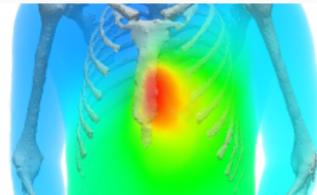
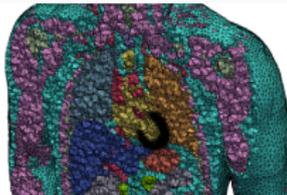


ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В МОДЕЛИРОВАНИИ ЭКГ

Александр Данилов, Алексей Чернышенко



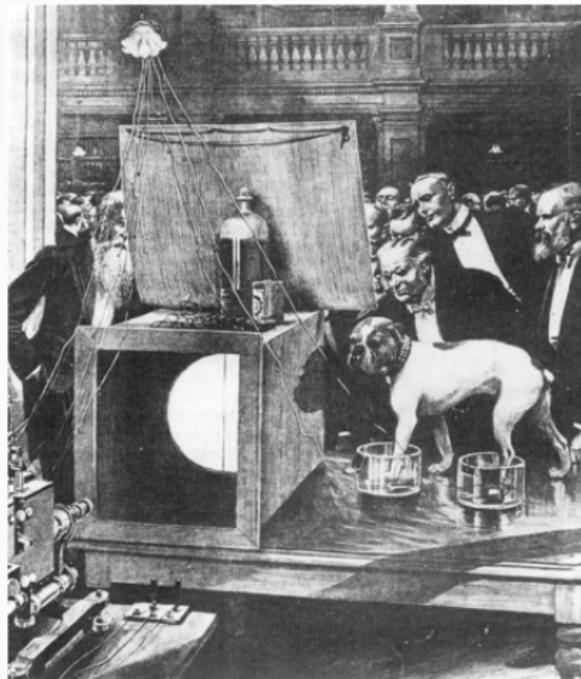
ИВМ РАН, МФТИ

Грант Президента РФ МК-7839.2015.1

ИСТОРИЯ МЕТОДА

Первые демонстрации электрической активности сердца

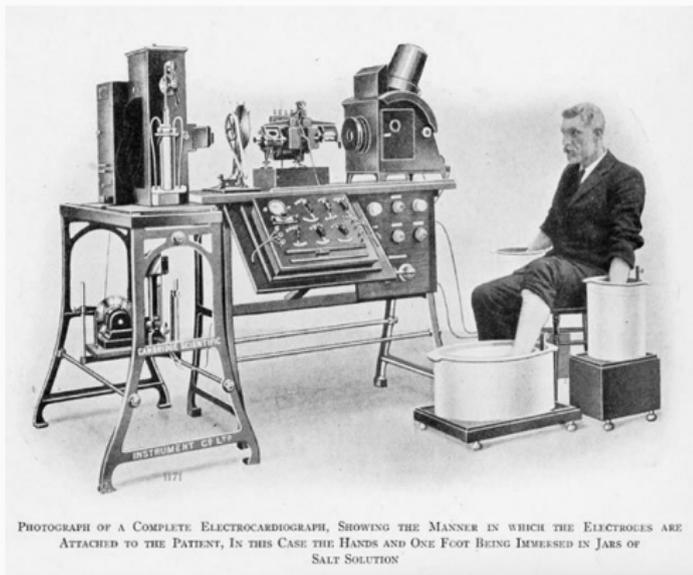
- Waller A.D.: A demonstraion on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. *J. Physiol.* 8, 229–234 (1887)
- Waller A.D.: On the electromotive changes connected with the beat of the mammalian heart, and of the human heart in particular. *Phil. Trans. R. Soc. London, Ser. B* 180, 169–194 (1889)



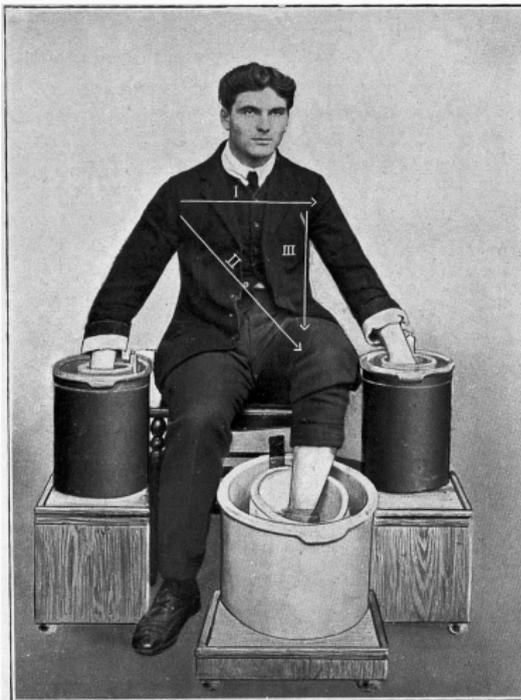
Основоположник электрокардиографии

- Einthoven W.: Die galvanometrische Registrierung des menschlichen Elektrokardiogramms, zugleich eine Beurteilung der Anwendung des Capillarelektrometers in der Physiologie. Pfluegers Arch. 99, 472–480 (1903)

