

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

Rozprawa doktorska

Dyscyplina naukowa: Nauki Fizyczne

Dziedzina nauk: Nauki Ścisłe i Przyrodnicze

mgr inż.

Sebastian Wildowicz

Modelowanie czynności elektrycznej serca oraz rozwijanie
rekonstrukcji stanu źródła sygnału

Promotor

dr hab. inż. **Teodor Buchner**, prof. uczelni

Promotor Pomocniczy

dr inż. **Tomasz Gradowski**

Warszawa 2026

*„The proper function of man is to live, not to exist.
I shall not waste my days in trying to prolong them.
I shall use my time.” Jack London*

*„Właściwą funkcją człowieka jest by żyć, a nie tylko istnieć.
Nie będę marnować dni, próbując je wydłużyć.
Wykorzystam swój czas.” Jack London*

Dedykacja

Niniejszą rozprawę doktorską dedykuję pamięci mojego ukochanego, zmarłego synka, dwuletniego Olusia. Jego choroba pokazała mi jak dzielny i wytrwały może być człowiek oraz jak wielka może być jego wola do życia niezależnie od wieku. Mimo tego wszystkiego co go spotkało był pogodnym, uśmiechniętym chłopcem, pełnym energii i ciekawości świata i takim go zapamiętajmy.

Doświadczenie to uświadomiło mi również jak ważne jest doskonalenie metod leczenia i wczesnej diagnostyki w kontekście chorób nie tylko nowotworowych, ale także kardiologicznych. Jak nauczał Hipokrates: „Lepiej jest zapobiegać chorobie, niż ją leczyć”.

Podziękowania

Praca ta powstała dzięki zaangażowaniu i wsparciu wielu osób, którym na wstępie chciałbym serdecznie podziękować za swój nieoceniony wkład.

Szczególnie dziękuję moim promotorom: dr hab. inż. Teodorowi Buchnerowi, prof. uczelni oraz dr inż. Tomkowi Gradowskiemu za godziny inspirujących dyskusji, wsparcie to merytoryczne i nie tylko, udzielane na każdym etapie badań oraz zaangażowanie. Aspekty te były kluczowe dla zrealizowania tego projektu badawczego i znacząco przyczyniły się do rozwoju moich umiejętności jak i ukształtowania mojego podejścia do prowadzenia badań naukowych.

Słowa wdzięczności kieruję również do mojej żony Pauliny Wildowicz, która bezwarunkowo wspierała mnie podczas całego toku prac, za zrozumienie i cierpliwość dla poświęconego czasu badaniom. Bez jej pomocy i wiary w moje możliwości ten doktorat nie byłby możliwy.

Dziękuję także mojej całej rodzinie za wsparcie emocjonalne i motywację do działania przez wszystkie lata studiów doktoranckich.

Ponadto, podziękowania należą się pracownikom i kolegom z Zakładu Fizyki Układów Złożonych Politechniki Warszawskiej, którzy wspierali mnie podczas badań eksperymentalnych i udostępniali zasoby niezbędne do realizacji rozprawy. Szczególne podziękowania należą się Igorowi Olczakowi, Judycie Sobiech za pomoc w przeprowadzeniu eksperymentów i dyskusje naukowe.

Chciałbym również podziękować lekarzom: prof. dr. hab. n. med. Rafałowi Baranowskiemu z Narodowego Instytutu Kardiologii w Aninie, dr. hab. n. med. Michałowi Mączewskiemu, prof. uczelni z Zakładu Fizjologii CMKP; prof. dr. hab. n. med. Elżbiecie Katarzynie Biernackiej, dr. n. med. Karolinie Borowiec i dr. n. med. Olgierdowi Woźniakowi z Kliniki Wad Wrodzonych Serca NIK; lek. med. Paulinie Figurze; dr. n. med. Dariuszowi Wojciechowskiemu, lek. med. Aleksandrze Gajewskiej, lek. med. Magdalenie Siekierskiej i lek. med. Agnieszce Szramowskiej ze Szpitala Wolskiego im. dr. Anny Gostyńskiej za ich wkład merytoryczny oraz dyskusje kliniczne dotyczące otrzymanych wyników w niniejszej pracy.

Na zakończenie pragnę wyrazić nadzieję że niniejsza rozprawa okaże się dla wszystkich czytelników źródłem inspiracji i odpowiedzi wspierających ich własne poszukiwania badawcze.

Streszczenie

Schorzenia sercowo-naczyniowe stanowią najczęstszą przyczynę zgonów na całym świecie. Niniejsza praca prezentuje nowe podejście, zmierzające do stworzenia modelu uczenia maszynowego, który nauczyłby się cech obrazu elektrokardiograficznego i umożliwiłby bezpośrednie powiązanie aktywacji masy mięśnia sercowego z generowanym przezeń potencjałem elektrycznym.

W rozprawie przedstawiona została fizycznie motywowana projekcja 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu, wspierana przez model głębokiego uczenia wytrenowany z użyciem publicznie dostępnych baz danych: PTB, PTB-XL oraz MIMIC. Jego podstawy opierają się na Molekularnej Teorii Biopotencjałów (MTB) [1]. Metoda ta zakłada podział aktywności serca na dwa procesy: przejście czoła fali aktywacji elektrycznej i odpowiedź kardiomiocytów. Model wprowadza również koncepcję funkcji aktywności, niezależnych dla każdej pojedynczej elektrody pomiarowej, która reprezentuje masę komory w fazie 0 potencjału czynnościowego w polu czułości elektrody. Stworzone rozwiązanie umożliwia rekonstrukcję morfologii zespołu QRS i załamka T sygnału EKG. Pozwala to na ocenę aktywności nasierdziowej (problem odwrotny obrazowania EKG), a w szczególności na rozróżnienie aktywności lewej i prawej komory, co znajduje potwierdzenie w dostępnej literaturze przedmiotu.

Walidacja rozwiązania została oparta na zapisach osób zdrowych oraz patologicznych do których należą: blok prawej odnogi pęczka Hisa, zawał ściany przedniej mięśnia sercowego czy przerost prawej komory serca (AKPK). Otrzymane wyniki wskazują na potencjał wykorzystania stworzonej metody rekonstrukcji EKG dla przypadków klinicznych i wydają się być zgodne ze zmianami wywołanymi przez pracę serca, jednakże fakt ten wymaga potwierdzenia w kolejnych badaniach. Już na obecnym etapie model pozwolił na sformułowanie przez zespół badawczy kardiologów i fizyków szeregu nowatorskich intuicji klinicznych. Omówiony model opiera się tylko na zapisie EKG i nie wymaga rekonstrukcji geometrii ciała oraz inwazyjnych technik pomiarowych, co może stanowić dobrą alternatywę dla obecnie stosowanych metod.

Słowa kluczowe: rekonstrukcja, problem odwrotny, obrazowanie EKG, elektrokardiogram, model głębokiego uczenia, biopotencjały

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. This dissertation presents a novel approach aimed at creating a machine learning model that would learn the features of the electrocardiographic image and enable direct linking of cardiac muscle activation with the electrical potential it generates.

This thesis presents a physically motivated projection of a 12-lead electrocardiogram, supported by a deep learning model trained using publicly available databases: PTB, PTB-XL and MIMIC. The fundamentals are based on the Molecular Theory of Biopotentials (MTB) [1]. This method assumes the division of cardiac activity into two processes: the passage of the electrical activation wave front and the cardiomyocyte response. The model also introduces the concept of independent activity functions for each individual measuring electrode, which represent the ventricular mass in phase 0 of the action potential within the sensitivity range of the respective electrode. The developed solution allows for the reconstruction of the morphology of the QRS segment and T wave of the ECG signal, which allows for the assessment of epicardial activity (the inverse problem of ECG imaging), and in particular, the distinction between left and right ventricular activity, which finds confirmation in the available literature.

The validation of the solution was based on recordings from healthy individuals and pathological cases, which include: right bundle branch block, anterior wall myocardial infarction, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC). The obtained results indicate the potential for using the developed ECG reconstruction method for clinical cases and appear to be consistent with changes caused by cardiac activity. However, it needs to be confirmed by subsequent clinical trials. Even in the current stage, the model inspired the research group of cardiologists and physicists to formulate a number of novel clinical intuitions. The discussed model is based solely on ECG recording and does not require body geometry reconstruction or invasive measurement techniques, which may constitute a good alternative to currently used methods.

Keywords: reconstruction, inverse problem, ECG imaging, electrocardiogram, deep learning model, biopotentials a

Spis treści

Spis skrótów	1
1 Wstęp	7
1.1 Motywacja	7
1.2 Wstęp medyczny	12
1.3 Wstęp techniczny	15
1.4 Układ pracy	19
2 Cel pracy	23
2.1 Tezy pracy	25
3 Wprowadzenie	27
3.1 Budowa serca i fizjologia układu krążenia	28
3.1.1 Serce	28
3.1.2 Kardiomiocyt — komórka mięśnia sercowego	30
3.1.2.1 Fizjologia kardiomiocytu — potencjał czynnościowy	31
3.1.3 Układ bodźcotwórczo-przewodzący	34
3.1.4 Fizjologia pracy serca, a EKG	35
3.2 Elektrokardiografia	37
3.2.1 Historia EKG	38
3.2.2 Podstawy powstawania sygnału EKG	41
3.2.3 Odprowadzenia EKG	47
3.2.3.1 Wpływ rozmieszczenia elektrod na EKG	50
3.2.4 Rejestracja sygnału EKG	51

4	Materiały i metody	55
4.1	Metodologia badań	56
4.2	Rekonstrukcja sygnału EKG	57
4.2.1	Wprowadzenie do molekularnej teorii biopotencjałów	59
4.2.2	Podstawy teoretyczne modelowania potencjałów epikardium	63
4.2.2.1	Ośrodek czynny	64
4.2.2.2	Anomalna dyfuzja i średnie przemieszczenie kwadratowe	66
4.2.2.3	Anomalna dyfuzja w ośrodku czynnym	66
4.2.2.4	Uogólniony model aktywności nasierdziejowej	67
4.2.2.5	Aktywność epikardialna jako związek przyczynowo skutkowy	73
4.2.2.6	Obrazowanie EKG: wektorowe czy skalarne?	77
4.2.2.7	Dekompozycja potencjału	80
4.2.3	Modelowanie kardiomiocytu	82
4.2.3.1	Model Luo-Rudy	85
4.2.3.2	Model ten Tusscher	90
4.2.3.3	Model ToR-ORd	92
4.2.3.4	Narzędzia obliczeniowe w modelowaniu elektrofizjologii serca	96
4.2.4	Synteza EKG	100
4.3	Budowa modelu rekonstrukcji	109
4.3.1	Rekonstrukcja QRS	110
4.3.1.1	Metoda siłowa — „Brute Force”	112
4.3.1.2	Optymalizacja Python — „SciPy.optimize”	116
4.3.1.3	Model uczenia maszynowego	121
4.3.2	Rekonstrukcja załamka T	131
5	Wyniki	135
5.1	Protokół badania	135
5.1.1	Charakterystyka badanej grupy	137
5.2	Zespół QRS	141
5.3	Załamek T	152

SPIS TREŚCI

6	Dyskusja	165
6.1	Uwagi ogólne	166
6.1.1	Porównanie wyników modeli TT i ToD	171
6.1.2	Ocena doboru próby testowej	174
6.2	Analiza zdrowych osób z par kontrolnych	175
6.3	Analiza zapisów osób chorych	176
6.3.1	Blok prawej odnogi pęczka Hisa	177
6.3.2	Zawał mięśnia sercowego	178
6.3.3	Badanie pilotażowe — arytmogenna kardiomiopatia prawej komory . .	180
7	Podsumowanie i wnioski końcowe	185
7.1	Wnioski ogólne	185
7.2	Rekonstrukcja	187
8	Dalsze kierunki rozwoju badań	191
	Bibliografia	195
	Spis rysunków	237
	Spis tabel	249
	Lista dodatków	251
	Osiągnięcia naukowe	253
	Dodatki	259

Spis skrótów

μm	Mikrometr
2D	Przestrzeń Dwuwymiarowa
AKPK	Arytmogenna Kardiomiopatia Prawokomorowa (j. ang. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy)
AP	Potencjał Czynnościowy (j. ang. Action Potential)
APD	Czas Trwania Potencjału Czynnościowego (j. ang. Action Potential Duration)
ATPazy	Enzymy Katalizujące Hydrolizę Adenozynotrójfosforanu (ATP)
AV	Węzeł Przedsionkowo-Komorowy
aVF	Wzmocniony Potencjał na Lewej Nodze (j. ang. augmented Voltage Foot)
aVL	Wzmocniony Potencjał na Lewym Ramieniu (j. ang. augmented Voltage Left Arm)
aVR	Wzmocniony Potencjał na Prawym Ramieniu (j. ang. augmented Voltage Right Arm)
BBB	Blok Odnogi Pęczka Hisa (j. ang. Bundle Branch Block)
BCL	Długość Cyklu Podstawowego (j. ang. Basic Cycle Length)
BPM	Pobudzenia na Minutę (j. ang. Beats Per Minute)

SPIS SKRÓTÓW

C/C++	Języki programowania wysokiego poziomu
Ca²⁺	Wapń
CA	Czas Aktywacji (j. ang. Activation Time)
cAMP	Cykliczny Adenozynomonofosforan
CellML	Język Modelowania Komórkowego (j. ang. Cellular Modeling Language)
cGMP	Guanozynomonofosforan
CK	Częstoskurcz Komorowy (j. ang. Ventricular Tachycardia)
CMKP	Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
CUDA	Autorska, zastrzeżona platforma i model programowania równoległego firmy NVIDIA (j. ang. Compute Unified Device Architecture)
DI	Odstęp Rozkurczowy (j. ang. Diastolic Interval)
EKG	Elektrokardiogram
EKI	Obrazowanie Elektrokardiograficzne (j. ang. Electrocardiographic Imaging)
EKK	Echokardiografia Kontrastowa (j. ang. Contrast Tuned Imaging)
FW	Frakcja Wyrzutowa (j. ang. Ejection Fraction)
GAN	Generatywne Sieci Przeciwwstawne (j. ang. Generative Adversarial Network)
GB	Gigabajt
GCA	Globalny Czas Aktywacji (j. ang. Global Activation Time)
GPU	Graficzna Jednostka Przetwarzająca (j. ang. Graphics Processing Unit)
Hz	Herc
Ito	Przemijający Prąd Potasowy Wypływowy (j. ang. Transient Outward Current)

SPIS SKRÓTÓW

JS	JavaScript
JSR	Przyłączeniowa Siateczka Sarkoplazmatyczna (j. ang. Junctional Sarcoplasmic Reticulum)
K⁺	Potas
KCA	Komorowe Czasy Aktywacji (j. ang. Ventricular Activation Time)
KMP	Kardiomiopatia Przerostowa (j. ang. Hypertrophic Cardiomyopathy)
KPK	Przerost Koniuszka Lewej Komory Serca (j. ang. Apical Hypertrophic Cardiomyopathy)
KSN	Konwolucyjna Sieć Neuronowa (j. ang. Convolutional Neural Network)
LA	Lewe Ramię (j. ang. Left Arm)
LL	Lewa Noga (j. ang. Left Leg)
LR	Model Luo-Rudy
LVAD	Urządzenie Wspomagające Pracę Lewej Komory (j. ang. Left Ventricular Assist Device)
m	Metr
MATLAB	Środowisko programowania i język skryptowy opracowany przez firmę MathWorks
MIMIC-IV-ECG	j. ang. Medical Information Mart for Intensive Care IV Electrocardiogram Database
min	Minuta
MK	Migotanie Komór (j. ang. Ventricular Fibrillation)
MLN	Milion

SPIS SKRÓTÓW

mm	Milimetry
MNK	Metoda Najmniejszych Kwadratów
MPPC	Mapowanie Potencjałów Powierzchni Ciała (j. ang. Body Surface Potential Mapping)
ms	Milisekunda
MSD	Średnie Kwadratowe Przemieszczenie (j. ang. Mean Square Displacement)
MSE	Błąd Średniokwadratowy (j. ang. Mean Square Error)
MTB	Molekularna Teoria Biopotencjałów
mV	Miliwolty
Na⁺	Sód
NMNK	Nieliniowa Metoda Najmniejszych Kwadratów
NSR	Sieciowa Siateczka Sarkoplazmatyczna (j. ang. Network Sarcoplasmic Reticulum)
OpenCL	j. ang. Open Computing Language
OW	Objętość Wyrzutowa (j. ang. Stroke Volume)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PKP2	Gen Kodujący Białko Plakofiliny-2
PTB	Physikalisch-Technische Bundesanstalt Diagnostic ECG Database
PTB-XL	Large Physikalisch-Technische Bundesanstalt Diagnostic ECG Database
PWP	Późne Wzmocnienie Pokontrastowe (j. ang. Late Gadolinium Enhancement)
QRSd	Czas Trwania Zespołu QRS (j. ang. QRS duration)

SPIS SKRÓTÓW

QTc	Skorygowany Odstęp QT
RA	Prawe Ramię (j. ang. Right Arm)
ReLU	Rektyfikowana Liniowa Funkcja Aktywacji (j. ang. Rectified Linear Unit)
RL	Prawa Noga (j. ang. Right Leg), odprowadzenie referencyjne
RM	Rezonans Magnetyczny (j. ang. Magnetic Resonance Imaging)
RMS	Rezonans Magnetyczny Serca (j. ang. Cardiac Magnetic Resonance)
RRZ	Równania Różniczkowe Zwyczajne
RTX	Technologia śledzenia promieni w czasie rzeczywistym (j. ang. Ray Tracing eXtreme)
s	Sekunda
SA	Węzeł Zatokowo-Przedsionkowy
SI	Sztuczna Inteligencja (j. ang. Artificial Intelligence)
SNR	Stosunek Sygnału do Szumu (j. ang. Signal-to-Noise Ratio)
SPECT	j. ang. Single-Photon Emission Computed Tomography
SS	Przestrzeń Podsarkolemmalna (j. ang. Subsarcolemmal Space)
TDR	Transmuralna Dyspersja Repolaryzacji (j. ang. Transmural Dispersion of Repolarization)
TK	Tomografia Komputerowa
ToR-ORd	Nazwa modelu pochodzi od nazwisk autorów: Tomek, Rodriguez oraz nazwy poprzedniego modelu ORd (O'Hara-Rudy). Jego rozwinięciem jest ToR-ORd-dynCl, gdzie „dynCl” oznacza: dyn od j. ang. dynamic (dynamiczny) oraz Cl od j. ang. Chloride (chlorek)

SPIS SKRÓTÓW

TRS	Terapia Resynchronizująca Serca (j. ang. Cardiac Resynchronization Therapy)
TT	Model ten Tusscher
UM	Uczenie Maszynowe (j. ang. Machine Learning)
USG	Ultrasonografia
VAE	Autoenkoder Wariacyjny (j. ang. Variational Autoencoder)
VRAM	Pamięć o dostępie swobodnym dla obrazu wideo (j. ang. Video Random Access Memory)
WCT	Centralny Punkt Wilsona (j. ang. Wilson Central Terminal)

Rozdział 1

Wstęp

Największym wyzwaniem współczesnej medycyny jest wczesna diagnostyka chorób stwarzających bezpośrednie zagrożenie życia i zdrowia pacjentów. Schorzenia sercowo-naczyniowe stanowią najczęstszą przyczynę śmierci i zachorowań, odpowiadają za 38% (20 mln) wszystkich zgonów na świecie (38% u kobiet i 44% u mężczyzn) [2]. Wczesne wykrycie choroby układu sercowo-naczyniowego ma kluczowe znaczenie dla wdrożenia nie tylko leczenia farmakologicznego, ale też zmian w codziennych nawykach diagnozowanej osoby. W większości przypadków może to znacząco zwiększyć szanse na wyleczenie, opóźnić rozwój choroby, a nawet ją całkowicie wstrzymać [3, 4]. Dlatego też tak istotny, jeśli nie kluczowy jest rozwój nowoczesnych technik nieinwazyjnej diagnostyki medycznej w obszarze kardiologii i neuroinformatyki w celu wczesnego wykrycia nieprawidłowości.

