

§ 5 МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

Зарецкий А.П., Кулешов А.П., Громыко Г.А.

ПРИМЕНЕНИЕ ГАУССОВЫХ ФУНКЦИЙ ДЛЯ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ СИГНАЛОВ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-37-60012.

Аннотация: Предметом исследований, результаты которых представлены в статье, являются математические модели эндокардиальных сигналов основных электрофизиологических участков сердца с заданными амплитудно-временными характеристиками информативных фрагментов. Коллективом авторов предложен механизм расширения математических моделей для генерации нормальных и патологических состояний атрио-вентрикулярной системы, характеризующейся проведением эндокардиальных электрических импульсов. Приведены результаты сравнения смоделированных и реальных эндокардиальных сигналов, полученных в ходе проведения малоинвазивного электрофизиологического исследования, наглядно демонстрирующие корректность разработанных моделей, а также их применимость для моделирования эндокардиальных сигналов из различных областей. При проведении исследования использовался метод математического моделирования с применением гауссовых функций, аппроксимирующих заданные элементы эндокардиального сигнала из различных областей внутрисердечного пространства. Основными выводами проведённого исследования являются: - доказана применимость гауссовых функций для достижения поставленных целей; - представлены возможные варианты модификации использованных функций для моделирования сигналов других эндокардиальных областей, например, устья лёгочных вен левого предсердия, зоны митрально-аортальный контакта и других зон, вызывающих повышенный интерес клинических электрофизиологов; - описана возможная реализация результатов исследования в аппаратно-программном комплексе с использованием современной методологии оценки качества проводимых операций по лечению сложных нарушений ритма сердца.

Ключевые слова: радиочастотная абляция, несимметричные функции, проводящая система сердца, электрофизиологическое исследование, гауссовы функции, моделирование

эндокардиальных сигналов, эндокардиальные сигналы, фибрилляция предсердий, моделирование процессов сердца, предсердно-желудочковая проводимость

Abstract: *The subject of the research presented by the authors of the article is the mathematical models of endocardial signals from the main electrophysiological parts of the heart with the specified amplitude-time characteristics of information fragments. The authors of the article offer the mechanism for extending the mathematical models in order to generate normal and/or pathological states of the atrioventricular system conducting endocardial electrical impulses. The article contains the results of the comparison of modeled and actual endocardial signals recorded in the course of minimally invasive electrophysiological examination. These results demonstrate that the designed models are appropriate and applicable for modeling endocardial signals coming from different parts of the heart. The research method used by the authors is the mathematical modeling using Gaussian functions approximating set elements of the endocardial signal coming from different parts of the intracardial space. The main conclusions of the research are the following: - the authors have proved that Gaussian functions are applicable for the aforesaid purposes; - they have also described possible modifications of used functions for modeling signals from other endocardial spheres such as the left atrium pulmonary vein entry, mitral aortal zone and other zones clinical electrophysiologists are particularly interested in; the authors have also demonstrated how the research results can be implemented in the form of the hardware and software complexes using the modern methodologies for assessing efficiency of treating complex heart rhythm disorders.*

Keywords: *radio frequency ablation, asymmetrical function, heart conduction system, electrophysiological study, Gaussian functions, endocardial signals' modeling, endocardial signals, atrial fibrillation, heart process modeling, atrioventricular conductin*

Введение

Нарушения сердечного ритма могут стать причиной угрожающих жизни состояниях и являются одним из основных причин смертности в современном мире. Число пациентов, страдающих от указанных заболеваний ежегодно возрастает [1,2]. Нарушения нормальных электрофизиологических процессов сердечной деятельности может приводить к серьёзным последствиям, таким как внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда, тромбоэмболическим осложнениям и др. В настоящее время существует несколько методов лечения сложных нарушений ритма сердца, одним из которых является радиочастотная абляция участков патологического проведения электрической активности сердца [3,4]. Целью указанной процедуры является выявление триггеров, структуры и типа субстрата с помощью эндокардиального катетера для дальнейшего воздействия на найденные зоны и стабилизации нормальной функции сердца.