Нобелевская премия в 1924 году

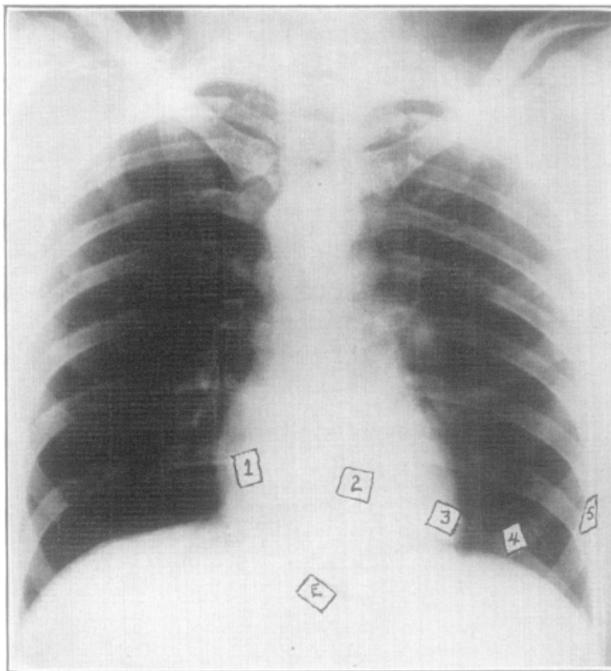


- Einthoven – 3 отведения I, II, III
- Wilson, Kossmann, Johnston (1935) – V1-V6
- Goldberger (1942) – усиленные отведения aVR, aVL, aVF



1943 г. – стандартные 12 отведений

- Einthoven – 3 отведения I, II, III
- Wilson, Kossmann, Johnston (1935) – V1-V6
- Goldberger (1942) – усиленные отведения aVR, aVL, aVF



1943 г. – стандартные 12 отведений

- Einthoven – 3 отведения
I, II, III
- Wilson, Kossmann,
Johnston (1935) – V1-V6
- Goldberger (1942) –
усиленные отведения
aVR, aVL, aVF

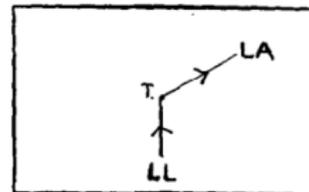
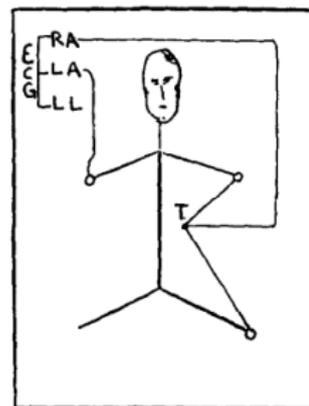


Fig. 3.

1943 г. – стандартные 12 отведений

- Einthoven – 3 отведения
I, II, III
- Wilson, Kossmann,
Johnston (1935) – V1-V6
- Goldberger (1942) –
усиленные отведения
aVR, aVL, aVF

