

А.Ш.Ревитшвили<sup>1</sup>, В.В.Калинин<sup>1</sup>, А.В.Калинин<sup>2</sup>,  
И.Ш.Хасанов<sup>3</sup>, Й.-П.Штрёбель<sup>4</sup>, Б.Хензель<sup>3</sup>

## НЕИНВАЗИВНОЕ КАРТИРОВАНИЕ НАПРАВЛЕНИЯ АКТИВАЦИИ МИОКАРДА НА ОСНОВЕ ЧИСЛЕННОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ БИПОЛЯРНЫХ ЭЛЕКТРОГРАММ

<sup>1</sup> Научный центр сердечнососудистой хирургии имени А.Н.Бакулева РАМН,

<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,

<sup>3</sup> Университет Эрланген-Нюрнберг имени Фридриха-Александра, Эрланген, Германия,

<sup>4</sup> Efforma Concepts GmbH & Co. KG, Нюрнберг, Германия

*Исследуется новый способ активационного картирования, основанный на численной реконструкции биполярных электрограмм, определении направления активации миокарда и построении активационных карт, предназначенный для применения в системах неинвазивной электрокардиографической визуализации.*

**Ключевые слова:** обратная задача электрокардиографии, неинвазивная электрокардиографическая визуализация, активационное картирование, биполярные электрограммы, направление активации миокарда, катетерная абляция.

*A new technique of activation mapping based on digital reconstruction of bipolar electrograms, assessment of direction of myocardial activation, and activation mapping is studied to be used in systems of non-invasive electrocardiographic visualization.*

**Key words:** reverse problem of electrocardiography, non-invasive electrocardiographic visualization, activation mapping, bipolar electrograms, direction of myocardial activation, catheter ablation.

В последние годы активно развиваются методы электрофизиологического исследования (ЭФИ) сердца, основанные на вычислительной реконструкции потенциала электрического поля на поверхности миокарда по данным электрокардиографических (ЭКГ) измерений. Первая система трехмерной (3D) неинвазивной визуализации ЭФ активности сердца ECGI (Electrocardiographic Imaging) была представлена в 2004 году [1]. Как и все другие созданные к настоящему времени системы, ECGI-система основана на решении обратной задачи ЭКГ в терминах эпикардиальных потенциалов [2]: реконструкции потенциала электрического поля на эпикардиальной поверхности сердца по данным поверхностного картирования ЭКГ (BSM - Body Surface Mapping), которое регистрирует электрическую активность на большей площади грудной клетки и с большим пространственным разрешением, чем стандартное измерение ЭКГ по 12 отведениям [1, 3, 4].

Одной из важных задач ЭФИ сердца является определение последовательности возбуждения миокарда - активационное картирование (АК). Для построения активационных карт по совокупности униполярных электрограмм, реконструированных в результате решения обратной задачи ЭКГ, большинством исследователей используется подход, при котором так называемое время внутреннего отклонения униполярного сигнала - глобальный минимум его первой производной по времени (рис. 1) - регистрируется как время прихода возбуждения в заданную точку миокарда. Однако этот метод, заимствованный из практики катетерного ЭФИ, не всегда дает удовлетворительные результаты. В связи с этим, разработка более эффективных методов активационного картирования является актуальной задачей ЭФИ сердца.

В работе [5] предложен метод картирования направления возбуждения миокарда, основанный на вы-

числении времени запаздывания соседних униполярных электрограмм. По векторному полю направлений далее восстанавливались изохронные карты. Этот метод показал многообещающие результаты.

В настоящей работе нами предлагается новый метод активационного картирования, также включающий два этапа: реконструкцию векторного поля направлений возбуждения миокарда и последующее построение изохронных карт. Однако определение направлений активации миокарда основано на анализе биполярных электрограмм, реконструированных вычислительным путем по данным поверхностного картирования ЭКГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Биполярные электрограммы

Сигнал внутрисердечной электрограммы (ЭГМ) измеряется на электроде как потенциал электрического поля, создаваемого токами ионов через клеточную мембрану в ходе возбуждения потенциала действия клеток миокарда, расположенного в ближайшей окрестности электрода. Морфология сигнала ЭГМ зависит от многих факторов, включая форму электрода (униполярный или биполярный, расстояние между полюсами), форму фронта волны возбуждения, анизотропию и неоднородность миокарда. Однако, в случае биполярного электрода с полюсами, близко расположенными друг к другу, на основе сигнала ЭГМ достаточно точно можно определить направление фронта волны возбуждения относительно оси электрода.

В целом, сигнал ЭГМ, измеренный на биполярном электроде, зависит от угла между направлением распространения возбуждения и проекцией электрода на поверхность миокарда. Волновая форма сигнала ЭГМ может быть охарактеризована таким параметром как фактор асимметрии, в зависимости от взаимной ориентации направления волнового фронта и оси би-



Рис. 1. Определение момента активации миокарда по времени внутреннего отклонения униполярной электрограммы. Вверху - униполярная электрограмма, внизу ее - первая отрицательная производная по времени. Время внутреннего отклонения определяется как глобальный максимум первой отрицательной производной униполярной электрограммы (отмечен кружком).

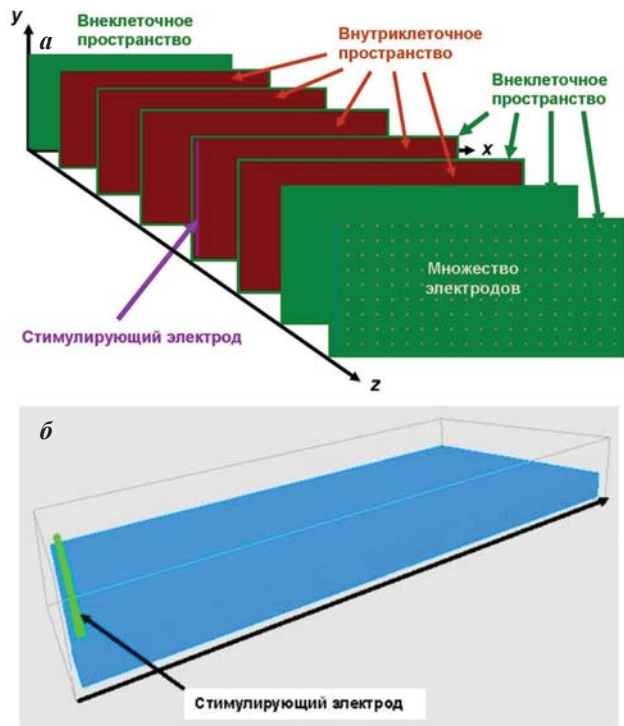


Рис. 2. Модель «субстрата» миокарда, имеющая многослойную структуру - квази 3D-модель. Панель (а) - параллельные внутриклеточные и внеклеточные слои, а также множество электродов в произвольных внеклеточных слоях для «измерения» потенциала действия клеток миокарда. Панель (б) - общий вид субстрата со стимулирующим электродом, создающим плоский фронт возбуждения в направлении оси  $x$ .

