

# Принципы формирования базы данных для верификации систем неинвазивной электрокардиотопографии *in silico* и *in vivo*<sup>1</sup>

Э. А.-И. Айду, В. Г. Трунов

*Институт проблем передачи информации им. А.А.Харкевича,  
Российская академия наук, Москва, Россия  
aidu@iitp.ru*

Поступила в редколлегию 13.12.2012

**Аннотация**—Рассмотрены основные источники данных и методы верификации систем неинвазивной электрокардиотопографии для анатомически точного решения обратной задачи электрокардиографии - восстановления электрических потенциалов на поверхности сердца по данным неинвазивного измерения потенциалов на поверхности тела. База данных для решения этих задач должна объединять результаты совместных томографических и электрофизиологических исследований, а также результаты инвазивных электроанатомических исследований. Рассмотрены основные компоненты базы данных и задачи, которые могут решаться на ее основе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** обратная задача электрокардиографии, предсказательное моделирование электрофизиологических процессов, локализация эктопических источников активации.

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Нарушения сердечного ритма, снижающие продолжительность и качество жизни, а также являющиеся причиной внезапной сердечной смерти, являются серьезной медицинской и социальной проблемой. В России внезапная сердечная смерть вследствие аритмий уносит жизни около 450-600 тысяч человек в год. Разработка эффективных методов лечения и профилактики угрожающих жизни нарушений сердечного ритма является крайне актуальной задачей.

Стремительно развивается по всем направлениям и совершенствуется арсенал средств лечения сердечных аритмий: лекарственная терапия; хирургические операции на открытом сердце; имплантация автоматических устройств, контролирующих ритм сердца; радикальное лечение малоинвазивными катетерными способами. Дальнейший прогресс по всем этим направлениям в значительной степени определяется анатомической точностью визуализации распространения волны возбуждения в миокарде и локализации аритмогенных зон при клинических электрофизиологических исследованиях.

При инвазивных электрофизиологических исследованиях во время хирургических и интервенционных операций регистрируются электрограммы во множестве точек непосредственно на поверхности миокарда, и результаты их диагностического анализа определяют дальнейшие действия. Инвазивные исследования являются сложными и небезопасными процедурами, они проводятся только по строгим показаниям и всегда в условиях дефицита времени для принятия решения.

<sup>1</sup> Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 11-01-00806.

Предварительное неинвазивное и анатомически точное электрофизиологическое исследование значительно повысило бы эффективность и безопасность хирургических и интервенционных операций. Такое неинвазивное электрофизиологическое исследование предполагает решение обратной задачи электрокардиографии – реконструкции электрофизиологических процессов сердца на основе электрокардиографических измерений на поверхности тела человека. В последние годы был достигнут большой прогресс в этой области. Были созданы эффективные алгоритмы решения обратных задач электрокардиографии [1, 2, 3], а все необходимые технические средства уже давно и широко используются в клинической практике (компьютерная томография и электрокардиотопография с регистрацией многоканальных ЭКГ на поверхности тела). Появились специальные программно-аппаратные комплексы для электрофизиологического исследования сердца на основе решения обратных задач электрокардиографии [1, 4].

Однако для получения электрофизиологической информации, которая по своей ценности сопоставима с информацией, получаемой в ходе интервенционных вмешательств, необходимы высокоточные предсказательные электрофизиологические расчеты.

Точность и надежность новых диагностических алгоритмов должна быть подтверждена экспериментально. Прямые эксперименты на людях недопустимы, поэтому необходимы иные пути для верификации алгоритма и оценки его реальной точности и надежности. Как правило, они основаны на информации, полученной при клинически оправданных инвазивных процедурах.

Были созданы многие десятки компьютерных электрокардиографических баз данных с сотнями и тысячами хорошо аннотированных ЭКГ в стандартных, ортогональных и других мало-канальных отведениях [5,6], а также обширные библиотеки внутрисердечных электрограмм [7]. Многие из них являются, по сути, компьютерными реализациями атласов – предшественников баз данных. Некоторые базы данных, например, “The Common Standards for Electrocardiography (CSE) Database” (база данных для выработки общих стандартов в электрокардиографии) [5] и “The Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) Diagnostic ECG Database” (диагностическая ЭКГ база данных Физико-технического института) [7] сыграли существенную роль в становлении современной компьютерной электрокардиографии. Все алгоритмы предварительной обработки ЭКГ, фильтрации, выделения изолинии, разметки кардиоциклов, автоматической диагностики, и др., входящие теперь в программное обеспечение электрокардиографов, разрабатывались и верифицировались с помощью этих баз данных.

