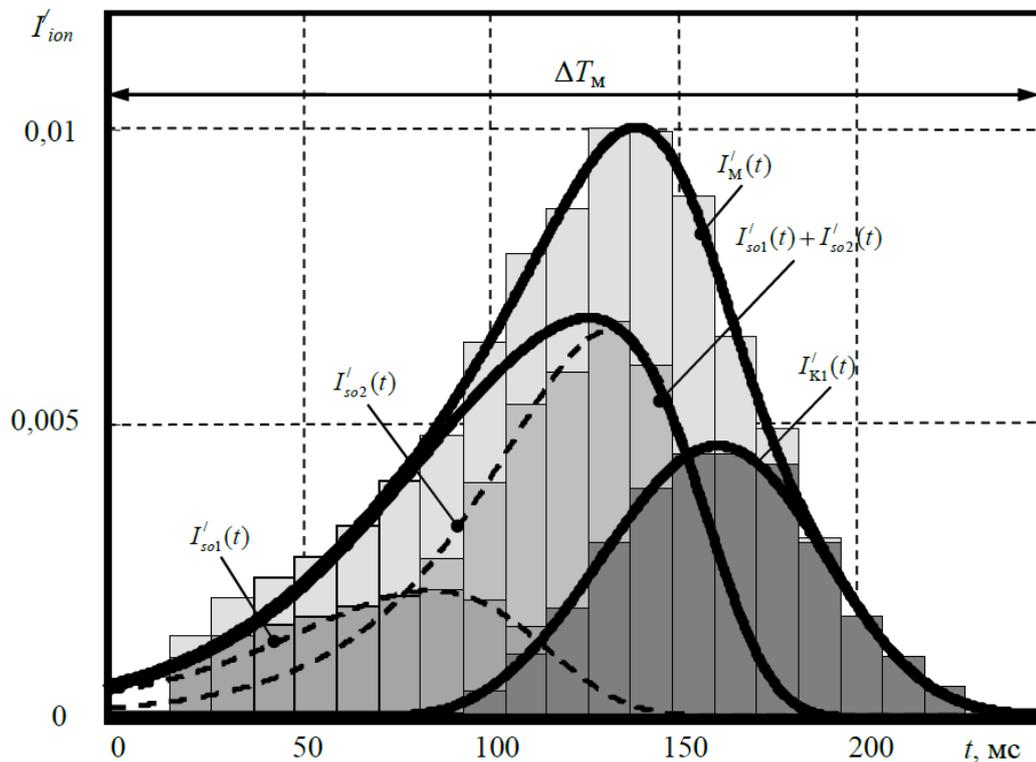


Рис. 4.11 Стохастическая модель тока калия задержанного и аномального выпрямления для интервала монотонной реполяризации эпикарда

Там же даны временные зависимости и для составляющих стохастической модели тока задержанного $I'_{so1}(t)$, $I'_{so2}(t)$ аномального $I'_{K1}(t)$ выпрямления. Для контроля формы стохастической модели токов задержанного выпрямления применена смесь двух распределений минимального значения.

Составляющие тока калия быстрого и медленного задержанного выпрямления показаны пунктирными линиями $I'_{so1}(t)$ и $I'_{so2}(t)$. Составляющим стохастической модели токов калия соответствуют вероятности распределения ИИК на j -м временном интервале группирования (см. рис.4.11).

4.3.4 Критерий адекватности стохастической модели токов калия задержанного и аномального выпрямления

Распределение вероятностей ИИК токов калия быстрого задержанного, медленного задержанного и аномального выпрямления на j -м интервале группирования ИИК принимается равными произведению отношения соответствующих составляющих токов ($I'_{so1}(t)$, $I'_{so2}(t)$, $I'_{K1}(t)$) стохастической модели к суммарному току модели монотонного участка реполяризации $I'_M(t_j)$:

$$\begin{cases} p_{so1j} = \frac{I'_{so1}(t_j)}{I'_M(t_j)} \cdot p_j^n; \\ p_{so2j} = \frac{I'_{so2}(t_j)}{I'_M(t_j)} \cdot p_j^n; \\ p_{K1j} = \frac{I'_{K1}(t_j)}{I'_M(t_j)} \cdot p_j^n. \end{cases} \quad (4.58)$$

Выражения (4.58) распределяют вероятности в j -м временном интервале группирования ИИК между составляющими стохастической модели ионных токов. Нормирование вероятностей для отдельных составляющих делает возможность проверки соответствия распределений ИИК и модели. Из выражения (4.58) следует, что вероятность распределения ИИК на временных интервалах группирования пропорциональна нормированной вероятности ИИК и отношению значения составляющей модели к значению модели на заданном интервале группирования.

Разделение распределений ИИК на составляющие достигается в соответствии со значимостью наблюдаемого временного отсчёта для ИИК относительно полученной смеси. Значимости неопределённостей ИИК q_{so1j} , q_{so2j} , и q_{K1j} для составляющих стохастических моделей ионных токов рас-

пределений ИИК в j -м временном интервала t_j оценивается как отношение плотности распределения составляющих модели к плотности распределения аддитивной стохастической модели распределения неопределённости ИИК для ионных токов калия по формулам [39]

$$\begin{aligned}
 q_{so1j} &= \frac{K_{so1} \cdot f_{so1}(t_j, \beta_{so1}, \alpha_{so1}, \mu_{so1})}{I'_M(t_j)}, \\
 q_{so2j} &= \frac{K_{so2} \cdot f_{so1}(t_j, \beta_{so2}, \alpha_{so2}, \mu_{so2})}{I'_M(t_j)}, \\
 q_{K1j} &= \frac{K_{K1} \cdot f_{K1}(t, \beta_{K1}, \alpha_{K1}, \mu_{K1})}{I'_M(t_j)}.
 \end{aligned} \tag{4.59}$$

Способ разделения смесей с помощью значимости значения для составляющих распределений использован для изучения составляющих источника радона на основе анализа статистических результатов измерения его объёмной активности [42].

Адекватность стохастической модели токов калия устанавливается из условия соответствия составляющих стохастической модели и полученных на её основе гистограмм распределений отдельных компонент тока калия: I'_{so1} , I'_{so2} и I'_{K1} .

Для анализа параметров распределения с различной формой применён энтропийно-параметрический критерий проверки адекватности сглаживающего распределения выборочным данным [44, 45], в основе которого лежит преобразование несимметричных распределений к симметричным распределениям с последующим установлением соответствия в пространстве энтропии и контрэксцесса [47].

Формирование распределений вероятностей ИИК симметричных случайных величин Z_{K1} , Z_{so1} и Z_{so2} для стохастических моделей составляющих тока калия аномального выпрямления, медленного и быстрого задержанного выпрямления даны на рис.4.12, рис.4.13, рис.4.14

Распределения вероятностей ИИК симметричных случайных величин Z_{K1} , Z_{so1} и Z_{so2} формируются на основе гистограмм распределения вероятно-

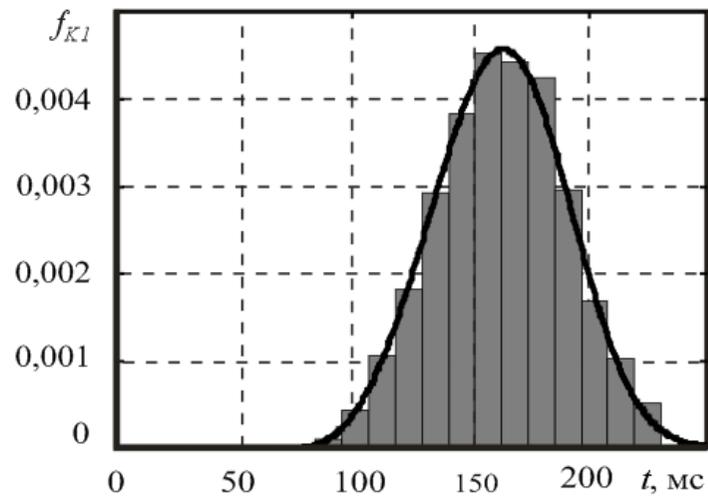
стей ИИК $p_{IK1}^{[t]}$, $p_{Iso1}^{[t]}$ и $p_{Iso2}^{[t]}$ по временным интервалам группирования для стохастической модели тока калия аномального, быстрого и медленного задержанного выпрямления, которые даны рис.4.12, рис.4.13, рис.4.14, соответственно. Для построения преобразования на основе гистограмм определяются значения элементов вектора-столбца временных отсчётов t_s по формуле

$$t_s' = \frac{t_{\max} - t_{\min}}{m \cdot n_s} \cdot s \quad (4.58)$$

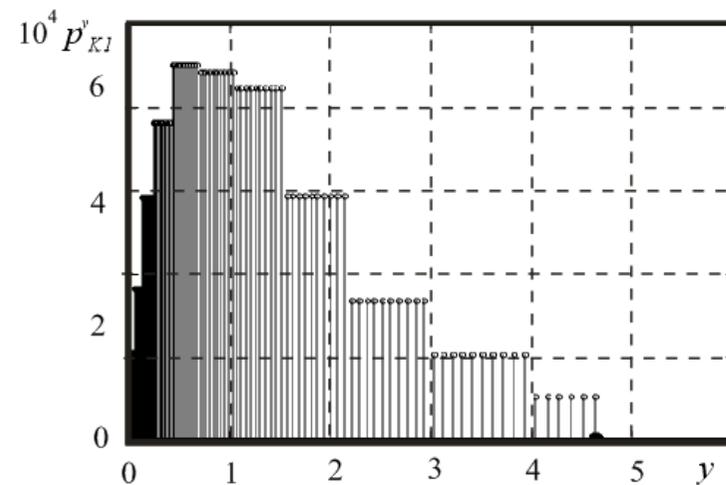
где m – количество интервалов группирования; n_s – количество временных отсчётов вектора в одном интервале группирования ИИК; s – порядковый номер отсчёта.