Рис. 4 (справа). Иллюстрация к постановке обратной задачи электрокардиографии.  $\Omega$  - область моделирования, ограниченная снаружи замкнутой поверхностью торса  $\Gamma_0$ , а изнутри замкнутой поверхностью сердца  $\Gamma_2$ . Поверхность  $\Gamma_0$  включает поверхность грудной клетки  $\Gamma_1$ , контактирующую с воздухом, где доступны электрокардиографические измерения.

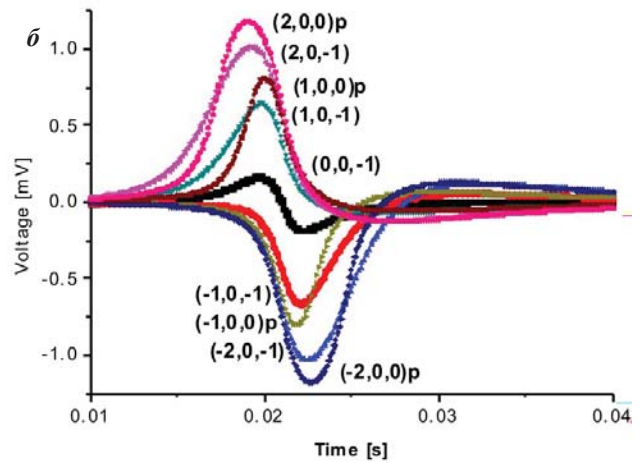
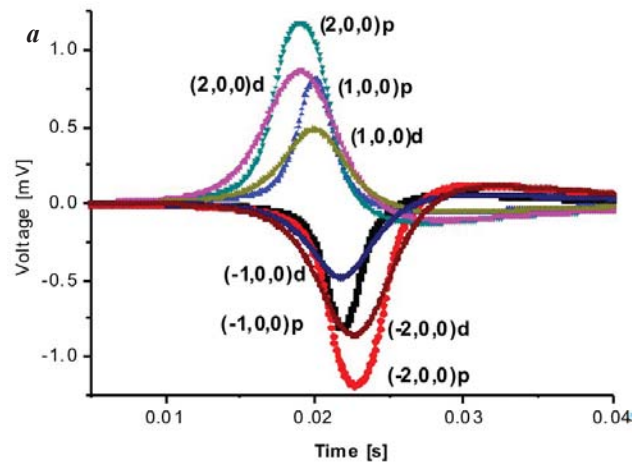
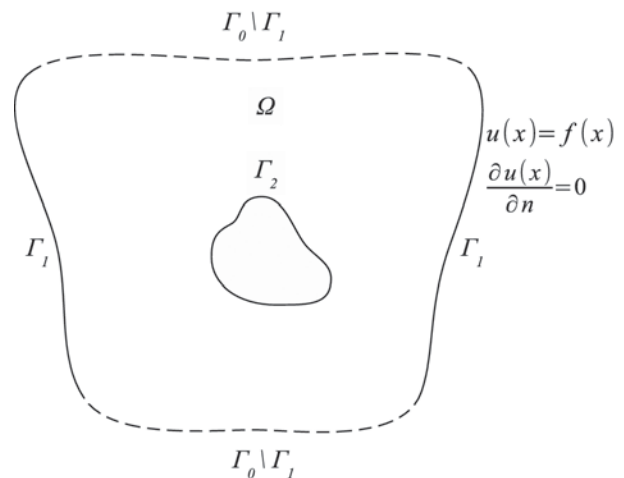


Рис. 3. Морфология биполярных сигналов ЭГМ, моделируемых как разность потенциалов действия различных двух точек подложки миокарда (описание модели в тексте). Индексы сигналов указывают на компоненты вектора оси электрода  $(x, y, z)$  и на относительное расстояние ( $p$  - проксимально,  $d$  - дистально) от плоскости миокарда  $(x, y)$ , при этом координата  $x$  выбрана в направлении распространения волны возбуждения. Панель (а) - электроды параллельны плоскости миокарда, (б) - наклонены к плоскости.



полярного электрода, принимающим значения от  $-1$  до  $+1$  [6]. Когда направление волны возбуждения и проекция оси электрода параллельны, амплитуда биполярного сигнала имеет максимальное значение, и становится меньше по мере увеличения угла между ними. Таким образом, фактор асимметрии и амплитуда биполярного сигнала характеризуют угол между направлением волны распространения возбуждения и проекцией оси электрода на поверхность миокарда.

Мы моделировали распространение волны электрического возбуждения в «подложке» миокарда, имеющей многослойную структуру (квази 3D-модель) [7], используя свойства клеточной мембраны по Нюгрену [8]. В модели можно было варьировать значения параметров ионных каналов и анизотропии проводимости (продольная и поперечная составляющие проводимости) в параллельных внутриклеточных и внеклеточных слоях, а также располагать электроды в произвольных внеклеточных слоях для «измерения» потенциала действия клеток миокарда (рис. 2). Многослойная структура подложки давала возможность менять «наклон» виртуальных биполярных электродов по отношению к направлению фронта волны не только в плоскости подложки, но и по отношению к плоскости подложки.