Математическое моделирование сердечной электрофизиологии даёт возможность изучить специфическое возбуждение структур, включающих в себя патологические субстраты, а также морфологию распространения импульсов в эндокардиальном про-

странстве. Представленные модели можно использовать в клинических условиях для поддержки принятия решения при уточнении диагноза, поставленного после проведения электрофизиологического исследования, что способствует улучшению качества лечения сложных нарушений ритма сердца.

Материалы и методы

В ряде статей [5-12] демонстрируется эффективность моделирования сигналов поверхностной ЭКГ с помощью гауссовых функций, аппроксимирующих определённые элементы кардиоцикла. Рассмотренные в этих работах модели, однако, не предусматривают генерацию последовательностей электрофизиологической деятельности сердца в условиях действия внутренних и внешних возмущений, что ограничивает область их применения. Как описывалось ранее, в настоящем исследовании моделировались сигналы электрофизиологических процессов, протекающих в основных эндокардиальных областях, наблюдаемых при радиочастотном воздействии: устье и дистальный отдел коронарного синуса, пучок Гиса, а также сигнал, регистрируемый на поверхности дистального электрода абляционного катетера.

Для начала моделирования указанных необходимо отметить, что эндокардиальные сигналы можно представить в виде суммы несимметричных гауссовых функций [5]:

$$z(t) = \sum_{i \in \{A, AV, V\}} Amp_i \cdot e^{-\left[\frac{(t-\mu_i)^2}{2[b_i(t)]^2}\right]}, \quad (1)$$

где A – элемент предсердной активности, AV – элемент атрио-вентрикулярной активности, V – элемент желудочковой активности. Следует заметить, что общая продолжительность соответствующих элементов (t_0) зависит от частоты сердечных сокращений (F_{HR}):

$$t_0 = \frac{60 \cdot 1000}{F_{HR}}. \quad (2)$$

При этом моменты начала $t_i^{(1)}$ и окончания $t_i^{(2)}$ каждого i -го фрагмента исходного сигнала, $i \in \{A, AV, V\}$ необходимо связать с параметрами $b_i^{(1)}$, $b_i^{(2)}$ и μ_i следующими уравнениями:

$$t_i^{(1)} = \mu_i - 3b_i^{(1)}, \quad (3)$$

$$t_i^{(2)} = \mu_i + 3b_i^{(2)}, \quad (4)$$

Параметры N_i и μ_i определяют указанные амплитудные значения и временные интервалы при условии, когда информативные фрагменты моделируемых сигналов принимают максимальные значения при $N_i > 0$ или минимальное значение при $N_i < 0$. Тогда параметры $b_i(t)$ определяются следующими параметрами:

$$b_i(t) = \begin{cases} b_i^{(1)} & \forall t \leq \mu_i \\ b_i^{(2)} & \forall t > \mu_i \end{cases} \quad (5)$$

При $b_i^{(1)} \neq b_i^{(2)}$ уравнения позволяют генерировать несимметричные фрагменты, в том числе несимметричный импульс желудочковой электрофизиологической активности.

В ходе исследования было доказано, что функция $z(t)$ и её производная $z'(t)$ непрерывны во всех точках области определения, несмотря на то, что при $b_i^{(1)} \neq b_i^{(2)}$ функции $b_i(t)$ в (1) по определению (5) не являются непрерывными. Стоит отметить, что в точках разрыва функции $t = \mu_i$ функция и её производная также будут непрерывны.

Как отмечалось ранее в статье, для проведения малоинвазивного электрофизиологического исследования нужны специальные рекомендации [3], и, что самое главное, нарушения проводящей системы сердца. Таким образом, эндокардиальный сигнал, регистрируемый в ходе исследований, базируется на электрофизиологических процессах сердца, ритм которых подвержен значительным колебаниям. Для математической интерпретации указанных условий воспользуемся последовательностью временных рядов:

$$t_{0m} = t_{0m}(1 + \gamma_m), m = 1, \dots, n \quad (6)$$

с помощью которой необходимо сформировать последовательность циклов $Z_1(t), \dots, Z_n(t)$:

$$Z_m(t) = \sum_{i \in \{A, AV, V\}} Amp_{im} \cdot e^{-\frac{(t - \mu_{im})^2}{2[b_{im}(t)]^2}}, m = 1, \dots, n, \quad (7)$$

В ходе дальнейшего моделирования необходимо воспроизвести изменение продолжительностей предсердных, предсердно-желудочковых и желудочковых комплексов, для чего воспользуемся независимой случайной величиной γ_m , распределённой с нулевым математическим ожиданием на интервале $\gamma_m \in [-\gamma_0; \gamma_0]$, где γ_0 является заданным числом, которое задаёт пределы частотных искажений.