Последовательность формирования распределения вероятностей ИИК симметричной случайной величины Z для стохастической модели тока калия аномального выпрямления рис.4.12, где обозначены

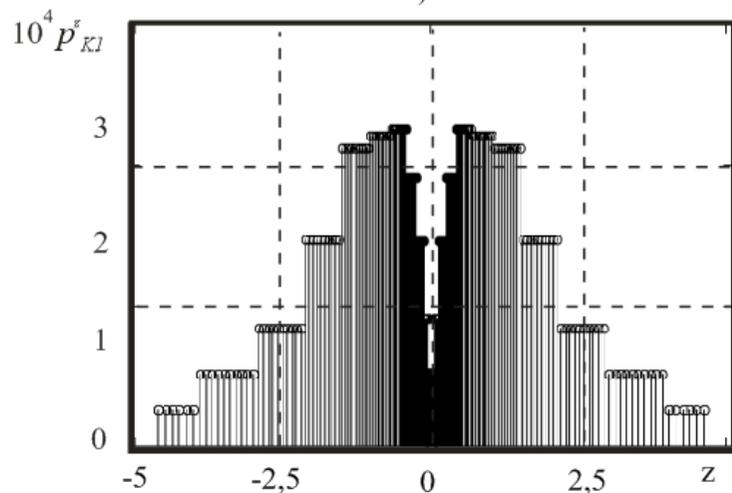
- а) гистограмма распределения вероятностей ИИК $p_{IK1}^{[t]}$ по временным интервалам группирования для стохастической модели тока калия аномального выпрямления;
- б) распределение вероятности ИИК p_{IK1}^Y для значений случайной безразмерной величины Y , полученной путём преобразования временных отсчётов ИИК для стохастической модели тока калия аномального выпрямления;
- в) симметричное распределение вероятностей ИИК p_{IK1}^Z для значений случайной безразмерной величины Z для стохастической модели тока калия аномального выпрямления, полученной путём симметричного отображения вероятностей для значений случайной величины Y ;
- г) гистограмма распределения вероятностей ИИК $p_{IK1}^{\tilde{a}}$ по интервалам группирования случайной величины Z для стохастической модели тока калия аномального выпрямления.



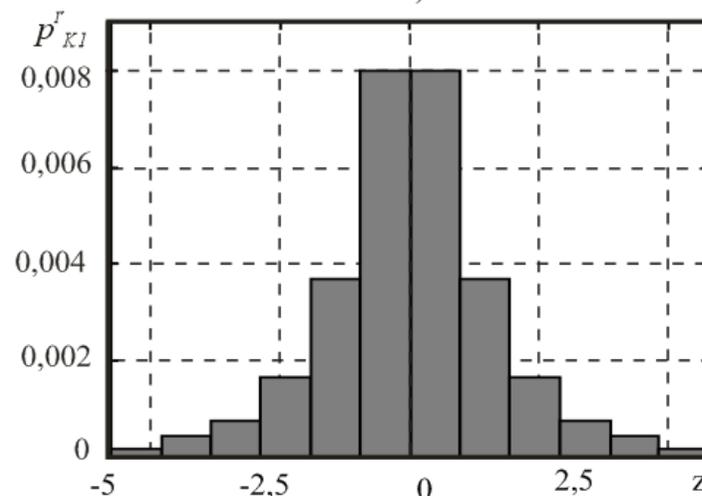
а)



б)



в)



г)

Рис. 4.12 Последовательность формирования распределения вероятностей ИИК симметричной случайной величины Z для стохастической модели тока калия аномального выпрямления.

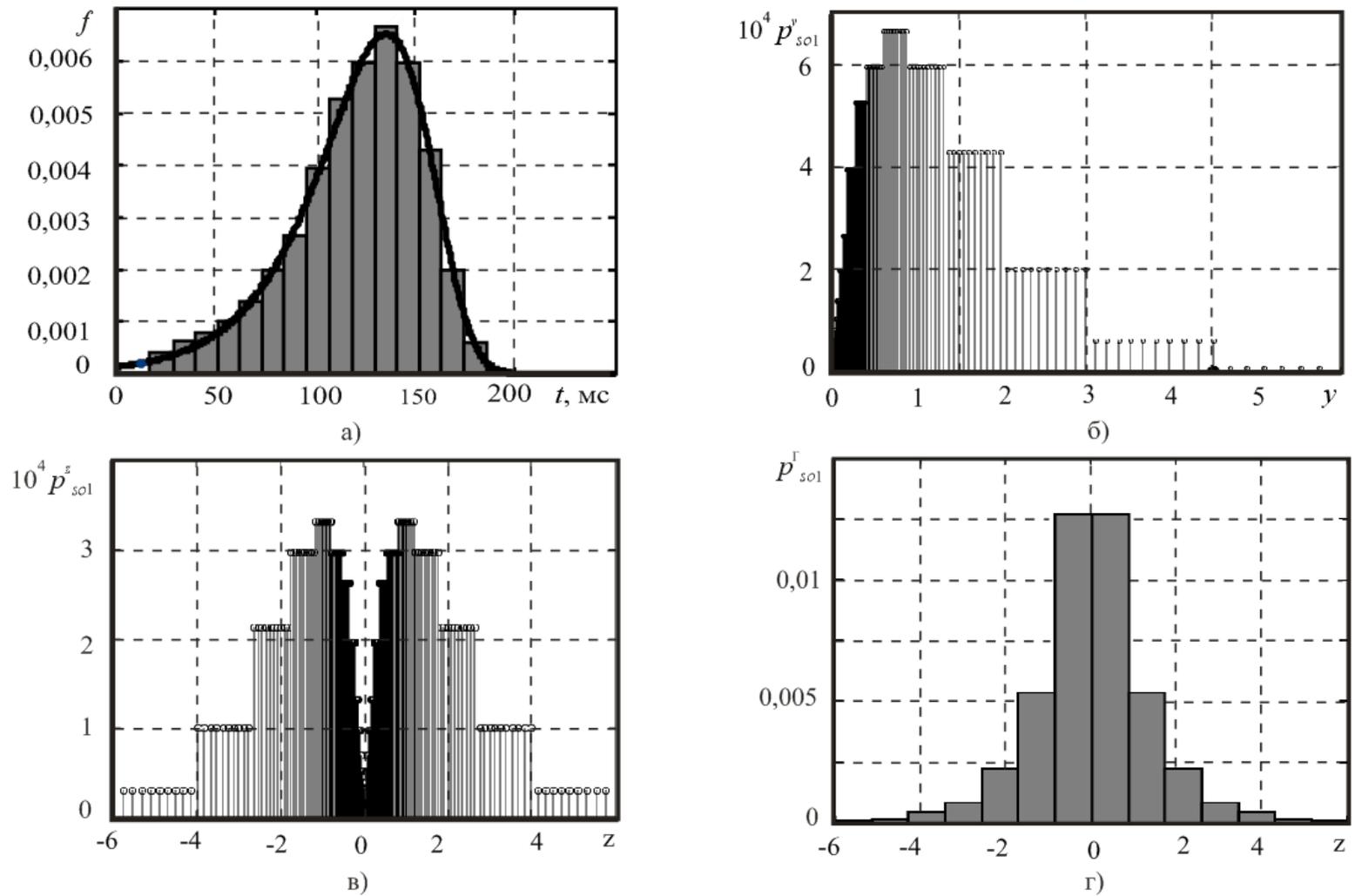


Рис. 4.13. Последовательность формирования распределения вероятностей ИИК симметричной случайной величины Z для стохастической модели тока калия медленного задержанного выпрямления.