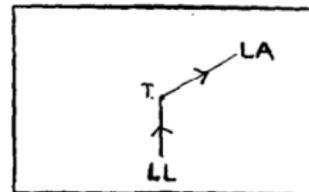
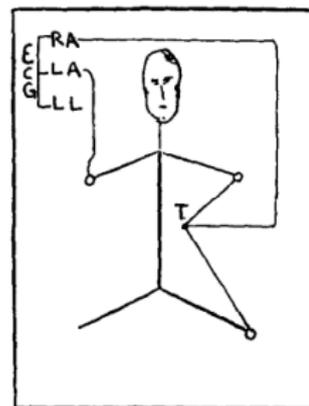
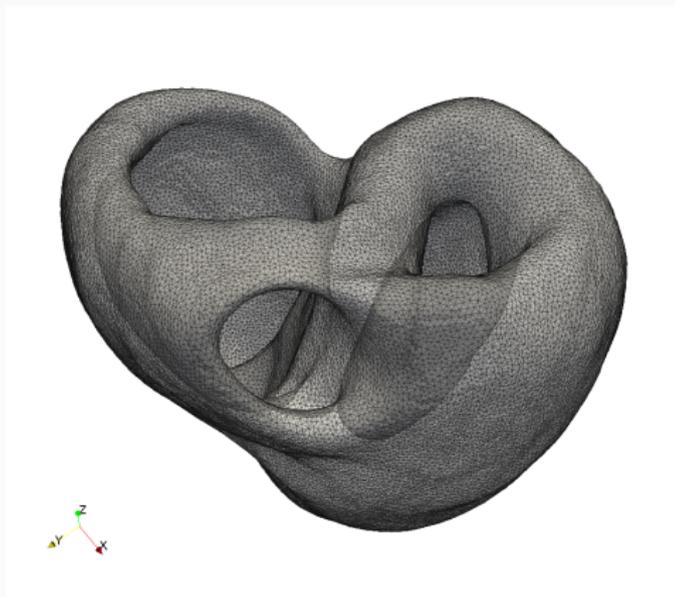


Fig. 3.

1943 г. – стандартные 12 отведений

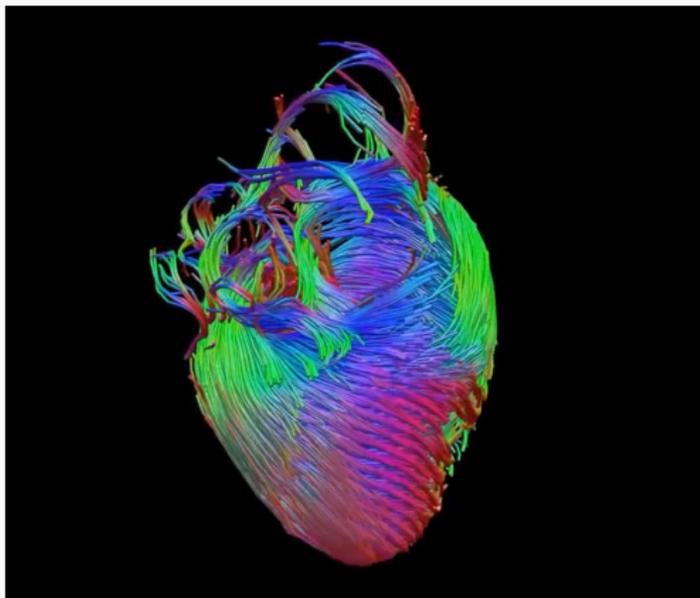
ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

1. Геометрическая модель
2. Анизотропия тканей и ход мышечных волокон
3. Сеть Пуркинью
4. Модель ионных токов
5. Уравнения и численные схемы



Сердце Visible Human Project, ручная сегментация в ITK-SNAP, сетка построена с помощью CGAL Mesh и Ani3D

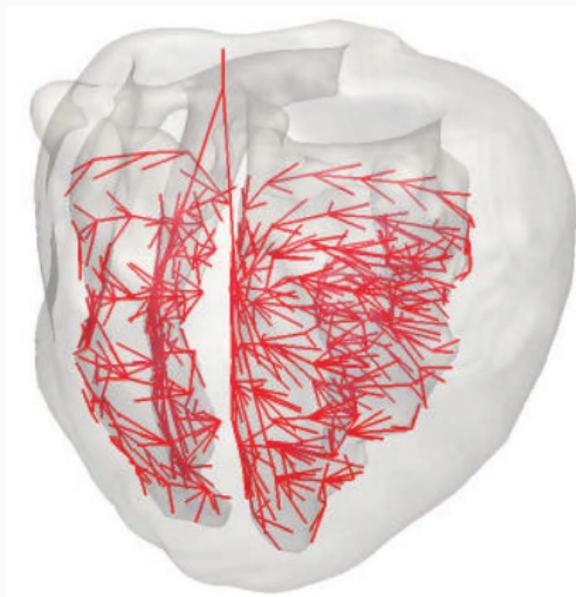
1. Геометрическая модель
2. Анизотропия тканей и ход мышечных волокон
3. Сеть Пуркинье
4. Модель ионных токов
5. Уравнения и численные схемы