Были созданы и активно развиваются базы данных трехмерных медицинских изображений, полученных с использованием томографических или других методов интроскопии. Например, в рамках проекта “The Cardiac Atlas Project (CAP)” [8] создана и постоянно расширяется большая база данных, содержащая результаты неинвазивных интроскопических исследований нормальных и патологических сердец, предназначенная для клинических, научно-исследовательских и образовательных целей.

Однако нет баз данных, содержащих все необходимые элементы для верификации и совершенствования методов и алгоритмов, применяемых при решении обратной задачи электрокардиографии. В интернете можно найти лишь отдельные случаи, содержащие одновременно многоканальные ЭКГ, измеренные на поверхности грудной клетки, и численное описание формы торса и сердца (см., напр., [9]).

Синхронизированная база, объединяющая данные одновременно проводимых электрофизиологических и томографических клинических исследований, могла бы стать основой для совершенствования методов и алгоритмов, применяемых при решении обратной электрокардиографической задачи, и для их всесторонней экспериментальной проверки. Более того, такая база данных была бы полезна также при решении целого ряда других проблем, сдерживающих развитие неинвазивной электрокардиотопографии.

Ниже рассматриваются вопросы связанные с формированием такой базы данных: какие экспериментальные данные могут быть получены в клинических условиях, и как они могут быть использованы для верификации алгоритмов решения обратной электрокардиографической задачи как надежного диагностического инструмента.

## 2. МЕТОДЫ ВЕРИФИКАЦИИ НЕИНВАЗИВНЫХ ЭЛЕКТРОКАРДИОТОПОГРАФИЧЕСКИХ СИСТЕМ

### 2.1. Верификация *in silico*

*In silico* – проведение биологического эксперимента на компьютере. Биологический эксперимент здесь означает решение прямой электрокардиографической задачи: численное моделирование электрофизиологических процессов в сердце с целью воссоздания динамики распределения трансмембранных потенциалов в миокарде, распределения электрического потенциала на эндо- и эпикарде и распределения электрического потенциала на поверхности тела для конкретного пациента с учетом индивидуальной геометрии его тела и сердца.

В последние годы достигнут большой прогресс в области моделирования электрофизиологических процессов (см., напр., [10]). Во многих научных центрах проводятся интенсивные комплексные исследования механизмов деятельности сердца: моделирование структурно-функциональных соотношений на разных уровнях (биомолекулы, миоциты, ткани миокарда, все сердце и все тело) и моделирование электрофизиологических, механических и биофизических процессов (обмен веществ и кровообращение). Важным и полезным результатом этой работы являются пакеты программ с открытым кодом для многомасштабного моделирования электрофизиологических процессов: SCIRun [11], CHASTE (Cancer, Heart and Soft Tissue Environment) [12] и CARP (Cardiac Arrhythmia Research Package) [13].

Рассмотрим в качестве примера результаты использования программы “Cardiac Chaste” [14] для верификации системы AMYCARD [15]. Входные данные для этой программы:

тетраэдральные конечно-элементные представления торса и сердца пациента, построенные по результатам томографического исследования реального торса человека,  
положение точек стимуляции миокарда и электрические параметры стимуляции,  
параметры бидоменной модели миокарда,  
электропроводность тела.