На рис. 3 представлена различная морфология биполярных сигналов ЭГМ, рассчитанных как разница потенциалов действия различных двух точек подложки миокарда, взятых таким образом, чтобы показать зависимость морфологии сигнала от направления оси электрода: панель (а) - электроды параллельны плоскости миокарда; панель (б) - электроды наклонены к плоскости. Индексы сигналов указывают на компоненты вектора оси электрода ( $x, y, z$ ) и на относительное расстояние ( $p$  - проксимально,  $d$  - дистально) от плоскости миокарда ( $x, y$ ), при этом координата  $x$  выбрана в направлении распространения волны возбуждения (рис. 2). В соответствии с общими представлениями, указанными выше, магнитуда сигнала увеличивается с увеличением межполюсного расстояния (для сравнения, например, сигнал  $(1, 0, 0)p$  и сигнал  $(2, 0, 0)p$ ) и уменьшается с увеличением расстояния от активного слоя миокарда (для сравнения, сигнал  $(2, 0, 0)p$  и сигнал  $(2, 0, 0)d$ ). Соответственно, изменения полярности электрода можно увидеть по изменению полярности сигнала (для сравнения, сигнал  $(2, 0, 0)p$  и сигнал  $(-2, 0, 0)d$ ).

Таким образом, для биполярных электродов морфология сигнала ЭГМ зависит в первую очередь от угла, под которым волна возбуждения проходит окрестность электрода относительно оси электрода. Соответственно, в качестве направления фронта возбуждения в миокарде необходимо выбирать направление оси такого виртуального биполярного электрода, на котором наблюдается максимальная амплитуда и полная симметрия сигнала. Последнее означает равенство нулю фактора асимметрии сигнала ЭГМ, рассчитанного как разность потенциалов униполярных сигналов.

#### **Метод активационного картирования**

Изложенный в предыдущем разделе метод определения направления движения фронта волны возбуждения миокарда по биполярным эндокардиальным

электрограммам применен нами для неинвазивного активационного картирования.

Метод включает следующие этапы расчета:

1. Вычислительная реконструкция градиента потенциала электрического поля на поверхности миокарда по данным поверхностного картирования ЭКГ.
2. Реконструкция на множестве точек поверхности сердца наборов виртуальных биполярных электрограмм с различными направлениями оси биполярного отведения.
3. Построение векторного поля направлений фронта волны возбуждения миокарда путем выбора виртуальных биполярных электродов в соответствии с вышеуказанными критериями.
4. Восстановление по векторному полю направлений последовательности активации миокарда.

#### **Реконструкция биполярных электрограмм**

Биполярная электрограмма  $v(x, \mathbf{h}; t)$  представляет собой разность униполярных ЭГМ в двух точках поверхности миокарда:

$$v(x, \mathbf{h}; t) = u(x + \mathbf{h}, t) - u(x, t) \quad (1)$$

где  $u$  - потенциал электрического поля,  $x$  - точка поверхности миокарда,  $t$  - время,  $\mathbf{h}$  - вектор биполярного отведения.

В результате решения обратной задачи электрокардиографии униполярные ЭГМ восстанавливаются в некотором дискретном наборе точек, в остальных точках поверхности сердца реконструируются путем интерполяции. Поэтому биполярные ЭГМ, непосредственно вычисленные по формуле (1), будут содержать в большинстве случаев интерполяционные погрешности.

Заметим, что  $v(x, \mathbf{h}; t) = \text{grad}_2 u(x, t) \cdot \mathbf{h} + O(h)$ , где  $h$  - евклидова длина  $\mathbf{h}$ , или расстояние  $h$  между полюсами биполярного электрода, которое достаточно мало. Поэтому, биполярные ЭГМ могут быть найдены по формуле:  $v(x, \mathbf{h}; t) \approx \text{grad}_2 u(x, t) \cdot \mathbf{h}$  (2)

Вообще говоря, поверхностный градиент можно вычислить путем численного поверхностного дифференцирования потенциала  $u(x, t)$ . Однако численное дифференцирование является в вычислительном отношении плохо обусловленной процедурой. Поэтому мы используем специальный метод вычисления поверхностного градиента. Метод включает нахождение точных значений пространственного градиента потенциала электрического поля на поверхности сердца и дальнейшее вычисление поверхностного градиента.

Потенциал электрического поля сердца и его нормальная производная на поверхности сердца находится из решения обратной задачи электрокардиографии. Дадим ее математическую постановку для однородной модели грудной клетки.

Рассмотрим область  $\Omega$  в пространстве  $R^3$ , ограниченную снаружи замкнутой поверхностью торса  $\Gamma_0$ , а изнутри замкнутой поверхностью сердца  $\Gamma_2$  (рис. 4). Поверхность  $\Gamma_0$  включает поверхность грудной клетки  $\Gamma_1$ , контактирующую с воздухом, где доступны электрокардиографические измерения.

Требуется найти функцию  $u(x)$ ,  $x \in \bar{\Omega}$ , такую что

$$\Delta u(x) = 0, x \in \Omega, \quad (3)$$

$$u(x) = f(x) \quad x \in \Gamma_1, \quad (4)$$

$$\frac{\partial u(x)}{\partial n} = 0, x \in \Gamma_1. \quad (5)$$

Алгоритмы вычисления функции  $u(x)$  и ее нормальной производной изложены во многих работах [3, 9-13]. Рассмотрим метод вычисления пространственного градиента функции  $u(x)$  для  $x \in \Gamma_2$ . В области  $\Omega$  потенциал  $u$  удовлетворяет третьей формуле Грина:

$$c_P u(P) = \int_{\Gamma_0 \cup \Gamma_2} \left( \frac{\partial u(Q)}{\partial n} G(P, Q) - u(Q) \frac{\partial G(P, Q)}{\partial n} \right) dS_Q \quad (6)$$

где  $P \in \Gamma_2$ ,  $Q \in \Gamma_0 \cup \Gamma_2$  - точки, лежащие на границе области  $\Omega$ ,  $G(P, Q)$  - фундаментальное решение уравнения Лапласа

$$G(P, Q) = \frac{1}{4\pi |P - Q|}, \quad (7)$$

где  $c_P$  - коэффициент, зависящий от телесного угла в точке  $P$ .

Для получения компонентов вектора градиента функции  $u$  необходимо вычислить частные ее производные по координатам:

$$\text{grad } u = \left( \frac{\partial u(P)}{\partial e_1}, \frac{\partial u(P)}{\partial e_2}, \frac{\partial u(P)}{\partial e_3} \right), \quad (8)$$

где  $e_k, k=1,2,3$  единичные векторы вдоль осей  $x, y, z$ .