Проанализировав и сформулировав базовые уравнения, которые необходимы для объяснения принципа моделей, использующихся в исследовании, можно приступить к моделированию сигнала, который получен в дистальном отделе коронарного синуса с помощью катетера с десятью электродами, разность потенциалов между которыми принимается за электрофизиологическую активность в конкретной области (рис.1)

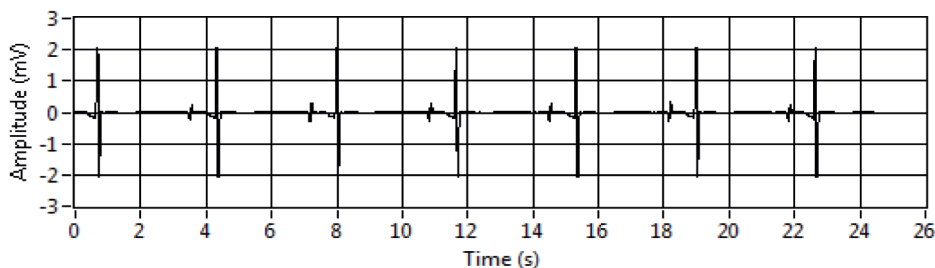


Рисунок 1 – Моделируемая электрическая активность на дистальном участке катетера, расположенного в коронарном синусе

Моделируя реальный сигнал, представленный на рис. 1, необходимо подобрать соответствующие амплитуды сигналов, которые в конкретном случае колеблются в диапазоне $[-0,26;0,26]$ – для предсердной электрической активности, в диапазоне $[-2,10;2,10]$ – для желудочковой электрической активности. Коэффициенты μ_i в настоящем случае колеблются в диапазоне $[0,39;0,68]$, $b_i^{(1)}$ – в диапазоне $[0,003;0,056]$, а $b_i^{(2)}$ – в диапазоне $[0,003;0,024]$. С помощью заданных коэффициентов и амплитуд можно смоделировать одиночный предсердно-желудочковый комплекс (рис.2).

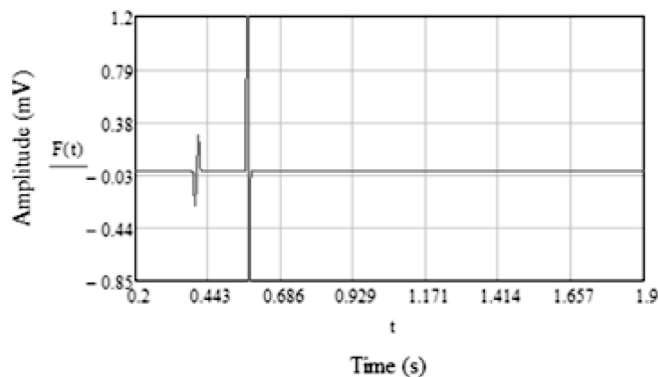


Рисунок 2 – Одиночный предсердно-желудочковый комплекс

Для натурализации моделируемого эндокардиального сигнала необходимо добавить шум, который присутствует в любой радиоэлектронной технике, источником питания которой является промышленная сеть. В настоящем случае роль такого шума будет выполнять функции:

$B(t) = \sigma \cdot [\sqrt{-2 \cdot \ln(\text{rnd}(0,1))}] \cdot \sin(2\pi \cdot \text{rnd}(0,1))$ и $B_1(t) = \sigma \cdot \sin(15\pi t)$, где дисперсия шума $\sigma = 0,01$. После добавления шума в функцию, моделирующую сигнал из дистального участка коронарного синуса, функцию можно представить следующим образом:

$$Z_m(t) = \sum_{i \in \{A, AV, V\}} Amp_{im} \cdot e^{-\frac{(t-\mu_{im})^2}{2[b_{im}(t)]^2}} + B(t) + B_1(t) \quad (8)$$

После формирования соответствующей функций можно представить её график (рис.3)