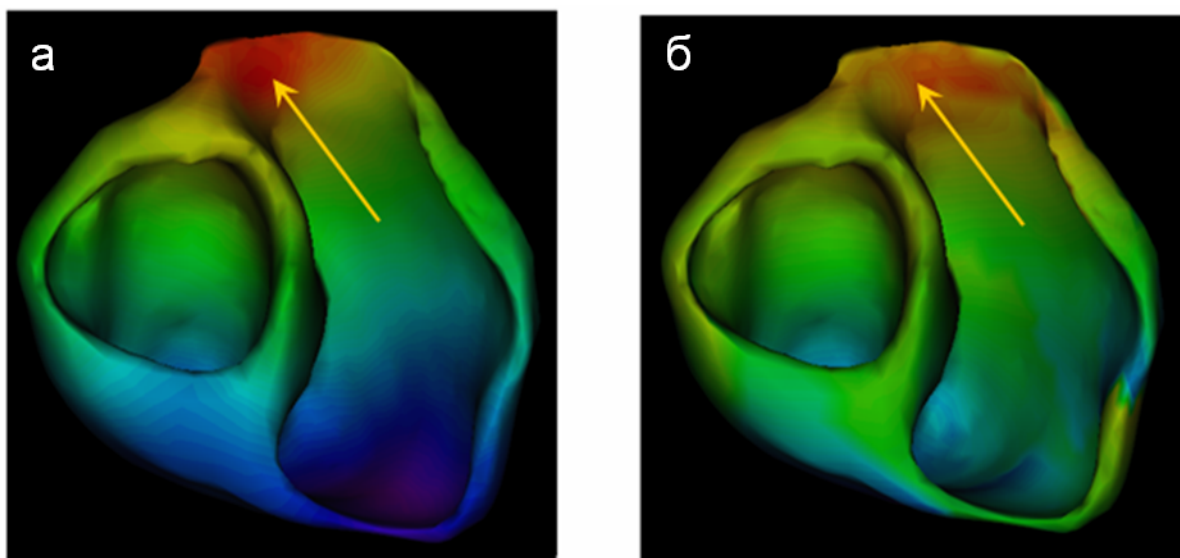
Результатом работы программы были электрограммы и потенциалы действия на поверхности миокарда и электрокардиограммы на поверхности тела.

На рис. 1а представлено распределение времени прихода активации (изохронные карты прихода активации) на реальной модели сердца, вычисленное по модельным электрограммам, и отмечено положение точки стимуляции.

Решение обратной задачи, а именно, реконструкция распределения потенциала на поверхности сердца и локализация точки стимуляции, осуществлялось программой AMYCARD. Входными данными для этой программы были поверхностные ЭКГ, синтезированные программой “Cardiac Chaste”. На рис. 1б представлено распределение времени прихода активации (изохронные карты прихода активации) на реальной модели сердца, полученное по результатам решения обратной задачи по модельным ЭКГ на поверхности тела.

### 2.2. Верификация *in vivo*

Верификация *in vivo* - эта наиболее убедительная форма проверки эффективности решения обратной задачи, определения точности и надежности предлагаемых методов и алгоритмов для клинических исследований, но и наиболее трудно реализуемая из-за индивидуальной



**Рис. 1.** Распределения времени прихода активации (изохронные карты прихода активации) и положение точки стимуляции (указано стрелкой) на модели сердца (а) по результатам моделирования Cardiac Chaste; (б) реконструкция Amyscard.

анатомической и физиологической изменчивости. Дыхательные движения, изменение формы миокарда на протяжении одного сердечного цикла и от цикла к циклу, гемодинамические и другие физиологические изменения, происходящие в процессе регистрации электрокардиосигналов и при томографическом исследовании, могут существенно исказить результаты последующей вычислительной обработки и диагностического анализа. В идеале, все измерения должны быть синхронны: и распределение потенциала на поверхности тела, и геометрические формы тела и сердца должны быть измерены в один и тот же момент времени.

В клинике используются несколько различных систем электроанатомического картирования, которые позволяют с помощью катетеров провести картирование процесса активации на эндокарде. При одновременном картировании (регистрации) электрического потенциала на поверхности тела и реконструкции потенциалов на поверхности сердца появляется возможность сравнить полученные результаты с реальными измерениями.