Niniejsza praca ma na celu zaprezentowanie nowego podejścia do metod analizy, modelowania czynności elektrycznej serca oraz metod rekonstrukcji sygnałów elektrokardiograficznych (EKG).

1.1 Motywacja

Zarówno kompleksowe jak i specjalistyczne badania pozwalające na skuteczne diagnozowanie schorzeń kardiologicznych wymagają dużych nakładów finansowych,

1.1. Motywacja

związanych zarówno z inwestycjami w kosztowną aparaturę jak i dostępności wysoko wykwalifikowanego personelu. Ich brak skutkuje wysoką śmiertelnością, aż 75% w krajach o niskich i średnich dochodach [2]. W tej sytuacji, relatywnie prostym i tanim narzędziem diagnostycznym z ustandaryzowanym protokołem pomiarowym [5] jest powszechnie stosowana elektrokardiografia. Zapis EKG dostarcza informacji o czynności elektrycznej serca i umożliwia diagnostykę chorób serca. Natomiast jak się okazuje jego interpretacja nie zawsze jest jednoznaczna, co może prowadzić do błędów podczas diagnostyki lub nawet przeoczenia objawów schorzenia [6]. W związku z czym, analiza nadal wymaga wysokich kwalifikacji. Pojawienie się współczesnych wspomaganych komputerowo technik interpretacji w celu wsparcia opinii lekarza przynosi znaczący przełom i może znacznie poprawić jakość diagnozy EKG w rzeczywistych scenariuszach [7].

W krajach, w których koszt badań nie ogranicza ich dostępności istnieje wiele złożonych procesów diagnostycznych oraz kosztownych badań obrazowych, które znacznie poprawiają jakość automatycznej diagnostyki w stosunku do tej opartej wyłącznie na EKG, jednakże obrazowania te wymagają kosztownego sprzętu, więc rozwiązanie jest ukierunkowane raczej na kraje wysoko rozwinięte o wysokim PKB. Metody te zapewniają dodatkową wartość dodaną badań podczas diagnostyki pacjenta. Należą do nich późne wzmocnienie pokontrastowe (PWP) [8], obrazowanie rezonansu magnetycznego serca (RMS) [9], badanie tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT) [10] czy obrazowanie elektrokardiograficzne (EKI) [11].

Skupiając się na rozwiązaniach nieinwazyjnych, względnie niskich w kosztach i nakładzie potrzebnej pracy pochyłmy się nad metodyką jaką daje nam nowa technologia, wszechobecna cyfryzacja. Dynamiczny obecnie rozwój techniki kładzie duży nacisk na tak zwaną sztuczną inteligencję (SI) i wykorzystanie jej w aspektach życia codziennego, również w medycynie. Nazwa jest nieco pompatyczna, niemniej jest szeroko używana w środowiskach medycznych, które upatrują w tej technice szans na poprawę jakości diagnostyki. Jednakże, co należy podkreślić, z powodu złożoności problemu oraz odpowiedzialności jak i ryzyka jakie bierze na siebie lekarz, co jest w pełni zrozumiałe, rozwiązania wspomagane uczeniem maszynowym (UM) są przyjmowane z dużą dozą ostrożności. Medycy wskazują także na potrzebę dokładnego weryfikowania otrzymywanych wyników [12–15]. Inspiracji dla mojej pracy dostarcza

1.1. Motywacja

bardzo ciekawa metoda nieinwazyjnego przesiewowego badania do oceny ryzyka arytmii, którą zaprezentował zespół Kolka i wsp. [15]. Jest to bardzo dobry przykład wykorzystania SI w połączeniu z badaniem EKG. Stworzony model automatycznie rozpoznaje kluczowe cechy patogenezy arytmii komorowej takie jak: nieprawidłowość płynąca z autonomicznego układu nerwowego (np. zaburzona zmienność rytmu serca), nieprawidłową repolaryzację komór (np. skorygowany odstęp QT, odstęp Tpeak-Tend (Tp-e) i naprzemiennosc załamka T — wszystkie te terminy zostaną wyjaśnione w dalszym tekście pracy — rozdział „Podstawy powstawania sygnału EKG”: 3.2.2) oraz nieprawidłowe właściwości substratu (podłoża) arytmicznego i zaburzenia przewodzenia mięśnia sercowego (np. przerost lewej komory i fragmentacja QRS). Ekstrakcja tych własności z sygnału EKG jest bardzo ważnym etapem dla interpretacji danych wejściowych: możliwość opisanie zmienności tych samych cech w kolejnych ewolucjach serca jako zestawu szeregów czasowych pozwala na odkrycie nowych sygnatur w postaci zmian w funkcji czasu, które mogą być pominięte przez lekarzy [14, 16, 17]¹.

Łącząc powyższe fakty dochodzimy do wniosku iż obiecującym rozwiązaniem jest połączenie idei badań obrazowych z mocą diagnostyczną SI na fundamentach fizyki. Dlaczego by nie stworzyć modelu uczenia maszynowego, który nauczyłby się cech obrazu elektrokardiograficznego i umożliwiłby bezpośrednie powiązanie aktywacji masy mięśnia sercowego z wytworzonym przezeń potencjałem elektrycznym. Tu z kolei fizyka uszczegóławia, że co do fizycznej istotny, potencjał ten jest powiązany z ładunkiem powierzchniowym, który po propagacji przez klatkę piersiową pod postacią prądu przesunięcia osiąga elektrody pomiarowe.

Rozwiązanie tego typu, jednak oparte na SI wychodzi również naprzeciw rozwijanym obecnie metodom EKI. Używa się w nich szeroko różnych technik rekonstrukcji, które koncentrują się na odtwarzaniu potencjałów epikardialnych na podstawie znanych potencjałów z powierzchni klatki piersiowej. W EKI stosowane są takie techniki jak mapa aktywności elektrycznej [18] czy też izochrony frontu aktywacji powierzchni mięśnia sercowego [19]. Natomiast do rekonstrukcji wykorzystywana jest metoda mapowania potencjałów powierzchni ciała (MPPC) [20] oraz metody inwazyjne oparte na wynikach badań elektrofizjologicznych [21–23]. Powyższe metody zostaną szerzej omówione w dalszej części pracy, w rozdziale 1.3 - „Wstęp techniczny”.

¹Wśród używanych w diagnostyce trendów spotyka się np. trendy dotyczące własności odcinka ST, potencjalnie może być ich dużo więcej

1.1. Motywacja

Zmiana języka i metodyki byłaby bardzo cenna dla dalszego rozwoju technik EKG, w których od dawna nie było przełomu; wprowadzenie nowych metod może potencjalnie umożliwić poprawę możliwości interpretacji EKG. Metoda opracowana w niniejszej pracy badawczej przedstawia innowacyjne rozwiązanie wspomagane przez sztuczną inteligencję, oparte na fizyce, które pozwala na zupełnie inną perspektywę przeprowadzenia analizy EKG. Poniższy przykład obrazuje dlaczego ulepszenie analizy EKG jest możliwe.

Czas trwania zespołu QRS (QRSd) jest powszechnie stosowanym parametrem służącym do oceny całkowitego czasu aktywacji komór serca, a tym samym przewodnictwa komorowego [24]. Jednakże, jego wartość jako wskaźnika klinicznego jest uwarunkowana przez szereg czynników pobocznych do których należą:

- Wielkość serca. Wykazano, że normalizacja jest niezbędna do optymalizacji terapii resynchronizującej (TRS) [25], choć w praktyce zagadnienie to jest całkowicie pomijane.
- Różnice płciowe. Kobiety mają krótszy czas QRSd, co logicznie wynika z mniejszej średnicy lewej komory, ale jednocześnie charakteryzują się wydłużonym odcinkiem QT [26]. Sugeruje to odmienną dynamikę przewodnictwa i odpowiedź elektrofizjologiczną, której mechanizmy nie są w pełni wyjaśnione i tu nasuwa się świetne pytanie czy przewodnictwo u kobiet jest szybsze czy wolniejsze niż u mężczyzn?
- Przewodnictwo komorowe. Jest to zjawisko złożone, obejmujące dwa etapy. Początkowy związany jest z siecią Hisa-Purkiniego, która wpływa na opóźnienie między prawą a lewą komorą. Jej struktura jest silnie zindywidualizowana, co w medycynie określamy jako zmienność osobniczą. Drugi, końcowy etap przewodnictwa jest związany z przewodnictwem mięśniowym, zależnym od takich czynników, jak fizjologia połączeń szczelinowych, ekspresja zwłóknienia i tkanka tłuszczowa. Ocena QRSd odzwierciedla sumaryczny wpływ obu tych procesów, z których pierwszy ma dużą zmienność osobniczą, za to drugi — czynnościową (zależy od prawidłowej czynności tkanki mięśniowej) [27].
- Przewodnictwo tkankowe. Przewodnictwo mięśniowe jest procesem lokalnym, krytycznie zależnym od ekspresji białek koneksyny 43 (Cx43), która jest regulowana przez szereg parametrów, które mogą wyrażać zmiany regionalne na przykład w wyniku niedokrwienia [28].

1.1. Motywacja

Istotna jest również anatomia lokalna, ponieważ przerost [29] lub zwłóknienie [30] są związane z rozkładem naprężeń ścinających w mięśniu sercowym.

- Globalny potencjał odniesienia. Parametr QRSd jest mierzony w odprowadzeniach unipolarnych skonstruowanych względem tak zwanego potencjału WCT (Centralny Punkt Wilsona), chociaż sam pomiar ma zawsze charakter bipolarny. W dostępnej literaturze przedstawiono fakt, iż odprowadzenia unipolarne nie są unipolarne, ponieważ wykazano, że potencjał WCT jest daleki od zera i zmienia się w trakcie zespołu QRS [31]. Oznacza to, że nie oceniamy QRSd w odprowadzeniu tylko różnicę w lokalizacji w czasie fazy zero potencjału czynnościowego i morfologii tego potencjału — temat ten będzie jeszcze podnoszony.

Z tego prostego zestawienia widać, że jeden z najbardziej popularnych parametrów w diagnostyce zjawisk przewodnictwa jest wypadkową różnych czynników z pogranicza anatomii i fizjologii, a co za tym idzie jest niejednoznaczny w ocenie. Jeśli czas QRSd jest długi może to wynikać ze: wzrostu, płci, anatomii układu His-Purkinje, przebudowy tkanki pod wpływem procesu chorobowego, zmęczenia, niewydolności krążenia lub niezdiagnozowanych chorób o podłożu genetycznym. Nie ma się też co dziwić, że lekarz na podstawie tego jednego parametru nie postawi jednoznacznej diagnozy. Obecne ograniczenia tradycyjnych metod analizy EKG w zakresie oceny czasu trwania QRS uzasadniają potrzebę wdrażania nowych, fizycznie ugruntowanych podejść diagnostycznych. Badania niezależne od przedstawionych w tym tekście wykazały, że istnieje znaczne opóźnienie między aktywacją lewej i prawej komory [32] oraz że całkowity czas aktywacji jest korzystniejszy dzięki ocenie lokalnej. Analiza aktywacji komór (np. różnicowanie aktywacji lewej i prawej komory) pozwala na bardziej precyzyjną ocenę czasu aktywacji, co bezpośrednio przekłada się na potrzebę opracowania nowych podejść bazujących na standardowym układzie elektrod i dostępnej aparaturze [32]. Skutkować to może poprawą oceny parametrów przewodnictwa. Tylko uwzględnienie złożoności przewodnictwa komorowego, czynników anatomicznych, molekularnych oraz charakterystyki sygnału EKG pozwoli na poprawę precyzji i wartości klinicznej nowych metod diagnostycznych. Ambicją autora niniejszej pracy jest opracowanie takich metod.

1.2 Wstęp medyczny

Współcześnie najczęstszym i najmniej inwazyjnym badaniem wykonywanym w kardiologii jest badanie elektrokardiograficzne [5]. Technika ta pozwala na rejestrację bezpośredniej aktywności elektrycznej serca z powierzchni ciała pacjenta; w porównaniu z innymi metodami pomiar EKG prowadzony jest bez jakiegokolwiek ryzyka [33, 34]. Ta unikalna cecha daje bardzo dużą wartość kliniczną wraz z szerokim spektrum diagnostycznym [35]. Ze względu na charakter i prostotę samej procedury pomiarowej, EKG to fundament w dostępnych metodach oceny stanu układu sercowo-naczyniowego [36]. Rejestracja sygnału w postaci badania przeprowadzana jest przeważnie tuż przed samą wizytą u kardiologa i zajmuje kilka minut. Co istotne pomiar nie musi być wykonywany tylko w warunkach ambulatoryjnych, jego prostota (w ogólnym rozumieniu) pozwala również na wykonanie badania w sytuacjach nagłych, bez konieczności specjalistycznego przygotowania pacjenta [37–39]. Pomiar polega na umieszczeniu dedykowanych elektrod² na powierzchni ciała badanej osoby, a następnie na przeprowadzeniu rejestracji czynności elektrycznej serca. Nawet krótki fragment takiego sygnału (typowo jest to 20 sekund) może dostarczyć diagnoście ważnych informacji o stanie zdrowia, a na pewno ukierunkować dalsze kroki ewentualnego leczenia czy diagnostyki [40–42]. Warto również nadmienić iż, koszt wykonania samego badania EKG jest względnie niski w porównaniu do innych metod, na przykład: obrazowania serca [8, 9, 11, 43]. To powoduje, że badanie EKG jest szeroko dostępne w systemach opieki zdrowotnej na całym świecie, chociaż nie zawsze, jak wspomniano już w rozdziale 1.1. Najnowsze publikacje naukowe wskazują, że średni koszt przeprowadzenia badania EKG w Stanach Zjednoczonych mieści się między 442 a 1145 dolarów, co czyni je jednym z najbardziej ekonomicznych testów diagnostycznych w kardiologii [44]. Stawka refundacji 24-godzinnego zapisu EKG metodą Holtera w Niemczech ma wynosić 6 Euro [45]. Na pytanie skąd sygnał EKG w ogóle się wziął, odpowiem w rozdziale 3.2.2 tej pracy, gdzie znajduje się obszerny opis powstawania EKG.

²Dokładny opis odprowadzeń znajduje się w rozdziale 3.2.3.

1.2. Wstęp medyczny

Jednakże mimo tak powszechnie dostępnych jak i ugruntowanych technik rozpoznawania chorób serca, wciąż są one bardzo ważnym problemem społecznym. Lekarze nadal zmagają się licznymi problemami w prawidłowej ocenie stanu układu krążenia niektórych pacjentów [6].

Doskonałym przykładem są następujące przypadki dwóch kobiet opisane w tzw. artykułach kazuistycznych (przedstawiających konkretne przypadki chorobowe) [46, 47]. Pierwszy z nich, autorstwa Carlo Caiati i wsp. [46] prezentuje pacjentkę z nietypowymi objawami z którymi zmagająca się 20 lat. Zgłosiła się ona na kolejne kontrolne badanie EKG w którym zapis nie wykazał żadnych nowych nieprawidłowości. Kobieta w pierwotnym rozpoznaniu chorowała na nadciśnieniowe choroby serca takie jak: stałe migotanie przedsionków, rytm stymulowany oraz epizody niewydolności serca. Jak przedstawiono w tekście, uzyskane obrazy echokardiograficzne były złej jakości przez co nie zauważono zarysowania granicy wsierdza w okolicy wierzchołka lewej komory. W następstwie czego zlecona została echokardiografia kontrastowa (EKK) w której to odkryto poważny przerost koniuszka lewej komory serca (KPK). Przerost ten jest rzadkim wariantem kardiomiopatii przerostowej (KMP), często o łagodniejszym przebiegu. Poprzednia diagnostyka oraz szereg badań EKG i echokardiografia nie wykazały typowych cech czy zmian dla tej choroby, takich jak charakterystyczne odwrócenie załamków T czy wyraźny przerost mięśnia sercowego w koniuszku. Autorzy artykułu zwracają uwagę na bardzo ważny fakt iż, zarówno brak typowych objawów klinicznych jak i trudności w interpretacji wyników mogą prowadzić do wieloletniego opóźnienia rozpoznania tej choroby.

Ciekawym przykładem nieoczywistych symptomów jest drugi raport [47] autorstwa Mensah i zespołu. Opisuje on przypadek 52-letniej pacjentki z nadciśnieniem tętniczym z bogatą historią medyczną u której rozpoznano niewydolność serca w przebiegu boreliozowego zapalenia mięśnia sercowego. Kobieta zgłosiła się z objawami duszności wysiłkowej, gorączką, dreszczami, zmęczeniem i bólami stawów. Zlecone zostały szereg badań, w tym między innymi EKG, które wykazało nietypowe spłaszczenie załamków T, co nie sugerowało dysfunkcji serca, takich jak choroba niedokrwienna czy borelioza. Stwierdzono natomiast hipotonię i bradykardię. Dopiero szczegółowa diagnostyka, w tym badania serologiczne na obecność przeciwciał IgM i IgG przeciwko *Borrelia burgdorferi* i badania obrazowe jak echokardiografia, której wyniki ujawniły łagodną dysfunkcję skurczową lewej komory, pozwoliły na postawienie prawidłowej diagnozy.

1.2. Wstęp medyczny

Przypadek ten pokazuje, jak różnorodne i nietypowe mogą być objawy kardiologiczne oraz jak trudna bywa ich interpretacja. Zwłaszcza jeżeli mowa o nieoczywistych zmianach w EKG czy braku typowych cech chorobowych. Przedstawiona w artykule borelioza kardiologiczna może manifestować się nietypowo, nie tylko jako blok przedsionkowo-komorowy, ale także jako niewydolność serca z nietypowymi zmianami w EKG, co może prowadzić do opóźnień w rozpoznaniu i leczeniu.