Реконструкция ориентации волокон из DT-MRI

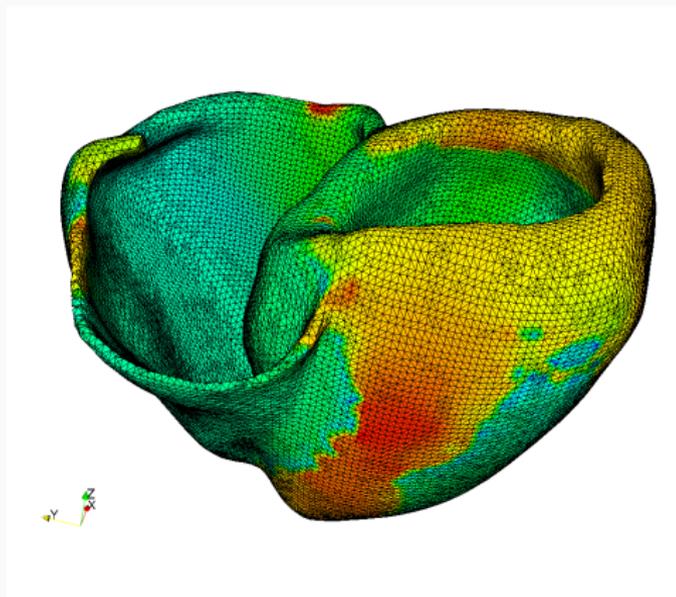
Dibb R., Xie L., Liu C. *Magnetic Susceptibility Anisotropy of the Myocardium* // Proc. 22nd Annual Meeting of ISMRM, Milan, Italy. 2014, p. 627

1. Геометрическая модель
2. Анизотропия тканей и ход мышечных волокон
3. Сеть Пуркинье
4. Модель ионных токов
5. Уравнения и численные схемы



Krishnamoorthi S., et al. *Simulation Methods and Validation Criteria for Modeling Cardiac Ventricular Electrophysiology* // PLoS ONE, 2014, 9(12): e114494

1. Геометрическая модель
2. Анизотропия тканей и ход мышечных волокон
3. Сеть Пуркинье
4. Модель ионных токов
5. Уравнения и численные схемы



Расчеты bidomain выполнены с использованием кода Chaste
Mirams G.R., et al. *Chaste: An Open Source C++ Library for Computational Physiology and Biology* // PLoS Comput Biol, 2013, 9(3): e1002970

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ПОСТАНОВКА

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ВДОМАИΝ

Рассмотрим область Ω с границей $\partial\Omega$

ϕ_e – внеклеточный электрический потенциал

v – трансмембранное напряжение

$$\chi \left(C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, v) \right) - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla (v + \phi_e)) = I_i \quad \text{в } \Omega$$

$$\nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \phi_e + \sigma_i \nabla v) = -I_{\text{total}} \quad \text{в } \Omega$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{u}, v)$$

C_m – удельная емкость клеточной мембраны

χ – отношение площади к объему клетки

σ_i и σ_e – внутриклеточный и внеклеточный тензоры проводимости

I_i – внутриклеточный источник тока

$I_{\text{total}} = I_i + I_e$ – суммарный источник тока

\mathbf{u} – вектор фазовых переменных

I_{ion} и \mathbf{f} – заданные функции, описывающие клеточную модель

Граничные условия

$$\mathbf{n} \cdot (\sigma_i \nabla (v + \phi_e)) = 0 \quad \text{на } \partial\Omega$$

$$\mathbf{n} \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) = 0 \quad \text{на } \partial\Omega$$

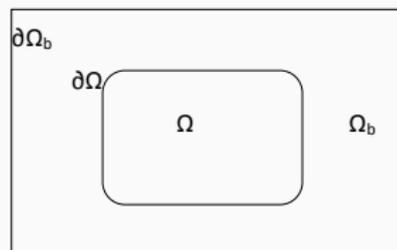
Постановка задачи “Bidomain with bath”

$$\nabla \cdot (\sigma_b \nabla \phi_e) = 0 \quad \text{в } \Omega_b$$

$$\mathbf{n} \cdot \sigma_e \nabla \phi_e = \mathbf{n} \cdot \sigma_b \nabla \phi_e \quad \text{на } \partial\Omega$$

$$\mathbf{n} \cdot \sigma_b \nabla \phi_e = I_E^{(\text{surf})} \quad \text{на } \partial\Omega_b \setminus \partial\Omega$$