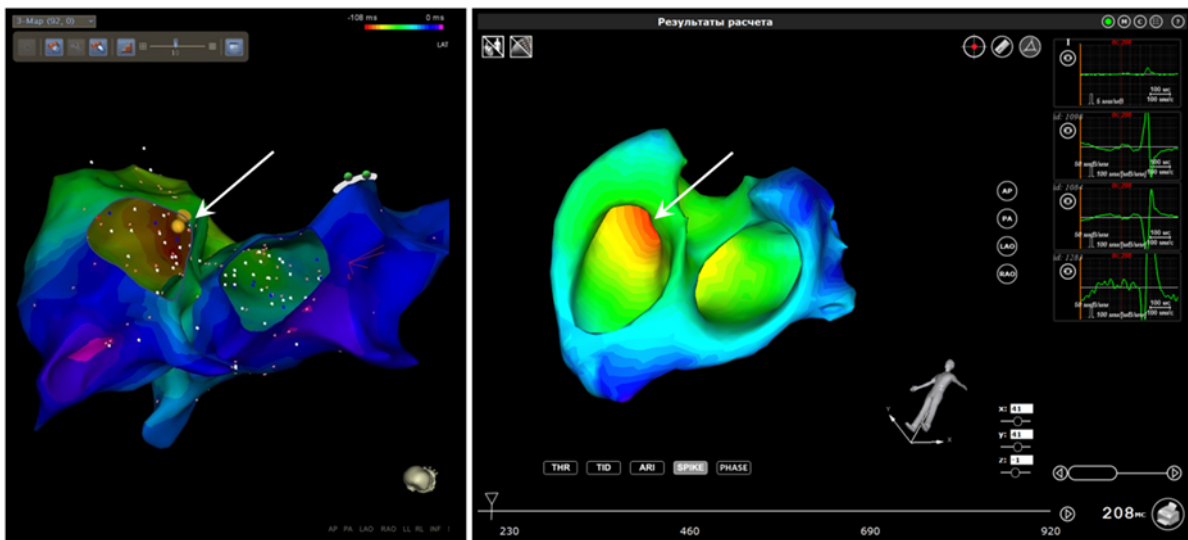
Результаты одного из первых исследований по *in vivo* верификации алгоритма решения обратной электрокардиографической задачи приведены в [16]. В этой и в последующих работах той же группы исследователей [17, 18] сначала проводилось МРТ исследование, строились индивидуальные геометрические модели грудной клетки и сердца, и далее одновременно проводилось инвазивное катетерное электроанатомическое картирование (CARTO TM) и регистрировались многоканальные электрокардиосигналы на поверхности тела. Локализация аритмогенных фокусов путем решения обратной электрокардиографической задачи хорошо согласовывалась с результатами инвазивных измерений для пациентов с WPW синдромом, с предсердными аритмиями и при кардиостимуляции.

В работе [18] реализованы два различных способа верификации *in vivo* алгоритма неинвазивной локации зоны начальной активации миокарда. Первый способ верификации - это сопоставление результатов решения обратной электрокардиографической задачи с данными, полученными в процессе инвазивных катетерных операций, поиска и устранения эктопических источников возбуждения. Поиск эктопических источников предполагает непосредственное измерение электрических потенциалов на эпикарде при операциях на открытом сердце или эндокарде в процессе инвазивного катетерного электроанатомического исследования сердца. При

этом перед проведением оперативного вмешательства проводится неинвазивное электрокардиотопографическое исследование (записывается многоэлектродная поверхностная электрокардиограмма), а также выполняется томография (КТ или МРТ) для получения детального описания анатомии торса и точного положения поверхностных электродов. Эти данные необходимы для решения обратной электрокардиологической задачи и определения хода волны возбуждения.

После выполнения операции по удалению эктопического источника координаты выявленных эктопических источников возбуждения сопоставляются с результатами восстановления траектории фронта волны возбуждения, полученными при решении обратной задачи. Технология вычислений, сопоставления и верификации результатов решения обратной задачи остается той же самой, что и при проведении численных экспериментов *in silico*.

На рис. 2 представлены карты распределения времени прихода активации на модели предсердий сердца пациента по результатам электроанатомического картирования CARTO-XP и по результатам решения обратной задачи программой AMYCARD.