Пусть значения функции  $u$  и ее нормальной производной в правой части выражения (6) известны из решения задачи (3)-(5). Воспользовавшись формулой (6) и формально внося оператор дифференцирования под знак интеграла, получим формулу для вычисления компонентов градиента:

$$\frac{\partial u(P)}{\partial e_k} = \frac{1}{c_P} \int_{\Gamma_0 \cup \Gamma_2} \left( \frac{\partial u(Q)}{\partial n} \frac{\partial G(P, Q)}{\partial e_k} - u(Q) \frac{\partial^2 G(P, Q)}{\partial n \partial e_k} \right) dS_Q, k=1,2,3 \quad (9)$$

Однако использование (9) для реализации вычислительных процедур встречает следующие трудности. Функции  $G(P, Q)$  и  $\partial G(P, Q)/\partial n$  имеют особенности при совпадении точек  $P$  и  $Q$ , поэтому интегралы в формуле (9) в классическом смысле не существуют. Для того чтобы осуществить операцию интегрирования, следует интеграл с ядром  $G(P, Q)$  заменить на главное значение по Коши, а для интеграла с ядром  $\partial G(P, Q)/\partial n$  взять конечное значение по Адамару. Но при этом значительно усложняется процедура точного вычисления значений этих интегралов. Определение коэффициента также представляет собой отдельную задачу. Кроме того, алгоритм вычисления частных производных в (9) имеет квадратичную сложность, что затрудняет его использования на гранично-элементных сетках большого размера.

Для реализации вычислительного алгоритма нами использовался подход, предложенный в работах [14, 15]:

- для интегралов с особенностями использовалась формулировка, основанная на предельном переходе при стремлении точки  $P$  к границе области  $\Omega$  вдоль внутренней (внутреннее уравнение) и внешней нормали (внешнее уравнение);
- компоненты градиента находились из уравнения, основанного на проекционном методе Галеркина.

В результате уравнение для компонентов градиента формулировалось следующим образом [14, 15]:

$$\int_{\Gamma_0 \cup \Gamma_2} \phi_j(P) \frac{\partial u(P)}{\partial e_k} d\mathbf{g}_P = \left\{ \lim_{P \rightarrow P} - \lim_{P \rightarrow P} \right\} \int_{\Gamma_0 \cup \Gamma_2} \phi_j(P) \int_{\Gamma_0 \cup \Gamma_2} \left( \frac{\partial u(Q)}{\partial n} \frac{\partial G(P, Q)}{\partial e_k} - u(Q) \frac{\partial^2 G(P, Q)}{\partial n \partial e_k} \right) d\mathbf{g}_Q d\mathbf{g}_P, \quad (10)$$

где  $k = 1, 2, 3, \phi_j(P)$  - ортогональные базисные функции,  $j = 1, 2, 3, \dots, N$ , - внутренняя по отношению к области  $\Omega$  точка,  $P_E$  - внешняя.

Формулировка (10) лишена указанных выше проблем и допускает построение алгоритма вычисления компонентов градиента с линейной сложностью. Детально вычислительный алгоритм изложен в работе [16].

После получения пространственного градиента поверхностный градиент легко вычислить, переходя в каждой точке к локальной ортогональной системе координат, одна из осей которой направлена по нормали к поверхности сердца.

### **Построение векторного поля направлений активации миокарда**

Как было показано в разделе 1, направление вектора отведения биполярных электрограмм, у которых начальная положительная фаза имеет максимальную амплитуду, совпадает с направлением распространения возбуждения. Определение направления возбуждения миокарда в заданной точке сводится к поиску такого направления вектора биполярного отведения, при котором амплитуда первой положительной фазы биполярной электрограммы является максимальной:

$$\mathbf{l}(x) = \arg \max_{\mathbf{h}} A(x, \mathbf{h}), \quad (11)$$

где  $\mathbf{l}(x)$  - единичный вектор направления фронта волны возбуждения в точке  $x$ ,  $\mathbf{h}$  - единичный вектор биполярного отведения,  $A(x, \mathbf{h})$  - амплитуда первой положительной фазы биполярной электрограммы, записанной в точке  $x$  с вектором биполярного отведения  $\mathbf{h}$ :

$$A(x, \mathbf{h}) = \max_t v(x, \mathbf{h}, t), t \in [0, t_0], v(\mathbf{h}, t_0) > 0. \quad (12)$$

Применяя указанную процедуру к множеству точек поверхности миокарда, можно реконструировать векторное поле направлений активации миокарда.

### **Восстановление последовательности активации миокарда**

Векторное поле направлений распространения возбуждения дает важную информацию о процессе активации миокарда. Однако окончательной является задача восстановления последовательности активации миокарда и построения изохронных карт. Если допустить, что скорость распространения возбуждения миокарда постоянна, то задача построения изохронной карты сведется к нахождению поверхностного потенциала  $T(x)$ , градиентом которого является векторное поле направлений возбуждения  $\text{grad}_T T(x) = \mathbf{l}(x)$ .

Для реконструкции потенциала по векторному полю нами использовался следующий алгоритм:

1. Выбирался произвольный узел  $x_0$  поверхностной триангуляционной сетки сердца. Для вычисления потенциала в узле  $x_i$  из точки  $x_0$  в точку  $x_i$  проводилась кривая  $S_i$ .
2. Значение потенциала в точке  $x_i$  вычислялось по формуле:

$$T(x_i) = \int_{S_i} I(x) \cdot ds$$

3. В качестве  $S_i$  выбиралась соединяющая точки  $x_0$  и  $x_i$  кратчайшая ломаная, состоящая из ребер триангуляционной сетки.

4. Полученные значения потенциала содержат произвольную константу. Константа выбиралась таким образом, чтобы минимальное значение потенциала было равно нулю  $T_0(x) = T(x) - T_{\min}$ .

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Для верификации метода неинвазивного активационного картирования нами обследовано 56 пациентов, находившихся в 2010-2011 г.г. в отделении хирургического лечения нарушений сердечного ритма НЦ ССХ им. Бакулева (Москва). Из них, 18 пациентов - с синдромом WPW, 12 пациентов - с эктопической предсердной экстрасистолией, 26 пациентов - с эктопической желудочковой экстрасистолией. Всем пациентам проводилось неинвазивное активационное картирование, затем - инвазивное электрофизиологическое исследование, в том числе с использованием системы CARTO, и операция катетерной абляции.

При построении изохронных карт с использованием системы CARTO время активации миокарда определялось по максимуму биполярного спайка предсердного или желудочкового комплекса. Неинвазивное активационное картирование осуществлялось при помощи диагностической системы «Амикард». Дополнительно к возможностям, описанным в [17], в системе также реализован метод одновременного эпикардального и эндокардиального картирования [18].