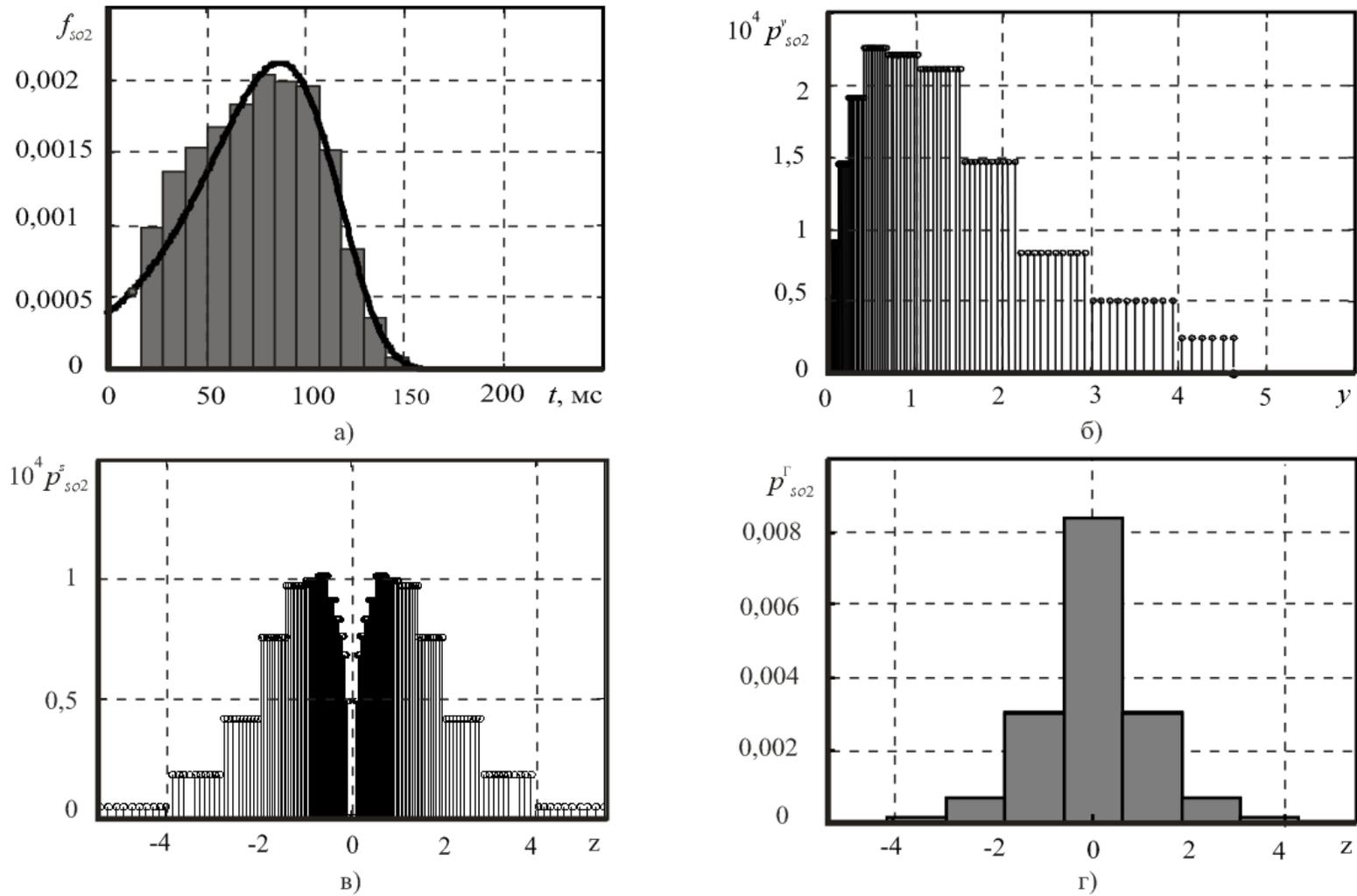


Рис. 4.13. Последовательность формирования распределения вероятностей ИИК симметричной случайной величины Z для стохастической модели тока калия быстрого задержанного выпрямления.

Последовательность формирования распределения вероятностей ИИК симметричной случайной величины Z для стохастической модели тока калия медленного задержанного выпрямления показана на рис.4.12, где обозначено:

- а) гистограмма распределения вероятностей ИИК $p_{Iso1}^{[t]}$ по временным интервалам группирования для стохастической модели тока калия медленного задержанного выпрямления;
- б) распределение вероятности ИИК p_{Iso1}^Y для значений случайной безразмерной величины Y , полученной путём преобразования временных отсчётов ИИК для стохастической модели тока калия медленного задержанного выпрямления;
- в) симметричное распределение вероятностей ИИК p_{Iso1}^Z для значений случайной безразмерной величины Z для стохастической модели тока калия медленного задержанного выпрямления, полученной путём симметричного отображения вероятностей для значений случайной величины Y ;
- г) гистограмма распределения вероятностей ИИК $p_{Iso1}^{\tilde{a}}$ по интервалам группирования случайной величины Z для стохастической модели тока калия медленного задержанного выпрямления.

Последовательность формирования распределения вероятностей ИИК симметричной случайной величины Z для стохастической модели тока калия быстрого задержанного выпрямления показана на рис.4.13, где обозначено:

- а) гистограмма распределения вероятностей ИИК $p_{Iso2}^{[t]}$ по временным интервалам группирования для стохастической модели тока калия быстрого задержанного выпрямления;
- б) распределение вероятности ИИК p_{Iso2}^Y для значений случайной безразмерной величины Y , полученной путём преобразования временных отсчётов ИИК для стохастической модели тока калия быстрого задержанного выпрямления;
- в) симметричное распределение вероятностей ИИК p_{Iso2}^Z для значений случайной безразмерной величины Z для стохастической модели тока калия быстрого задержанного выпрямления.

быстрого задержанного выпрямления, полученной путём симметричного отображения вероятностей для значений случайной величины Y ;

г) гистограмма распределения вероятностей ИИК $p_{Iso2}^{\bar{a}}$ по интервалам группирования случайной величины Z для стохастической модели тока калия быстрого задержанного выпрямления

Формула для расчёта **критерия адекватности** стохастической модели токов калия быстрого и медленного задержанного и аномального выпрямления имеет вид:

$$r = \sqrt{r_{so1}^2 + r_{so2}^2 + r_{K1}^2}. \quad (4.59)$$

где r_{so1} , r_{so2} и r_{K1} независимые составляющие критерия, рассчитанные для симметричных выборок случайных величин вероятности распределения ИИК тока калия задержанного и аномального выпрямления.

Составляющие критерия адекватности вычисляются по формулам:

$$\begin{aligned} r_{so1} &= \sqrt{1,111 \cdot P_M \cdot N_{\gamma so1}} \cdot \sqrt{k_{e so1}^3 \cdot \kappa_{so1}^2 \cdot (k_{e so1} - k_{e0})^2 + \frac{26,1}{(\varepsilon_{so1}^2 - 1)^{1,5}} \cdot \left(1 - \frac{\kappa_0}{\kappa_{so1}}\right)^2}, \\ r_{so2} &= \sqrt{1,111 \cdot P_M \cdot N_{\gamma so2}} \cdot \sqrt{k_{e so2}^3 \cdot \kappa_{so2}^2 \cdot (k_{e so2} - k_{e0})^2 + \frac{26,1}{(\varepsilon_{so2}^2 - 1)^{1,5}} \cdot \left(1 - \frac{\kappa_0}{\kappa_{so2}}\right)^2}, \\ r_{K1} &= \sqrt{1,111 \cdot P_M \cdot N_{\gamma K1}} \cdot \sqrt{k_{e K1}^3 \cdot \kappa_{K1}^2 \cdot (k_{e K1} - k_{e0})^2 + \frac{26,1}{(\varepsilon_{K1}^2 - 1)^{1,5}} \cdot \left(1 - \frac{\kappa_0}{\kappa_{K1}}\right)^2}, \end{aligned} \quad (4.60)$$

где $k_{e so1}$, κ_{so1} , $k_{e so2}$, κ_{so2} , $k_{e K1}$, κ_{K1} – коэффициенты энтропии и контрэксцесса симметрично распределённых случайных величин Z_{so1} , Z_{so2} и Z_{K1} для тока калия быстрого задержанного, медленного задержанного и аномального выпрямления.

Применение критерия возможно, если заданы соотношения между случайной величиной $[t]$, распределённой по отдельной компоненте стохастической модели, и симметрично распределённой случайной величиной Z [40,41].

Вероятности распределения ИИК токов задержанного и аномального выпрямления для s -го временного отсчёта рассчитываются по формулам:

$$\begin{aligned}
p'_{K1s} &= \frac{1}{n_s} \cdot p_{K1j}(t_{j-1} < t'_s \leq t_{j+1}), \\
p'_{so1s} &= \frac{1}{n_s} \cdot p_{so1j}(t_{j-1} < t'_s \leq t_{j+1}), \\
p'_{so2s} &= \frac{1}{n_s} \cdot p_{so2j}(t_{j-1} < t'_s \leq t_{j+1}).
\end{aligned}
\tag{4.61}$$

Вектор-столбец временных отсчётов \mathbf{t}_s необходим для построения гистограмм вероятностей распределения ИИК по интервалам группирования. Каждому s -му временному отсчёту вектора-столбца временных отсчётов \mathbf{t}_s соответствует вероятность распределения ИИК для составляющих стохастической модели токов калия. Формально вероятность распределения ИИК для любого момента времени задана стохастической матрицей тока калия для s -го отсчёта времени вида:

$$\mathbf{P}_I^s = \begin{bmatrix} p'_{K1s} \\ p'_{so1s} \\ p'_{so2s} \end{bmatrix}.
\tag{4.62}$$

Вероятности распределения ИИК по случайным величинам отсчётов времени связаны с показательным распределением случайной величины Y с помощью следующих соотношений. Для стохастических моделей быстрого и медленного задержанного выпрямления авторами используется преобразование для распределения минимального значения случайной величины t_j к случайной величине y_{soj} , имеющей показательное распределение. Формула преобразования имеет вид:

$$y_{soj} = -\exp\left(\frac{\mu_{so} - t_j}{\alpha_{so}}\right)
\tag{4.63}$$

где α_{so} , μ_{so} – параметры масштаба и смещения распределений.

Для стохастической модели аномального выпрямления используется преобразование распределение Вейбулла–Гнеденко вида:

$$y_{K1j} = \pm \left| \frac{t_j - \mu_{K1}}{\alpha_{K1}} \right|^{\beta_{K1}} \quad (4.64)$$

где α_{K1} , μ_{K1} , β_{K1} – параметры масштаба, смещения и формы распределения Вейбулла–Гнеденко.

Распределения вероятностей ИИК p_{IK1}^Y , p_{Iso1}^Y и p_{Iso2}^Y s -х значений случайных безразмерных величин Y_{K1} , Y_{so1} и Y_{so2} для стохастической модели тока калия аномального выпрямления, медленного и быстрого задержанного выпрямления приведены на рис.4.12,б, рис.4.13,б и рис.4.14,б, соответственно. Отражение s -х значений случайных величин Y_{K1} , Y_{so1} и Y_{so2} относительно начала координат позволяет сформировать матрицы значений симметрично распределённых случайных безразмерных величин Z_{K1} , Z_{so1} и Z_{so2} . Так как количество значений матрицы увеличивается в 2 раза, то связанные с симметрично расположенными значениями вероятности уменьшаются так же в два раза. Симметричные распределения вероятностей ИИК p_{IK1}^Z , p_{Iso1}^Z и p_{Iso2}^Z для значений случайных безразмерных величин Z_{K1} , Z_{so1} и Z_{so2} для стохастической модели тока калия аномального выпрямления, быстрого и медленного задержанного выпрямления приведены на рис.4.12,в, рис.4.13,в и рис.4.14,в, соответственно.