Oba te przypadki doskonale pokazują, że niekiedy postawienie prawidłowej diagnozy nie jest łatwym zadaniem ze względu szereg czynników. Można do nich zaliczyć: nieoczywiste objawy zbliżone do innych jednostek chorobowych o nietypowym, rzadkim przebiegu klinicznym oraz nietrywialne w interpretacji przez klinicystów wyniki przeprowadzonych procedur medycznych. Czynniki te mogą znacząco utrudnić postawienie prawidłowej diagnozy w kardiologii i pogorszyć rokowanie [48].

Kończąc niniejszy rozdział, który pokazuje z lotu ptaka stan zastany w zakresie diagnostyki kardiologicznej, można pokusić się o umiejscowienie rozwijanej w mojej pracy metody w perspektywie klinicznej, w formie streszczenia dla klinicystów, z zastrzeżeniem faktu, że precyzyjny opis jest wprowadzony w rozdziałach następnych. Należy pamiętać, że etap dokumentowania jest dopiero rozpoczęty, ale wstępne wyniki wydają się obiecujące.

Przedstawiona w niniejszej rozprawie technika dekompozycji sygnału elektrokardiograficznego z wykorzystaniem modelu uczenia maszynowego otwiera wiele perspektyw na nowe metody diagnostyczne w kardiologii. Zastosowane rozwiązanie bazuje na relacjach pomiędzy poszczególnymi odprowadzeniami EKG. Wynikają one z wzajemnego układu elektrod i zasad elektroniki. Stworzone w ramach niniejszej pracy narzędzie umożliwia rekonstrukcję z EKG potencjałów unipolarnych z powierzchni ciała człowieka [1, 49]. Technika ta daje również możliwość rekonstrukcji morfologii QRS w 12 odprowadzeniach na podstawie potencjału czynnościowego i definicji pomiaru bipolarnego, dzięki czemu możliwe jest dokładne określenie momentu pojawienia się pobudzenia pod każdą elektrodą. Warto nadmienić, iż rekonstrukcja potencjałów unipolarnych pozwala na ocenę rozkładu przestrzennego aktywności kardiomiocytów, co jest niezbędne do prawidłowego odwzorowania załamka T w EKG [50, 51]. Dopasowanie morfologii załamka T pozwala na ocenę dyspersji repolaryzacji,

która odgrywa kluczową rolę w patogenezie arytmii i jest istotna w diagnostyce zmian związanych z niedokrwieniem, przewodzeniem czy przebudową mięśnia sercowego [52]. Z obecnego stanu wiedzy wynika że zaburzenia polarnośći załamka T wynikają z zaburzeń repolaryzacji [53,54], co jest bardzo ciekawym aspektem badawczym pod kątem wykorzystania stworzonej metody i zostanie on rozwinięty w dalszej części rozprawy, podczas dyskusji otrzymanych wyników. Innowacyjne podejście do problemu otwiera nowe możliwości, takie jak dokładniejsza analiza aktywacji i odpowiedzi kardiomiocytów, co może znaleźć również zastosowanie w ocenie niedokrwienia, zaburzeń przewodzenia, przerostu i innych patologii serca. W przyszłości może pozwolić na spersonalizowanie diagnostyki elektrofizjologicznej czego dalszym rezultatem może być skuteczniejsze leczenie pacjentów z chorobami układu krążenia.

1.3 Wstęp techniczny

Stosowanie tak ugruntowanego badania jak EKG, w dodatku mającego za sobą sto lat dynamicznego rozwoju technologii, niestety wciąż wiąże się z ryzykiem wystąpienia nieoczywistych w interpretacji przypadków klinicznych, których przykłady zostały przytoczone w poprzednim rozdziale 1.3. Problemy wskazane w przytoczonych w rozdziale poprzednim artykułach [46, 47] pokazują potrzebę dalszego rozwoju zaawansowanych technik badania aktywności elektrycznej serca. Współcześnie istnieje wiele precyzyjnych badań mających na celu wsparcie procesu diagnostycznego różnych przypadków klinicznych [7]. Wśród nich dużą wagę przykładają się do metod nieinwazyjnych [8,9,11,18–20]. Jak wiadomo zapis EKG ma swoje ograniczenia, jednym z dotychczas zidentyfikowanych jest rozdzielczość przestrzenna [55], co skutkuje niepełnym obrazem klinicznym [6], a w skrajnych przypadkach nawet brakiem objawów przedmiotowych, czyli obiektywnie mierzalnych zmian stanowiących objawy procesu chorobowego [46]. Co więcej, dużym ograniczeniem są koszty związane z potrzebnym sprzętem użytym w leczeniu dysfunkcji układu krążenia. Dlatego tak istotny jest rozwój metod alternatywnych, pozwalających na uzyskanie podobnych efektów diagnostycznych jak w przypadku zastosowania kosztownych technik obrazowania czy rekonstrukcji.

1.3. Wstęp techniczny

Obecnie można wyróżnić kilka głównych rodzajów precyzyjnych metod diagnostycznych, szczególnie istotnych dla schorzeń sercowo-naczyniowych. Są to takie techniki jak:

1. Obrazowanie ultrasonograficzne (echo serca) [56], które pozwala na ocenę kurczliwości mięśnia, jego powiększenia i przerostu, a dzięki użyciu technik Dopplerowskich również ocenę parametrów hemodynamicznych, czyli związanych z ruchem strumienia krwi, takich jak objętość wyrzutowa (OW) i frakcja wyrzutowa (FW) — czyli procent objętości krwi w lewej komorze, który zostaje wyrzucony do aorty podczas jednego pobudzenia.
2. Obrazowanie elektrokardiograficzne (EKG) [11], obrazowanie rezonansu magnetycznego serca (RMS) wraz wykorzystaniem późnego wzmocnienia pokontrastowego (PWP) [8,9].
3. Mapowanie potencjałów powierzchni ciała (MPPC) [19].
4. EKG wysiłkowe [57] — realizowane w celu oceny zaburzeń ujawniających się dopiero w wysiłku.
5. 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera [58] — służące przede wszystkim do oceny zaburzeń rytmu serca i zaburzeń przewodzenia.

Procedury te zapewniają dodatkową wartość dodaną, uzupełniając w ten sposób standardowy 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram. Generalnie, paleta dostępnych badań klinicznych jest dużo szersza, żeby wspomnieć choćby angiografię czy markery biochemiczne, natomiast tutaj koncentruję się wyłącznie na takich, które mają bezpośrednie odniesienie do przedmiotu rozprawy.

Mapowanie potencjałów powierzchni ciała (MPPC) [19] jest rozwinięciem układów rejestrujących sygnały bioelektryczne epikardium. Metoda ta wykorzystuje od 64 do 300 elektrod rozmieszczonych na powierzchni klatki piersiowej, umożliwiając w ten sposób tworzenie map izopotencjalnych i szczegółową analizę propagacji fal elektrycznych [59]. W technice tej stosuje się milimetrowe elektrody o wysokiej gęstości zbudowane z przewodzących polimerów, które tworzą wieloelektrodowe siatki czujników [60]. Nowoczesne systemy MPPC zapewniają znacznie wyższą skuteczność w wykrywaniu wczesnych zmian patologicznych w różnych jednostkach

1.3. Wstęp techniczny

chorobowych oraz rozdzielczość przestrzenną niż tradycyjne badanie EKG. Ukazują to liczne badania kliniczne [59, 61–63], przedstawiające użyteczność metody. Analiza zaprezentowana w artykule [62] skupia się na temacie arytmogenicznej kardiomiopatii prawokomorowej (AKPK). Autorzy uzyskali obiecujące wyniki w wykrywaniu mikro nieprawidłowości elektrycznych u nosicieli mutacji genu plakofiliny-2 (PKP2) — białka występującego w desmosomach — strukturach łączących mechanicznie sąsiednie kardiomiocyty [64]. Analizując grupę 42 nosicieli wariantów patogennych genu PKP2 wykazali, iż MPPC ma znacznie wyższą czułość niż standardowy EKG. MPPC zidentyfikowało nieprawidłowe wzorce depolaryzacji i repolaryzacji u 31 pacjentów, z czego 17 nie wykazywało żadnych odchyśleń w standardowym 12-odprowadzeniowym EKG [62]. Co więcej omawiana technika znajduje swoje zastosowanie w ocenie parametrów aktywacji komorowej w kontekście terapii resynchronizującej serca (TRS), która ogólnie mówiąc polega na wszczepieniu stymulatora z wieloma elektrodami, który zastępuje dysfunkcjonalne szlaki przewodzenia w sercu i pośredniczy w pobudzeniu elektrycznym najpierw każdego z przedsionków, a później każdej z komór. Badania wykazały, że specyficzne parametry uzyskane z MPPC do których należą: analiza czasów aktywacji (CA), komorowych czasów aktywacji (KCA) i globalnego czasu aktywacji (GCA) podczas spontanicznej aktywności serca mogą służyć jako cenne predyktory skuteczności TRS, umożliwiając identyfikację potencjalnych responderów i non-responderów [63]. Zagadnienie jest tym istotniejsze, że prawidłowy dobór ustawień w terapii TRS nie jest prostym zagadnieniem terapeutycznym. Innym badaniem wskazującym na optymalne ustawienia TRS jest badanie echokardiograficzne, które pozwala na ocenę czynności wyrzutowej serca na podstawie FW — generalnie między USG i EKG obserwuje się obecnie dużą konkurencję — przykładowo USG wyparło wysiłkowe EKG ze wskazań w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych (zawałów), o czym dokładniej piszę w publikacji [65].

Wieloelektrodowa analiza map potencjałów powierzchni ciała znajduje również zastosowanie w analizie złożonych arytmii, w szczególności migotania komór i migotania przedsionków, dostarczając informacji o mechanizmach napędzających dynamikę arytmii [59]. Kolejnym kluczowym badaniem jest obrazowanie elektrokardiograficzne (EKI) [11]. Stanowi ona rozwinięcie MPPC, wykorzystywane jest w detekcji złożonych tachyarytmii przedsionkowych.

1.3. Wstęp techniczny

Umożliwia określenie ich mechanizmu z dokładnością około 92%. [40]. Praca naukowa Ramanathana i jego zespołu [66] polegająca na walidacji EKI, potwierdza wysoką dokładność diagnostyczną w porównaniu z metodami inwazyjnymi. Ich praca w znaczącym stopniu wpłynęła na komercjalizację i implementację powyższej techniki w prawdziwych przypadkach medycznych, jak: lokalizowanie źródeł arytmii oraz precyzyjne mapowanie przedsionków przed zabiegami ablacji. Bardzo wysoka dokładność EKI pozwala na skuteczne planowanie tych procedur, co przekłada się na wzmocnienie możliwości diagnostycznych z zestawieniem ze zwykłym EKG [67–69]. Dużym impulsem do rozwoju są też prace Petera van Dama, który konsultował wyniki niniejszej pracy [70–74].

Proces rekonstrukcji EKI można podzielić na cztery etapy [75]: akwizycji sygnałów z 200–300 elektrod rozmieszczonych na powierzchni klatki piersiowej badanego pacjenta (MPPC [19]), obrazowania geometrii serca oraz klatki piersiowej przy użyciu standardowej tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (RM), rozwiązania odwrotnego problemu elektrokardiografii z wykorzystaniem równania Laplace’a i zaawansowanych technik regularyzacji Tichonowa [76], rekonstrukcji map potencjałów, elektrokardiogramów i sekwencji aktywacji serca.

Obrazowanie rezonansu magnetycznego serca (RMS) [8, 9] jest względnie bezpiecznym nieinwazyjnym badaniem diagnostycznym, które w odniesieniu do całego ciała nosi często nazwę badania RM. Nie wykorzystuje ono promieniowania jonizującego co sprawia, że RMS jest idealne w perspektywie długofalowego monitorowania kardiologicznego zarówno dla dorosłych jak i młodszych pacjentów [77, 78]. Metoda ta bazuje na wykorzystaniu pola magnetycznego oraz sygnałów radiowych do uzyskiwania przekrojowych i trójwymiarowych obrazów serca. RMS pozwala na ocenę budowy komór i przedsionków serca, szczegółową analizę frakcji wyrzutowej, masy mięśnia sercowego, przepływu krwi przez zastawki oraz obecności ewentualnych skrzeplin czy guzów, co pokazuje jej wszechstronność we współczesnej medycynie [79]. Obrazowanie rezonansu magnetycznego serca pozwala też na szczegółową ocenę morfologii, funkcji oraz charakterystyki tkanek mięśnia sercowego, a jego rola stale rośnie dzięki integracji z innymi technikami obrazowania do których należy na przykład PWP [80].

1.4. Układ pracy

Za pomocą wsparcia metody przy pomocy mechanizmów takich jak PWP [81] i mapowanie T1/T2 oraz wykorzystaniu cechy bardzo dobrej rozróżnialności (charakterystyka) tkanek, obrazowanie to umożliwia wizualizację obszarów włóknienia, martwicy, blizny pozawałowej czy rozlanego zapalenia mięśnia sercowego [80, 82]. Z kolei, niezależnie od budowy ciała pacjenta, dzięki jej precyzji ilościowej, możliwy jest również pomiar objętości, masy i funkcji komór z dużą dokładnością i powtarzalnością. Wymienione tu unikalne cechy przekładają się bezpośrednio na szerokie spektrum zastosowania klinicznego. RMS może być wykorzystane do: diagnostyki kardiomiopatii (np. przerostowej, rozstrzeniowej, arytmogennej), oceny blizn i włóknienia po zawale mięśnia sercowego, oceny przyczyn niewydolności serca oraz nienormalnej pracy zastawek, monitorowania zmian zapalnych i naciekowych (np. sarkoidozy, amyloidozy), planowania zabiegów elektrofizjologicznych i oceny substratu arytmogenego (skłonności mięśnia sercowego w jego aktualnym stanie anatomicznym i czynnościowym (funkcjonalnym) do podlegania arytmii) [82].

Reasumując, napędzany przez prowadzone badania kliniczne i standaryzację procedur, rozwój technologiczny bezpośrednio wpływa na poprawę wykrywania chorób sercowo-naczyniowych. Integracja takich technik jak: MPPC, EKI i PWP-RMS z zaawansowanymi algorytmami sztucznej inteligencji może otworzyć nowe możliwości w personalizowanej diagnostyce, planowaniu terapii i monitorowaniu pacjentów, oferując bardziej precyzyjne i skuteczniejsze narzędzia kliniczne.

1.4 Układ pracy

Niniejsza praca składa się z ośmiu rozdziałów, z których można wyróżnić trzy główne części:

- Teoretyczną w której skład wchodzi wstęp, przedstawienie celu badań oraz wprowadzenie mające na celu zapoznać czytelnika w tematykę doktoratu i wyjaśnić najważniejsze zagadnienia z nim związane.
- Praktyczną — projektową, gdzie zawarty został szczegółowy opis prowadzonych badań, doboru metodyki oraz wykorzystanych narzędzi.

1.4. Układ pracy

- Podsumowującą, w ramach tej części zaprezentowane zostały wyniki stworzonej metody. Przeprowadzona została dyskusja nad nimi, sformułowano wnioski, jak również omówione zostały dalsze kierunków rozwoju przedstawionych w pracy rozwiązań.

Całość została uzupełniona o bibliografię wykorzystaną do napisania tej pracy, spis symboli, rysunków, tabel i osiągnięcia naukowe autora.

Pierwszy rozdział zawiera wstęp do pracy oraz motywację jaka kierowała twórcę do wykonania badań w kierunku zaproponowania metody umożliwiającej poprawę diagnostyki chorób serca. Opierając się o publikacje naukowe między innymi [6, 17, 46–48], zawarty został w nim opis problemów medycznych i nieścisłości z jakimi borykają się na co dzień lekarze. W ramach wstępu technicznego przedstawiony został również bieżący stan wiedzy na temat wykorzystywanych metod rekonstrukcji, w szczególności tych które koncentrują się na odtwarzaniu potencjałów epikardialnych na podstawie znanych potencjałów z powierzchni klatki piersiowej pacjenta [18–21] w diagnostyce chorób sercowo-naczyniowych. We wstępie znajduje się również krótkie omówienie zawartości samej pracy.

Kolejna część przedstawia główny problem badawczy poruszony w pracy oraz najistotniejsze założenia, postawione zostały też w niej kluczowe tezy niniejszej rozprawy. Szczegółowo omówiony został postawiony cel polegający na wykazaniu, możliwości stworzenia metody analizy sygnału oraz modelowania czynności elektrycznej serca. Końcowy rezultat badań ma pokazać, że implementacja algorytmu opartego na uczeniu maszynowym do rekonstrukcji fali aktywności serca z powierzchniowego elektrokardiogramu może być alternatywą dla innych technik diagnostycznych z użyciem EKG.

Znajdujące się w sekcji trzeciej „Wprowadzenie”, zawiera obszerny opis anatomiczny budowy serca i fizjologii układu krążenia, budowy kardiomiocytu, czyli podstawowej komórki mięśnia sercowego. Zapoznaje czytelnika z potencjałem czynnościowym, układem bodźcowo-przewodzący oraz fizjologią pracy serca w kontekście EKG. Dział ten przedstawia niezwykle istotny aspekt w kontekście przedmiotu niniejszej rozprawy, a mianowicie skorelowanie w czasie faz pracy serca z powszechnie stosowanym elektrokardiogramem. Opisuje również historyczne fundamenty powstania pojęcia elektrokardiografii, podstawy

1.4. Układ pracy

powstawania sygnału EKG w mięśniu sercowym, jego pomiar przez elektrody i odprowadzenia, wzmocnienie i przetwarzanie analogowe oraz rejestrację. Porusza również wątek wpływu ilości i rozmieszczenia elektrod na zapis potencjałów elektrycznych, powołując się na bardzo interesujące artykuły i wystąpienia konferencyjne [83–90].

Rozdział czwarty „Materiały i metody” z kolei obejmuje opis zagadnień oraz metodologii zastosowanych do realizacji założeń badawczych. Zawarta w nim jest główna koncepcja opracowanego algorytmu, wraz z dyskusją jej fundamentów. W tej części autor przedstawił krótkie streszczenie fragmentu książki „Wprowadzenie do molekularnej teorii biopotencjałów” [1] - rozdział 4.2.1, wykonane w oparciu o własny artykuł naukowy [65], które opisuje genezę powstania idei modelu rekonstrukcji. Materiał w książce jest odbiciem naszych ówczesnych poglądów na rekonstrukcję, które w toku przygotowania niniejszej pracy bardzo mocno ewoluowały. Opisane zostały tu też zagadnienia takie jak: modelowanie potencjału czynnościowego kardiomiocytu, funkcje aktywności, synteza EKG czy szczegółowy opis drogi jaką przebył autor niniejszej rozprawy zanim doszedł do budowy modelu rekonstrukcji zespołu QRS i załamek T. W rozdziale tym scharakteryzowano również badaną grupę zapisów EKG oraz przedstawiono przyjęty protokół badania.