Исследование включало:

- поверхностное картирование ЭКГ с использованием 240 униполярных отведений с поверхности грудной клетки;
  - компьютерную томографию грудной клетки (КТ);
  - построение по данным КТ анатомически точных моделей торса, предсердий и желудочков сердца;
  - реконструкцию униполярных электрограмм и изопотенциальных карт на эпикардальной и эндокардиальной поверхности предсердий и желудочков;
  - построение изохронных карт по времени внутреннего отклонения униполярных электрограмм;
  - реконструкцию биполярных электрограмм, построение векторного поля направлений деполяризации миокарда;
  - реконструкция изохронных карт по векторному полю направлений деполяризации миокарда.
- Таким образом, для каждого случая были получены три варианта изохронных карт:
- на основе инвазивного картирования при помощи системы CARTO;
  - на основе неинвазивного картирования по методу определения времени внутреннего отклонения униполярных электрограмм;
  - на основе неинвазивного картирования по методу реконструкции направлений активации миокарда.

Построенные по трем различным методикам изохронные карты сравнивались между собой. На изохронных картах определялись области ранней актива-

ции. Их положение сравнивалось с локализацией точек успешной абляции эктопических фокусов и ДПЖС.

Получены следующие результаты. Во всех случаях полученные в результате неинвазивного исследования изохронные карты соответствовали ожидаемому ходу возбуждения миокарда и удовлетворительно совпадали с эндокардиальными изохронными картами, построенными при помощи системы CARTO. Однако изохронные карты, построенные по времени внутреннего отклонения реконструированных униполярных электрограмм, отличались низким пространственным разрешением. Их анализ не позволял детально описать процесс деполяризации миокарда.

Изохронные карты, построенные по векторному полю направлений деполяризации, имели существенно более высокое пространственное разрешение. Области ранней активации на изохронных картах данного типа достаточно точно совпадали с локализацией эктопических фокусов и зон презекитации. При этом области ранней активации были существенно уже, чем зоны ранней активации на изохронных картах, построенных по времени внутреннего отклонения униполярных электрограмм.

В качестве примера на рис. 5 приведен случай картирования различными методами эктопической экстрасистолы из приточного отдела правого желудочка: (а) - изопотенциальные карты в начальный момент активации желудочков; (б) - изохронные карты, построенные по времени внутреннего отклонения униполярных электрограмм; (в) - векторное поле направлений активации миокарда и реконструированные на его основе изохронные карты. В начальный момент активации желудочков, на эпикарде и эндокарде в зоне проекции эктопического фокуса отмечается область отрицательного потенциала (панель а). Эпикардальный прорыв возникает на 4 мс раньше эндокардиального.

На изохронных картах, построенных по времени внутреннего отклонения униполярных электрограмм (панель б), последовательность активации отражена в целом правильно, однако точность и пространственная разрешающая способность невелики (как и на панели (в), красный цвет соответствует ранней активации, фиолетовый - поздней). Векторное поле направлений активации миокарда и реконструированные на его основе изохронные карты представлены на панели (в). Четко определяется локальная зона ранней активации на эндокарде и более широкая и поздняя область ранней активации на эпикарде. Точность и пространственная разрешающая способность этого типа изохронных карт выше.

Рис. 6 иллюстрирует успешную абляцию эктопической экстрасистолы из приточного отдела правого желудочка. Абляционный катетер в зоне эффективной РЧА. Для сравнения, на рис. 7 представлена эндокардиальная изохронная карта правого желудочка, построенная при помощи системы электроанатомического картирования CARTO (как и на рисунке 5, синий цвет соответствует ранней активации, красный цвет - поздней). Синими кружками отмечены точки радиочастотного воздействия. Данные электроанатомического картирования и результаты РЧА-абляции хорошо соответствуют изохронным картам.

Таким образом, построение изохронных карт на основе определения поля направлений деполяризации позволяет более детально восстановить последовательность возбуждения миокарда и более точно локализовать эктопические фокусы и зоны презжизитации.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

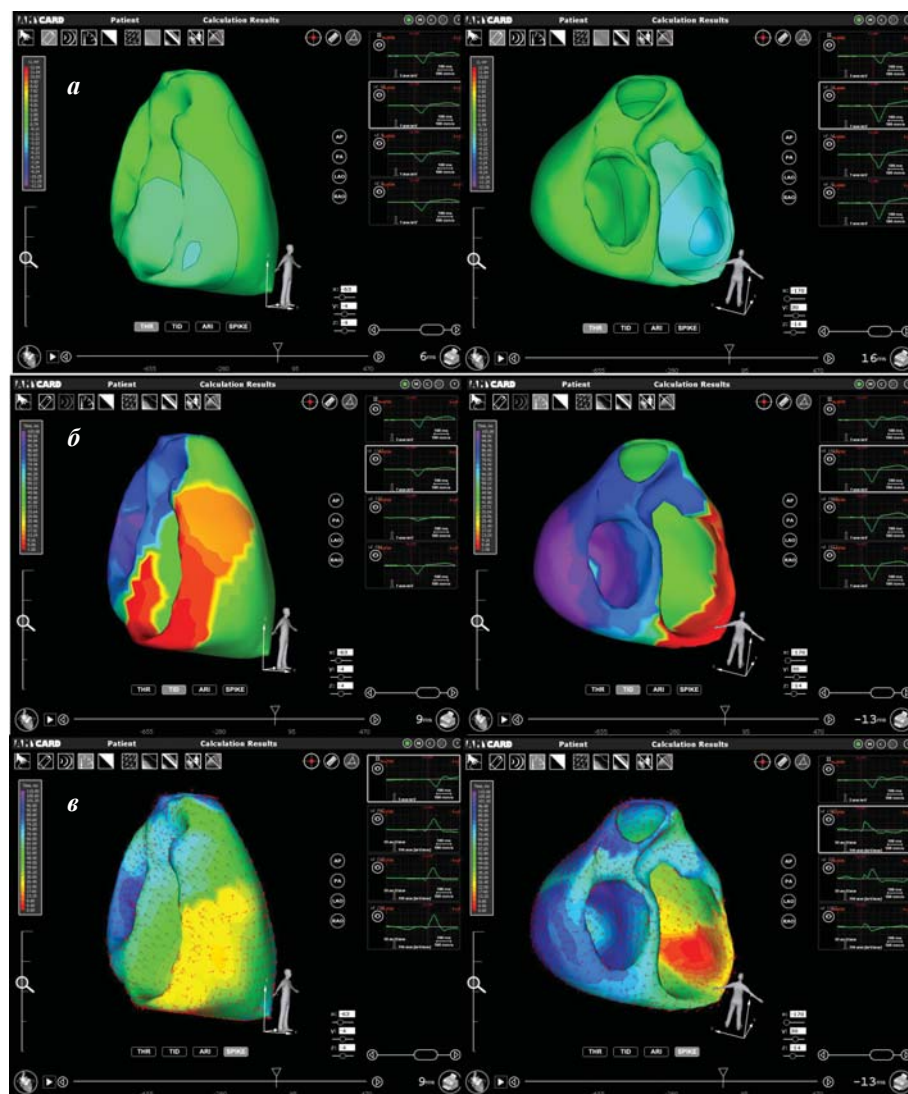
Определение последовательности активации миокарда является одной из важных задач ЭФИ сердца.