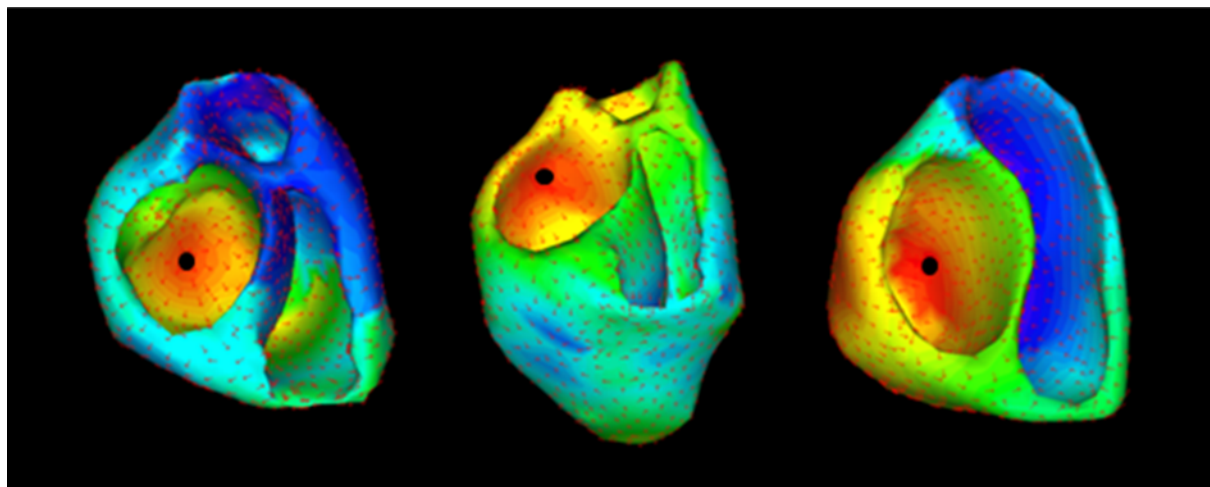


**Рис. 2.** Распределения времени прихода активации (изохронные карты прихода активации) и положение точки стимуляции (указано стрелкой) на модели сердца (а) по результатам моделирования Cardiac Chaste; (б) реконструкция Amyscard.

Второй способ верификации *in vivo* - это одновременное проведение электрокардиотопографического исследования (записи поверхностных электрокардиограмм) и стимуляции (навязывания ритма сердца путем периодической электрической стимуляции определенных точек возбудимого миокарда с помощью электродов кардиостимулятора или с использованием специального активного катетерного электрода в процессе выполнения инвазивного катетерного электроанатомического исследования). Точное положение стимулирующих электродов в сердце регистрируется с помощью томографического исследования (в случае использования постоянного кардиостимулятора) или в процессе проведения инвазивного катетерного электроанатомического исследования сердца, как, например, при использовании системы CARTO XP.

На рис. 3 представлены реконструированные программой AMYCARD распределения времени прихода активации на модели сердца пациента при стимуляции в трех различных точках эндокарда. Стимуляция проводилась с помощью катетера системы CARTO. Положение

катетера (черная точка на рисунке) попадает в центр реконструированной зоны начальной активации.



**Рис. 3.** Распределения времени прихода активации (изохронные карты прихода активации) и положение точки стимуляции (указано стрелкой) на модели сердца (а) по результатам моделирования Cardiac Chaste; (б) реконструкция Amyscard.

### 3. ФОРМИРОВАНИЕ БАЗЫ ДАННЫХ СОВМЕСТНЫХ ТОМОГРАФИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как следует из предыдущих разделов, для верификации систем неинвазивной электрокардиотопографии необходимо иметь вычислительные средства для решения прямых и обратных задач электрокардиографии, а также доступ к данным, полученным в результате проведения инвазивных электроанатомических исследований и неинвазивных измерений на поверхности тела.

В частности, для решения прямой задачи (вычисление потенциала на поверхности тела по заданным параметрам электрического генератора) и обратной задачи (неинвазивная реконструкция электрического поля сердца по ЭКГ на поверхности тела) необходимы следующие данные:

- синхронно регистрируемые электрокардиосигналы (ЭКС) во множестве точек на поверхности грудной клетки

- синхронизированная с ЭКС численная трехмерная модель грудной клетки и внутренних органов пациента

- координаты точек на поверхности грудной клетки, в которых были расположены электроды
- синхронизированная с ЭКС численная трехмерная модель сердца и его внутренних камер
- данные об электропроводности внутренних органов, миокарда и внутриполостной крови
- параметры биофизической модели миокарда как возбудимой среды
- положение точек стимуляции и электрические параметры стимуляции.