Расчёт коэффициентов энтропии и контрэксцессов для симметрично распределённых случайных величин Z_{K1} , Z_{so1} и Z_{so2} проводится по гистограммам распределения этих величин. Для построения гистограмм распределения случайных величин Z_{K1} , Z_{so1} и Z_{so2} выделяются максимальные $\max[Z_{so1}]$, $\max[Z_{so2}]$, $\max[Z_{K1}]$ и минимальные $\min[Z_{so1}]$, $\min[Z_{so2}]$, $\min[Z_{K1}]$ значения для каждой случайной величины и рассчитываются интервалы группирования случайных значений величин Z

$$\Delta z_{K1} = \frac{\max[Z_{K1}] - \min[Z_{K1}]}{\sqrt{2 \cdot N}},$$

$$\Delta z_{so1} = \frac{\max[Z_{so1}] - \min[Z_{so1}]}{\sqrt{2 \cdot N}},$$
(4.65)

$$\Delta z_{so2} = \frac{\max[Z_{so2}] - \min[Z_{so2}]}{\sqrt{2 \cdot N}}.$$

Интервалы группирования используются для определения ранжированных значений z_j^{K1} , z_j^{so1} , z_j^{so2} , минимальных $z_{\min j}^{K1}$, $z_{\min j}^{so1}$, $z_{\min j}^{so2}$ и максимальных $z_{\max j}^{K1}$, $z_{\max j}^{so1}$, $z_{\max j}^{so2}$ значений границ интервалов группирования данных. Распределение вероятности ИИК $p_{IK1}^{\bar{a}}$, $p_{Iso1}^{\bar{a}}$, $p_{Iso2}^{\bar{a}}$ по интервалам группирования случайных величин Z_{K1} , Z_{so1} и Z_{so2} рассчитывается по формулам:

$$\begin{aligned} p_{IK1j}^{\bar{a}} &= \sum_{s=1}^{2 \cdot n \cdot m} \left(p_{K1s}' \cdot \left(z_{\min j}^{K1} \leq z_s^{K1} < z_{\max j}^{K1} \right) \right), \\ p_{Iso1j}^{\bar{a}} &= \sum_{s=1}^{2 \cdot n \cdot m} \left(p_{so1s}' \cdot \left(z_{\min j}^{so1} \leq z_s^{so1} < z_{\max j}^{so1} \right) \right), \\ p_{Iso2j}^{\bar{a}} &= \sum_{s=1}^{2 \cdot n \cdot m} \left(p_{so2s}' \cdot \left(z_{\min j}^{so2} \leq z_s^{so2} < z_{\max j}^{so2} \right) \right). \end{aligned} \quad (4.66)$$

Гистограммы распределений вероятностей ИИК $p_{IK1}^{\bar{a}}$, $p_{Iso1}^{\bar{a}}$, $p_{Iso2}^{\bar{a}}$ по интервалам группирования случайных величин Z_{K1} , Z_{so1} и Z_{so2} для стохастических моделей тока калия аномального выпрямления, быстрого и медленного задержанного выпрямления приведены на рис.4.12 ,г, рис.4.13. ,г, рис. ,г, соответственно.

Для полученных распределений справедливо следующее положение: если распределение ИИК по временным интервалам группирования соответствует моделям составляющих токов калия, то случайные величины Z_{K1} , Z_{so1} и Z_{so2} распределены в соответствии с распределением Лапласа. Тогда для установления корректности стохастической модели токов калия задержанного и аномального выпрямления достаточно, чтобы коэффициенты энтропии и контрэкссеса распределений случайных величин Z_{K1} , Z_{so1} и Z_{so2} соответствовали коэффициенту энтропии и контрэкссеса распределения Лапласа. Для расчёта коэффициентов энтропии симметрично распределённых случайных величин Z_{K1} , Z_{so1} , Z_{so2} используются выражения:

$$k_{e K1} = \frac{\Delta z_{K1} \cdot N}{2 \cdot \mu_2^{K1}} \cdot \exp \left(- \sum_{j=1}^N p_{IK1j}^r \cdot \ln \left(N \cdot p_{IK1j}^r \right) \right), \quad (4.67)$$

$$k_{e_{so1}} = \frac{\Delta z_{so1} \cdot N}{2 \cdot \mu_2^{so1}} \cdot \exp \left(- \sum_{j=1}^N p_{Iso1j}^r \cdot \ln (N \cdot p_{Iso1j}^r) \right),$$

$$k_{e_{so2}} = \frac{\Delta z_{so2} \cdot N}{2 \cdot \mu_2^{so2}} \cdot \exp \left(- \sum_{j=1}^N p_{Iso2j}^r \cdot \ln (N \cdot p_{Iso2j}^r) \right).$$

где μ_2^{K1} , μ_2^{so1} , μ_2^{so2} – вторые центральные моменты распределений.

Для расчёта контрэкссесса распределения случайных величин Z_{K1} , Z_{so1} , Z_{so2} используются выражения

$$\kappa_{K1} = \frac{\mu_2^{K1}}{\sqrt{\mu_4^{K1}}}, \quad \kappa_{so1} = \frac{\mu_2^{so1}}{\sqrt{\mu_4^{so1}}}, \quad \kappa_{so2} = \frac{\mu_2^{so2}}{\sqrt{\mu_4^{so2}}}, \quad (4.68)$$

где μ_4^{K1} , μ_4^{so1} , μ_4^{so2} – четвёртые центральные моменты распределений.

Преобразование к симметричному распределению и вычисление параметров по выражениям (4.67) и (4.68) позволяют проводить оценку соответствия гистограмм распределений для отдельных составляющих стохастических моделей тока калия в едином пространстве критерия адекватности r стохастической модели токов калия задержанного и аномального выпрямления.

Выбор справедливой модели стохастической модели тока задержанного и аномального выпрямления выполняется на основе сравнения критерия адекватности r с максимальным значением критерия, заданного с помощью уровня значимости принятия решения:

$$r_{\max} = \sqrt{3 \cdot \ln(a^{-2})}. \quad (4.69)$$

Модель принимается справедливой, если критерий адекватности r рассчитанный с помощью выражения (4.69) меньше некоторого максимального значения: $r \leq r_{\max}$. Изменение критерия для стохастической модели токов и её составляющих от весового коэффициента K_{K1} стохастической модели тока калия аномального выпрямления приведено на рис.4.14, а, откуда можно видеть, что наиболее приемлемый результат получен при значении коэффициента, равного 0,325, при котором значение критерия равно 1,5. На рис.4.14, б показана зависимость параметра формы γ распределения вероятности ИИК

для тока калия аномального выпрямления от весового коэффициента модели K_{K1} , откуда следует, что параметр формы γ в области значений весового коэффициента модели тока калия $0,25 < K_{K1} < 0,45$ монотонно убывает с увеличением весового коэффициента K_{K1} . На рис.4.14, в и г приведены зависимости параметров стохастической модели тока калия задержанного и аномального выпрямления от весового коэффициента K_{K1} для параметров масштаба λ_{so1} , λ_{so2} , λ_{K1} и для параметров смещения μ_{so1} , μ_{so2} , μ_{K1} , соответственно. Из приведённых зависимостей следует, что изменения параметров модели от весового коэффициента сохраняют гладкость в области изменения весового коэффициента модели $0,25 < K_{K1} < 0,45$.

Проверка критерия адекватности позволяет выбрать из возможных гипотетических решений, полученных при различных соотношениях весовых коэффициентов, наиболее оптимальное решение, для которого критерий адекватности r не превышает максимального значений.

Из рис.4.14. а следует, что наилучшее решение получено при $K_1=0,37$, которое принимается в качестве адекватного выборке результатов. Если критерий r во всём диапазоне весовых коэффициентов больше критического значения, то необходима коррекция соотношения для весовых коэффициентов стохастической модели тока калия задержанного и аномального выпрямления в опорных точках. После коррекции весовых коэффициентов повторяются выполнение действия блоков, включённых в цикл из 4 – действий: 1 – определение параметров стохастической модели токов задержанного и аномального выпрямления; 2 – определение вероятности ИИК токов калия задержанного и аномального выпрямления в интервалах группирования; 3 – определение критерия адекватности стохастических моделей токов задержанного и аномального выпрямления; 4 – сравнение критерия с максимальным значением для выбора стохастической модели тока задержанного и аномального выпрямления.