Однако перенос в системы неинвазивного ЭФИ способов активационного картирования, применяемых при катетерном исследовании, не всегда приводит к нужным результатам.

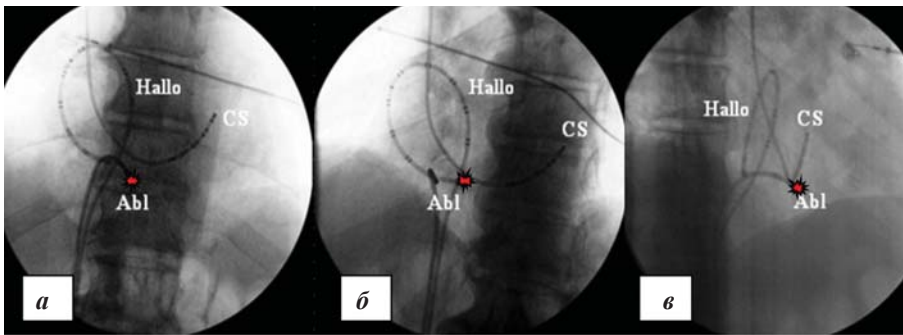
Настоящее исследование продемонстрировало низкую разрешающую способность активационного картирования, основанного на определении минимума первой производной по времени униполярных электрограмм. Причина этого, на наш взгляд, может быть следующей. Исходными данными для определения последовательности

возбуждения миокарда служат электрограммы, полученные не в результате прямых измерений, а в результате численного решения обратной задачи электрокардиографии. Эта задача является некорректно поставленной по Адамару: сколь угодно малые погрешности условия могут привести к произвольно большим погрешностям решения. Для получения устойчивого решения необходимо использовать регуляризующие алгоритмы, которые существенно сглаживают решение. Платой за сравнительно точную реконструкцию потенциала является искажение его пространственных и временных производных, нивелирование особых точек дифференциальных электрограмм, служащих для определения времени активации.

В настоящей работе предложен новый способ активационного картирования, основанный на зависимости формы и амплитуды биполярных электрограмм от угла между вектором биполярного отведения и направлением фронта деполяризации миокарда. На основе анализа совокупности реконструированных электрограмм удастся восстановить векторное поле направлений возбуждения миокарда, а по нему, в свою очередь, путем интегрирования, построить изохронные карты. При этом определение направления возбуждения миокарда оказалось менее чувствительно к эффектам регуляризационного сглаживания, чем определение времени прихода возбуждения в заданную точку по минимуму производной униполярной электрограммы.



**Рис. 5. Эктопическая экстрасистолия из приточного отдела правого желудочка. Изопотенциальные карты в начальный момент активации желудочков (а) - на эпикарде и эндокарде в зоне проекции эктопического фокуса отмечается область отрицательного потенциала. Эпикардиальный прорыв возникает на 4 мс раньше эндокардиального. (б) - изохронные карты, построенные по времени внутреннего отклонения униполярных электрограмм. Красный цвет соответствует ранней активации, фиолетовый - поздней. Последовательность активации отражена в целом правильно, однако точность и пространственная разрешающая способность невелики. (в) - векторное поле направлений активации миокарда и реконструированные на его основе изохронные карты. Красный цвет соответствует ранней активации, синий - поздней. Четко определяется локальная зона ранней активации на эндокарде и более широкая и поздняя область ранней активации на эпикарде. Точность и пространственная разрешающая способность этого типа изохронных карт выше по сравнению с предыдущими.**



**Рис. 6. Эктопическая экстрасистолия из приточного отдела правого желудочка. Абляционный катетер в зоне эффективной РЧА. Панель а - переднезадняя проекция; панель б - левая косая проекция (30 градусов); панель в - правая косая проекция (45 градусов). Зона эффективной РЧА отмечена звездочкой. CS - коронарный синус, Halo - электрод для записи электрической активности в ПП, Abl - абляционный электрод.**

Реконструкция биполярных электрограмм и восстановление векторного поля направлений распространения возбуждения является математически строгой процедурой. Построение же изохронных карт по векторному полю направлений использует ряд существенных допущений, которые необходимо обсудить.

Прежде всего, следует отметить, что произвольное векторное поле не обязательно является интегрируемым. Поэтому решение задачи восстановления потенциала по заданному векторному полю в используемой нами сильной постановке может не существовать.

Можно использовать слабую постановку задачи, т.е. искать потенциал  $T$ , минимизирующий функционал:

$$\int_{\Gamma_2} |\text{grad}_2 T(x) - I(x)|^2 d\Gamma_2. \quad (13)$$

Если граница области достаточно гладкая, а  $I(x)$  - дифференцируемая функция, то решение такой задачи существует и единственно с точностью до константы. Оно сводится к нахождению функции, удовлетворяющей решению уравнения:

$$\Delta_B T(x) = \text{div } I(x) \quad (14)$$

с периодическим условиям Неймана, где  $\Delta_B$  - оператор Лапласа-Бельтрами.

Таким образом, строгим методом решения задачи восстановления изохронных карт по векторному полю направлений возбуждения является решение поставленной выше задачи. Однако в настоящем исследовании мы использовали более простой метод, основанный на вычислении потенциала путем непосредственного интегрирования.

