

Статистический подход к решению обратной задачи электрокардиографии

Полосин В.Г.^{1,2}

¹Пензенский государственный университет, Медицинский институт

²Кафедра медицинской кибернетики и информатики

polosin-vitalij@yandex.ru

Методы современной диагностики патологий сердца часто базируются на оценках электрофизиологических характеристик эпикардальной поверхности. Несмотря на развитие неинвазивных методов физиологических исследований сердца, в современной практике непосредственные оценки характеристик получают посредством оперативного вмешательства в специализированных медицинских учреждениях. По этой причине актуально решения задач, направленных на совершенствования методов оценки электрофизиологических характеристик эпикарда. В докладе иллюстрируется взаимосвязь электрофизиологических характеристик эпикардальной поверхности и предложена стохастическая модель тока реполяризации эпикарда, которая предназначена для улучшения решения обратной задачи электрокардиографии. В работе предложено статистические модели ионных токов использовать для снижения влияния параметров регуляризации и сглаживания остаточной осцилляции решений. Применение информационно-измерительного кванта позволило анализировать решения обратной задачи электрокардиографии с помощью информационных и вероятностных методов. Для анализа белковых комплексов представляет интерес стохастическая модель токов калия задержанного и аномального выпрямления. Применение распределений с контролируемой формой обеспечивает высокую гибкость составляющих стохастических моделей тока реполяризации.

Ключевые слова: электрокардиография, стохастическая модель тока реполяризации, электрофизиологические характеристики, статистический подход, трансмембранный потенциал.

The statistical approach to the solution of inverse electrocardiography problem

Polosin V.G.^{1,2}

¹Medical institute of the Penza state university

²Chair of medical cybernetics and computer science

Methods of modern diagnostics of heart pathologies are often based on assessments of the electrophysiological characteristics of the epicardial surface. Despite the development of non-invasive methods of physiological studies of the heart, in modern practice, direct assessments of characteristics are obtained through surgical intervention in specialized medical institutions. For this reason, it is important to solve problems aimed at improving methods for assessing the electrophysiological characteristics of the epicardium. The report illustrates the relationship between the electrophysiological characteristics of the epicardial surface and proposes a stochastic model of the epicardial repolarization current, which is designed to improve the solution of the inverse problem of electrocardiography. The paper proposes to use statistical models of ion currents to reduce the influence of regularization parameters and smooth out the residual oscillations of solutions. The use of an information-measuring quantum made it possible to analyze solutions to the inverse problem of electrocardiography using information and probabilistic methods. For the analysis of protein complexes, the stochastic model of delayed and anomalous rectification potassium currents is of interest. The use of distributions with a controlled shape provides high flexibility in the components of the stochastic models of the repolarization current.

Key words: electrocardiography, stochastic model of repolarization current, electrophysiological characteristics, statistical approach, transmembrane potential.

1. Введение

Неинвазивное исследование физиологических характеристик сердца расширяет функциональные возможности стандартного электрокардиографического подхода и повышает эффективность диагностики состояния сердца. Среди способов неинвазивной регистрации электрофизиологических характеристик сердца широкое распространение получил способ [1, 2], основанный на адаптивной пространственной интерполяции потенциалов сердца путем разложения по пространственным сферическим функциям. Для этого проводится регистрация генерируемых сердцем потенциалов на множественных электрокардиографических отведениях и интерполяция потенциала на поверхности торса, после чего с помощью вычислительного процесса определяют моментные распределений потенциала на поверхности сердца. Современные методы решения обратной задачи электрокардиографии позволяют определить потенциалы эпикарда или дипольные моменты электрической активности модели сердца. [3–5]. Неинвазивное определение физиологических характеристик сердца основано на регистрации множественных отведений и методе ЭКГ-картирования сердца [6–8], который является одним из наиболее информативных методов исследования электрической активности сердца. Основной недостаток современных методов неинвазивного исследования характеристик сердца состоит в отсутствии данных о составляющих ионных токов эпикарда, которые содержат более полную диагностическую информацию о состоянии белковых структур. По этой причине актуально развитие методов улучшения решения обратной задачи электрокардиографии за счёт обеспечения её статистической обусловленности и методов определения тока миокарда, которые основаны на применении стохастической модели распределения информационно измерительного кванта тока реполяризации эпикарда. Использование стохастической модели при анализе решения обратной задачи электрокардиографии позволяет так же получить новую диагностическую информацию о состоянии эпикарда.