$I_E^{(\text{surf})}$ – источник тока на границе
внешней области



Пусть $\sigma_e = K\sigma_i$

$$\chi \left(C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, v) \right) - \nabla \cdot (\sigma \nabla v) = I \quad \text{в } \Omega$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{u}, v)$$

$$\mathbf{n} \cdot (\sigma \nabla v) = 0 \quad \text{на } \partial\Omega$$

$$\sigma = \frac{K}{1+K} \sigma_i$$

I – источник тока

ЧИСЛЕННАЯ СХЕМА

- Схема расщепления и неявная схема по времени
- МКЭ с P_1 элементами на тетраэдральных сетках
- Реализовано с помощью пакета библиотек Ani3D (sf.net/p/ani3d)

$$\mathbf{K}_{i+e}\phi_e^{n+1} = -\mathbf{K}_i\mathbf{v}^n + \mathbf{M}\mathbf{i}_{\text{total}}$$
$$\left(\frac{1}{\chi C_m}\mathbf{K}_i + \frac{1}{\Delta t}\mathbf{M}\right)\mathbf{v}^{n+1} = \mathbf{M}\left(\frac{1}{\Delta t}\mathbf{v}^n - \frac{1}{C_m}\mathbf{i}_{\text{ion}} + \frac{1}{\chi C_m}\mathbf{i}_i\right) - \frac{1}{\chi C_m}\mathbf{K}_i\phi_e^{n+1}$$

\mathbf{K}_{i+e} – матрица оператора $-\nabla \cdot (\sigma_i + \sigma_e)\nabla$

\mathbf{K}_i – матрица оператора $-\nabla \cdot \sigma_i\nabla$

\mathbf{M} – матрица масс

ϕ_e^n – вектор неизвестных ϕ_e

\mathbf{v}^n – вектор неизвестных v

\mathbf{i}_* – вектор правых частей I_*

Bidomian. $\Omega = [0, 1]^3$

$\mathbf{u} = (u_1, u_2, u_3)$, $I_i = 0$, $I_{\text{total}} = 0$

$$\mathbf{f}(\mathbf{u}, v) = \begin{bmatrix} (u_1 + u_3 - v)^2 u_2^2 + 0.5(u_1 + u_3 - v) u_2^2 (v - u_3) \\ -(u_1 + u_3 - v) u_2^3 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, v) = -\frac{C_m}{2} (u_1 + u_3 - v) u_2^2 (v - u_3) + \frac{\beta(v - u_3)}{\chi}$$

Точное решение $\phi_e = -(1 + t)^{1/2} \cos(\pi x) \cos(2\pi y) \cos(3\pi z)$

Начальные условия и прочие параметры заданы в

R.Pathmanathan, R.A.Gray, *Verification of computational models of cardiac electro-physiology* // Int. J. Numer. Meth. Biomed. Engng. 2014; **30**: 525–544.

Bidomian with bath

$$\Omega_{\text{all}} = [-1, 2] \times [0, 1] \times [0, 1], \Omega = [0, 1]^3, \Omega_b = \Omega_{\text{all}} \setminus \Omega$$

$I_i, I_{\text{total}}, \mathbf{u}, \mathbf{f}$ и I_{ion} – как в предыдущем примере

$$I_E^{(\text{surf})} = \begin{cases} -\alpha & \text{при } x = -1 \\ \alpha & \text{при } x = 2 \\ 0 & \text{иначе} \end{cases}$$

Точное решение $v = (1 + t)^{1/2} \cos(\pi x) - \frac{\alpha}{S_e} x$

$$\phi_e = \begin{cases} -k(1 + t)^{1/2} + \frac{\alpha}{S_b} x & \text{при } -1 \leq x \leq 0 \\ -k(1 + t)^{1/2} \cos(\pi x) + \frac{\alpha}{S_e} x & \text{при } 0 \leq x \leq 1 \\ -k(1 + t)^{1/2} \cos(\pi x) + \frac{\alpha}{S_e} x + \frac{\alpha}{S_e} (x - 1) & \text{при } 1 \leq x \leq 2 \end{cases}$$

Начальные условия и прочие параметры заданы в

R.Pathmanathan, R.A.Gray, *Verification of computational models of cardiac electro-physiology* // Int. J. Numer. Meth. Biomed. Engng. 2014; 30: 525–544.

Table 1: Bidomain

#d.o.f.	L^2 -norm	rate
2801	1.097e-1	
20417	3.834e-2	1.58
155905	1.210e-2	1.70

Table 2: Bidomain with bath

#d.o.f.	L^2 -norm	rate
8279	1.755e-1	
59912	6.124e-2	1.56
462811	1.933e-2	1.71

МОДЕЛИРОВАНИЕ СИГНАЛОВ ЭКГ

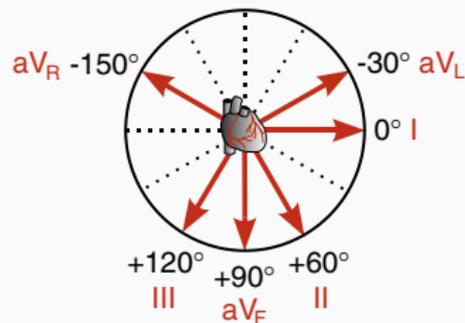
$\mathbf{q}_{\text{heart}}$ – электрический вектор сердца