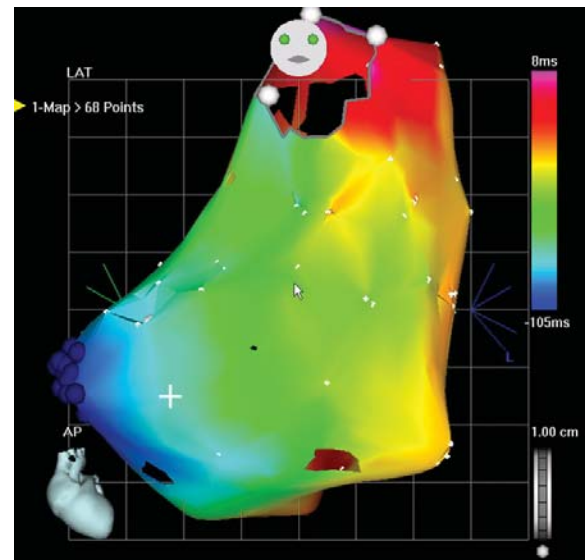
Далее, обратим внимание на то, что восстановление потенциала по градиенту осуществимо с точностью до произвольной константы. Поэтому реконструированные изохронные карты строятся не в абсолютных, а в относительных значениях времени активации.

Полученное по биполярным электрограммам векторное поле содержит информацию о направлении движения волны возбуждения, но не о ее скорости. При восстановлении изохронных карт допускается, что скорость распространения возбуждения постоянна, что, вообще говоря, неверно. Предложенный алгоритм можно усовершенствовать, используя дополнительную информацию о скорости активации. Например, можно

допустить, что скорость пропорциональна максимуму градиента потенциала в заданных точках или минимуму производной по времени униполярной электрограммы. Однако этот подход требует дополнительных исследований.

Сравнение изохронных карт с результатами инвазивного активационного картирования показывает, что, несмотря на отмеченные недостатки, рассматриваемый способ построения изохронных карт позволяет с достаточной для оператора точностью опреде-

лить последовательность активации миокарда и найти локализацию аритмогенных структур. Поэтому предложенный в настоящей работе способ активационного картирования может быть использован в методах неинвазивного ЭФИ сердца.



**Рис. 7. Эктопическая экстрасистолия из приточного отдела правого желудочка. Эндокардиальная изохронная карта правого желудочка, построенная при помощи системы электроанатомического картирования CARTO. Синими кружками отмечены точки радиочастотного воздействия.**

## ВЫВОДЫ

1. Амплитуда и форма биполярных электрограмм зависит от угла между осью биполярного отведения и направлением фронта волны возбуждения миокарда.
2. На основе реконструированных по данным поверхностного картирования совокупности эпикардиальных и эндокардиальных биполярных электрограмм можно восстановить векторное поле направлений активации миокарда.
3. Векторное поле активации миокарда позволяет построить эпикардиальные и эндокардиальные изохронные карты, удовлетворительно отображающие последовательность активации миокарда.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ramanathan C, Ghanem RN, Jia P et al. Electrocardiographic imaging (ECGI): a noninvasive imaging modality for cardiac electrophysiology and arrhythmia // *Nature Medicine* 2004; 10: 422-428.
2. Rudy Y, Ramanathan C, Ghanem RN, Jia P. System and methods for noninvasive electrocardiographic imaging (ECGI) using generalized minimum residuals (GMRes). USA Patent No. 7016719.
3. MacLeod RS, Brooks DH. Recent progress in inverse problems in electrocardiology // *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 1998; 17 (1): 73-83.
4. Rudy Y. Noninvasive imaging of cardiac electrophysiology and arrhythmia // *Annals N.Y. Academy of Sciences* 2010; 1188: 214-221.
5. Lindsay BD, Dubois R, Shah A et al. Novel directional activation map using local propagation between adjacent electrograms // *Heart Rhythm* 2011; 8 (5, May supplement): 312.
6. Аносов О.Л., Хасанов И.Ш., Хензель Б. и др. Метод мониторинга изменений паттерна возбуждения в миокарде in vivo // *Вестник аритмологии* 2007; № 48: с. 28-34.
7. Хасанов И.Ш., Хензель Б. Форма биполярных сигналов волны возбуждения в квази-трехмерной модели миокарда. Материалы III Всероссийского съезда аритмологов, Москва, 8-10 июня 2009 года // *Анналы аритмологии* 2009; № 2: с. 9.
8. Nygren A, Fiset C, Firek L et al. Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of  $K^+$  currents in repolarization // *Circulation Research* 1998; 82: 63-81.
9. Денисов А.М., Захаров Е.В., Калинин А.В., Калинин В.В. Применение метода регуляризации Тихонова для решения обратной задачи электрокардиографии // *Вестник МГУ. Серия 15. Вычислительная математика и кибернетика* 2008; № 2: с. 5-10.
10. Денисов А.М., Захаров Е.В., Калинин А.В., Калинин В.В. Численные методы решения некоторых обратных задач электрофизиологии сердца // *Дифференциальные уравнения* 2009; 45 (7): с. 1014-1022.
11. Ghosh S, Rudy Y. Application of L1-norm regularization to epicardial potential solution of the inverse electrocardiography problem // *Annals of Biomedical Engineering* 2009; 37: 902-912.
12. Kalinin AV. Iterative algorithm for the inverse problem of electrocardiography in a medium with piecewise-constant electrical conductivity // *Computational Mathematics and Modeling* 2011; 22: 30-34.
13. Ramanathan C, Jia P, Ghanem RN et al. Noninvasive electrocardiographic imaging (ECGI): application of the generalized minimal residual (GMRes) method // *Annals of Biomedical Engineering* 2003; 31: 981-994.
14. Gray LJ, Phan A-V, Kaplan T. Boundary integral evaluation of surface derivatives // *SIAM J. Sci. Comput* 2004; 26: 294-312.
15. Sutradhar A, Paulino GH, Gray LJ. Symmetric Galerkin Boundary Element Method. City: Publishing House 2008.
16. Zakharov EV, Kalinin AV. Algorithms and numerical analysis of dc fields in a piecewise-homogeneous medium by the boundary integral equation method // *Computational Mathematics and Modeling* 2009; 20: 247-257.
17. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Калинин А.В. и др. Программно-аппаратный комплекс для неинвазивного электрофизиологического исследования сердца на основе решения обратной задачи электрокардиографии // *Медицинская техника* 2008; №6: с. 1-7.
18. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Ляджина О.С. и др. Неинвазивное эндокардиальное картирование желудочков сердца на основе решения обратной задачи электрокардиографии // *Вестник аритмологии* 2009; №57: с. 24-28.