Наиболее общую форму постановки биофизической модели для обратной задачи электрокардиографии и методы её решения можно найти в работах [3–5]. Формально задача определения потенциала эпикарда при известных граничных условиях представляет собой задачу Коши для уравнения Лапласа и относится к некорректно поставленным задачам. Различные методы решения обратной задачи задач электрокардиографии рассмотрены так же в ряде работ [9–13].

В результате решения обратной задачи электрокардиографии возможно определение потенциала эпикарда при известном потенциале поверхности торса. Наличие «погрешностей»

измерения потенциала на торсе приведёт к сингулярности решения, связанное с изменением состава собственных чисел и собственных функций и, как результат, появлению колебаний между возможными её решениями. Для снижения сингулярности решения применяется регуляризирующий алгоритм Тихонова [14], где параметр регуляризации выбирается из условия минимума «невязки» разницы между значениями решения. Как показано в [15], статистический подход к решению некорректных задач делает возможным переход к статистической задаче, естественно заменяющей решение обратной задачи. Для этой цели были разработаны статистические модели ионных токов через поверхность эпикарда, что позволяют получить параметры модели при сохранении слабой сингулярности решение. Стохастические модели базируются на взаимосвязи между электрофизиологическими характеристиками эпикарда, и вероятностным распределением информационно-измерительного кванта.

Использование априорного распределения вероятности позволяет рассматривать обратную задачу электрокардиографии как задачу обработки экспериментальных данных, для которой введение вероятностных понятий является неизбежным, так как ошибка регуляризации носит случайный характер и может быть охарактеризована только вероятностным способом [16].

2. Взаимосвязь электрофизиологических характеристик эпикарда

В течение времени возбуждённого состояния миокарда в окружающей его проводящей среде существуют электрические токи, генерируемые биологическими клетками. Эти токи могут быть зарегистрированы по изменению электрического поля в окружающей проводящей среде. Количественно электрическая активность миокарда оценивается с помощью объемной плотности I дипольных моментов непрерывно распределенных токовых диполей, которые представляют собой биоэлектрические генераторы тока. Теоретические основы образования электрического поля миокарда во внешней проводящей среде основаны на классических уравнениях Максвелла и подробно рассмотрены в работах Л.И. Титомира [1, 2].

Задача электрокардиографии состоит в определении физиологических характеристик сердца на основе решения системы дифференциальных уравнений Максвелла для среды, в которой условно заданы геометрические соотношения между областью генераторов тока в форме сферической модели сердца и точками поверхности, где проводится измерение потенциала.

Биологические генераторы тока распределены в тканях миокарда с плотностью дипольного момента J и объемной плотностью униполярных источников тока I . Потенциал электрического поля стационарных токов, создаваемого в объемном

неоднородном проводнике с удельной проводимостью g , является функцией координат пространства и может быть найден на основе уравнений Максвелла при заданных граничных условиях. Формула для расчёта потенциала в такой проводящей структуре имеет вид [17]:

$$\varphi = -\frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \frac{\operatorname{div}(\vec{J})}{r} dV. \quad (1)$$

Здесь r – расстояние от точки наблюдения до точек области генераторов тока, ограниченной объёмом V ; J – объёмная плотность дипольного момента.

На основе (1) для площадки на внешней поверхности эпикарда, получена формула потенциала вида:

$$\varphi = \frac{\Omega}{4\pi} \cdot \frac{D_s}{\sigma}. \quad (2)$$

где D_s – поверхностная плотность дипольного момента поверхности эпикарда.

Поверхностная плотность D_s дипольного момента равна произведению объёмной плотности дипольного момента J на толщину двойного слоя l . Ионный ток I_{ion} , проходящий через элемент поверхности ΔS эпикарда равен произведению объёмной плотности дипольного момента J на площадь элемента поверхности ΔS . Выражение для ионного тока I_{ion} , проходящего через элемент поверхности эпикарда ΔS , имеет вид

$$I_{ion} = \frac{D_s}{l} \Delta S = 2 \cdot \sigma \cdot \varphi \frac{\Delta S}{l}. \quad (3)$$

Таким образом, на основе уравнений Максвелла получена взаимосвязь между ионными токами через эпикард и такими физическими характеристиками как потенциал и дипольный момент миокарда.