В дополнение к названным вычислительным методам, необходимо иметь средства для сопоставления результатов численных экспериментов и клинических исследований.

Основные типы исследований и получаемых при этом данных приведены в Таблице 1.

**Таблица 1.** Структура данных для задачи локализации эктопических источников возбуждения.

№	Исследование или действие	Данные	Обработка	Результат
1	Томографическое исследование	Трехмерные матрицы распределения плотности тканей	Сегментация Определение свойств сегментов	Полигональные сетки для поверхностей или конечно-элементное описание и значения свойств для тканей
2	Неинвазивное электро-физиологическое исследование	Электрокардиограммы и координаты точек измерения на поверхностителя	Фильтрация, решение обратной задачи	Потенциал на поверхности сердца
3	Катетерное электро-анатомическое картирование	Электрограммы и положение точек измерения на эндокарде	Фильтрация, распознавание эктопических источников или идентификация фронта волны возбуждения	Локализация эктопических источников, описание хода активации
4	Операционное вмешательство	Электрограммы и положение точек измерения на перикарде	Фильтрация, распознавание эктопических источников или идентификация фронта волны возбуждения	Локализация эктопических источников, описание хода активации
5	Верификация результатов решения обратной задачи	Координаты или врачебно-анатомическое описание истинного положения эктопических источников и их предсказанные значения	Количественное или качественное сопоставление выявленных и предсказанных зон первичного возбуждения	Оценка предсказательной точности выбранного метода решения обратной задачи

#### 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье рассмотрены основные источники данных и методы верификации систем неинвазивной электрокардиотопографии. Предполагается, что база данных будет востребована при решении целого ряда проблем неинвазивной электрокардиотопографии:

Численное решение обратной задачи электрокардиографии с анатомической точностью, обеспечивающей возможность безошибочного хирургического вмешательства. Это комплексная задача, включающая разработку, совершенствование и обеспечение необходимого быстродействия алгоритмов на всех этапах: начиная с воксельных моделей распределения плотности тканей, полученных при КТ или МРТ, локализации электродов на поверхности тела, до визуализации физиологических процессов в миокарде и формирования обоснованного диагностического заключения.

Численное решение прямых электрокардиографических задач для планирования и оценки последствий хирургических, интервенционных и лекарственных методов лечения кардиологи-

ческих заболеваний. Исследования на реальных клинических данных должны способствовать превращению алгоритмов решения прямых электрофизиологических задач из инструментов научного исследования в инструменты, регулярно используемые в клинике при диагностическом анализе и при планировании лечебных действий.

Оценка и учет влияния индивидуальной анатомической и физиологической изменчивости на решение прямых и обратных задач электрокардиографии.