$$\mathbf{q}_{\text{heart}} = \int_{\Omega} \sigma \nabla v \, dV$$

\mathbf{p} – вектор проекции отведения

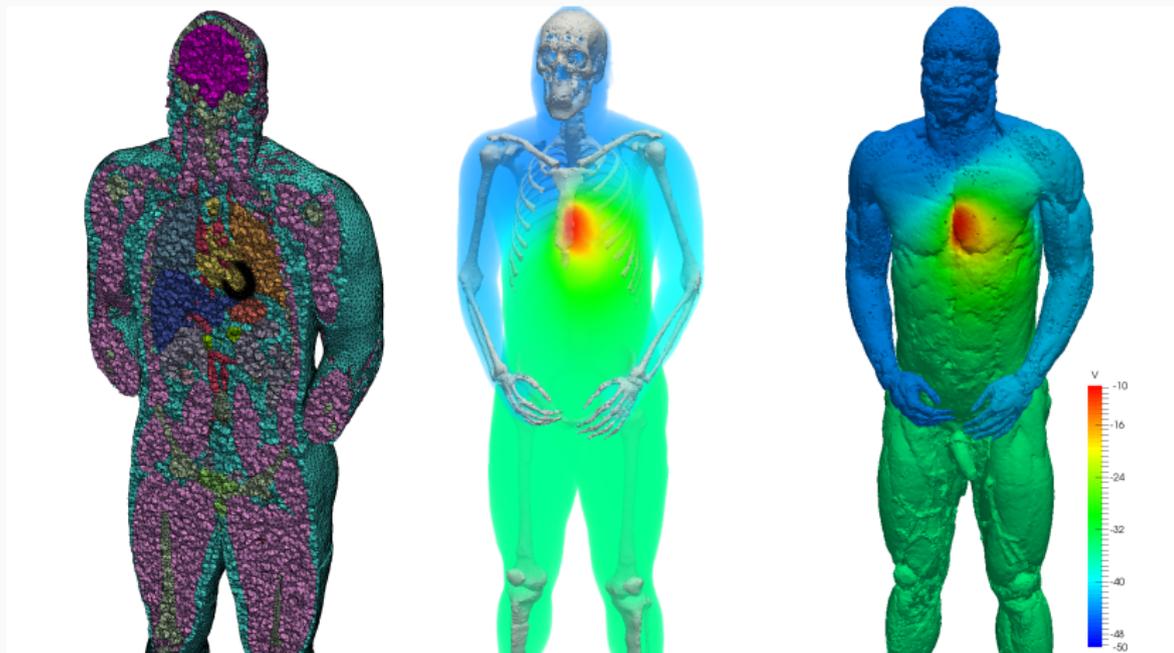
S – сигнал отведения

$$S = \mathbf{q}_{\text{heart}} \cdot \mathbf{p}$$



Kotikanyadanam M., Göktepe S., Kuhl E. *Computational modeling of electrocardiograms: A finite element approach toward cardiac excitation* // Int. J. Numer. Meth. Biomed. Engng., 2010, 26: 524–533

МОДЕЛЬ ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА



Модель VHR, сетка CGAL Mesh и Ani3D, расчет с помощью Ani3D, граничные условия получены с помощью Chaste

Ω_0 – тело вокруг сердца

Γ_{ext} – внешняя граница тела

Γ_H – интерфейс между телом и сердцем

$$\begin{aligned}\nabla \cdot (\sigma_0 \nabla \phi_0) &= 0 && \text{в } \Omega_0 \\ \mathbf{n} \cdot \sigma_0 \nabla \phi_0 &= 0 && \text{на } \Gamma_{\text{ext}} \\ \phi_0 &= \phi_e && \text{на } \Gamma_H\end{aligned}$$

ϕ_0 – электрический потенциал

σ_0 – тензор проводимости (свой в каждом органе)