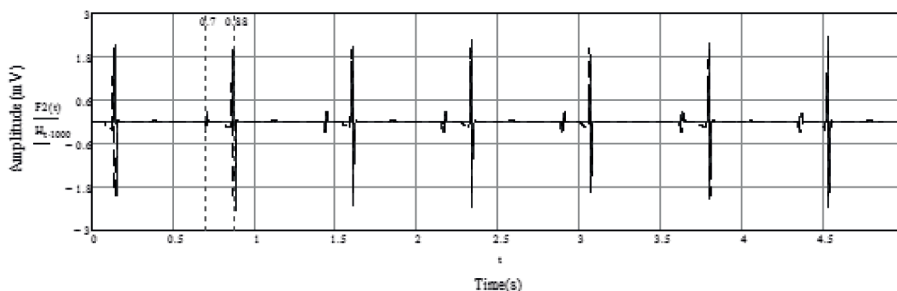


Рисунок 3 - Исходный (--) и моделируемый(-) эндокардиальные сигналы из дистальной области коронарного синуса

Аналогичным образом моделируются сигналы из устья коронарного синуса (рис.4), пучка Гиса (рис.5) и абляционного катетера, расположенного в левом предсердии (рис.6).

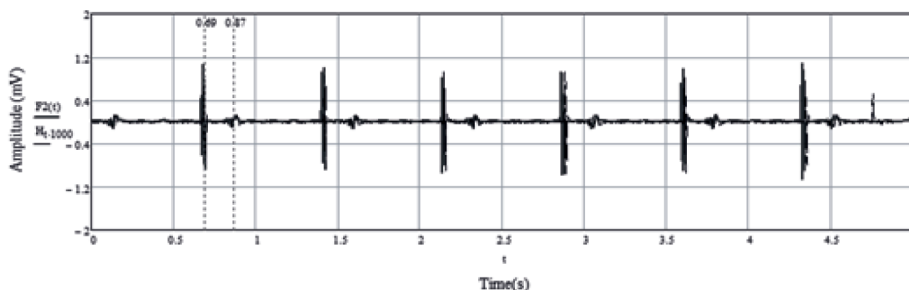


Рисунок 4 - Исходный (--) и моделируемый(-) эндокардиальные сигналы из устья коронарного синуса

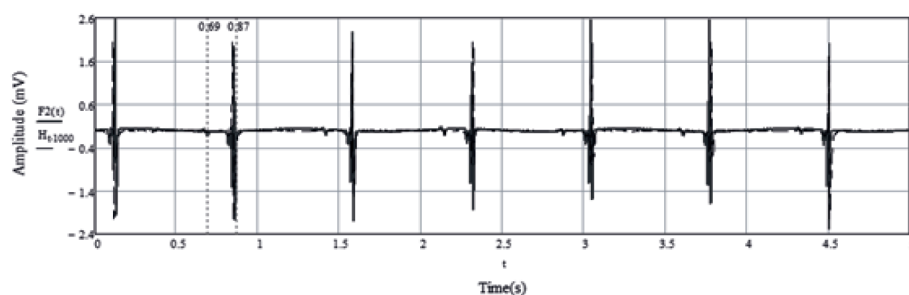


Рисунок 5 - Исходный (--) и моделируемый(-) эндокардиальные сигналы из области пучка Гиса

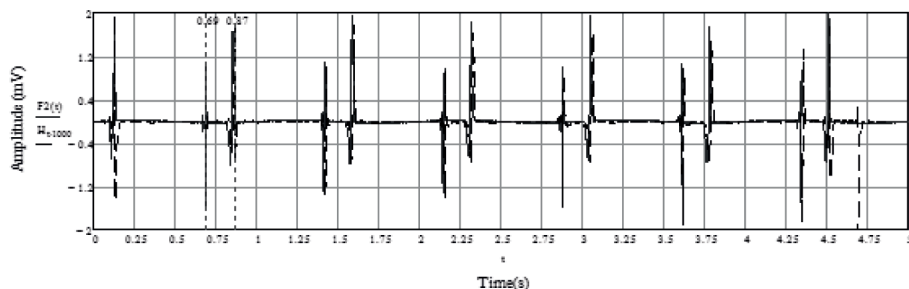


Рисунок 6 - Исходный (--) и моделируемый(-) эндокардиальные сигналы абляционного катетера, расположенного в левом предсердии в области кольца митрального клапана

Необходимо отметить, что сигнал, зарегистрированный с помощью абляционного катетера, расположенного в левом предсердии, не является патофизиологическим, поскольку ритм пациента в момент записи являлся синусовым. При анализе данных, зарегистрированных с помощью абляционного электрода, важно помнить о таких данных, как:

1. пространственное положение катетера;
2. ритм пациента;
3. сила прижатия катетера к стенке эндокарда;
4. направление прижатия к стенке эндокарда;
5. параметры записи эндокардиальных данных с катетера.