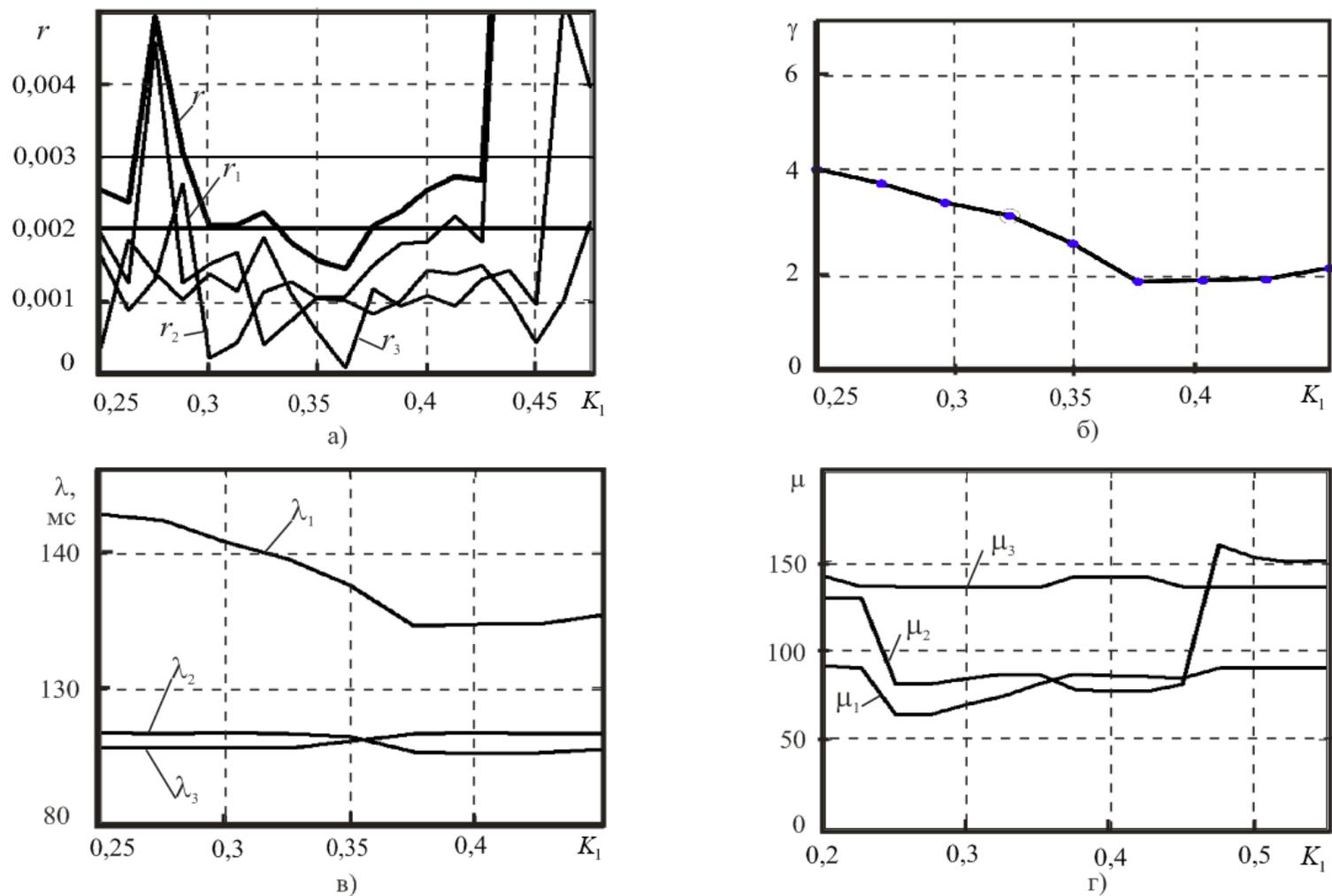


Рис. 4.14 Зависимости критерия адекватности и параметров модели токов калия задержанного и аномального выпрямления от весового коэффициента K_1 модели тока аномального выпрямления.

Если критерий не превышает некоторого максимального решения, то принимается решения: «Параметры стохастической модели тока калия задержанного и аномального выпрямления определены корректно». Если на этапе сравнения критерий адекватности модели меньше некоторого максимального решения, то стохастическая модель токов задержанного и аномального выпрямления адекватна распределению вероятностей ИИК. Принятие решения: «Параметры стохастической модели тока калия аномального выпрямления определены корректно» необходимо для сохранения параметров формы и масштаба стохастической модели тока аномального выпрямления для дальнейших расчётов. Так как распределение ИИК для стохастической модели тока калия аномального выпрямления полностью содержит выборка значений потенциала эпикарда, то после выделения распределения ИИК тока калия аномального выпрямления из всей совокупности данных и построения корректной аппроксимации этой выборки, следует сохранить неизменными параметры распределения при проведении дальнейших вычислений.

В связи с тем, что для вынесения диагноза особое значение имеет ток калия аномального выпрямления, для наилучшего решения рассчитывают для всех значений вектора временных отсчётов \mathbf{t}_m формуле

$$[\mathbf{I}'_{K1}] = K_{K1} \cdot f_{K1}([\mathbf{t}_m], \beta_{K1}, \alpha_{K1}, \mu_{K1}). \quad (4.70)$$

Далее модель тока калия аномального выпрямления считается известной и при определении параметров стохастической модели тока реполяризации эпикарда используются значения вектора тока калия аномального выпрямления.

4.3.5 Определение тока реполяризации эпикарда

Система уравнений для определения параметров стохастической модели тока реполяризации эпикарда находят подстановкой ранжированных значений времени t_{pj} в стохастическую модель токов реполяризации эпикарда (4.43). Систему уравнений реполяризации эпикарда получим, сопоставив стохастические модели тока и отношения вероятностей интервалов группирования ИИК к длительности интервалов времени группирования $\left(\frac{N\Delta t}{m}\right)$.

Система уравнений токов реполяризации эпикарда имеет вида:

$$\begin{cases} I'_{ion}(t_1) = \frac{m}{N} \frac{p_1}{\Delta t}; \\ \dots \dots \dots \\ I'_{ion}(t_j) = \frac{m}{N} \frac{p_j}{\Delta t}; \\ \dots \dots \dots \\ I'_{ion}(t_m) = \frac{m}{N} \frac{p_m}{\Delta t}. \end{cases} \quad (4.71)$$

Так как система нелинейных уравнений (4.71) плохо согласована, то для её решения применяется метод минимизации. Основные этапы определения тока реполяризации эпикарда даны на рис. 4.15,а.

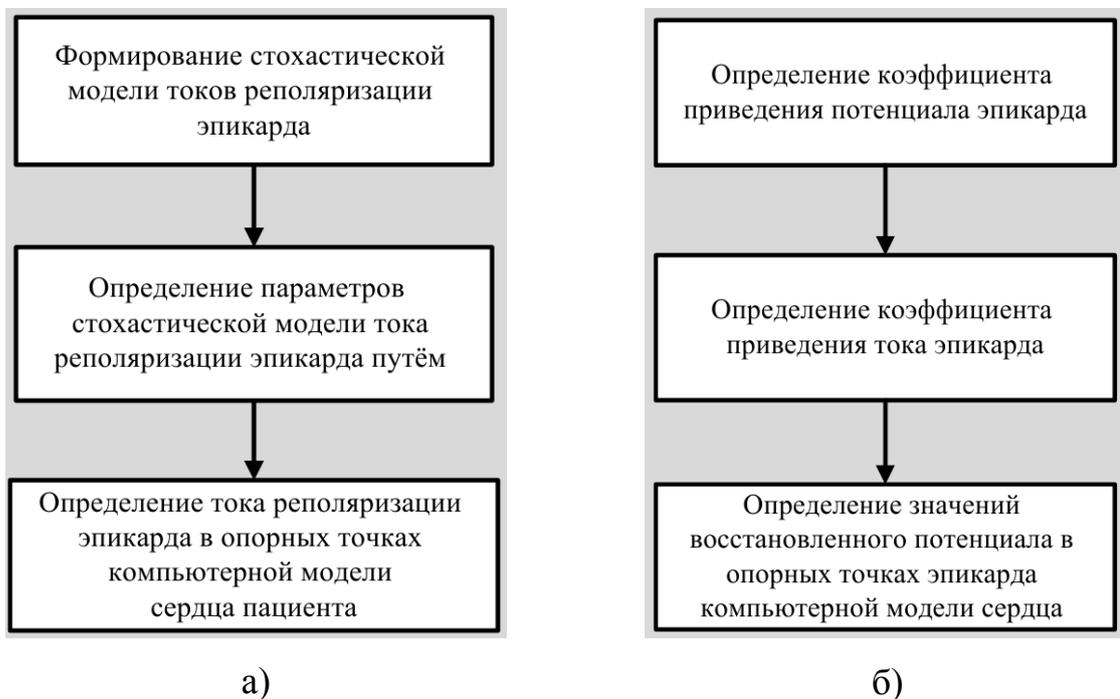


Рис. 4.15 Схемы этапов алгоритма определения ЭФХ сердца

В векторной форме система уравнений (4.71) для определения параметров стохастической модели реполяризации эпикарда имеет вид:

$$\mathbf{I}'_{ion} = \frac{m}{N \cdot \Delta t} \cdot \mathbf{p} \cdot \quad (4.72)$$

где $\mathbf{I}'_{ion} = [I'_{ion}(t_1) \quad I'_{ion}(t_2) \quad \dots \quad I'_{ion}(t_m)]$ – матрица стохастической модели тока реполяризации эпикарда; $\mathbf{p} = [p_1 \quad p_2 \quad \dots \quad p_m]$ – матрица разностей вероятностей ИИК.

В результате минимизации выражения (4.72) получим параметры стохастической модели токов реполяризации эпикарда.

Значения тока $I'_{ion\ i}$ реполяризации эпикарда в опорных точках компьютерной модели сердца пациента в моменты времени вектора t_m используются для расчёта коэффициента приведения тока при восстановлении модели. Формула для определения значений тока реполяризации эпикарда имеет вид

$$\begin{aligned}
 I'_{ion\ i} = & K_{to} \cdot f_{to}(t_i, \beta_{to}, \alpha_{to}, \mu_{to}) - K_{st} \cdot f_{st}(t_i, \beta_{st}, \alpha_{st}, \mu_{st}) + \\
 & + K_M \cdot (K_{so1} \cdot f_{so1}(t_i, \beta_{so1}, \alpha_{so1}, \mu_{so1}) + K_{so2} \cdot f_{so2}(t_i, \beta_{so2}, \alpha_{so2}, \mu_{so2}) \\
 & + K_{K1} \cdot f_{K1}(t_i, \beta_{K1}, \alpha_{K1}, \mu_{K1})).
 \end{aligned}
 \tag{4.73}$$

Временные зависимости токов, полученные с помощью стохастических моделей (4.43), показаны на рис.4.16, где даны обозначения: $I'_{ion}(t)$ – ток реполяризации эпикарда; $I'_{to}(t)$ – переходный транзитный ток эпикарда; $I'_{st}(t)$ – медленный деполяризующий ток кальция; $I'_{so1}(t)$, $I'_{so2}(t)$ – быстрая и медленная компоненты тока калия задержанного выпрямления; $I'_{K1}(t)$ – ток калия аномального выпрямления.