МКЭ сводит задачу к системе линейных уравнений

$$Ax = b$$

x – вектор решения в узлах сетки Ω_0 длины n

A – симметричная положительно определенная матрица $n \times n$

b – правая часть системы длины n , $b = Bg_d$

g_d – вектор граничных значений типа Дирихле длины m

B – оператор построения правой части в МКЭ, матрица $n \times m$

$$g_d = G\phi_e^h$$

ϕ_e^h – вектор решения для ϕ_e в вершинах сетки Ω , размер N

G – оператор интерполяции, матрица $m \times N$

$$Ax = BG\phi_e^h$$

МКЭ сводит задачу к системе линейных уравнений

$$Ax = b$$

x – вектор решения в узлах сетки Ω_0 длины n

A – симметричная положительно определенная матрица $n \times n$

b – правая часть системы длины n , $b = Bg_d$

g_d – вектор граничных значений типа Дирихле длины m

B – оператор построения правой части в МКЭ, матрица $n \times m$

$$g_d = G\phi_e^h$$

ϕ_e^h – вектор решения для ϕ_e в вершинах сетки Ω , размер N

G – оператор интерполяции, матрица $m \times N$

$$Ax = BG\phi_e^h$$

МКЭ сводит задачу к системе линейных уравнений

$$Ax = b$$

x – вектор решения в узлах сетки Ω_0 длины n

A – симметричная положительно определенная матрица $n \times n$

b – правая часть системы длины n , $b = Bg_d$

g_d – вектор граничных значений типа Дирихле длины m

B – оператор построения правой части в МКЭ, матрица $n \times m$

$$g_d = G\phi_e^h$$

ϕ_e^h – вектор решения для ϕ_e в вершинах сетки Ω , размер N

G – оператор интерполяции, матрица $m \times N$

$$Ax = BG\phi_e^h$$

МКЭ сводит задачу к системе линейных уравнений

$$\mathbf{Ax} = \mathbf{b}$$

\mathbf{x} – вектор решения в узлах сетки Ω_0 длины n

\mathbf{A} – симметричная положительно определенная матрица $n \times n$

\mathbf{b} – правая часть системы длины n , $\mathbf{b} = \mathbf{B}\mathbf{g}_d$

\mathbf{g}_d – вектор граничных значений типа Дирихле длины m

\mathbf{B} – оператор построения правой части в МКЭ, матрица $n \times m$

$$\mathbf{g}_d = \mathbf{G}\phi_e^h$$

ϕ_e^h – вектор решения для ϕ_e в вершинах сетки Ω , размер N

\mathbf{G} – оператор интерполяции, матрица $m \times N$

$$\mathbf{Ax} = \mathbf{BG}\phi_e^h$$

Для вычисления всех сигналов отведений \mathbf{s} нужны значения ϕ_0 в нескольких точках c_1, \dots, c_k .

$$\mathbf{s} = \mathbf{S}c_s$$

\mathbf{s} – вектор сигналов отведений

c_s – вектор значений ϕ_0 длины k .

\mathbf{S} – матрица вычисления отведений

Элементы вектора c_s получаются интерполяцией значений из вектора x

$$c_s = Cx_s$$

x_s – подвектор вектора x длины K , $K \leq 4k$

C – оператор интерполяции, матрица $k \times K$

$$\mathbf{s} = \mathbf{S}Cx_s$$

Для вычисления всех сигналов отведений \mathbf{s} нужны значения ϕ_0 в нескольких точках c_1, \dots, c_k .

$$\mathbf{s} = \mathbf{S}\mathbf{c}_s$$

\mathbf{s} – вектор сигналов отведений

\mathbf{c}_s – вектор значений ϕ_0 длины k .

\mathbf{S} – матрица вычисления отведений

Элементы вектора \mathbf{c}_s получаются интерполяцией значений из вектора \mathbf{x}

$$\mathbf{c}_s = \mathbf{C}\mathbf{x}_s$$

\mathbf{x}_s – подвектор вектора \mathbf{x} длины K , $K \leq 4k$

\mathbf{C} – оператор интерполяции, матрица $k \times K$

$$\mathbf{s} = \mathbf{S}\mathbf{C}\mathbf{x}_s$$

Для вычисления всех сигналов отведений \mathbf{s} нужны значения ϕ_0 в нескольких точках c_1, \dots, c_k .

$$\mathbf{s} = \mathbf{S} \mathbf{c}_S$$

\mathbf{s} – вектор сигналов отведений

\mathbf{c}_S – вектор значений ϕ_0 длины k .