Несмотря на то, что при известной функции потенциала эпикарда возможно определение тока через его поверхность, отсутствуют методы неинвазивного исследования ионных токов. Выражение (3) устанавливает зависимость между током, дипольным моментом и потенциалом эпикарда для опорной точки компьютерной модели сердца. Из выражения (3) следует, что потенциал эпикарда, дипольный момент и ионный ток для отдельной опорной точки компьютерной модели сердца имеют одинаковую форму функциональной зависимости.

Таким образом, при неинвазивном определении электрофизиологических характеристик сердца возможна оценка суммарного тока через поверхность площадки опорной точки на основе построения взаимосвязи электрофизиологических характеристик. Выражение (3) устанавливает подобие форм между характеристиками и позволяет использовать результаты определения как потенциала эпикарда, так и дипольных моментов для получения оценок параметров стохастической модели ионных токов реполяризации эпикарда.

3. Стохастическая модель тока реполяризации эпикарда

Значение напряжённости электрического поля на мембране пропорционально избыточному электрическому заряду, расположенному на внутренней её стороне. Проводимость мембраны определена различием количества открытых ионных каналов через мембрану и имеет селективный, избирательный для ионов характер. В течение времени развития потенциала действия селективная проводимость мембраны изменяется, что обуславливает усиление или ослабление протекания ионных токов через её поверхность. Характер и величина ионных токов, генерируемых в клетках миокарда, обуславливает появление распределённого потенциала в окружающей сердце проводящей среде.

Для сближения решения прямой и обратной задачи при исследовании процессов ионного обмена в миокарде разработана стохастическая модель для ионных токов эпикарда. Основная цель построения стохастической модели состоит в возможности применения методов вероятностного анализа для выбора наилучшего решения по результатам эксперимента и выделении основных комплексов ионных токов. Анализ решения обратной задачи электрокардиографии с помощью стохастической модели тока реполяризации эпикарда, построенной с учётом особенностей поведения ионных токов во время монотонной реполяризации тканей миокарда при распространении потенциала действия, делает возможным определение таких параметров как длительность и треугольность трансмембранного потенциала путём выделения и контроля тока калия аномального выпрямления.

В основе построения всех известных детальных моделей положена известная зависимость скорости изменения трансмембранного потенциала U от суммы ионных токов I_{ionk} через мембрану с удельной ёмкостью C_M :

$$\frac{dU(t)}{dt} = \frac{1}{C_M} \cdot \sum_k I_{ionk}(t). \quad (4)$$

Для формирования стохастической модели токов реполяризации эпикарда использованы современные детальные модели трансмембранного потенциала в тканях эпикарда, основанных на моделировании вероятностных свойств управляющих частиц отдельных ионных каналов [18–20]. Построения сглаженного решения формируется на основе стохастической модели тока $I'_{ion i}(t)$ реполяризации эпикарда. Общая форма стохастической модели токов реполяризации эпикарда имеет вид

$$I'_{ion}(t) = I'_{to}(t) - I'_{si}(t) + K_M \cdot I'_M(t). \quad (5)$$

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, которые заданы произведением весовых коэффициентов K_{to} , K_{st} для соответствующих плотностей распределений $f_{to}(t, \beta_{to}, \alpha_{to}, \mu_{to})$ и $f_{st}(t, \beta_{st}, \alpha_{st}, \mu_{st})$ информационно-измерительного кванта стохастической модели тока реполяризации эпикарда:

$$\begin{aligned} I'_{to}(t) &= K_{to} \cdot f_{to}(t, \beta_{to}, \alpha_{to}, \mu_{to}), \\ I'_{st}(t) &= K_{st} \cdot f_{st}(t, \beta_{st}, \alpha_{st}, \mu_{st}). \end{aligned} \quad (6)$$

Здесь β_{to} , α_{to} , μ_{to} , β_{st} , α_{st} , μ_{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 калия, формируемые белковыми комплексами каналов. Стохастическая модель токов калия задержанного и аномального выпрямления имеет вид:

$$I'_M(t) = I'_{so1}(t) + I'_{so2}(t) + I'_{K1}(t). \quad (7)$$

Здесь $I'_{so1}(t)$, $I'_{so2}(t)$ – модели 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 информационно-измерительного кванта стохастических моделей токов калия

$$\begin{aligned} I'_{so1}(t) &= K_{so1} \cdot f_{so1}(t, \beta_{so1}, \alpha_{so1}, \mu_{so1}), \\ I'_{so2}(t) &= K_{so2} \cdot f_{so2}(t, \beta_{so2}, \alpha_{so2}, \mu_{so2}), \\ I'_{K1}(t) &= K_{K1} \cdot f_{K1}(t, \beta_{K1}, \alpha_{K1}, \mu_{K1}). \end{aligned} \quad (8)$$