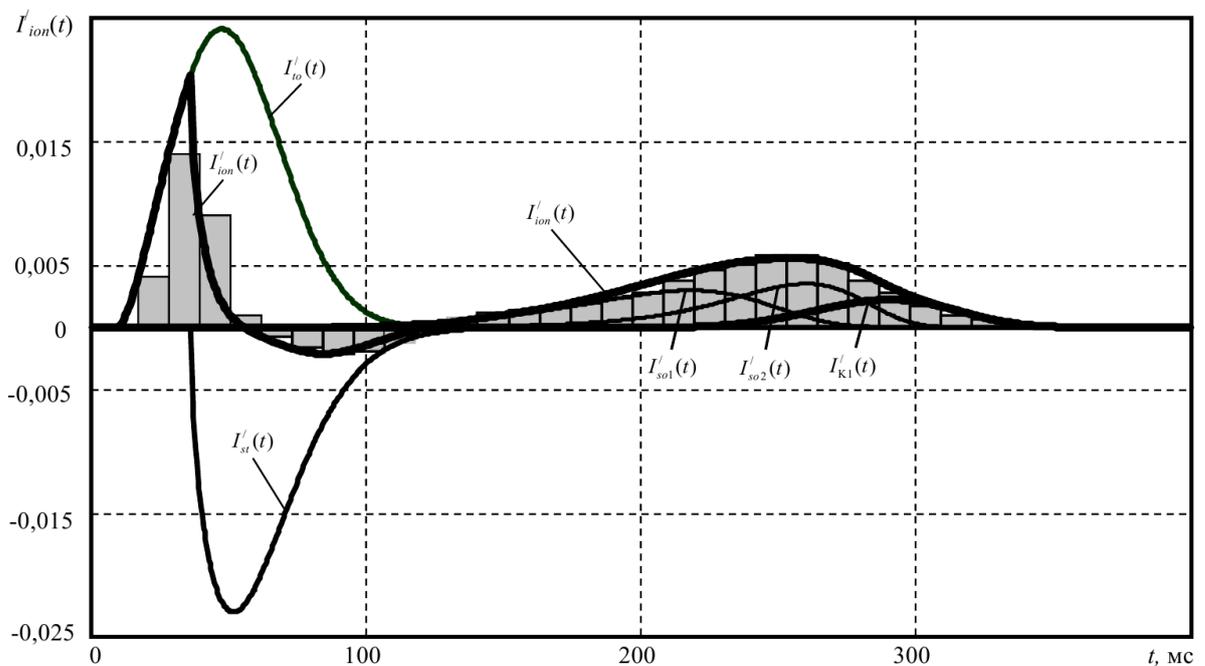


Рис. 4.16 Результат моделирования тока реполяризации эпикарда

4.3.6 Восстановление потенциала в опорных точках эпикарда

Восстановление потенциала в опорных точках эпикарда компьютерной модели сердца пациента необходимо для сравнения восстановленного потенциала с потенциалом эпикарда, полученным в результате обработки ЭКС известного способа. Основные этапы процесса восстановления потенциала эпикарда иллюстрирует схема алгоритм на рис.4.15 , а.

В соответствии с законом Ома для любого i -го момента времени ток через поверхность эпикарда пропорционален потенциалу эпикарда:

$$\varphi_{от i} = R_{от} \cdot I'_{ion i} . \quad (4.74)$$

где $R_{от}$ – сопротивление тканей тела.

Суммируя левые и правые части выражения (4.74) для всех отсчётов времени и учитывая неизменность сопротивления тканей организма, получим, что сумма потенциалов равна сумме токов:

$$\sum_{i=1}^N \varphi_{от i} = R_{от} \cdot \sum_{i=1}^N I'_{ion i} . \quad (4.75)$$

Заменяя сумму потенциалов в левой части и сумму токов в правой части выражения (4.75) через коэффициент нормирования потенциала эпикарда B_{φ} и коэффициент нормирования тока эпикарда B_I получим, что сопротивление среды пропорционально отношению нормирующих коэффициентов для тока и потенциала

$$R_{от} = \frac{B_{\varphi}}{B_I} . \quad (4.76)$$

Тогда для восстановления потенциалов эпикарда по значениям стохастической модели тока реполяризации эпикарда необходимо определить коэффициенты нормирования потенциала и тока эпикарда. Для восстановления потенциала эпикарда определяется коэффициент нормирования потенциала эпикарда, равный сумме потенциалов в опорной точке, полученных в результате обработки ЭКС.

$$B_{\varphi} = \sum_{i=1}^N \Phi_{i \delta i} . \quad (4.77)$$

Коэффициент нормирования тока, равен сумме значений, рассчитанных с помощью стохастической модели токов реполяризации эпикарда в моменты отсчёта времени t_i по формуле

$$B_I = \sum_{i=1}^N I'_{ion i} . \quad (4.78)$$

Для определения потенциала эпикарда достаточно значения тока эпикарда i -го момента времени умножить на отношение приведённого коэффициента потенциала и приведённого коэффициента тока

$$\Phi_i = \frac{B_{\varphi}}{B_I} \cdot I'_{ion i} . \quad (4.79)$$

Значения восстановленного по формуле (4.79) потенциала используются для построения «электрического портрета» сердца и при моделировании распространения возбуждения эпикарда.

Результат восстановления потенциала эпикарда приведён на рис.4.17, где обозначены φ – потенциал эпикарда, полученный при обработке ЭКС; φ_{mod} – восстановленный потенциал эпикарда с использованием стохастической модели распределения вероятностей ИИК токов реполяризации эпикарда. Из приведённых зависимостей следует их хорошее совпадение.

Для оценки точности моделирования необходимо сравнения потенциала эпикарда, определённого в результате обработки ЭКС известным способом, и потенциала эпикарда, восстановленного с использованием стохастической модели. Процесс сравнения задан с помощью формулы для максимально допустимой приведённой погрешности моделирования, равной разности между потенциалами эпикарда, восстановленного с использованием стохастической модели, и определённого по значениям ЭКС:

$$\delta_{\varphi} = \max \left\{ \frac{\varphi_i - \varphi_{mod i}}{\varphi_{\max} - \varphi_{\min}} \right\} \cdot 100 \% \leq \delta_{\max} . \quad (4.80)$$

где Φ_{\min} и Φ_{\max} – минимальное и максимальное значение потенциала эпикарда, полученные при восстановлении с помощью стохастической модели.

Сравнение потенциала Φ_{mod} , восстановленного с помощью стохастической модели токов реполяризации эпикарда, и потенциала эпикарда Φ , определённого по ЭКС на рис.4.17 иллюстрирует условный блок «Сравнение восстановленного и определённого по ЭКС потенциалов эпикарда». Если при сравнении приведённая погрешность моделирования δ_{Φ} больше допустимого значения δ_{\max} , то выполняется дополнительный этап: «Коррекция параметров распределений стохастической модели тока реполяризации эпикарда». Коррекция проводится путём изменения параметров распределений $\beta_{io}, \alpha_{io}, \mu_{io}, \beta_{st}, \alpha_{st}, \mu_{st}$ стохастической модели тока $I'_{ion}(t)$ реполяризации эпикарда. Для этого изменяются начальные и граничные условия параметров при моделировании и повторяются три последних действия алгоритма: «Определение тока реполяризации эпикарда в опорных точках компьютерной модели сердца пациента», «Восстановление потенциала в опорных точках компьютерной модели сердца пациента» и «Сравнение восстановленного и определённого по ЭКС потенциала эпикарда».

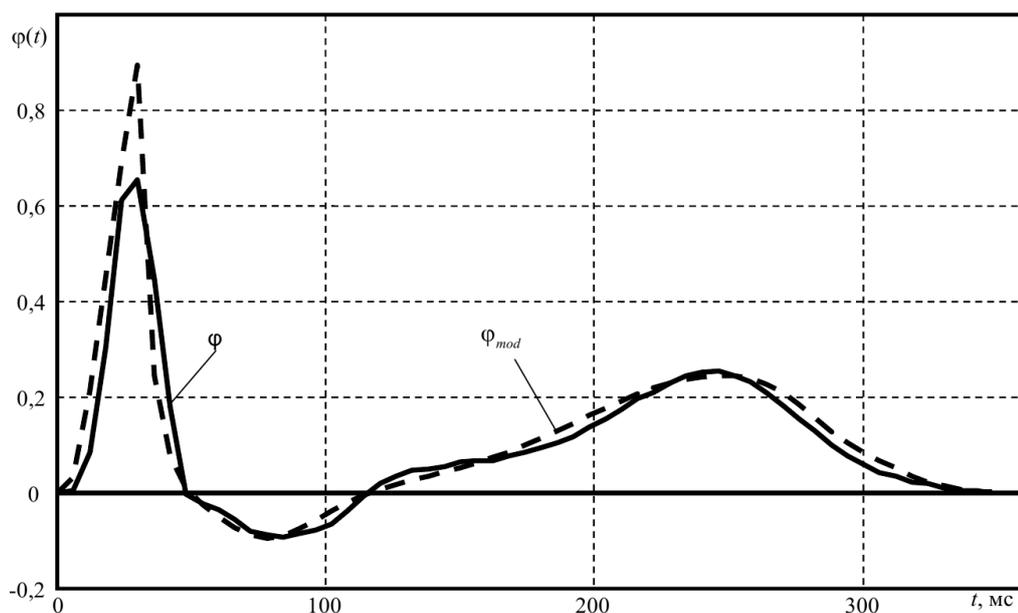


Рис.4.17 Графики потенциала эпикарда

На рис. 4.17 даны обозначения: φ_{mod} – восстановленного с помощью стохастической модели; φ – полученный при решении ОЗ ЭКГ.

Если значение приведённой погрешности δ_{φ} моделирования меньше принятого максимального значения осуществляется принятие решения «Значение тока реполяризации эпикарда определены корректно».