Otrzymane wyniki zawarte zostały w części piątej niniejszej pracy. Ze względu na przyjętą metodykę podzielone zostały one na dwa fragmenty ewolucji serca w zapisie EKG: zespół QRS oraz załamek T.

Rozdział szósty i siódmy obejmują dyskusję, interpretację otrzymanych wyników oraz ich podsumowanie i wnioski ogólne płynące z wykonanych badań. Natomiast w ostatnim ósmym przedstawione zostały dalsze kierunki rozwoju przedstawionego algorytmu.

Rozdział 2

Cel pracy

Głównym problemem badawczym poruszonym w niniejszej pracy doktorskiej jest przedstawienie nowej metody analizy sygnału oraz modelowania czynności elektrycznej serca wraz z zaproponowaniem techniki rekonstrukcji sygnałów elektrokardiograficznych (EKG). Praca ma również na celu wykazanie, że implementacja algorytmu opartego na uczeniu maszynowym do rekonstrukcji fali aktywności serca z powierzchniowego elektrokardiogramu może być alternatywą dla innych technik diagnostycznych z użyciem EKG. Zastosowanie przedstawionej metody realnie wpływa na rozwój diagnostyki medycznej w obszarze kardiologii i neuroinformatyki. Zrealizowane badania przedstawiają jedynie możliwości zastosowanego modelu, ponieważ jego pełny rozwój kliniczny wymaga dalszych badań.

Najistotniejszym założeniem rekonstrukcji jest możliwość bezpośredniego powiązania aktywacji elektrycznej masy mięśnia sercowego z ładunkiem powierzchniowym na epikardium, który pod postacią fali polaryzacji propaguje przez klatkę piersiową i osiąga elektrody pomiarowe, polaryzowane przez ładunek powierzchniowy pod powierzchnią skóry.

Rozwiązanie postawionego problemu badawczego zakłada możliwość odtworzenia sygnału EKG poprzez splot funkcji aktywności z pojedynczym potencjałem czynnościowym typowego kardiomiocytu. Tradycyjnie aktywność elektryczną tkanki mięśnia sercowego dzieli się na depolaryzację i repolaryzację (przywrócenie stanu spoczynkowego). W ramach mojej pracy dokonuję innego podziału, który można skrótowo określić jako podział na globalną przyczynę i lokalny skutek. Innowacyjne podejście do modelowania koncentruje się na parametrach

2. Cel pracy

opisujących globalną przyczynę: funkcję aktywności mięśnia sercowego, która opisuje proces depolaryzacji, związany z przejściem fali aktywności elektrycznej przez mięsień sercowy. W szczególności koncentruję się na sposobach ich dopasowania szybkobieżnymi metodami wyszukiwania rozwiązania przy jednoczesnym minimalizowaniu błędu.

W drugiej części pracy zaproponowana jest metoda rekonstrukcji lokalnego skutku: czasu repolaryzacji, który charakteryzuje proces repolaryzacji i jego potencjalne zaburzenia związane chociażby z niedokrwieniem [91] czy z chorobami genetycznymi. Podejście takie pozwoli w przyszłości na opracowanie, z perspektywy nauk podstawowych, nowych wskazań dotyczących wartości diagnostycznej załamka T i ich wstępną walidację. Wskazania takie są ważne dla diagnostyki i terapii pacjentów kardiologicznych, a także dla rozwoju technik biomedycznych mających na celu pomiar własności załamka T w celu oceny prawidłowości procesu repolaryzacji u pacjentów kardiologicznych.

Zaprezentowane podejście jest alternatywą do obecnie używanych metod rekonstrukcji sygnału, które koncentrują się na mapowaniu potencjałów czynnościowych serca na podstawie znanych potencjałów z powierzchni klatki piersiowej, czy też metod inwazyjnych opartych na wynikach badań elektrofizjologicznych dokonywanych z wnętrza serca. Z kolei najbardziej powszechne metody diagnostyki EKG opierają się na interpretacji bez rekonstrukcji. Optymalizacja procesu modelowania kolejnych pobudzeń serca na podstawie obrazu elektrokardiograficznego jest kluczowym zagadnieniem w nowoczesnej diagnostyce chorób krążenia. Badania zakładają wykorzystanie danych symulowanych (tak zwane „syntetyczne EKG”) jak i rzeczywistych zarejestrowanych sygnałów klinicznych użytych w fazie walidacji zaproponowanego rozwiązania.

2.1 Tezy pracy

Do najważniejszych tez postawionych w niniejszej rozprawie doktorskiej należą:

1. Istnieje możliwość bezpośredniego powiązania aktywacji elektrycznej masy mięśnia sercowego z wytworzonym ładunkiem powierzchniowym i jego potencjałem.
2. Jest możliwość odtworzenia oraz syntezy sygnału EKG poprzez splot funkcji aktywności z pojedynczym potencjałem czynnościowym typowego kardiomiocytu, gdzie metoda syntezy zakłada krzywe aktywności jako funkcje Gaussa, co prowadzi do jakościowo prawidłowych krzywych EKG.
3. Algorytm rekonstrukcji sygnału EKG jest zgodny z ogólnym opisem struktur emergentnych w równaniach reakcji-dyfuzji.
4. Dekompozycja sygnału EKG zgodnie z fizycznie motywowaną projekcją algorytmu rekonstrukcji EKG zbadana na dużej bazie zapisów EKG charakteryzuje się niskim błędem rekonstrukcji.
5. Wyniki w postaci funkcji aktywności są stabilne (podobne do siebie) w populacji normalnej.
6. Obserwowane patologie dają się opisać za pomocą funkcji aktywności, a ich opis jest spójny z wiedzą o elektrofizjologii i stanem klinicznym pacjenta. Przez opis rozumie się pokazanie relacji między zmianą w fizjologii, jej obrazem w funkcji aktywacji, która jest inna niż w normie oraz finalnie zapisem EKG widocznym na powierzchni ciała.

Rozdział 3

Wprowadzenie

Anatomia i fizjologia człowieka stanowią niewątpliwie układy złożone, przy czym anatomia składa się z wielu piętér złożonych struktur, zaś fizjologia z sieci zależności funkcjonalnych, które rozciągają się od poziomu molekuł i elementarnych fizycznych oddziaływań, regulujących czynność kanałów jonowych, krzepliwość krwi, polaryzację elektryczną związaną z propagacją sygnału, aż do poziomu całego organizmu, na którym makroskopowa pompa, jaką jest serce, zaopatruje w krew wszystkie tkanki, a lokalne potencjały błonowe serca okazują się możliwe do zmierzenia praktycznie w dowolnym punkcie na powierzchni ciała i w jego wnętrzu. Aby lepiej poznać fundamenty, na których opiera się niniejsza praca, rozdział ten opisuje podstawy budowy i funkcjonowania organizmu ludzkiego. Wprowadzenie ma za zadanie pokazać również najważniejsze zależności pomiędzy układem bodźcotwórczo-przewodzącym i oceną jego czynności w badaniu elektrokardiograficznym. Wspomniany układ inicjuje oraz kontroluje impulsy elektryczne, determinując przy tym prawidłową pracę serca pod kontrolą autonomicznego układu nerwowego. Powyższe procesy są istotne z punktu widzenia diagnostyki chorób układu sercowo-naczyniowego i są bezpośrednio obserwowalne dzięki metodom diagnostyki (albo raczej powinny być, choć nie zawsze niestety tak jest [14, 16, 17], szczegółowo aspekt ten został opisany w sekcji 1.2: „Wstęp medyczny”) w analizie EKG.

3.1 Budowa serca i fizjologia układu krążenia

3.1.1 Serce

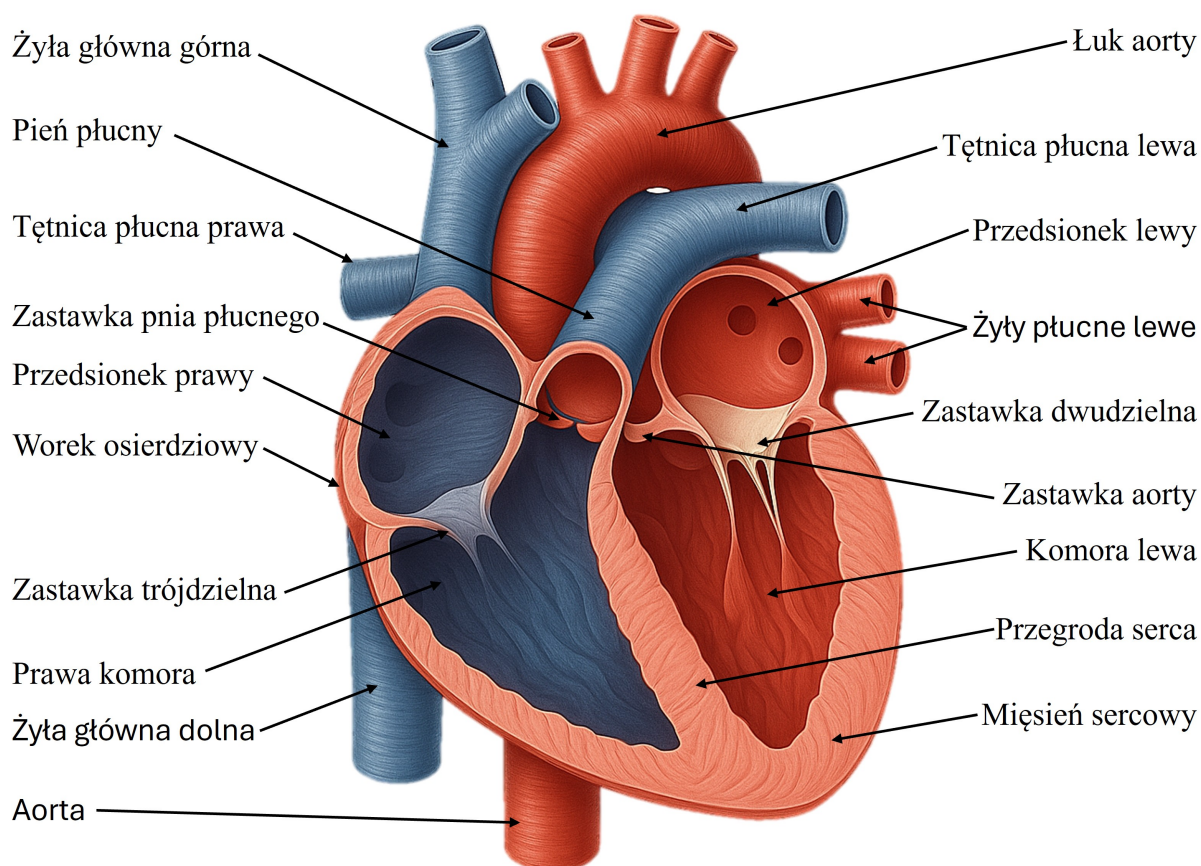
Serce jest to najważniejszy zbudowany z tkanki mięśniowej organ układu krążenia. Pełni kluczową rolę w funkcjonowaniu organizmu, zapewniając ciągły przepływ krwi i utrzymanie homeostazy. Dostarcza tlen i inne substancje odżywcze do tkanek oraz usuwa produkty przemiany materii [92]. Dzięki precyzyjnie skoordynowanej pracy procesów mechanicznych i elektrycznych umożliwia krążenie krwi w całym ciele. Organ ten pracuje w sposób cykliczny, a jego aktywność elektryczna może być monitorowana za pomocą EKG, który rejestruje zmiany potencjału elektrycznego serca człowieka [93].

U ssaków do których należy również człowiek, serce (Rys. 3.1.1) składa się z czterech jam: dwóch przedsionków i dwóch komór. Praca serca polega na rytmicznych naprzemiennych skurczach (systole) i rozkurczach (diastole) mięśnia sercowego. Częstość skurczów serca u osoby dorosłej wynosi przeciętnie 70/min (tętno) [93].

Nieodłączną częścią serca są zastawki pełniące kluczową funkcję utrzymania jednokierunkowego przepływu krwi, przez co zapobiegają jej cofaniu się. Prawy przedsionek i prawa komora odpowiadają za transport krwi żyłnej do krążenia płucnego i są anatomicznie oddzielone ciągłą przegrodą od lewego przedsionka i lewej komory, których wyłącznym zadaniem jest tłoczenie krwi tętniczej do krążenia systemowego [92].

Zarówno w lewym (tętniczym) jak i prawym (żylnym) sercu znajduje się ujście przedsionkowo-komorowe okresowo zamykane przez dedykowaną zastawkę przedsionkowo-komorową — odpowiednio trójdzielną lub dwudzielną. Zapewnia ona prawidłowość przepływu krwi między przedsionkiem a komorą. Żyły główne górna i dolna połączone są z przedsionkiem prawym, transportując krew odtlenowaną z całego organizmu, natomiast żyły płucne doprowadzają natlenowaną krew do lewego przedsionka. Aorta łączy się z lewą komorą serca i rozpoczyna krwiobieg wielki, natomiast prawa komora połączona jest z pniem tętnic płucnych, rozpoczynających krwiobieg mały (płucny). W ich ujściu znajdują się trójpłatowe zastawki półksiężycowate, odpowiednio: aortalna i pnia płucnego [93, 94].

3.1. Budowa serca i fizjologia układu krążenia



Rysunek 3.1.1: Serce, przekrój czołowy. Obraz wygenerowany na podstawie ogólnodostępnych źródeł internetowych, CC BY-SA 4.0.

Krążenie systemowe jest bardzo ważną częścią układu krwionośnego odpowiadającą za transport krwi utlenowanej z lewej komory serca do wszystkich tkanek i narządów organizmu oraz za odprowadzenie krwi odtlenowanej z powrotem do prawego przedsionka. Rozpoczyna się w lewej komorze, skąd krew wypompowywana jest do aorty, a następnie przez rozgałęziające się tętnice dociera do naczyń włosowatych, gdzie zachodzi wymiana gazowa. Krew uboga w tlen wraca żyłami do prawego przedsionka. Krwiobieg mały, zwany również krążeniem płucnym, to część układu krążenia odpowiedzialna za wymianę gazową w płucach. Jego głównym zadaniem jest transport krwi odtlenowanej z serca do płuc oraz powrót utlenowanej krwi do serca. Krwiobieg mały rozpoczyna się w prawej komorze, skąd krew uboga w tlen jest wypompowywana do pnia tętniczego płucnego, a następnie rozdzielana do tętnic płucnych,

3.1. Budowa serca i fizjologia układu krążenia

prowadzących do obu płuc. W naczyniach włosowatych płucnych dochodzi do wymiany gazowej, krew oddaje dwutlenek węgla i pobiera tlen. Następnie natlenowana krew wraca do serca przez żyły płucne, które uchodzą do lewego przedsionka. Krążenie płucne stanowi kluczowy element procesu oddychania, umożliwiając organizmowi efektywne zaopatrzenie w tlen i usuwanie dwutlenku węgla[94].

Mięsień sercowy jest zbudowany ze poprzecznie prążkowanej tkanki mięśniowej, której włókna tworzą sieci, przy czym orientacja włókien potrafi różnić się znacznie między warstwami mięśniowymi, co jest istotne, ponieważ opór elektryczny wykazuje anizotropię: w poprzek włókien jest dużo wyższy niż wzdłuż nich [1]. Cały narząd otoczony jest workiem osierdziowym. Zewnętrzną warstwę serca stanowi nasierdzie, będące częścią osierdza, natomiast jego wnętrze wyścięła wsierdzie. Serce zawiera układ bodźcotwórczo-przewodzący (przedsionkowo-komorowy). W jego strukturze powstają i są przewodzone bodźce inicjujące skurcze, co zapewnia automatyzm pracy serca. Szczegółowy opis tego układu znajduje się w sekcji 3.1.3. Serce jest bogato unaczynione i zaopatrywane w krew przez tętnice wieńcowe dzięki czemu jest w stanie wytrzymać tak intensywną pracę. Jest narządem krytycznym, którego komórki są niezwykle trwałe, charakteryzuje je wyłączony cykl mitotyczny, przez co ich wymiana to jedynie 1% na rok w wieku 25 lat (w zależności od wieku, tendencja ta stopniowo spada do około 0.5% w wieku 75 lat) [95].

3.1.2 Kardiomiocyt – komórka mięśnia sercowego

Kardiomiocyty są podstawową jednostką składową budowy oraz funkcjonowania mięśnia sercowego. Pełnią bardzo ważną rolę w elektromechanicznej aktywności serca. Odpowiadają za generację i przewodzenie impulsów elektrycznych oraz skurczów serca, powodując nieprzerwaną, rytmiczną pracę przez całe życie [96]. Ich aktywność bezpośrednio uwidacznia się na powierzchni ciała człowieka w postaci potencjału unipolarnego [1, 49], a w rezultacie bipolarnego sygnału EKG.

Budowa kardiomiocytów charakteryzuje się cylindryczno-rozgałęzioną strukturą o wydłużonym kształcie o wymiarach około 100–150 μm i średnicy od 25 do 40 μm , w proporcji około 10:1. Posiadają one pojedyncze lub czasami dwa centralne jądra komórkowe,

3.1. Budowa serca i fizjologia układu krążenia

są intensywnie unaczynione oraz zawierają bogatą sieć mitochondriów, które stanowią około 30–35% objętości [97]. Struktura komórkowa połączona jest ze sobą za pomocą dysków wstawkowych (interkalowanych) i desmosomów, zapewniając w ten sposób mechaniczną i elektryczną komunikację między sąsiadującymi elementami [98, 99]. Powyższe, unikatowe cechy wyróżniają kardiomiocyty pod względem ich budowy, struktury jak i również cyklu pracy w porównaniu do innych komórek mięśniowych. Wymienione aspekty pozwalają na ich wysoką wydolność metaboliczną, niezbędną dla ciągłej pracy serca przez całe życie organizmu [100]. Dostateczną różnicą dojrzałych kardiomiocytów względem komórek mięśni szkieletowych jest też wspomniana już ograniczona zdolność do proliferacji. Brak tego mechanizmu świadczy o braku możliwości regeneracyjnych uszkodzonej tkanki. Niedokrwienie mięśnia sercowego prowadzi zazwyczaj do nieodwracalnej utraty funkcjonalnych komórek. Jest to bardzo ważna cecha z punktu klinicznego oraz odgrywa znaczenie w kontekście chorób serca takich jak zawał mięśnia sercowego, gdzie utrata kardiomiocytów prowadzi do trwałej degradacji bazowej funkcji serca [101].