\mathbf{S} – матрица вычисления отведений

Элементы вектора \mathbf{c}_S получаются интерполяцией значений из вектора \mathbf{x}

$$\mathbf{c}_S = \mathbf{C} \mathbf{x}_S$$

\mathbf{x}_S – подвектор вектора \mathbf{x} длины K , $K \leq 4k$

\mathbf{C} – оператор интерполяции, матрица $k \times K$

$$\mathbf{s} = \mathbf{S} \mathbf{C} \mathbf{x}_S$$

Нужно эффективно вычислять x_s – частичное решение системы

$$x = A^{-1}b, \quad x_s = M_s b$$

M_s – матрица, составленная из K строк матрицы A^{-1} , размер $K \times n$

Строка i матрицы A^{-1} может быть получена из решения системы

$$A^T m_i = e_i$$

e_i – вектор из нулей и единиц на месте i

Матрица M_s может быть получена с помощью K операций решения исходной системы, т.к. $A = A^T$

$$s = SCM_s B G \phi_e^h = Z \phi_e^h$$

Нужно эффективно вычислять x_s – частичное решение системы

$$x = A^{-1}b, \quad x_s = M_s b$$

M_s – матрица, составленная из K строк матрицы A^{-1} , размер $K \times n$

Строка i матрицы A^{-1} может быть получена из решения системы

$$A^T m_i = e_i$$

e_i – вектор из нулей и единиц на месте i

Матрица M_s может быть получена с помощью K операций решения исходной системы, т.к. $A = A^T$

$$s = SCM_s B G \phi_e^h = Z \phi_e^h$$

Нужно эффективно вычислять \mathbf{x}_s – частичное решение системы

$$\mathbf{x} = \mathbf{A}^{-1}\mathbf{b}, \quad \mathbf{x}_s = \mathbf{M}_s\mathbf{b}$$

\mathbf{M}_s – матрица, составленная из K строк матрицы \mathbf{A}^{-1} , размер $K \times n$

Строка i матрицы \mathbf{A}^{-1} может быть получена из решения системы

$$\mathbf{A}^T \mathbf{m}_i = \mathbf{e}_i$$

\mathbf{e}_i – вектор из нулей и единиц на месте i

Матрица \mathbf{M}_s может быть получена с помощью K операций решения исходной системы, т.к. $\mathbf{A} = \mathbf{A}^T$

$$\mathbf{s} = \mathbf{S}\mathbf{C}\mathbf{M}_s\mathbf{B}\mathbf{G}\phi_e^h = \mathbf{Z}\phi_e^h$$

Нужно эффективно вычислять \mathbf{x}_s – частичное решение системы

$$\mathbf{x} = \mathbf{A}^{-1}\mathbf{b}, \quad \mathbf{x}_s = \mathbf{M}_s\mathbf{b}$$

\mathbf{M}_s – матрица, составленная из K строк матрицы \mathbf{A}^{-1} , размер $K \times n$

Строка i матрицы \mathbf{A}^{-1} может быть получена из решения системы

$$\mathbf{A}^T \mathbf{m}_i = \mathbf{e}_i$$

\mathbf{e}_i – вектор из нулей и единиц на месте i

Матрица \mathbf{M}_s может быть получена с помощью K операций решения исходной системы, т.к. $\mathbf{A} = \mathbf{A}^T$

$$\mathbf{s} = \mathbf{S}\mathbf{C}\mathbf{M}_s\mathbf{B}\mathbf{G}\phi_e^h = \mathbf{Z}\phi_e^h$$

Нужно эффективно вычислять \mathbf{x}_s – частичное решение системы

$$\mathbf{x} = \mathbf{A}^{-1}\mathbf{b}, \quad \mathbf{x}_s = \mathbf{M}_s\mathbf{b}$$

\mathbf{M}_s – матрица, составленная из K строк матрицы \mathbf{A}^{-1} , размер $K \times n$

Строка i матрицы \mathbf{A}^{-1} может быть получена из решения системы

$$\mathbf{A}^T \mathbf{m}_i = \mathbf{e}_i$$

\mathbf{e}_i – вектор из нулей и единиц на месте i

Матрица \mathbf{M}_s может быть получена с помощью K операций решения исходной системы, т.к. $\mathbf{A} = \mathbf{A}^T$

$$\mathbf{s} = \mathbf{S}\mathbf{C}\mathbf{M}_s\mathbf{B}\mathbf{G}\phi_e^h = \mathbf{Z}\phi_e^h$$

ВЫВОДЫ

1. Рассмотрены математические постановки `monodomain`, `bidomain` и `bidomain with bath`
 2. Рассмотрены два вычислительно недорогих метода расчета сигналов ЭКГ
 3. Начата работа над созданием собственного вычислительного кода на основе `Ani3D`
- VHP – www.nlm.nih.gov/research/visible
 - ITK-SNAP – www.itksnap.org
 - CGAL Mesh – www.cgal.org
 - Ani3D – sf.net/p/ani3d
 - Chaste – www.cs.ox.ac.uk/chaste

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!