Для оценки результатов моделирования необходимо рассчитать максимальную разность между значениями амплитуд моделируемого и исходного эндокардиальных сигналов в заданный момент времени. Так, для дистального участка коронарного синуса $\Delta_{\max} = 3,62 \pm 0,18\%$, для устья коронарного синуса $\Delta_{\max} = 2,71 \pm 0,09\%$, для области пучка Гиса $\Delta_{\max} = 2,95 \pm 0,13\%$, а для произвольной эндокардиальной области левого предсердия $\Delta_{\max} = 4,34 \pm 0,29\%$.

Результаты анализа продемонстрировали, что временной интервал между активностью предсердий и желудочков составил 180 мсек, а период сохранялся постоянным и составил 730 мсек, что говорит о нормальной электрофизиологической активности системы проведения сердца. Полученные данные и результаты позволяют в последующем реализовать программное обеспечение, позволяющие в режиме он-лайн получать информацию о электрофизиологической активности сердца в норме (непосредственно в момент исследования), моделировать данные с соответствующих электродов, а затем осуществлять мониторинг и прогнозирование отклонений на критически значимые величины электрофизиологических параметров.

Заключение

Анализ представленных результатов сравнения смоделированных и исходных эндокардиальных сигналов позволяет сделать вывод о применимости гауссовых функций для достижения поставленных целей. Важно отметить, что знание амплитудно-частотных характеристик позволяет пользователям анализировать эндокардиальные сигналы без интервенционных вмешательств. Представленные функции, применявшиеся при моделировании, при модификации могут быть использованы для моделирования сигналов других эндокардиальных областей, например, устья лёгочных вен левого предсердия, зоны митрально-аортальный контакта и других зон, вызывающих повышенный интерес клинических электрофизиологов. С помощью использования представленных математических моделей может быть реализован аппаратно-программный комплекс с использованием современной методологии оценки качества проводимых операций по лечению сложных нарушений ритма сердца. Представленные математические модели эндокардиальных сигналов могут быть использованы также в учебном процессе для изучения условно нормальной и патологической электрической проводимости сердечной мышцы.

Библиография :

1. Leif Sörnmo, Martin Stridh, Daniela Husser, Andreas Bollmann, and S Bertil Olsson. Analysis of atrial fibrillation: from electrocardiogram signal processing to clinical management. Philos Transact A Math Phys Eng Sci, 367(1887):235–53, Jan 2009.