3.1.2.1 Fizjologia kardiomiocyty — potencjał czynnościowy

Jedną z kluczowych idei niniejszej pracy jest wykorzystanie potencjału czynnościowego kardiomiocyty w algorytmie rekonstrukcji EKG dlatego też warto zapoznać się z jego fizjologią. Jego prawidłowy przebieg warunkuje prawidłową czynność serca. Zrozumienie mechanizmów jonowych i faz potencjału czynnościowego stanowi fundament zarówno fizjologii jak i patofizjologii układu sercowo-naczyniowego. Właściwości potencjału kardiomiocyty determinują zarówno rytmiczność jak i siłę skurczu mięśnia sercowego. Komórki kardiomiocytów układu bodźcoprzewodzącego, w szczególności te tworzące mięsień w węźle zatokowo-przedsionkowym cechują się brakiem stabilnej fazy 4, czego skutkiem jest zdolność do spontanicznej depolaryzacji (faza 0 — Rys. 3.1.2), co w następstwie umożliwia automatyzm serca [102]. W odróżnieniu od neuronów czy włókien mięśni szkieletowych, potencjał czynnościowy kardiomiocyty cechuje się wydłużonym czasem trwania oraz obecnością fazy plateau, co ma kluczowe znaczenie dla czynności skurczowej i jest warunkiem niezbędnym dla prawidłowej pracy mechanicznej

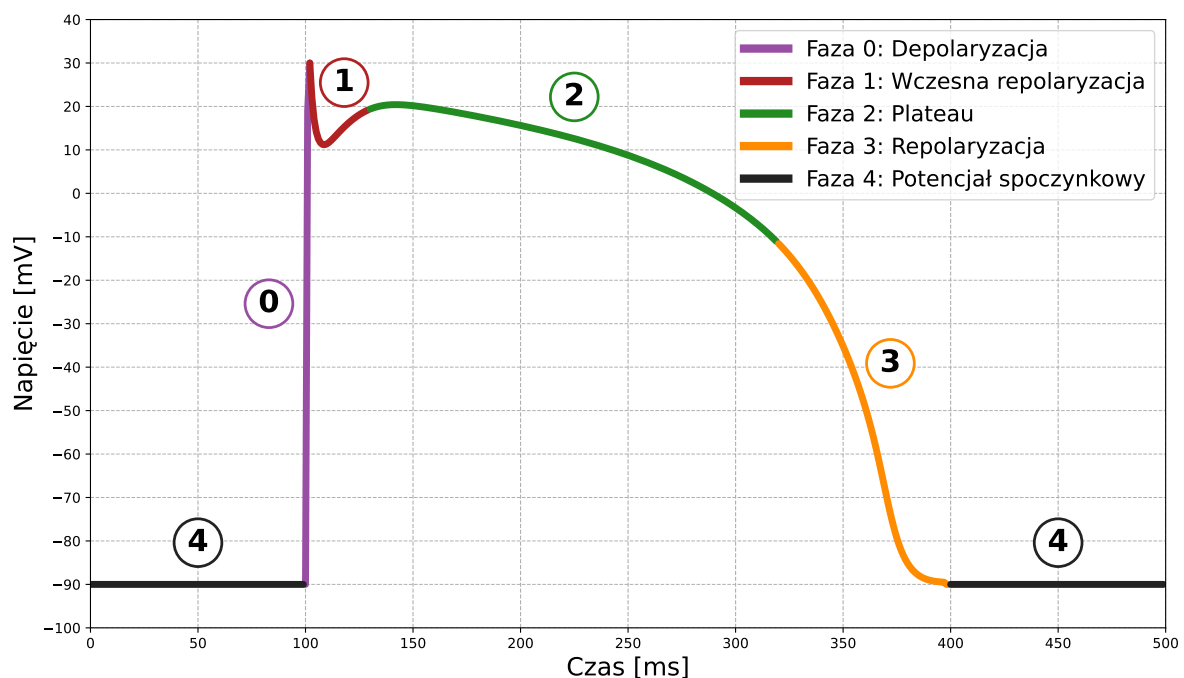
3.1. Budowa serca i fizjologia układu krążenia

serca [102, 103]. Wytworzenie potencjału czynnościowego kardiomiocytu to złożony proces elektrofizjologiczny. Jest wynikiem złożonej interakcji między różnymi rodzajami kanałów jonowych, które regulują przepływ jonów przez błonę komórkową [104]. W sercu występują dwa główne typy potencjałów czynnościowych: szybki — charakterystyczny dla kardiomiocytów przedsionków, komór i włókien Purkiniego, wolny — typowy dla komórek węzła SA i AV [102, 103].

Za powstawanie i przebieg potencjału czynnościowego odpowiadają precyzyjnie regulowane przepływy jonów przez specyficzne kanały błonowe [105]:

- Sód (Na^+): (faza 0) szybkiej depolaryzacji,
- Wapń (Ca^{2+}): plateau (faza 2, 4) kluczowy dla sprzężenia elektromechanicznego w komórkach bodźoprzewodzących, to on odpowiada za automatyzm,
- Potas (K^+): repolaryzacja (fazy 1, 3) oraz stabilizacja potencjału spoczynkowego.

Bardzo istotne jest i warto to zaznaczyć, iż dokomórkowy napływ Ca^{2+} w fazie plateau inicjuje uwalnianie Ca^{2+} z siateczki sarkoplazmatycznej, co prowadzi do skurczu kardiomiocytu.



Rysunek 3.1.2: Potencjał czynnościowy kardiomiocytu — model Luo-Rudy [106] wygenerowany przy użyciu narzędzia Myokit [107].

3.1. Budowa serca i fizjologia układu krążenia

Potencjał czynnościowy kardiomiocytu przedstawiony na Rys. 3.1.2 można podzielić na pięć faz [104,108]:

- Faza 0 (szybka depolaryzacja) — spowodowana jest gwałtownym otwarciem kanałów sodowych Na^+ , co skutkuje zwiększeniem przepływu jonów sodu do komórki i zwiększeniem się potencjału błony do około +20 mV. Ta faza jest krytyczna dla szybkiego przewodzenia impulsu elektrycznego przez tkankę sercową, a jej zaburzenia prowadzą do istotnych zmian w zespole QRS [102,105].
- Faza 1 (wczesna szybka repolaryzacja) — trwa bardzo krótki okres czasu. Wywołana jest inaktywacją kanałów sodowych Na^+ oraz częściowym wypływem potasu K^+ przez kanały potasowe typu j. ang. „transient outward” (Ito) [109]. Otwarte kanały sodowe zaczynają być nieaktywne, zmniejszając przepływ jonów sodu do komórki i powodując nieznaczny spadek potencjału błony. Jednocześnie kanały potasowe zamykają się, a kanały wapniowe otwierają się pod wpływem napięcia. Następujący po tym spadek przepływu potasu z komórki jak i wzrost przepływu wapnia do komórki, skutkują depolaryzacją błony i ograniczeniem spadku potencjału spowodowanego inaktywacją kanałów sodowych [108]. Więcej na temat kanałów potasowych typu Ito jako „mediatorów” niewydolności serca można przeczytać w bardzo ciekawej pracy opublikowanej przez Qianwen On i wsp. [109].
- Faza 2 (plateau) — wynika z równowagi między napływem jonów wapnia Ca^{2+} przez kanały wapniowe typu L a wypływem potasu K^+ . Zależność ta utrzymuje potencjał błonowy na względnie stałym poziomie przez cały czas trwania. Faza odpowiada za wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego i umożliwia sprężenie elektromechaniczne. Jest to faza charakterystyczna dla kardiomiocytów — zwłaszcza komorowych [104].
- Faza 3 (końcowa repolaryzacja) — dominujący wpływ potasu K^+ powoduje stopniowy spadek potencjału błony komórkowej do wartości ujemnych. Spadający potencjał powoduje zamknięcie się kanałów wapniowych, co zmniejsza przepływ wapnia do komórki i repolaryzuje błonę do chwili osiągnięcia potencjału spoczynkowego [105].

3.1. Budowa serca i fizjologia układu krążenia

- Faza 4 (potencjał spoczynkowy) — w tej fazie potencjał spoczynkowej jest ustalany w komórkach mięśnia sercowego i utrzymywany poprzez wysoką przepuszczalność błony dla jonów potasu oraz aktywność pompy Na^+/K^+ -ATPazy, aż do chwili kolejnej fazy depolaryzacji z sąsiednich komórek mięśnia sercowego. Potencjał spoczynkowy wynosi około -90 mV [103].

3.1.3 Układ bodźcotwórczo-przewodzący

Nawiązując do rozdziału 3.1.1 głównym zadaniem serca jest pompowanie krwi do krążenia płucnego i systemowego. Dzieje się tak poprzez rytmiczne skurcze oraz rozkurcze przedsionków i kolejno komór serca. Tak więc można zdefiniować, iż rytm pracy serca jest kontrolowany przez układ bodźcotwórczo-przewodzący, który generuje i przekazuje impulsy elektryczne [110]. Impulsy te powstają spontanicznie w układzie bodźcowo-przewodzącym Rys. 3.2.3, którego głównym zadaniem jest wytwarzanie tych pobudzeń oraz kontrola prawidłowej ich propagacji we włóknach mięśnia sercowego. Rysunek Rys. 3.2.3 przedstawia umiejscowienie najważniejszych elementów układu do których należą:

- Węzeł zatokowo-predsionkowy (SA) — naturalny rozrusznik serca, odpowiedzialny za inicjację skurczu. Zlokalizowany jest w ścianie prawego przedsionka niedaleko ujścia żyły głównej górnej. Posiada własny automatyzm co jest definiowane umiejętnością spontanicznego wytwarzania pobudzeń elektrycznych. Węzeł ten który zamiennie nazywany jest również rozrusznikiem serca odpowiada za częstość rytmu serca. Kolejno impulsy z węzła rozchodzą się szlakami wewnątrz i międzypredsionkowymi doprowadzają do skurczu obu przedsionków [111].
- Węzeł przedsionkowo-komorowy (AV) — rolę którego jest przewodzenie impulsu. Jego głównym zadaniem jest spowolnienie przewodzenia impulsu, aby uniknąć skurczu komór w tym samym czasie co przedsionków oraz umożliwić zarazem przedsionkom ukończenie skurczu przed aktywacją komór [111].
- Pęczek Hisa (dzielący się na odnogę prawą i lewą) i włókna Purkiniego — ich rolą jest rozproszanie impulsów po ścianach komór, powodując ich skurcz, co w konsekwencji powoduje wyrzut krwi do aorty i tętnicy płucnej [111].

Poprawnie pracujący układ bodźcoprzewodzący serca warunkuje prawidłowy rytm serca i następujący po sobie skurcz komór i przedsionków.

3.1.4 Fizjologia pracy serca, a EKG

Niniejsza część ma na celu zapoznanie z podstawowymi zależnościami fizjologicznymi w cyklu pracy serca. Cykl ten składa się z kilku następujących po sobie faz, mających swoje bezpośrednie odzwierciedlenie w sygnale elektrokardiograficznym [33]. Szczegółowy procesu powstawania zapisu EKG jako elektrycznego potencjału bipolarnego zostały opisane w części 3.2.2 [1, 65, 112].

Czynność fizjologiczną serca można zdefiniować jako skoordynowaną współpracę układów przedstawionych w poprzednich rozdziałach tej pracy badawczej. W połączeniu układy te stanowią złożony system wzajemnie powiązanych, precyzyjnych procesów biochemicznych, elektrycznych i mechanicznych. Zrozumienie tych mechanizmów jest niezbędne dla prawidłowej oceny wyników EKG i diagnostyki chorób sercowo-naczyniowych oraz oceny samej czynności, czy raczej dynamiki sieci złożonej, związanej z elektromechanicznym funkcjonowaniem serca. Z kolei zrozumienie mechanizmów działania tej sieci uruchamia możliwości dekompozycji na czynniki pierwsze powierzchniowych sygnałów elektrycznych pochodzących z uporządkowanej przestrzennie i pobudzonej w sekwencji czasowej siatki kardiomiocytów tworzących mięsień sercowy [65].

Kluczową rolę w generacji i regulacji skurczu mięśnia sercowego odgrywają białka kurczliwe, w tym troponiny I, T oraz C. Troponiny odpowiadają za precyzyjną kontrolę interakcji między aktyną a miozyną. Są to główne białka odpowiedzialne za modulację siły skurczu. Modyfikacje białek kurczliwych, zaburzenia gospodarki wapniowej czy mutacje w troponinach, mogą prowadzić do charakterystycznych zmian w zapisie EKG. Objawiają się one wydłużeniem lub skróceniem odstępów, zmianą morfologii załamków czy pojawieniem się arytmii [96, 113]. Dodatkowo patologie powodujące mutacje w genach kodujących troponiny prowadzą do rozwoju kardiomiopatii, niewydolności serca, a nawet nagłego zgonu sercowego [96]. Co ciekawe, wciąż obecnie złotym standardem w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych jest oznaczenie stężenia troponin we krwi. Również poziom ten jest

3.1. Budowa serca i fizjologia układu krążenia

kluczowy w rozpoznawaniu zawału serca [114,115]. Wydajność pracy mięśnia sercowego zależy również od złożonych mechanizmów biochemicznych, w tym od metabolizmu energetycznego i fosforylacji białek kurczliwych, które wpływają na łańcuchy lekkie miozyny. Mechanizmy te występują pod wpływem kinaz zależnych od cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP), czy też kalmodulinozależnych. Kalmodulina to białko wiążące jony wapnia wewnątrz siateczki śródplazmatycznej oraz odpowiedzialne za gospodarkę wapniową komórki [116]. Powyższe reakcje modulują siłę wraz z szybkością: zarówno skurczu jak i relaksacji serca [96].

Energetyka serca jest ściśle związana z zapotrzebowaniem na tlen i wydajnością metaboliczną. W standardowych warunkach fizjologicznych serce wykazuje wysoką elastyczność metaboliczną. Cecha ta pozwala mu adaptować się do zmieniających się warunków obciążenia [117]. Warto zaznaczyć, że według pracy Laine, Katoha i wsp. nadciśnienie tętnicze, które zwiększa obciążenie serca i w perspektywie prowadzi do przerostu mięśnia sercowego, na wczesnym etapie schorzenia charakteryzuje się odruchowym wzrostem zapotrzebowania na tlen¹ natomiast z czasem mięsień się przebudowuje i zużycie tlenu spada do normalnego poziomu, co docelowo może prowadzić do rozwoju niewydolności serca, które długofalowo nie jest w stanie utrzymywać zwiększonej siły skurczu [118].

Można zamknąć ten akapit stwierdzeniem, że serce jest jednym węzłem w sieci złożonej wielu pętli regulacyjnych, które optymalizują działanie organizmu z uwagi na wiele kryteriów jednocześnie. Coś co nam wydaje się logiczne (jeśli rośnie opór hydrauliczny zwiększ ciśnienie skurczu) i prowadzi do na oko logicznego efektu jakim jest przerost mięśnia (wzrost masy) w konsekwencji prowadzi do paradoksalnego efektu, jakim jest spadek objętości wyrzutowej. Przerost mięśnia chroni serce przed obciążeniami mechanicznymi i zapewnia wzrost siły skurczu, ale z przyczyn anatomicznych serce rośnie do środka a nie na zewnątrz. Jak widać nie tylko w finansowaniu badań naukowych i w projektach informatycznych występuje efekt krótkiej kołdry — nie da się pogodzić sprzecznych założeń.

Mechanizm regulacji czynności serca poprzez stężenie jonów wapnia w kardiomiocycie szczegółowo został opisany w części 3.1.2.1. Ogólnie mówiąc, wzrost stężenia Ca^{2+} w cytoplazmie, wynikający z napływu tych jonów przez kanały błonowe oraz z uwalniania

¹Fizjologowie opisują ten stan jako wyższe obciążenie następcze: serce musi pompować krew do układu tętniczego w którym panuje wysokie ciśnienie.

3.2. Elektrokardiografia

z siateczki sarkoplazmatycznej aktywuje kompleks troponinowy i umożliwia przesunięcie tropomiozyny, odsłaniając przy tym miejsca wiązania miozyny na aktynie [119]. W wyniku tego procesu dochodzi do cyklicznego formowania mostków poprzecznych, czego bezpośrednim skutkiem jest skurcz kardiomiocytu. Regulacja tej aktywności odbywa się poprzez różnorodne mechanizmy molekularne, między innymi przez fosforylację podjednostek troponiny. Szczególnie w tym procesie ważna jest troponina I. Podnosi ona próg stężenia wapnia niezbędnego do aktywacji układu kurczliwego nawet pięciokrotnie, przy jednoczesnym zachowaniu maksymalnej siły skurczu. Odwrotny efekt wywiera stymulacja cholinergiczna, prowadząc do defosforylacji troponiny I za pośrednictwem fosfatazy cGMP-zależnej [96]. Stymulacja cholinergiczna, inicjowana w centralnym układzie nerwowym, a przenoszona do serca przez eferentne włókna nerwu błędnego jest odpowiedzialna za odruch „odpocznij i traw” (j. ang. „rest and digest”), który uzupełnia odruch „walcz lub uciekaj” (j. ang. „fight or flight”). Sygnał do zadowolonego trawienia jest inicjowany przez bakterie jelitowe, pobudzające nerw błędny, co jest odkryciem ostatniej dekady [120].

Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na wrażliwość układu kurczliwego na wapń jest długość włókien mięśniowych. Zależność ta charakteryzuje się następującą właściwością: im większe rozciągnięcie, tym niższe stężenie Ca^{2+} potrzebne do wywołania skurczu. Zjawisko to stanowi podstawę mechanizmu Franka-Starlinga, który pozwala sercu dostosować objętość wyrzutową do ilości krwi napływającej do komór [121]. Ten odruch również ma dwie twarze: jeśli krew nie wraca do serca, kurczliwość i częstość rytmu spada, co prowadzi do tak zwanych omdleń kardiogennych [122].

3.2 Elektrokardiografia

Kiedy znamy już anatomiczną budowę oraz fizjologię najważniejszego organu w ciele człowieka, konieczne jest powiązanie tych aspektów bezpośrednio z charakterystycznymi elementami zapisu EKG. Rozdział ten przedstawia niezwykle istotny aspekt w kontekście niniejszego rozważania, a mianowicie powiązanie faz pracy serca z powszechnie stosowanym elektrokardiogramem. Opisuje fundamenty powstania sygnału EKG, jego rejestrację oraz

3.2. Elektrokardiografia

odprowadzenia do tego służące. Fizjologia serca, oparta na precyzyjnej regulacji biochemicznej (szczególnie gospodarki wapniowej) i elektrycznej, znajduje bezpośrednie odzwierciedlenie w elektrokardiografii. Każda faza skurczu i rozkurczu jest ściśle powiązana z charakterystycznymi elementami zapisu EKG, a monitorowanie tych zmian pozwala na diagnozowanie zaburzeń rytmu i innych patologii kardiologicznych.