Совершенствование классических электрокардиотопографических методов, применяемых при невозможности проведения томографического обследования. Индивидуализация геометрических моделей поверхностей торса и сердца, положения и ориентации сердца в грудной клетке. Разработка алгоритмов диагностического анализа электрического поля сердца, устойчивых к влиянию экстракардиальных факторов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. Ramanathan, R. N. Ghanem, P. Jia, K. Ryu<sup>1</sup> and Yoram Rudy Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia. 2004. *Nature Medicine*. 10. 422-428.
2. T. Berger, F. Hintringer and G. Fischer Noninvasive Imaging of Cardiac Electrophysiology. 2007. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 7(3): 160-165.
3. А. М. Денисов, Е. В. Захаров, А. В. Калинин, В. В. Калинин, ?Численные методы решения некоторых обратных задач электрофизиологии сердца.,? Дифференциальные уравнения, 2009, Т. 45, № 7, С. 1014-1022.
4. Л.А.Бокерия, А.Ш.Ревизишвили, А.В.Калинин и др. Программно-аппаратный комплекс для неинвазивного электрофизиологического исследования сердца на основе решения обратной задачи электрокардиографии. *Медицинская техника*. -2008. №6. С.1-7.
5. Willems JL, Arnaud P, van Bemmel JH, Degani R, Macfarlane PW, Zywiets C. Common standards for quantitative electrocardiography: goals and main results. *CSE Working Party. Methods Inf Med* 1990; 29:263-271.
6. Bousseljot R, Kreisler D, Schnabel, A. Nutzung der EKG-Signaldatenbank CARDIODAT der PTB uber das Internet. *Biomedizinische Technik, Band 40, Ergänzungsband 1 (1995) S 317*
7. Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng C-K, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation* 101(23):e215-e220 [Circulation Electronic Pages; <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/101/23/e215>]; 2000 (June 13).
8. Fonseca CG, Backhaus M, Bluemke DA, Britten RD, Chung JD, Cowan BR, Dinov ID, Finn JP, Hunter PJ, Kadish AH, et al.: The Cardiac Atlas Project?an imaging database for computational modeling and statistical atlases of the heart. *Bioinformatics* 2011, 27:2288-2295.
9. Dawoud F, Wagner GS, Moody G, Horacek BM. Using inverse electrocardiography to image myocardial infarction—reflecting on the 2007 PhysioNet/Computers in Cardiology Challenge. *J Electocardiol* 41(6):630-5 (2008 Nov-Dec). (PMID:18954610) <http://physionet.incor.usp.br/challenge/2007/data/>
10. The Wellcome Trust Heart Physiome Project: <http://heart.physiomeproject.org/index.html>
11. Burton BM, Tate JD, Erem B, Swenson DJ, Wang DF, Steffen M, Brooks DH, van Dam PM, Macleod RS. A toolkit for forward/inverse problems in electrocardiography within the SCIRun problem solving environment. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:267-70.
12. Bernabeu M, Bordas R, Pathmanathan P, Pitt-Francis J, Cooper J, Garny A, Gavaghan D, Rodriguez B, Southern J, Whiteley J. Chaste: incorporating a novel multi-scale spatial and temporal algorithm into a large-scale open source library. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*. May.2009 367:1907-1930. [PubMed: 19380318]



13. Vigmond E, Hughes M, Plank G, Leon L. Computational tools for modeling activity in cardiac tissue. *J. Electrocardiol.* 2003; 36:69-74. [PubMed: 14716595]
14. Cardiac Chaste: developing software for realistic heart simulations
15. Калинин В.В. Активационное картирование сердца: виток спирали. X международный славянский конгресс „Кардиостим”, Тезисы доклада, 2012, Санкт-Петербург.
16. Tilg, B., Wach, P., Sippensgroenewegen, A., Fischer, G., Modre, R., Roithinger, F., Mlynash, M., Reddy, G., Roberts, T., Lesh, M., Steiner, P. (1999), Closed chest validation of source imaging from human ECG and MCR mapping, in Proceedings of The First Joint BMES/EMBS Conference, IEEE Press, p. 275.
17. Modre, R., Tilg, B., Fischer, G., Hanser, F., Messnarz, B., Seger, M., Schocke, M. F., Berger, T., Hintringer, F., Roithinger, F. X. (2003), Atrial noninvasive activation mapping of paced rhythm data, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 14(7), 712-719.
18. Fischer, G., Pfeifer, B., Seger, M., Hintermuller, C., Hanser, F., Modre, R., Tilg, B., Trieb, T., Kremser, C., Roithinger, F., Hintringer, F. (2005), Computationally efficient noninvasive cardiac activation time imaging, *Methods Inf Med* 44(5), 674-686.

## Principles of database generation for in silico and in vivo verification of noninvasive electrocardiotopographic systems

E.A.-I. Aidu, V.G.Trunov

The main sources of data and methods for verification of noninvasive electrocardiotopography systems for anatomically precise solving the inverse electrocardiography problem, i.e., reconstruction of electrical potentials on the heart surface based on the noninvasive potential measurements on the torso surface, are considered. The database for solving this task should integrate the data from synchronously performed tomography and electrophysiological examination, as well as the results of invasive electro-anatomical studies. The main components of the database and the problems that can be solved with its use are considered.

**KEYWORDS:** inverse problem of electrocardiography, predictive modeling of electrophysiological processes, localization of ectopic sources of activation.