2. Gromyko, G.A., Yashin, S.M., Sharikov, N.L., Chetverikov, S.U., Pasenov, G.S., Didenko, M.V. Characteristics of coronary artery involvement and probability of appropriate discharges of cardioverter-defibrillator implanted for primary prevention of sudden cardiac death. (2014) *Kardiologiya*, 54 (3), pp. 4-8.
3. January CT, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, published online March 28, 2014. p. 32.
4. J. David Burkhardt, L. Di Biase, A. Natale. "Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation," *Journal of the American College of Cardiology*. 60(19), pp1930-1932, 2012. p. 41.
5. Sahambi JS, Tandon SN, Bhatt RKP. An Automated Approach to Beat by Beat QT-Interval Analysis. *IEEE Engineering in Medicine and Biology* 2000. p. 97-101.
6. Clifford GD, McSharry PE. Method to filter ecgs and evaluate clinical parameter distortion using realistic ECG model parameter fitting. *Computers in Cardiology* 2005. p. 715-718.
7. Sameni R, Shamsollahi MB, Jutten C, Babaie-Zade M. Filtering noisy ECG signals using the extended kalman filter based on a modified dynamic ECG model. *Computers in Cardiology* 2005. p. 1017 – 1020
8. R. D. Simitev and V. N. Biktashev. "Conditions for Propagation and Block of Excitation in an Asymptotic Model of Atrial Tissue," *Biophysical Journal*. vol. 90, p. 2258-2269.
9. D. Du, H. Yang, S. Norring and E. Bennett, "In-Silico Modeling of Glycosylation Modulation Dynamics in hERG Ion Channels and Cardiac Electrical Signals," *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 18, pp. 205-214, 2014. p. 122.
10. van Oosterom A. Closed-form analytical expressions for the potential fields generated by triangular monolayers with linearly distributed source strength. *Med Biol Eng Comput* 2012. p. 1-9.
11. Krueger M, Schmidt V, Tobón C, et al. Modeling Atrial Fiber Orientation in Patient-Specific Geometries: A Semi-automatic Rule-Based Approach. *Functional Imaging and Modeling of the Heart*; 2011: Springer. p. 223-32.
12. Kukushkin Y.A., Bogomolov A.V., Maistrov A.I. Rhythmocardiogram approximation methods for calculation of spectral parameters of cardiac rhythm variability // *Biomedical Engineering*. 2010. Т. 44. № 3. p. 92-103.
13. О.Е. Баксанский Когнитивная наука: моделирование человеческого интеллекта // *Психология и Психотехника*. - 2010. - 10. - С. 12 - 20.

References:

1. Leif Sörnmo, Martin Stridh, Daniela Husser, Andreas Bollmann, and S Bertil Olsson. Analysis of atrial fibrillation: from electrocardiogram signal processing to clinical management. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*, 367(1887):235–53, Jan 2009.
2. Gromyko, G.A., Yashin, S.M., Sharikov, N.L., Chetverikov, S.U., Pasenov, G.S., Didenko, M.V. Characteristics of coronary artery involvement and probability of appropriate discharges of cardioverter-defibrillator implanted for primary prevention of sudden cardiac death. (2014) *Kardiologiya*, 54 (3), pp. 4-8.
3. January CT, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, published online March 28, 2014. p. 32.

4. J. David Burkhardt, L. Di Biase, A. Natale. "Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation," *Journal of the American College of Cardiology*. 60(19), pp1930-1932, 2012. r. 41.
5. Sahambi JS, Tandon SN, Bhatt RKP. An Automated Approach to Beat by Beat QT-Interval Analysis. *IEEE Engineering in Medicine and Biology* 2000. r. 97-101.
6. Clifford GD, McSharry PE. Method to filter ecgs and evaluate clinical parameter distortion using realistic ECG model parameter fitting. *Computers in Cardiology* 2005. r. 715-718.
7. Sameni R, Shamsollahi MB, Jutten C, Babaie-Zade M. Filtering noisy ECG signals using the extended kalman filter based on a modified dynamic ECG model. *Computers in Cardiology* 2005. r. 1017 – 1020.
8. R. D. Simitev and V. N. Biktashev. "Conditions for Propagation and Block of Excitation in an Asymptotic Model of Atrial Tissue," *Biophysical Journal*. vol. 90, r. 2258-2269.
9. D. Du, H. Yang, S. Norring and E. Bennett, "In-Silico Modeling of Glycosylation Modulation Dynamics in hERG Ion Channels and Cardiac Electrical Signals," *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 18, pp. 205-214, 2014. r. 122.
10. van Oosterom A. Closed-form analytical expressions for the potential fields generated by triangular monolayers with linearly distributed source strength. *Med Biol Eng Comput* 2012. p. 1-9.
11. Krueger M, Schmidt V, Tobón C, et al. Modeling Atrial Fiber Orientation in Patient-Specific Geometries: A Semi-automatic Rule-Based Approach. *Functional Imaging and Modeling of the Heart*; 2011: Springer. p. 223-32.
12. Kukushkin Y.A., Bogomolov A.V., Maistrov A.I. Rhythmocardiogram approximation methods for calculation of spectral parameters of cardiac rhythm variability // *Biomedical Engineering*. 2010. T. 44. № 3. p. 92-103.
13. O.E. Baksanskii *Kognitivnaya nauka: modelirovanie chelovecheskogo intellekta // Psikhologiya i Psikhotekhnika*. - 2010. - 10. - С. 12 - 20.