3.2.1 Historia EKG

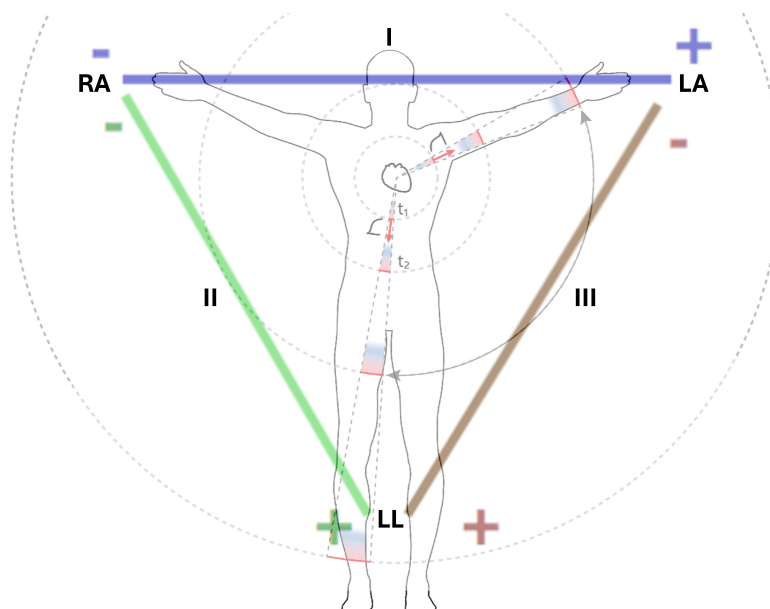
W ramach wprowadzenia, warto zapoznać się z krótką genezą powstania pojęcia elektrokardiografii oraz pierwszych prób pomiarów aktywności elektrycznej serca, które miały miejsce pod koniec XIX wieku [123]. Brytyjski fizjolog Augustus Desiré Waller w 1887 roku jako pierwszy w historii dokonał akwizycji potencjałów elektrycznych na ciele żywej istoty wykorzystując w tym celu elektrometr kapilarny [124, 125]. Narzędzie wynalezione przez Gabriela Lippmana za które w 1908 roku dostał nagrodę Nobla [126]. Bardzo ciekawym faktem jest to, że w eksperymentach badawczych Wellera uczestniczył jego pies Jimmy, można powiedzieć że był to pierwszy na świecie pacjent poddany tego typu procedurom [127]². Na kolejny przełom w rozwoju EKG nie trzeba było długo czekać, ponieważ już na początku XX wieku holenderski naukowiec Willem Einthoven stworzył galwanometr strunowy, urządzenie umożliwiające rejestrację aktywności elektrycznej serca [128]. Ze względu na to przełomowe odkrycie, ale i wiele innych zasług uważany jest obecnie za ojca elektrokardiografii, ponieważ jako pierwszy zrozumiał medyczne konsekwencje odkryć Wallera. To on wprowadził termin: „elektrokardiogram”, wyróżnił poszczególne segmenty sygnału EKG: P, Q, R, S, T. Załamki te do dzisiejszych czasów stanowią fundament interpretacji EKG i algorytmów oceny cech charakterystycznych zarejestrowanych potencjałów bipolarnych serca oraz ich następstw dla zdrowia. W ślad za swoimi poprzednikami wymienionymi w tym tekście, za swoje naukowe osiągnięcia w 1924 roku otrzymał nagrodę Nobla [129].

Głównym przełomem w badaniach EKG było opracowanie standardu odprowadzeń, czyli rozmieszczenia elektrod na powierzchni skóry tak aby uzyskać jak najlepszą jakość

²Należy tu wspomnieć, że Gabriel Lippman był przewodniczącym komisji przewodu doktorskiego Marii Skłodowskiej-Curie i aktywnie wspierał jej rozwój naukowy.

3.2. Elektrokardiografia

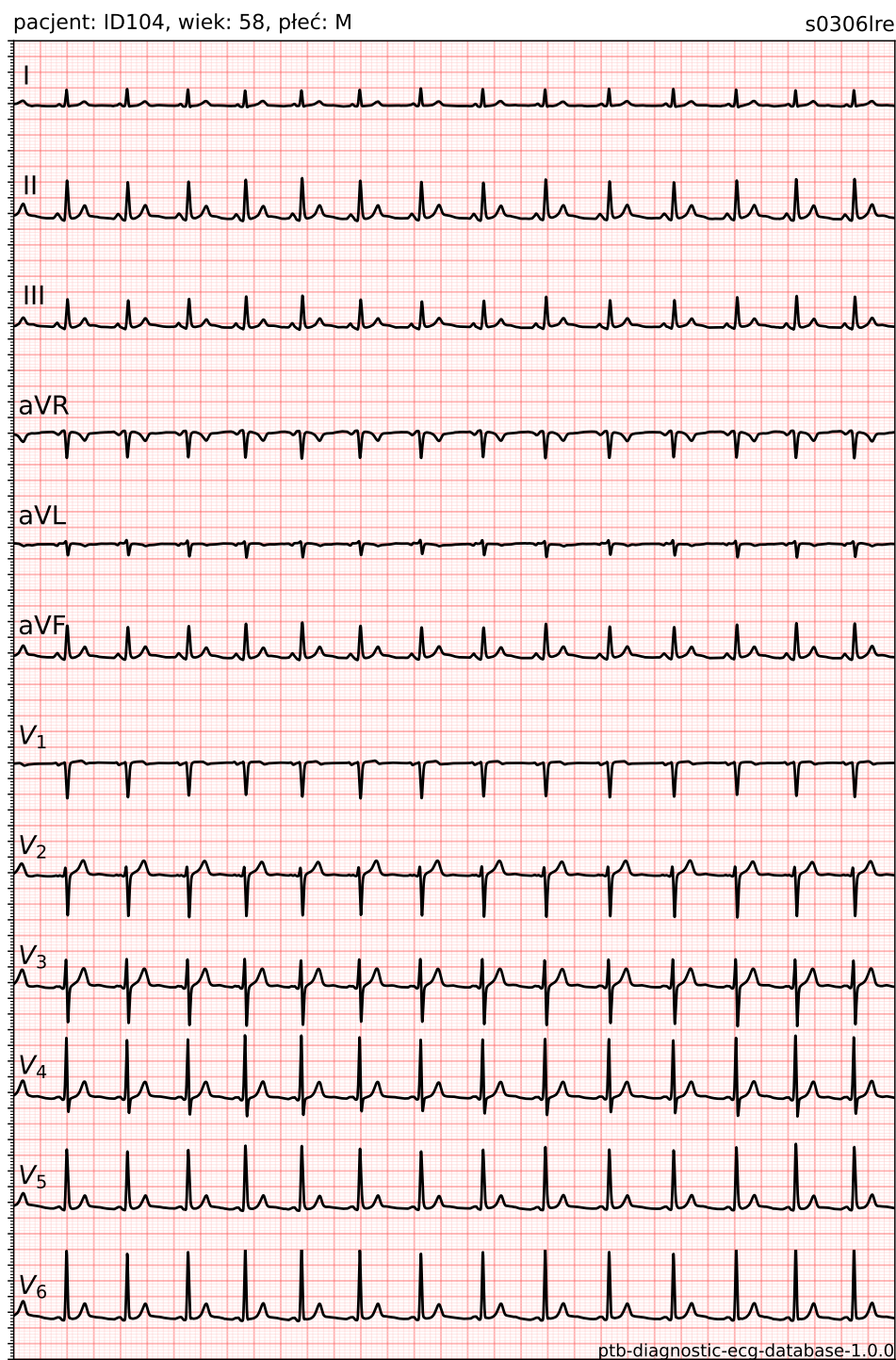
i powtarzalność sygnału, a co za tym idzie informacji o pracy krytycznie ważnego narządu naszego organizmu. Podstawowym wzorcem pomiaru EKG jest trójkąt Einthovena przedstawiony na Rys. 3.2.1. Oparty jest na trzech elektrodach kończynowych (*I*, *II*, *III*), nazwa pochodzi od miejsca gdzie są rozmieszczone. Według obowiązującej teorii geometrycznej uważa się, że rejestrują one różnicę potencjałów elektrycznych w płaszczyźnie czołowej [130]. W latach 30 XX wieku rozszerzono standard o odprowadzenia przedsercowe (*V1–V6*), tak zwane odprowadzenia Wilsona. Modyfikacja ta pozwoliła na monitorowanie lokalnych zaburzeń na płaszczyźnie poziomej, takich jak zawał serca lub przerost komór [131].



Rysunek 3.2.1: Trójkąt Einthovena, rysunek poglądowy. Schemat rozmieszczenia elektrod kończynowych wraz z podstawowymi odprowadzeniami EKG. Szkic wykonany na podstawie dostępnej literatury [128–130].

Obecnie wykorzystywany jest 12-odprowadzeniowy zapis EKG, którego przykład został zaprezentowany na Rys. 3.2.2. Składa się on z wspomnianych wcześniej trzech dwubiegunowych odprowadzeń kończynowych (*I*, *II*, *III*), sześciu jednobiegunowych, przedsercowych (*V1 – V6*) oraz dodatkowych trzech jednobiegunowych odprowadzeń Goldberga (*aVR*, *aVL*, *aVF*) tworzonych jako kombinacja liniowa odprowadzeń kończynowych. Taki standard daje optymalny dla lekarza sposób oceny aktywności elektrycznej serca i jest powszechnie praktykowany na całym świecie [132].

3.2. Elektrokardiografia



Rysunek 3.2.2: Zapis 12-odprowadzeniowego EKG zdrowego mężczyzny w wieku 58 lat o długości około 7 sekund. Spoczynkowy sygnał elektrycznej aktywności serca pochodzi z ogólnodostępnej bazy danych PTB (wersja: ptb-diagnostic-ecg-database-1.0.0) [133,134] zawierającej 549 różnych zapisów EKG. Dane zostały zwizualizowane (przesuw 25 mm/s) z wykorzystaniem skryptu w języku Python.

3.2. Elektrokardiografia

Przełomową zmianą, która całkowicie odmienia sposób interpretacji elektrokardiogramu jest stopniowe przechodzenie od użycia klasycznego papieru milimetrowego na jego cyfrową postać — Rys. 3.2.2, co otworzyło m.in. możliwość realizacji niniejszej pracy [135].

Rejestracja zapisu EKG odbywa się z ogólnie przyjętą, charakterystyczną prędkością przesuwu 25 mm/s (spotyka się także przesuw 50 mm/s oraz 12.5 mm/s), przy następujących założeniach:

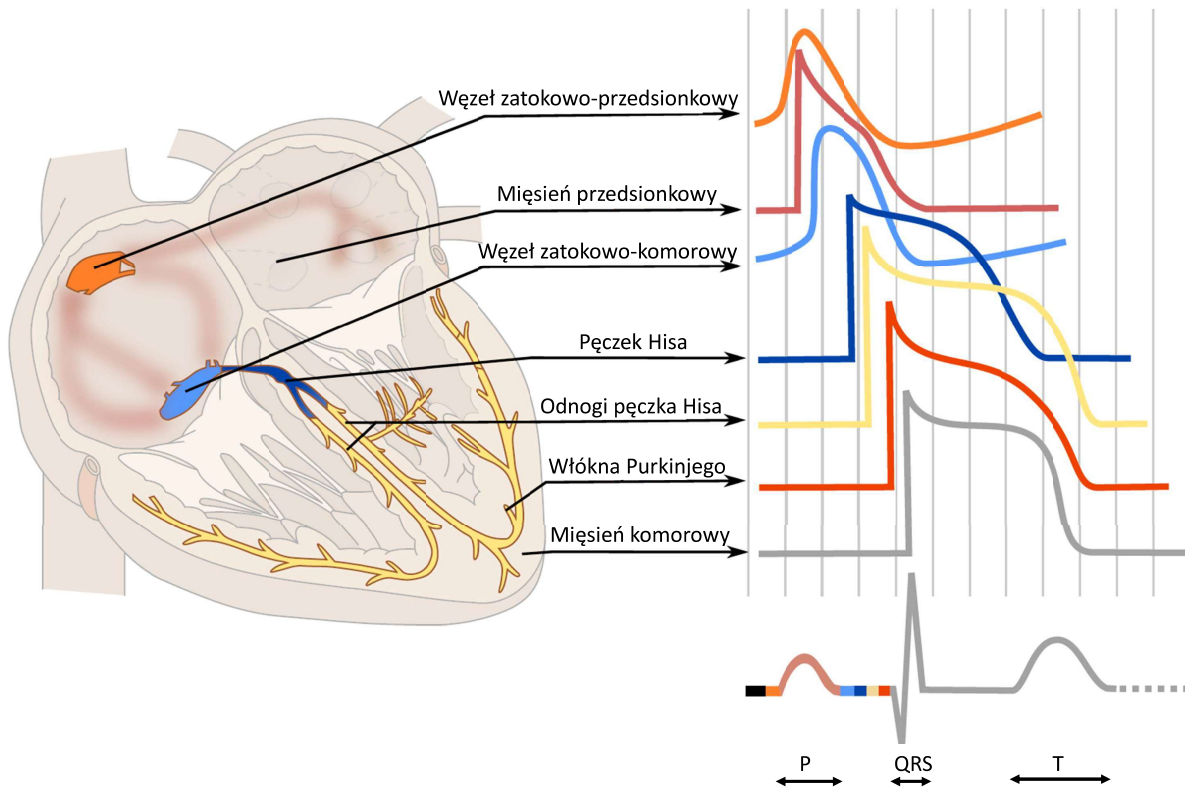
- X oś pozioma (czas): jedna mała kratka 1 mm odpowiada 40 ms, natomiast jedna duża kratka 5 mm odpowiada 200 ms [135],
- Y oś pionowa (amplituda): jedna mała kratka 1 mm odpowiada zazwyczaj 0.1 mV [135].

Rozwój technologii z biegiem lat pozwolił na miniaturyzację urządzeń EKG, które początkowo były naprawdę duże i mało poręczne. Zmiana ta, od urządzenia rozmiaru plecaka [136], jest naprawdę widoczna: współczesny rejestrator Holtera, potrafi mieć rozmiar ludzkiego kciuka [137]. Wykorzystanie zasobów najnowszej technologii umożliwia również automatyzację oraz zastosowanie urządzeń przenośnych do zapisu EKG pacjenta na przykład będącego w domu, zwiększając tym dostępność badań [131]. Umożliwia też wdrażanie złożonych algorytmów obliczeniowych wspomagających pracę lekarzy w diagnostyce, czego najlepszym przykładem jest opisany w niniejszej pracy model rekonstrukcji [65].

3.2.2 Podstawy powstawania sygnału EKG

Mechanizmy odpowiedzialne za generację i przewodzenie impulsów elektrycznych pochodzących z aktywności układu sercowego są podstawą elektrofizjologii. Jednym z głównych elementów składowych jest system bodźcotwórczo-przewodzący [110] opisany w rozdziale 3.1.3. Poszczególne jego części do których należą: węzeł zatokowo-przedsionkowy (SA), węzeł przedsionkowo-komorowy (AV), pęczek Hisa oraz włókna Purkiniego odpowiedzialne są za stymulację kardiomiocytów, a co za tym idzie są podstawą czynności elektrycznej serca [111]. Rysunek Rys. 3.2.3 przedstawia ich rozmieszczenie anatomiczne oraz obrazuje odniesienie lokalizacji do kształtu potencjału czynnościowego komórek mięśnia sercowego. Widoczne struktury zróżnicowano pod względem poszczególnych kształtów odpowiedzi elektrycznej z zaznaczeniem odpowiadających im segmentów EKG [138].

3.2. Elektrokardiografia

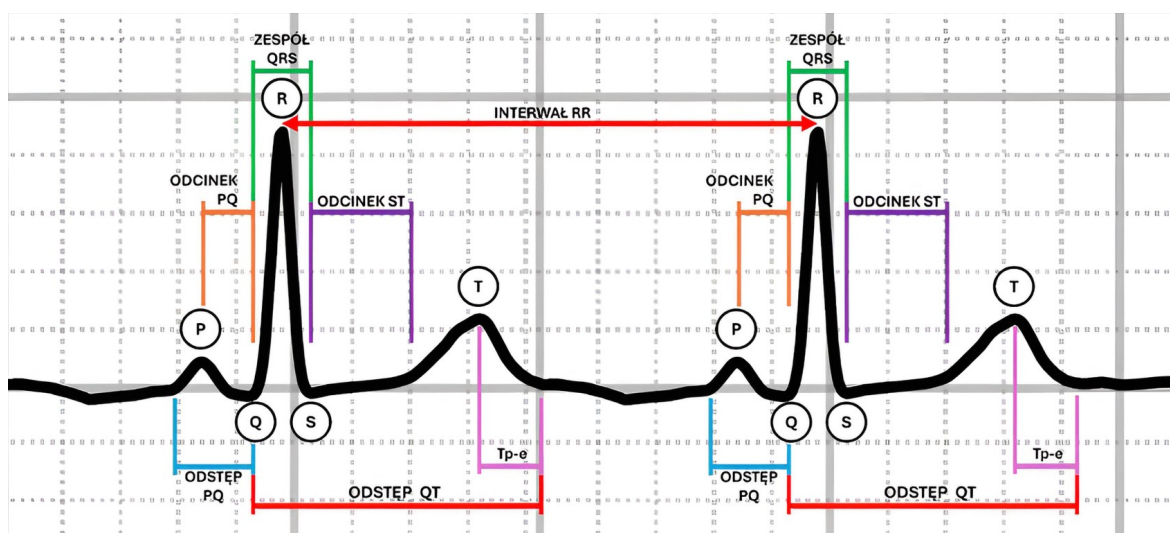


Rysunek 3.2.3: Układ bodźcotwórczo-przewodzący z odniesieniem do potencjału czynnościowego, zróżnicowanego pod względem kształtów odpowiedzi elektrycznej kardiomiocytów, z zaznaczeniem odpowiadających im segmentów EKG. Obraz dzięki uprzejmości ECGpedia.org (CC BY-NC-SA 4.0) [138].

Wiadomo, że czynność serca ma swoje bezpośrednie odzwierciedlenie w postaci potencjałów elektrycznych na powierzchni skóry. Tworzą one wzajemne zależności uwidocznione w zapisie EKG, który został podzielony przez Einthovena [129] na charakterystyczne składowe Rys. 3.2.4. Na morfologię krzywej EKG składają się morfologie (kształty) poszczególnych załamków: P, Q, R, S, T oraz odpowiadające im odcinki czy odstępy [139]. Wypadkowy kształt elektrokardiogramu odpowiada każdej fazie pobudzenia i relaksacji kardiomiocytów oraz konkretnemu procesowi zachodzącemu w ściśle określonych obszarach czy strukturach serca. Tak więc można stwierdzić, iż zapis elektrokardiograficzny jest graficznym odwzorowaniem sumy potencjałów elektrycznych generowanych przez serce podczas całego cyklu jego pracy [113], które rozchodzą się po całym organizmie człowieka pod postacią fali, co będzie jeszcze omówione.