Таким образом, введенные действия с их связями расширяют функциональные возможности известного способа, позволяют определить составляющие тока калия и установить причины изменения формы потенциала эпикарда. Расширение функциональных возможностей при определении ЭФХ сердца обеспечивается путем:

- восстановления потенциала эпикарда с помощью предлагаемой стохастической модели тока реполяризации эпикарда;
- сравнения восстановленного потенциала эпикарда с потенциалом эпикарда, полученным в результате решения ОЗ ЭКГ;
- определения составляющих тока калия в случае эквивалентности сравниваемых потенциалов эпикарда;
- коррекции стохастической модели тока реполяризации эпикарда до достижения эквивалентности сравниваемых потенциалов эпикарда в случае неэквивалентности сравниваемых потенциалов эпикарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие информационных технологий, микроэлектроники и вычислительной техники обусловило появление вычислительной электрокардиологии. Рассмотренные в данной монографии методы и полученные результаты позволяют решать обширный круг вопросов, связанных с проблемой повышения эффективности систем неинвазивной кардиодиагностики. Особенно остро эта проблема современного здравоохранения стоит на этапе доврачебной кардиологической помощи, когда пациентам из группы риска в условиях свободной активности при выявлении критического состояния сердца необходима своевременная кардиологическая помощь. Многогранный характер функционирования сердечно-сосудистой системы исключают универсальные рекомендации при разработке систем неинвазивной кардиодиагностики. Поэтому в монографии особое внимание обращалось на:

- термодинамические и биофизические основы ЭАС
- трехуровневую систему построения моделей ЭАС;
- решение обратной задачи электрокардиографии.

В результате анализа проблемы повышения эффективности систем неинвазивной кардиодиагностики предложен информационно-вероятностный подход к построению систем неинвазивной кардиодиагностики, позволяющий выявить статистические закономерности функционирования сердца и спрогнозировать состояние сердца, как динамической системы. В пространстве энтропийно-параметрического потенциала осуществляется более точная по сравнению с классическими методами оценка состояния сердца.

Вместе с тем авторы отчетливо осознают, что в одной монографии невозможно рассмотреть все вопросы, затрагивающие проблему повышения эффективности систем неинвазивной кардиодиагностики. Изложенные в монографии методы и результаты могут быть использованы для разработки целого ряда теоретически интересных и практически важных задач. Авторы будут считать свою цель достигнутой, если данная монография послужит отправной точкой при проведении исследований по совершенствованию систем неинвазивной кардиодиагностики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев Р.Р. Компьютерное моделирование электрической активности сердца // Успехи физических наук, 2010., Т. 41., №3., – С. 44-63.
2. Алиев Р.Р. Концептуальные и детальные математические модели электрической активности миокарда. Автореферат дис. д.ф-м.н., Пушкино – 2007.
3. Амиров Р.З. Электрокардиотопография. М.: Медицина, 1965, – 142 с.
4. Андронов А.А., Витт А.А., Хайкин С.Э. Теория колебаний. М.: Гос. изд-во физмат. лит., 1959. – 916 с.
5. Антонов В.Ф., Черныш А.М., Пасечник В.И., Вознесенский С.А., Козлова Е.К. Биофизика / М.: Гуманит. Изд. центр. ВЛАДОС, 1999. – 288 стр.
6. Барр Р., Спэк М. Решения обратной задачи, выраженные непосредственно в форме потенциала. Теоретические основы электрокардиологии / Пер. с англ. М.: Медицина, 1979.
7. Баум О.В., Попов Л.А., Волошин В.И., Муромцева Г.А. QT-дисперсия: модели и измерения. // Вестник аритмологии, 2000, № 20, – С. 6-17.
8. Бодин О.Н. Компьютерная диагностическая система «Кардиовид» / О.Н. Бодин, И.О. Жулев, Д.С. Логинов, Е.А. Гладкова, А.В. Кузьмин, Н.Ю. Митрохина, И.В. Строкова, В.В. Прошкин // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2008610570 от 31.01.2008.
9. Бокерия Л.А. Тахиаритмия: Диагностика и хирургическое лечение. М.: Медицина, 1989.
10. Бокерия Л.А., Ревшвили Ф.Ш., Калинин Ф.В., Калинин В.В., Лядхина О.С., Фетисова Е.А. Программно-аппаратный комплекс для неинвазивного электрофизиологического исследования сердца на основе решения обратной задачи электрокардиографии / Мед.техн., 2009., №6 – С. 1-7.

11. Бокерия Л.А., Шакин В.В., Мирский Г.В., Полякова И.П. Численные методы электрофизиологической оценки состояния сердца/ М.: Вычислительный центр АН СССР, 1987.
12. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца / Анналы аритмологии, 2014. Т.11., № 3. – С. 177 - 184.
13. Бреббия К., Теллес Ж., Вроубел Л. Методы граничных элементов: Пер. с англ. М.: Мир, 1987.
14. Волобуев А.Н. Курс медицинской и биологической физики. Самара: Самар. Дом печати, 2002, – 432 с.
15. Гласс Л., Мэки М. От часов к хаосу: Ритмы жизни / М.: Мир, 1991.– 248 с.
16. Денисов А.М. Введение в теорию обратных задач. -М.: Изд-во Моск. ун-та, 1994.
17. Денисов А.М., Захаров Е.В., Калинин А.В.. Метод определения проекции точечного очага аритмии на поверхность сердца на основе решения обратной задачи электрокардиографии // Математическое моделирование, 2012. Т 24, № 4, – С. 22-30.
18. Капелько В.И. Нарушение энергообразования в клетках сердечной мышцы. Причины и следствия / Соросовский образовательный журнал, том 6, №5, 2000, – С. 28-34.
19. Класселс Дж.В.С. Введение в теорию диофантовых приближений. Издательство иностранной литературы, М., 1961., 213 с.
20. Клинические рекомендации / Москва, Министерство здравоохранения РФ. 2013. – 195 с.
21. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение нарушений ритма сердца и проводимости. Часть 1 / Голицын С.П., Кролачёва Е.С., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю.. Панченко Е.П.. Соколов С.Ф., Шлевков Н.Б. Кардиологический вестник. №2. 2014. Т.IX. С. 3 - 43.
22. Королёв В.Ю., Назаров А.Д.. Разделение смесей вероятностных распределений при помощи сеточных методов моментов и

- максимального правдоподобия. Автоматика и телемеханика, №3, 2010. – С. 98-116.
23. Кузьмин В.С., Розенштраух Л.В. Ионные механизмы действия аритмических препаратов III класса. Кардиология. 2010. №7. – С. 49 - 61.
 24. Мирский Г.Я. Характеристики стохастической взаимосвязи и их измерения. – М.: Энергоиздат, 1982. – 320 с.
 25. Митрохина Н.Ю., Бодин О.Н. Регуляризация решения обратной задачи электрокардиографии в компьютерной диагностической системе «Кардиовид» // Мехатроника, автоматизация, управление. №11. 2008. – С. 37 - 40.
 26. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М.; “Московское медицинское агентство”, 1997., 528 стр.
 27. Осадчий Е.П., Берестень М.П.. Информационно-измерительный квант. Датчики и системы, №1, 1999. С.19-21.
 28. Патент №2068651 РФ. Способ неинвазивной регистрации электрофизиологических характеристик сердца и устройство для его осуществления / Блатов И.В., Титомир Л.И. – МПК А61В5/05, 10.11.1996.
 29. Патент №2093068 РФ. Кардиограф. / Ф.А. Глезер и др. // БИ. 20.10.1997.
 30. Патент №2118117 РФ. Способ создания биологической обратной связи для
 31. Патент №2201130 РФ. Система мониторинга человека-оператора. / И.М. Бородинский и др. // БИ. 27.03.2003.
 32. Патент №2229843 РФ. Многоканальный электронный стетоскоп. / А.В. Антонов // БИ. 10.06.2004.
 33. Патент №2360597 РФ. Способ определения электрической активности сердца / Бодин О. Н., Гладкова Е. А., Кузьмин А. В., Митрохина Н. Ю., Мулюкина Л. А. // 10.07.2009 Бюл. № 19.
 34. Патент №2409313 РФ. Способ неинвазивного электрофизиологического исследования сердца / Ревитшвили А.Ш., Калинин В.В., Калинин А.В. Опубликовано: 20.01.2011 Бюл. № 2.

35. Патент №2435518 РФ. Способ неинвазивного электрофизиологического исследования сердца / Ревитшвили А.Ш., Калинин В.В., Калинин А.В. 10.06.2010 Бюл. №16, 10.12.2011 Бюл. № 34.
36. Патент №2448643 РФ Электрокардиограф с изменением координат и параметров источника электрической активности сердца / Лебедев В.В., Крамм М.Н., Жихарева Г.В., Винокуров Д.С., Филонов Д.В., Стрелков Н.О., Оpubл. 2012. – Бюл. № 12.
37. Патент №2615286 РФ Способ определения электрофизиологических характеристик сердца / Бодин О.Н., Полосин В.Г., Рахматуллов Ф.К., Рахматуллов А.Ф., Аржаев Д.А., Сафронов М.И., Оpub. 04.04.2017 2017. □Бюл. № 10.
38. Пеккер Я.С., Бразовский К.С. Компьютерные технологии в медико - биологических исследованиях. Сигналы биологического происхождения и медицинские изображения. Учебное пособие./ Томск: Изд. ТПУ, 2002, 240 стр.
39. Полосин В.Г. Алгоритм разделения калиевых токов на поверхности эпикарда / Полосин В.Г., Бодин О.Н. // Междисциплинарные исследования в области математического моделирования и информатики. 6–я научно-практическая конференция., Тольяти., 2015. – С. 104 -110.
40. Полосин В.Г. Изучение составляющих источника радона на основе анализа статистических результатов измерения его объёмной активности / Полосин В.Г., Тертычная С.В. / Известия ВУЗ Поволжский регион. Физ.-мат. науки., Пенза, изд., 2008., №4 (8) – С. 71 - 78.
41. Полосин В.Г. Информационный способ установления справедливости гипотез несимметричных распределений / Полосин В.Г., Першенков П.П. / Измерительная техника., 2013., №12. – С. 8 - 10.
42. Полосин В.Г. Методика разделения статистических данных для смеси двух распределений на примере результатов /В.Г. Полосин, С.В. Тертычная // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Физ.-мат. науки., 2008., №4 (8) – С.79 – 88