## Благодарности

Авторы признательны L.J. Gray за ценные замечания, касающиеся методов расчета градиентов потенциальных полей. Данная работа частично выполнена в рамках проекта № 11-01-00259 Российского фонда фундаментальных исследований и проекта № RUS 09/B15 Федерального министерства образования и исследований (Bundesministerium für Bildung und Forschung) Федеративной Республики Германия.

## НЕИНВАЗИВНОЕ КАРТИРОВАНИЕ НАПРАВЛЕНИЯ АКТИВАЦИИ МИОКАРДА НА ОСНОВЕ ЧИСЛЕННОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ БИПОЛЯРНЫХ ЭЛЕКТРОГРАММ

А.Ш.Ревитшвили, В.В.Калинин, А.В.Калинин, И.Ш.Хасанов, Й.-П.Штрёбель, Б.Хензель

В настоящее время активно развиваются методы неинвазивного электрофизиологического исследования (ЭФИ) сердца, основанные на решении обратной задачи электрокардиографии, а именно, реконструкции потенциала электрического поля на эпикардиальной поверхности сердца по данным поверхностного картирования ЭКГ. Одной из важных задач ЭФИ является определение последовательности возбуждения миокарда - активационное картирование. Для построения активационных карт, большинством исследователей используется подход, при котором как время прихода возбуждения в заданную точку миокарда регистрируется так называемое время внутреннего отклонения униполярного сигнала, реконструированного в результате решения обратной задачи электрокардиографии. Однако этот метод, заимствованный из практики катетерного ЭФИ, не всегда дает удовлетворительные результаты. В связи с этим, разработка более эффективных методов активационного картирования является актуальной задачей ЭФИ сердца.

В настоящей работе нами предлагается новый метод активационного картирования, включающий два этапа: реконструкцию векторного поля направлений возбуждения миокарда и последующее построение изохронных карт. Определение направлений активации миокарда основано на анализе биполярных электрограмм, реконстру-

ированных вычислительным путем по данным поверхностного картирования ЭКГ. Направление фронта возбуждения в миокарде выбирается с учетом результатов моделирования как направление оси биполярного электрода, на котором наблюдается максимальная амплитуда и симметрия сигнала.

Для верификации метода нами обследовано 56 пациентов, находившихся в 2010-2011 годах в отделении хирургического лечения нарушений сердечного ритма НЦ ССХ имени А.Н. Бакулева (Москва). Из них, 18 пациентов - с синдромом WPW, 12 пациентов - с эктопической предсердной экстрасистолой, 26 пациентов - с эктопической желудочковой экстрасистолой. Всем пациентам проводилось неинвазивное активационное картирование, и затем инвазивное электрофизиологическое исследование, в том числе с использованием системы CARTO, и операция катетерной аблации. Неинвазивное активационное картирование осуществлялось при помощи диагностической системы «Амикард». Дополнительно к возможностям, описанным в литературе, в системе также реализован метод одновременного эпикардального и эндокардиального картирования.

Во всех случаях полученные в результате неинвазивного исследования изохронные карты соответствовали ожидаемому ходу возбуждения миокарда и удовлетворительно совпадали с эндокардиальными изохронными картами, построенными при помощи системы CARTO. Карты, построенные по векторному полю направлений деполаризации, имели высокое пространственное разрешение: области ранней активации хорошо совпадали с локализацией эктопических фокусов и зон преекзитации. При этом области ранней активации были существенно уже, чем зоны ранней активации на изохронных картах, построенных по времени внутреннего отклонения униполярных электрограмм.

#### NONINVASIVE MYOCARDIUM ACTIVATION MAPPING BASED ON NUMERICAL RECONSTRUCTION OF BIPOLEAR ELECTROGRAMS

*A.S. Revishvili, V.V. Kalinin, A.V. Kalinin, I.S. Khassanov, J.-P. Stroebe, B. Hensel*

Presently, methods of noninvasive imaging of electrophysiological activity in the heart - ECGI (Electrocardiographic Imaging) - are being developed, based on the solution of the inverse ECG problem, i.e. estimation of electrical potential on the epicardial heart surface on hand of body surface mapping (BSM) that samples electrical activity with high spatial resolution over an extensive thoracic surface. Myocardium activation sequence - activation mapping - is one of the main goals of the heart Electrophysiological (EP) study. To construct activation maps on hand of a set of unipolar electrograms received by solving the inverse ECG problem, the approach is mainly used, whereby the excitation wave arrival time to a definite myocardium location is estimated by the so called time of internal deflection (TID) of the unipolar Electrogram (EG). But the method adopted from the praxis of catheter EP study does not always give satisfactory results. Therefore, search for more effective activation mapping method is a topical task of the noninvasive Electrocardiography.

We present a method of activation mapping comprising two stages: reconstruction of the vector field of myocardium excitation direction and subsequent construction of isochrones maps. In this method, the myocardium excitation direction is determined by analysing the bipolar Electrograms, reconstructed on the basis of BSM data. The direction is chosen in accordance with the modelling results as the axis direction of the bipolar lead with the maximal signal amplitude and symmetry.

To verify the method of noninvasive activation mapping, 56 patients were investigated during years 2010-2011 at Bakoulev Scientific Centre for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences, Department for Tachyarrhythmia Surgical Treatment. The patients were characterized by: WPW syndrome - 18, atrial ectopic extrasystoles - 12, ventricular ectopic extrasystoles - 26. All patients underwent noninvasive activation mapping, invasive EP study afterwards, also with the aid of CARTO system, and catheter high frequency ablation (HFA). Noninvasive activation mapping has been performed with the aid of the "Amycard" diagnostic system. Additionally to options described elsewhere, the system enables for simultaneous epicardial and endocardial mapping.

In all cases the noninvasive isochrones maps correspond to awaited course of myocardium excitation and satisfactory well coincide with CARTO endocardial isochrones maps. Noninvasive isochrones maps defined by reconstruction of the myocardium excitation directions have high spatial resolution: regions of early activation on those maps well coincide with localization of ectopic foci and zones of pre-excitation. Accordingly, the regions of early activation are much narrower than the appropriate zones on maps defined by internal deflection time of unipolar electrograms.