3.2. Elektrokardiografia

Zrozumienie tych zależności jest niezwykle istotne pod względem właściwej interpretacji oraz identyfikacji patologii serca. Analiza elektrokardiograficzna segmentów i załamków umożliwia identyfikację zarówno globalnych jak i lokalnych zaburzeń przewodzenia oraz repolaryzacji w sercu [140]. Jak już wspomniano we wcześniejszych rozdziałach, nieinwazyjna ocena morfologii EKG umożliwia diagnostykę szerokiego spektrum chorób: od bloków przewodzenia po tak zwane kanałopatie (wrodzone lub nabyte zaburzenia czynności kanałów jonowych) i wynikające z wielu różnych przyczyn arytmie [141].



Rysunek 3.2.4: Zbliżenie na fragment morfologii sygnału EKG. Rysunek przedstawia najważniejsze załamki, odcinki oraz odstępy. Rysunek wykonany przy pomocy skryptu Python z użyciem zapisu z ogólnodostępnej bazy danych PTB (wersja: ptb-diagnostic-ecg-database-1.0.0) [133, 134].

Można wyróżnić kilka kluczowych etapów cyklu aktywności elektrycznej serca, należą do nich:

- Rozkurcz przedsionków i komór (diastola) — jest to moment między końcem załamka T, a początkiem P. W wyniku pełnego rozkurczu serca, dostarczana z żył głównych i płucnych krew wypełnia przedsionki, a otwarte zastawki przedsionkowo-komorowe umożliwiają na dalszy przepływ krwi do komór. W zapisie elektrokardiograficznym nie rozróżnia się wyraźnych segmentów, widoczna jest jedynie linia izoelektryczna będąca poziomem odniesienia do dalszej interpretacji rejestrowanego sygnału EKG [142]. Taki zapis EKG jest

3.2. Elektrokardiografia

„podręcznikowy” — przy częstotliwości rytmu powyżej 120 pobudzeń na minutę (BPM) linia izoelektryczna jest niewidoczna.

- Skurcz przedsionków (depolaryzacja) — widoczny jest w załamku P. Spowodowany jest bezpośrednio impulsem elektrycznym wygenerowanym przez węzeł SA, który rozprzestrzenia się przez mięsień tworzący przedsionki komorowe z prędkością około 0.5–1 [m/s] [140]. Ze względu na anatomiczne położenie węzła, w ścianie prawego przedsionka, prawy przedsionek aktywuje się wcześniej niż lewy, natomiast wytworzony impuls rozprzestrzenia się przez układ przewodzący międzyprzedsionkowy (pęczek Bachmanna) [140]. Zarówno czas trwania jak i morfologia załamka P zależą przede wszystkim od prędkości przewodzenia i masy przedsionków. W większości odprowadzeń kończynowych, prawidłowy segment P jest dodatni i występuje przed zespołem QRS [139]. Wskaźnikiem patologii przedsionkowej są wszelkie występujące zaburzenia spowodowane zmianami struktur przewodzących lub mięśnia przedsionkowego, uwidocznione w morfologii załamka P (dwudzielny, odwrócony, bipolarny, powiększony, opóźniony, rozlany, niewidoczny) [139].
- Skurcz komór (systola, depolaryzacja) — ma odzwierciedlenie w zespole QRS. Napływ Ca^{2+} ma bezpośredni wpływ na szybkie rozprzestrzenianie się depolaryzacji przez kardiomiocyty. Powstały impuls uwolniony z węzła AV, następnie przez pęczek Hisa i włókna Purkiniego, powodując skurcz komorowy. Jego skutkiem jest wyrzut krwi do aorty i tętnicy płucnej przez otwarte zastawki półksiężycowate [33]. Ten specyficzny wzorzec aktywacji jest wynikiem anatomicznej budowy układu przewodzenia i wpływa na charakterystyczny kształt zespołu QRS w różnych odprowadzeniach EKG [139]. Czas trwania zespołu QRS zależy przede wszystkim od szybkości przewodzenia w układzie Purkiniego i mięśniu komorowym. Poszerzenie tego zespołu uwidacznia zaburzenia przewodzenia komorowego, takie jak blok odnogi pęczka Hisa lub obecność dodatkowych dróg przewodzenia [139, 140].
- Rozkurcz komór (repolaryzacja) — etap przygotowania do następnej sekwencji pobudzenia. Kardiomiocyty w tej fazie wracają do stanu spoczynkowego, następuje usuwanie Ca^{2+} z cytoplazmy z powrotem do retikulum endoplazmatycznego i relaksacja mięśnia sercowego [113, 119]. Po zakończonym wyrzucie krwi we wcześniejszym kroku, komory

3.2. Elektrokardiografia

rozkurczają się, co umożliwi im ponowne napełnienie krwią w kolejnym cyklu pracy [33]. Repolaryzacja (faza 3 potencjału czynnościowego — rozdział 3.1.2.1) widoczna jest w załamku T, a jego czas trwania i morfologia zależą (według obowiązującej teorii) od właściwości kanałów potasowych i wapniowych w błonie kardiomiocytów oraz od gradientów repolaryzacji między wsierdziem a nasierdziem. Heterogenność (różnorodność) repolaryzacji między różnymi warstwami mięśnia komorowego jest kluczowa dla prawidłowej morfologii załamka T [141]. Charakterystyczne zmiany w załamku T (np. naprzemiennność) mogą być spowodowane przez zaburzenia niedokrwienie, elektrolitowe czy choroby kanałów jonowych — wspomniane już kanałopatie [139, 141].

Oprócz wyszczególnionych załamków w morfologii EKG istnieją także charakterystyczne odcinki oraz odstępy, znajdujące tak samo swoją wartość kliniczną oraz dają obraz pracy serca. Pierwszym w kolejności występowania jest odstęp PQ, zaczyna się na początku załamka P i kończy na Q chociaż lekarze czasami stosują nazwę PR ze względu na brak widocznego załamka Q [143–145]. Odcinek PQ związany jest z brakiem aktywności dużych mas serca: sygnał elektryczny dochodzi do węzła przedsionkowo-komorowego AV i tam zostaje w sposób naturalny opóźniony przez mechanizmy spowolnionego przewodzenia w złożonej strukturze węzła. Segment ten służy ocenie czasu opóźnienia między przedsionkami, a komorami, a dokładniej ujmując przedstawia czas impulsu elektrycznego jaki musi upłynąć od początku depolaryzacji przedsionków do początku depolaryzacji komór [139]. Anomalie w obrębie tego odcinka mogą wskazywać na dysfunkcję pracy serca. Wydłużenie daje klinicyście informacje o możliwym bloku przedsionkowo-komorowym, natomiast jego skrócenie wskazuje na obecność dodatkowych dróg przewodzenia [140]. Aby być precyzyjnym, należy wspomnieć, że rozróżnić można również odcinek PQ (PR), z tą różnicą w stosunku do opisanego powyżej odstępu PQ, że jego początek znajduje się na końcu załamka P zaś PQ obejmuje formalnie cały ten załamek. Odzwierciedla on czas przewodzenia przez węzeł AV i przebiega przeważnie w linii izoelektrycznej [146]. Następnym istotnym fragmentem morfologii EKG jest odcinek ST. Przedstawia on fazę 2 — plateau (rozdział 3.1.2.1) potencjału czynnościowego kardiomiocytów komorowych. Obserwowane zmiany w odcinku ST są szczególnie wrażliwe na zaburzenia metaboliczne i niedokrwienne [139]. Zgodnie z obowiązującą teorią, w normalnych warunkach

3.2. Elektrokardiografia

pracy serca jest on izoelektryczny, natomiast uniesienie lub obniżenie świadczyć może o ostrych zespołach wieńcowych, niedokrwieniu (obniżenie odcinka ST) i innych patologiach, takich jak zapalenie osierdzia czy zaburzenia elektrolitowe, a nawet o martwicy mięśnia sercowego (uniesienie odcinka ST, co wynika z różnicy potencjałów między obszarem martwicy a zdrową tkanką) [146]. Z kolei odstęp QT przedstawia całkowitą aktywność elektryczną komórek, obejmując czas trwania ich depolaryzacji i repolaryzacji [146]. Jego długość jest zależna od częstości rytmu serca i równowagi między prądami depolaryzującymi i repolaryzującymi [140]. Warto podkreślić, że patologie w postaci wydłużenia segmentu QT są czynnikiem ryzyka groźnych arytmii. Głównym czynnikiem powodującym zespoły długiego i krótkiego QT, są zmiany w genach kodujących kanały jonowe. Należą do nich między innymi mutacje: KCNQ1, KCNH2, SCN5A [141, 147].

Ostatnim zakresem wyróżnionym w sygnale EKG jest odstęp Tpeak-Tend (Tp-e), mierzony od najwyższego punktu (szczytu, T-peak) załamka T do jego końca (T-end) w zarejestrowanym sygnale EKG [148]. Parametr ten wyznacza czas repolaryzacji komórek (fizjologicznie odzwierciedla tzw. transmuralną dyspersję repolaryzacji — TDR), czyli różnicę w czasie zakończenia repolaryzacji pomiędzy warstwami mięśnia sercowego (wsierdziem, śródserdziem i nasierdziem) [149], przez co uważany jest za ważny marker ryzyka zaburzeń rytmu serca. Zwiększona dyspersja repolaryzacji (wydłużony Tp-e) sprzyja powstawaniu mechanizmu fali nawrotnej, co znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia groźnych arytmii komorowych, takich jak częstoskurcz komorowy (CK) czy migotanie komórek (MK), a także nagłego zgonu sercowego [150].

Kończąc opis elektrokardiogramu należy wspomnieć również o interwale RR czyli odstępie czasowym pomiędzy dwoma kolejnymi załamkami R w sygnale EKG [151]. Jest on istotny pod względem diagnostycznym do oceny rytmu i obliczenia częstości akcji serca [152]. Dłuższy RR oznacza wolniejsze bicie serca, a krótszy szybsze, a jego miarowość świadczy o prawidłowym rytmie zatokowym. Natomiast zaburzenia związane z zbyt krótkim, długim lub nieregularnym odcinkiem RR mogą wskazywać na różne arytmie, do których należą: migotanie przedsionków, bloki serca czy inne zaburzenia przewodzenia [153].

3.2.3 Odprowadzenia EKG

Fundamentalnym elementem prawidłowej rejestracji EKG oraz jego interpretacji jest zrozumienie właściwego rozmieszczenia elektrod. Kluczowe jest również uświadomienie sobie zasad tworzenia odprowadzeń. Odprowadzenia EKG z obowiązującej aktualnie definicji pozwalają na rejestrację różnic potencjałów elektrycznych generowanych przez serce w różnych płaszczyznach ciała.

Podstawą każdego zapisu EKG są standardowe odprowadzenia kończynowe Einthovena wynikające bezpośrednio z wspomnianego we wcześniejszym rozdziale 3.2.1, trójkąta Einthovena (Rys. 3.2.1) [154]. Definiowane są jako różnice potencjałów między konkretnymi elektrodami umieszczonymi na kończynach badanego pacjenta:

$$I = \Phi_{LA} - \Phi_{RA} \quad (3.2.1)$$

$$II = \Phi_{LL} - \Phi_{RA} \quad (3.2.2)$$

$$III = \Phi_{LL} - \Phi_{LA} \quad (3.2.3)$$

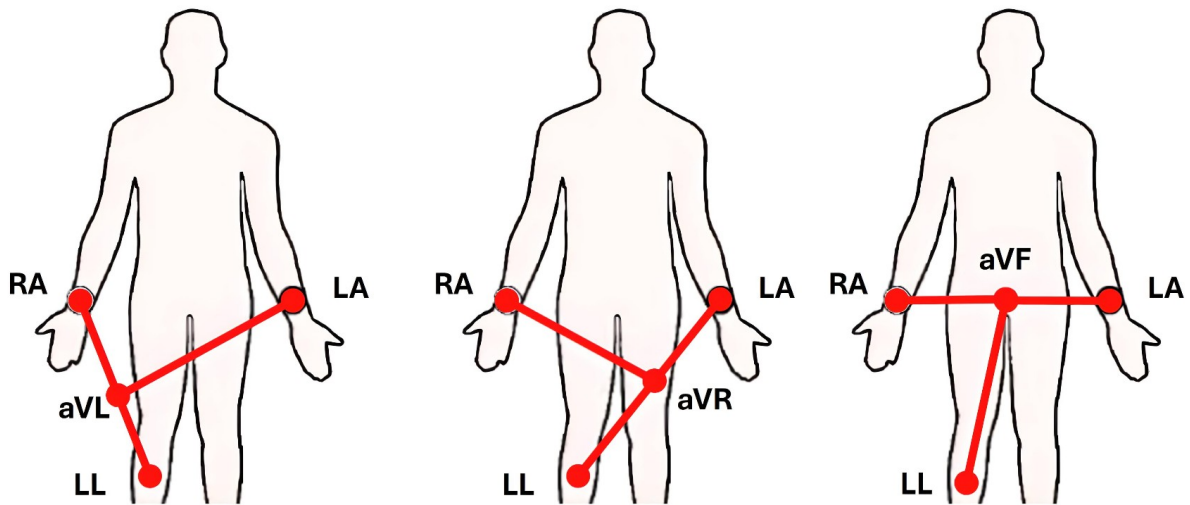
gdzie każda z elektrod reprezentuje kończynowy potencjał unipolarny:

- Φ_{LA} na lewym ramieniu,
- Φ_{RA} na prawym ramieniu,
- Φ_{LL} na lewej nodze.

Model Einthovena umożliwia ocenę osi elektrycznej serca oraz wykrywanie zaburzeń przewodnictwa czy przerostów jam serca [130].

Dodatkowo, do odprowadzeń kończynowych zalicza się również trzy, tak zwane rozszerzone odprowadzenia Goldbergera, przedstawione na Rys. 3.2.5. Służą one do uzyskania bardziej szczegółowego obrazu aktywności serca w płaszczyźnie czołowej.

3.2. Elektrokardiografia



Rysunek 3.2.5: Schemat przedstawia rozmieszczenie odprowadzeń Goldbergera oraz podstawowych elektrod kończynowych. Licencja CC BY, rysunek wykonany na podstawie [155, 156].

Obliczane są jako różnice między jedną elektrodą, a średnią dwóch pozostałych elektrod kończynowych [156]:

$$aVR = \Phi_{RA} - \frac{\Phi_{LL} + \Phi_{LA}}{2} \quad (3.2.4)$$

$$aVL = \Phi_{LA} - \frac{\Phi_{RA} + \Phi_{LL}}{2} \quad (3.2.5)$$

$$aVF = \Phi_{LL} - \frac{\Phi_{RA} + \Phi_{LA}}{2} \quad (3.2.6)$$

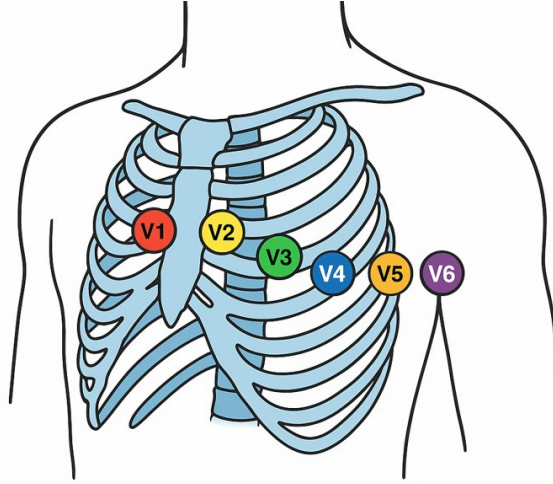
gdzie nazwy odprowadzeń rozszerzonych (w oryginale wzmocnionych - j. ang. augmented) przypisane są odpowiednio:

- aVR — wzmocniony potencjał na prawym ramieniu,
- aVL — wzmocniony potencjał na lewym ramieniu,
- aVF — wzmocniony potencjał na lewej nodze.

Stosowana w aparatach EKG elektroda RL (prawa noga) służy jako odprowadzenie referencyjne z tzw. pływającą masą: jej potencjał jest widoczny tylko pośrednio, ponieważ wszystkie inne potencjały (LA, RA, LL) są mierzone względem RL, a dopiero potem odejmowane od siebie, żeby skonstruować odprowadzenie bipolarne [1].

3.2. Elektrokardiografia

Kolejnym istotnym elementem są odprowadzenia klatkowe V_1 do V_6 , zwane również jako przedsercowe, które definiowane są zgodnie z systemem Wilsona przedstawionym na Rys. 3.2.6.



Rysunek 3.2.6: Schemat przedstawia rozmieszczenie odprowadzeń przedsercowych V_i Wilsona. Licencja CC BY, rysunek wykonany na podstawie [155].

Zgodnie z obowiązującą teorią geometryczną, zastosowanie tej metody pozwala na rejestrację potencjałów czynnościowych serca w płaszczyźnie poziomej [87]. Aby je wyznaczyć, konieczne jest zsumowanie potencjałów kończynowych w jeden wirtualny potencjał odniesienia — tak zwany Centralny Punkt Wilsona (WCT) [157]. Kiedy tworzone były odprowadzenia przedsercowe, o potencjale tym sądzono wówczas, że jest równy zero (tak zakłada teoria geometryczna) oraz że w związku z tym umożliwia obserwację odprowadzeń unipolarnych. Obecnie wiadomo, że ówczesna definicja nie jest już prawdą [158, 159], ponieważ jest na nim niezerowy potencjał, co potwierdzają również moje badania [65]. Natomiast WCT jest średnią potencjałów z trzech elektrod kończynowych:

$$\Phi_{WCT} = \frac{\Phi_{LA} + \Phi_{RA} + \Phi_{LL}}{3} \quad (3.2.7)$$

Każde odprowadzenie przedsercowe V_i jest następnie określane jako różnica potencjałów między elektrodą przedsercową, a WCT:

$$V_i = \Phi_{V_i} - \Phi_{WCT}, \quad i = 1, \dots, 6 \quad (3.2.8)$$

gdzie Φ_{V_i} jest potencjałem unipolarnym na elektrodzie przedsercowej V_i .

3.2. Elektrokardiografia

Zastosowanie ich umożliwia dokładną ocenę lokalnych zmian w mięśniu sercowym, takich jak zawał, przerosty czy zaburzenia przewodnictwa [131].

Podsumowując, współczesny 12-odprowadzeniowy zapis EKG obejmuje więc sześć odprowadzeń kończynowych (trzy bipolarne Einthovena: 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3 i trzy rozszerzone Goldbergera: 3.2.4, 3.2.5, 3.2.6) oraz sześć odprowadzeń przedsercowych Wilsona 3.2.8. Układ ten umożliwia diagnostom ocenę zarówno globalnej jak i lokalnej aktywności elektrycznej mięśnia sercowego, co ma istotne znaczenie dla rozpoznawania chorób serca [87].