Здесь β_{so1} , α_{so1} , μ_{so1} , β_{so2} , α_{so2} , μ_{so2} , β_{K1} , α_{K1} , μ_{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 стохастической модели токов калия задержанного выпрямления принимаются в качестве начальных значений моделирования. Дело в том, что токи калия задержанного выпрямления регулируют поступление кальция и, формально, большей частью оказываются скомпенсированы. В результатах эксперимента присутствуют остатки токов, восстановление которых проводится по остаточной информации. На основе энтропийно-параметрического потенциала выполнен анализ формы кривой тока по результатам детальной модели и выбор аппроксимирующего распределения в приведённом пространстве.

5. Список литературы

1. Титомир Л.И., Трунов В.Г., Айду Э.А.И. *Неинвазивная электрокардиотопография*. М.: Наука, 2003. 198 с.
2. Титомир Л.И., Кнеппо П., Трунов В.Г., Айду Э.А.И. *Биофизические основы электрокардиографических методов*. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2009. 224 с.
3. Бокерия Л.А., Ревитшвили 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. *Медицинская техника*. 2009. № 6. С. 1–7.
4. Ramesh M. The Forward and Inverse Problems of Electrocardiography. *IEEE Engineering in medicine and biology*. 1998. P. 84-122.
5. MacLeod R.S., Brooks D.H. Recent Progress in Inverse Problems in Electrocardiology. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* 1998. V.17. Iss. 1. P. 73–83.
6. Амиров Р.З. *Электрокардиотопография*. М.: Медицина, 1965. 142 с.
7. Ревитшвили А.Ш., Калинин В.В., Калинин А.В. *Способ неинвазивного электрофизиологического исследования сердца*: Патент № 2435518 РФ. 2011. Бюл. № 34.
8. Филонов Д.В., Афшар Э., Крамм М.Н., Жихарева Г.В. Многоканальная обработка сигналов электродных отведений для реконструкции электрического генератора сердца. *Радиотехника*. 2013. № 10. С. 15–20.
9. Шакин В.В. *Вычислительная электрокардиография*. М.: Наука, 1981. 168 с.
10. Бокерия Л.А., Шакин В.В., Мирский Г.В., Полякова И.П. *Численные методы электрофизиологической оценки состояния сердца*. М.: Вычислительный центр АН СССР, 1987. 44 с.
11. Денисов А.М., Захаров Е.В., Калинин А.В., Калинин В.В. Применение численного решения обратной задачи

- электрокардиографии. *Вестник МГУ. Серия 15.* 2008. № 2. С. 5–10.
12. Блатов И.В., Титомир Л.И. *Способ неинвазивной регистрации электрофизиологических характеристик сердца и устройство для его осуществления*: Пат. № 2068651 РФ МПК А61В5/05, 10.11.1996.
 13. Айду Э.А.И., Трунов В.Г. Дипольная электрокардиография и расслоение процесса реполяризации желудочков сердца. В: *Математическая биология и биоинформатика* : доклады V Международной конференции (Пушино, 19–24 октября 2016 г.). М.: МАКС Пресс, 2014. С. 45–46.
 14. Тихонов А.Н., Арсенин В.Я. *Методы решения некорректных задач*. М.: Наука. 1979. 288 с.
 15. Халфин Л.А. Статистический подход к решению некорректных задач геофизики. *Зап. научн. сем. ЛОМИ.* 1978. № 79. С. 67–81.
 16. Турчинин В.Ф., Козлов В.П., Малкевич М.С. Использование методов математической физики для решения некорректных задач. *Успехи физических наук.* 1970. Т. 102. № 3. С. 345–386.
 17. Титомир Л.И., Кнеппо П. *Математическое моделирование биоэлектрического генератора сердца*. М.: Наука, 1999. 448 с.
 18. Ten Tusscher K.H.W.J, Noble D., Noble P.J., Panfilov A.V. A model for human ventricular tissue. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. V. 286. P. 1573–1589. doi: [10.1152/ajpheart.00794.2003](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00794.2003)
 19. Luo C.H., Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ. Res.* 1991. V. 68. P.1501–1526.
 20. 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.