43. Полосин В.Г. Моделирование упругих свойств молекулярной динамической системы на основе изменения её энтропии / Полосин В.Г., О.Н. Бодин, Д.И. Нефедьев / Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль. Науч.-проз. журнал., Пенза, изд-во Пенз. гос. ун-та, 2014., № 3(9). – С. 58 - 64.
44. Полосин В.Г. Энтропийно – параметрический критерий проверки статистических гипотез / Современные проблемы отечественной медико-биологической и фармацевтической промышленности. Труды III Международной научно-практической конференции. Пенза, Изд-во ПГУ., 2013., С.230 – 356.
45. Полосин В.Г., Бодин О.Н. Энтропийно-параметрический критерий проверки адекватности модели распределения ионных токов миокарда / Информационные технологии. М.: Том 22. № 1, 2016. С.65 – 71.
46. Полосин, В.Г. Анализ ионных токов эпикарда в период рефрактерности / В.Г. Полосин, О.Н. Бодин, А.Г. Иванчуков / Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль., 2015., № 3(13). – С.54-60.
47. Полосин, В.Г. Информационно-измерительный квант энтропийно-параметрического потенциала электрокардиосигнала для исследования электрофизиологических характеристик сердца / Материалы VI Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика». – Пущино. – 2016. – С. 41-42.
48. Полосин, В.Г. Мониторинг состояния сердца на основе энтропийно-параметрического потенциала электрокардиосигнала / В.Г. Полосин, Д.А. Аржаев, С.А. Балахонова, О.Н. Бодин / Вестник Аритмологии, Российский научно-практический рецензируемый журнал, Тезисы XII международного конгресса «Кардиостим-2016».– Санкт-Петербург, – 2016. – С.229 www.vestar.ru.
49. Полосин, В.Г. Способ определения электрофизиологических характеристик сердца / Бодин О.Н., Полосин В.Г., Рахматуллов Ф.К.,

- Рахматуллов А.Ф., Аржаев Д.А., Сафронов М.И., / Положительное решение о выдачи патента по заявке RU 2016120449 от 28.02.2017.
50. Полосин, В.Г. Статистические модели трансмембранного потенциала миокарда в компьютерной диагностической системе «Кардиовид» / В.Г. Полосин, О.Н. Бодин, С.А. Балахонова // Материалы V Международной конференции «Математическая биология и информатика». – Пушино. – 2014. – С. 53- 54.
51. Пригожин И.Р. Введение в термодинамику необратимых процессов / М.: Ижевск: РХД. – 2001. – 160 стр.
52. Рубин А.Б. Биофизика. Книга 1. Теоретическая биофизика / М.: Высш. шк., 1987. – 319 с.
53. Рубин А.Б. Биофизика. Книга 2. Биофизика клеточных процессов / М.: Высш. шк., 1987. – 303 с.
54. Самойлов В.О. Медицинская биофизика. – СПб.: СпецЛит, 2007.–560 стр.
55. Спэк М., Барр Р. Анатомия сердца с электрофизиологической точки зрения. В кн.: Теоретические основы электрокардиологии / Пер. с англ. - М.: Медицина, 1979.
56. Титомир и др. Коррекции сердечной деятельности и устройство для его осуществления. / Л.И. // БИ. 27.08.1998.
57. Титомир Л. И., Кнеппо П. Математическое моделирование биоэлектрического генератора сердца. М.: Наука, 1999, 448 с.
58. Титомир Л.И. Автоматический анализ электромагнитного поля сердца. М.: Наука, 1984.
59. Титомир Л.И. Электрический генератор сердца. М.: «Наука», 1980. 371 с.
60. Титомир Л.И., Кнеппо П., Трунов В.Г., Айду Э.А.И. Биофизические основы электрокардиофизических методов/ М.: Физматлит. 2009. – 224 с.
61. Титомир Л.И., Трунов В.Г., Айду Э.А.И. Неинвазивная электрокардиотопография – М.: Наука, 2003. – 198 с.
62. Тихонов А.Н., Арсенин В.Я. Методы решения некорректных задач. -М.: Наука, 1986. - 312 с.

63. Тихонов А.Н., Самарский А.А. Уравнения математической физики: М.: Изд-во МГУ; Изд-во Наука, 2004.
64. Хофер М., Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г.. Компьютерная томография. Базовое руководство./Пер с англ. М.: Медицинская литература, 2006.
65. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Гульбис А.В. Генетические аспекты врождённого синдрома удлинённого интервала QT / Рациональная Фармакотерапия в кардиологии 2012, 8(5) – С. 694.
66. Шакин В.В. Вычислительная электрокардиография / М.: Наука, 1981. – 168 с.
67. Шустер Г. Детерминированный хаос. – М.: Мир, 1988.
-
68. Aliev R.R., Panfilov A.V. A simple two-variable model of cardiac excitation // Chaos, Solitons and Fractals. 1996. V. 7. № 3. – pp. 293-301.
69. Barr R.C., Ramsey M., Spach M.S. Relating epicardial to body surface potential distributions by means of transfer coefficients based on geometry measurements // IEEE Trans. – 1977. – Vol. BME -24. – N0.1. – pp.1-11.
70. Beeler G.W., Reuter H.J.. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers. J. Physiol., 268:177–210, 1977
71. Clayton R.H., Panfilov A.V. A guide to modelling cardiac electrical activity in anatomically detailed ventricles / Progress in Biophysics and Molecular Biology 96, 2008. – pp. 19-43.
72. FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane // Biophysical J. 1961. V. 1. – pp. 445-466.
73. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // J. Physiol. 1952. V. 117. – pp. 500-544.
74. Istomina T.V., Lomtev E.A., Skotnikova O.A. Random changes in cardiac arrhythmias / Shanghai Ligong Daxue Xuebao. 1998. T. 20. № 4. С. 34-36.

75. Iyer V., Mazhari R., Winslow R. L. A computational model of the human leftventricular epicardial myocytes // *Biophysical Journal*. – 2004. - 87(3). – pp. 1507-1525.
76. Krohn L. H. The ECG field equation. – *Bull. Math. Biophys.*// 1962, 24, №3, pp. 277 - 278.
77. Krylov V., Moser C., Serpico S.B., Zerubia J. Enhanced dictionary-based SAR amplitude distribution estimation and its validation with very high-resolution data / // *IEEE Geoscience and Remote sensing Letters*, volume. 8(1), 2011. – pp. 148 -152.
78. Luo C.H., Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. // *Circ. Res.*–1991.–68. pp.1501-1526.
79. MacLeod R.S., Brooks D.H. Recent Progress in Inverse Problems in Electocardiology.// *IEEE Eng. Med. Biol.Mag.* 17 (1), 1998. – pp. 73-83
80. McSharry P. E., Clifford G., Tarassenko L., Smith L. A dynamical model for generating synthetic electrocardiogram signals // *IEEE Trans, Biomed. Eng.* – 2003. – V. 50(3). – P. 289 – 294.
81. Nattel S., Maguy A., Le Bouter S., Yeh Y.H. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev* 2007; 87: – pp.425-56.
82. Noble D. A modification of the Hodgkin - Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace – maker potentials. // *J. Physiol.*, v.160, 1962, pp.317 – 352.
83. Noble D. From the Hodgkin–Huxley axon to the virtual heart / *The Physiological Society*, –2007. – pp. 15 – 22.
84. Oosterom A. Solidifying the solid angle /
85. Patent No 7016719 System and method for noninvasive electrocardiographic imaging (ECGI) using generalized minimum residual (GMRes) / *B2 Mart* 21, 2006.

86. Patent No 8388547 Method of noninvasive electrophysiological study of the heart / Revishvili A.S., Kalinin V.V., Kalinin A.V.
87. Peñaranda A., Cantalapiedra I.R., Bragard J., Echebarria B. Cardiac dynamics: a simplified model for action potential propagation / *Theoretical Biology and Medical Modelling*, – 2012.
88. Plonsey R. Determination of electrical sources in the heart from intracellular action potentials. – In: *Proc. 12th Int. Colloquium Vectorcardiographicum / Brussels.*, 1972. – pp. 440 – 446.
89. Plonsey R., Oosterom A., "Implications of macroscopic source strength on cardiac cellular activation models," *J. Electro-cardiol*, vol. 24/2, 1991. – pp. 99-112,
90. Priebe L., Beuckelmann D.J. Simulation study of cellular electric properties in heart failure // *Circ Res* 82.–1998.– pp. 1206 - 1223.
91. Qu Z., Weiss J.N., Garfinkel A., Cardiac electrical restitution properties and stability of reentrant spiral waves: a simulation study // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 276, 1999. pp. H269–H283
92. Stewart P., Aslanidi O., Noble D., Noble P.J., Boyett M. R., Zhang H. Mathematical models of the electrical action potential of Purkinje fibre cells // *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 2009. – 367, pp. 2225 -2255.
93. Suckley R., Biktashev V.N.. "30 years on: a comparison of asymptotics of heart and nerve excitability".
94. Ten Tusscher K. H. W. J, Noble D., Noble P. J., Panfilov A. V. A model for human ventricular tissue / *Am J Physiol Head Circ Physiol.*– 2004. –286: pp. 1573-1589, First published Dec 4, 2003., doi:10.1152/ajpheart.00794. 2003.
95. Ten Tusscher K.H.W.J, Panfilov A.V. Modelling of the ventricular conduction system // *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 96 (2008) pp.152–170. www.elsevier.com/locate/pbiomolbio
96. Wiener N., Rosenblueth A. The Mathematical Formulation of the Problem of Conduction of Impulses in a Network of Connected Excitable Elements,

- Specifically in Cardiac Muscle. Arch. Inst. Cardiologia de Mexico. 1946. V. 16. No 3-4. pp. 205-65.
97. Winslow R.L., Cortassa S., O'Rourke B., Hashambhoy Y.L., Rise J.J., Greenstein J.L. Integrative modeling of the cardiac ventricular myocyte // WIREs Systems Biology and Medicine, 2010.
98. Zeeman E.C. "Differential equations for the heartbeat and nerve impulses" Mathematical Institute, University of Warwick, Coventry. 1972.