3.2.3.1 Wpływ rozmieszczenia elektrod na EKG

Liczba i umiejscowienie elektrod na ciele badanego pacjenta przekłada się bezpośrednio na jakość oraz wiarygodność uzyskanych danych, co potwierdza szereg przeprowadzonych współcześnie badań. Wspomniane prace naukowe poruszają zagadnienia optymalizacji konfiguracji odprowadzeń [83], redukcji ich ilości [84], korelacji pomiędzy nimi [85, 86], a nawet w skrajnych przypadkach możliwości odtworzenia danego odprowadzenia [87–90]. Jak się okazuje nawet niewielkie błędy w ich położeniu czy przyklejeniu mogą prowadzić do zniekształcenia lub nawet nieciągłości przebiegów. Temat ten jest niezwykle ważny, nie tylko ze względu na aspekt medyczny, ale też technologiczny.

Przyjrzyjmy się bliżej badaniom autorstwa Butchy, Jain i zespołu, w którym przeanalizowany został wpływ liczby i rozmieszczenia elektrod na jakość rekonstrukcji standardowego 12-odprowadzeniowego EKG [87]. Głównym kierunkiem rozważań było odpowiedzenie na pytanie czy możliwe jest osiągnięcie pełnej informacji sygnałowej przy użyciu ograniczonej liczbie elektrod. Do odtworzenia poszczególnych odprowadzeń wykorzystano model głębokiego uczenia z użyciem danych 250 pacjentów z bazy PTB. Naukowcy w celu oceny wpływu poszczególnych elektrod na dokładność rekonstrukcji EKG, systematycznie usuwali ich różne kombinacje. W wyniku eksperymentu wykazano, iż kluczowe znaczenie ma pominięcie elektrody na lewej nodze (LL). Brak jej spowodował największy spadek dokładności rekonstrukcji. Świadczy o tym współczynnik determinacji R^2 , którego wartość zmieniła się z 0,836 do 0,737 [87]. Artykuł zwraca również uwagę na optymalny wybór elektrod do uproszczonych systemów akwizycji elektrokardiogramu.

3.2. Elektrokardiografia

Autorzy rekomendują, że powinien obejmować: RA (prawe ramię), LA (lewe ramię), LL (lewa noga) oraz V3 [87]. Natomiast analizując korelację wzajemną, pokazali silne powiązania między odprowadzeniami I, II, aVL, aVF, V4, V5 i V6, co wskazuje na ich powtarzalną informację [87]. Do podobnych wniosków doszli też Gradowski i Buchner w swojej pracy [90] z tą różnicą, że oni skupili się na ilościowej ocenie zawartości informacyjnej i wzajemnych korelacji między odprowadzeniami, bez jednoznacznego wskazania rekomendowanego zestawu kluczowych elektrod. Jednakże oba zespoły doszły do zbieżnej konkluzji, a mianowicie potwierdzają, że nie wszystkie elektrody są równie ważne i że możliwa jest skuteczna rekonstrukcja EKG z ograniczonej liczby odprowadzeń. Oba zespoły zgodne są również co do istnienia redundancji informacji i możliwości ograniczenia liczby elektrod bez istotnej utraty jakości rekonstrukcji EKG [87, 90].

Reasumując optymalizacja parametrów składowych rozmieszczenia elektrod jest niezbędna do rozwoju nowoczesnych, przenośnych systemów monitorowania pracy serca i jest możliwa i pożądana przez pacjentów, gdyż każda dodatkowa elektroda zwiększa możliwość popełnienia błędu technicznego — nawet zawodowym diagnostom zdarza się zamienić elektrody miejscami co prowadzi do zmian EKG, które czasem trudno jednoznacznie zinterpretować.

3.2.4 Rejestracja sygnału EKG

W dzisiejszych czasach, przy tak dynamicznym rozwoju technologii dostępny jest szeroki wachlarz metod i urządzeń służących do akwizycji, przesyłu i analizy sygnałów elektrokardiograficznych. Można do nich zaliczyć klasyczne systemy stacjonarne, mobilne i niskokosztowe rozwiązania jak inteligentne zegarki/bransoletki czy nawet pierścionki (tak zwane smartwatche, smartbandy czy smartringi) [160, 161], po zaawansowane platformy wielokanałowe. Jak to było już wspomniane we wcześniejszych rozdziałach tej pracy, ma to widoczny wpływ na dostępność i jakość monitorowania pacjentów. Dodatkowo integrując te rozwiązania sprzętowe w połączeniu z technikami sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego otwierają się nowe możliwości w zakresie wczesnej diagnostyki (tu ponownie warto przytoczyć pracę zespołu Kolk i wsp. [15]), monitorowania oraz personalizacji badań EKG [162].

Przedstawione już tradycyjne metody rejestracji sygnału EKG opierają się na zastosowaniu

3.2. Elektrokardiografia

elektrod powierzchniowych, rozmieszczonych na powierzchni ciała zgodnie z ustalonymi protokołami (rozdział 3.2.3). Zebrany sygnał elektryczny jest następnie wzmacniany, filtrowany i przetwarzany w celu eliminacji zakłóceń i szumów, w celu uzyskania wysokiej jakości sygnału cyfrowego. Istotne w tym aspekcie są zaawansowane układy elektroniczne, do których należą: wzmacniacze o wysokiej impedancji wejściowej oraz filtry pasmowo-przepustowe. Komponenty te pozwalają na redukcję artefaktów, takich jak zakłócenia ruchowe czy szumy elektromagnetyczne [163].

Nowoczesne systemy akwizycji danych telemetrycznych pozwalają na zdalne, ciągłe monitorowanie EKG w czasie rzeczywistym. Obecnie najczęściej wykorzystują one rozwiązania z zakresu SI, których celem jest automatyczna klasyfikacja i detekcja nieprawidłowości rytmu serca [164], detekcja i korekcja niepożądanych defektów zewnętrznych. Doskonałym przykładem ich użycia jest możliwość usuwania zakłóceń wywołanych ruchem elektrod. Użycie autoenkoderów odszumiających [165] skutkuje znaczącą poprawą stosunku sygnału do szumu (SNR), ze znacznie lepszym efektem działania niż dotychczasowe metody filtracji adaptacyjnej [163]. Systemy te umożliwiają również jednoczesną rejestrację wielu sygnałów fizjologicznych człowieka. Daje to sposobność na uzyskanie pełniejszego obrazu stanu układu sercowo-naczyniowego.

Bardzo dobrym przykładem ilustrującym tę kwestię, jest innowacyjny układ umożliwiający jednoczesną nieinwazyjną rejestrację sygnałów z dwudziestu siedmiu nieinwazyjnych kanałów. Urządzenie umożliwia zapis szereg różnych danych: EKG, tonów serca, dźwięków płuc, fotopletyzmoграфии, ciśnienia krwi oraz innych ważnych danych z różnych lokalizacji na ciele pacjenta [162]. Takie rozwiązanie umożliwia uzyskanie nowych parametrów diagnostycznych i wspiera rozwój algorytmów predykcyjnych opartych na UM [162]. Warto również zwrócić uwagę na niskokosztowe systemy akwizycji EKG, oparte na popularnych platformach mikrokontrolerowych (np. Arduino), które umożliwiają nie tylko rejestrację, ale także analizę i klasyfikację sygnału pod kątem oceny diagnostycznej czy innych parametrów fizjologicznych. Walidacja tych rozwiązań względem referencyjnych urządzeń medycznych potwierdza ich przydatność zarówno w badaniach naukowych jak i w zastosowaniach edukacyjnych czy telemedycznych [166].

3.2. Elektrokardiografia

Znaczne zmniejszenie rozmiarów urządzeń do rejestracji EKG, poprzez użycie układów mikroelektronicznych oraz ich integrację z systemami mobilnymi, przyczyniło się do popularyzacji tak zwanych inteligentnych gadżetów do których należą przede wszystkim małe akcesoria jak wspomniane już zegarki, bransoletki czy nawet pierścionki [160, 161]. Wyposażone są one przeważnie w funkcję jedнопrzewodowego EKG, a zdarza się że też w ciśnieniomierz.

Ciekawym artykułem naukowym w którym przedstawione jest badanie porównawcze czterech popularnych modeli zegarków Apple Watch Series 6, Withings ScanWatch, Samsung Galaxy Watch 4, Fitbit Charge 5 jest praca Knecht, Waldmanna, Kuhna i zespołu [160]. Celem przeprowadzonych testów było wyznaczenie charakterystyki surowego sygnału jednokanałowego EKG oraz ocenienie przydatności klinicznej inteligentnych zegarków na podstawie ich cech technicznych. Wyniki wykazały iż, wszystkie sprawdzone urządzenia spełniają podstawowe wymagania dotyczące filtracji sygnału. Ich charakterystyki filtracji różnią się szczegółowymi parametrami technicznymi, co ma istotne znaczenie przy interpretacji wyników klinicznych z wyłączeniem wykrywania migotania przedsionków (AF) [160]. Dodatkowo autorzy zauważyli redukcje amplitudy zespołu QRS w trzech z czterech zegarków: Apple, Withings i Samsung oraz znacząco widoczne filtrowanie szumów w smartwatchach Samsung i Fitbit [160]. Natomiast, co ważne podczas badań nie zaobserwowano różnic w zakresie punktów klinicznie istotnych, takich jak początek załamka P czy zespół QRS. Jedynie w przypadku zegarka Withings zanotowano różnice pomiarowe stosując metodę stycznej do wykrywania końca załamka T w celu obliczenia wartości skorygowanego odstępu QT (QTc) [160].

Istotnymi wnioskami odnośnie przyszłych kierunków rozwoju technologii, nasuwającymi się w tym miejscu są: walidacja nowych rozwiązań względem systemów referencyjnych, zapewnienie bezpieczeństwa i prywatności danych pacjentów co jest niezwykle ważne w dobie powszechnej cyfryzacji oraz ustandaryzowanie kluczowych parametrów medyczno/technicznych urządzeń mobilnych dostępnych na rynku.

Rozdział 4

Materiały i metody

Głównym problemem badawczym poruszonym w doktoracie jest wypracowanie nowej metody rekonstrukcji sygnałów elektrokardiograficznych (EKG) oraz modelowania czynności elektrycznej epikardium, służących do analizy jego pracy i potencjalnych zaburzeń. Zaproponowanie innowacyjnego rozwiązania ma celu rozwój technik diagnostyki medycznej w obszarze kardiologii i kardioinformatyki. Jest ono alternatywą dla obecnie rozwijanych metod rekonstrukcji sygnału (rozdział 1.3), które koncentrują się na odtwarzaniu potencjałów epikardialnych na podstawie znanych potencjałów z powierzchni klatki piersiowej, czy też metod inwazyjnych. W tym miejscu warto zaznaczyć, iż poruszone w niniejszej pracy zagadnienie jest współcześnie przedmiotem wielu badań naukowych (rozdział 1.1) oraz jest kluczowe w nowoczesnej diagnostyce chorób krążenia.

Przedstawiony rozdział zawiera opis zagadnień oraz metodologii zastosowanych do realizacji założeń badawczych.

Zaproponowane podejście koncentruje się na parametrach opisujących funkcję aktywacji mięśnia sercowego, a w szczególności na sposobie ich dopasowania szybkozbieżnymi metodami wyszukiwania rozwiązania przy jednoczesnym minimalizowaniu błędu. Rekonstrukcja sygnałowa została sprowadzona do zagadnienia j. ang. „Big Data” poprzez zastosowanie nowoczesnych narzędzi takich jak: sztuczna inteligencja z użyciem uczenia maszynowego czy optymalizacja numeryczna (będąca przedmiotem rozważania na wczesnym etapie moich badań).

4.1 Metodologia badań

Głównym założeniem rekonstrukcji kolejnych pobudzeń serca jest wykorzystanie zagadnień dotyczących fizyki i fizjologii procesu. Przyjęta metodyka prowadzonych badań zakłada podział na dwa kluczowe etapy: teoretyczny, dotyczący przeglądu literatury oraz praktyczny (techniczny), obejmujący eksperymenty komputerowe z wykorzystaniem języka programowania Python.

Pierwsza część opisywanych poniżej prac obejmuje tematykę analizę badanego zjawiska w obszarze rekonstrukcji sygnału, dostępnych i stosowanych obecnie rozwiązań. Zaznajamia z podstawami anatomii serca (rozdział 3.1.1), cech oraz zależności fizjologicznych przekładających się bezpośrednio na jego pracę (rozdział 3.1.4). W ramach badania literaturowego, autor zapoznał się również z zagadnieniami elektrokardiografii (rozdział 3.2): historią, podstawami powstawania EKG, odprowadzeniami oraz wpływem rozmieszczenia elektrod na sygnał, przedstawionymi w rozdziale poprzednim. Bardzo ważnym aspektem jest zapoznanie się z modelowaniem potencjału czynnościowego (rozdział 4.2.3) i sposobem generowania „syntetycznego EKG” (rozdział 4.2.4).

Natomiast w drugiej części referowanych tu badań przeprowadzone zostały eksperymenty komputerowe z wykorzystaniem języka programowania Python. Język ten, umożliwia szybkie prototypowanie tworzonych algorytmów co ma korzystny wpływ na implementację oraz rozwój powstających rozwiązań. Udostępnia on szereg wbudowanych dostępnych bibliotek — modułów, które wspierają szybkozbieżne metody obliczeniowe, wyszukujące optymalne rozwiązanie. Zostaną one zaimplementowane na podstawie wybranych technik, będących efektem badań literaturowych.

Implementacja technik analizy sygnałowej wspierana jest ogólnie dostępną literaturą techniczną i naukową. W szczególności dokumentacja techniczna wykorzystanych narzędzi programistycznych, do których między innymi należą: Myokit [107], NeuroKit2 [167]. Realizowane prace skupiają się na innowacyjnym podejściu do predykcji parametrów opisujących przedstawiony problem rekonstrukcji sygnału EKG. Metody te opierają się na wykorzystaniu sztucznej inteligencji (Python — Tensorflow, PyTorch) czy optymalizacji numerycznej (Python - Scipy Optimize).

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

W części eksperymentalnej pracy zaproponowana zostanie metoda rekonstrukcji zespołu QRS a następnie czasu repolaryzacji załamka T. Nadzieja związana z rozwojem tej metody jest taka, że pozwoli ona na opracowanie, z perspektywy nauk podstawowych, nowych wskazań dotyczących wartości diagnostycznej i ich wstępną walidację. Wskazania takie są ważne dla diagnostyki i terapii pacjentów kardiologicznych, a także dla rozwoju technik biomedycznych mających na celu analizę sygnału elektrokardiograficznego.

Rekonstrukcja sygnału EKG bazuje na zastosowaniu dwóch rodzajów danych doświadczalnych jako zapisy elektrokardiograficzne przy użyciu różnych algorytmów rekonstrukcji, w celu uzyskania najkrótszego czasu zbieżności oraz minimalizacji błędu. Zakładają one wykorzystanie sygnałów symulowanych — „syntetyczne EKG” (synteza sygnału EKG jest dokładnie opisana w rozdziale 4.2.4), jak i rzeczywistych zarejestrowanych rekordów klinicznych (rozdział 5.1.1) użytych w fazie walidacji zaproponowanego rozwiązania.

Podsumowanie rozważań obejmuje: dyskusję otrzymanych wyników, wnioski końcowe oraz przedstawienie dalszych kierunków rozwoju przedstawionych algorytmów rekonstrukcji.

4.2 Rekonstrukcja sygnału EKG

Modelowanie aktywności serca jest przedmiotem wielu licznych prób, z wieloma interesującymi pomysłami i interpretacjami klinicznymi uzyskanych wyników [11, 50, 168–180]. Ta linia badań jest szczegółowo opisana w wielu dostępnych podręcznikach (w tym w otwartym dostępie przez Internet, np. www.bem.fi/book) o dużej wartości dydaktycznej, a także w źródłach polskojęzycznych [1], tłumaczących również genezę różnych sposobów opisu, na przykład opisu dipolowego. W toku tych badań powstała geometryczna teoria EKG, która interpretuje potencjały elektryczne widoczne w odprowadzeniach jako projekcje wektora elektrycznego serca [181] i odpowiadającego mu dipola sercowego na trójkąt Einthovena w płaszczyźnie czołowej lub na kierunki przestrzenne elektrod przedsercowych w płaszczyźnie poprzecznej [178, 182]. Punktem wyjścia dla teorii geometrycznej jest położenie i orientacja frontu fali pobudzenia w źródle, która to fala traktowana jest jak warstwa dipoli elektrycznych czasem reprezentowanych jako jeden nieruchomy dipol, czasem jako jeden ruchomy dipol,

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

a czasem jako hiperpowierzchnia, której dynamika sprowadza się tak czy inaczej do dynamiki wektora. Bodaj najnowszą wersją rozwojową jest technika CineECG stworzona przez sympatyka naszej grupy badawczej, profesora Petera van Dama, pracującego obecnie na Uniwersytecie Jagiellońskim [183, 184].

Założeniem rekonstrukcji, w ujęciu molekularnej teorii biopotencjału jest możliwość bezpośredniego powiązania aktywacji masy mięśnia sercowego z wytworzonym przezeń ładunkiem powierzchniowym na epikardium, który po propagacji przez klatkę piersiową, w postaci prądu przesunięcia oraz lokalnych prądów przewodzenia, osiąga elektrody pomiarowe. Założyliśmy, że problem odtworzenia sygnału EKG można rozwiązać sposobem bardzo prostym, w porównaniu ze złożonymi teoriami, o których była mowa powyżej — poprzez splot pewnej funkcji funkcji, którą nazwaliśmy funkcją aktywności z pojedynczym potencjałem czynnościowym miocytu. W pierwszym etapie dla uproszczenia założono, że funkcje aktywności mają one postać krzywej Gaussa, której parametry należy dopasować, żeby odtworzyć z kardiomiocytów krzywą EKG, natomiast w trakcie prowadzonych doświadczeń wyniki pokazały, że nie mają one tak trywialnej postaci.

Optymalizacja procesu rekonstrukcji kolejnych pobudzeń serca na podstawie obrazu elektrokardiograficznego jest jednym z dużych wyzwań współczesnej kardiologii nieinwazyjnej. Pozwala bowiem na ocenę lokalnej czynności kardiomiocytów bez potrzeby inwazyjnego badania elektrofizjologicznego. Aktywności elektrycznej nie da się bezpośrednio ocenić w badaniach obrazowych. Pozwalają one jedynie na ocenę żywotności mięśnia (SPECT, MRI z kontrastem BOLD) i kurczliwości (USG). W obszarze oceny czynności elektrycznej EKG pozostaje od stu lat złotym standardem jako najstarszy wykonywany rutynowo pomiar elektryczny.

Omawiana w tej pracy metoda bazuje na nowatorskim podejściu do zagadnienia badania biopotencjału, jakim jest teoria molekularna EKG. Teoria ta opisuje polaryzację żywej tkanki i interpretuje ją jako elektrolit w przeciwieństwie do dotychczasowego podejścia, które traktuje ciało jako przewodnik objętościowy o określonej przewodności [1]. W pozycji tej znajdziemy oryginalne sformułowanie matematyki, zaś podstawy teorii znajdują się w MTB [1]. Wyrażona jest tam jedynie potrzeba analizy na materiale klinicznym, zrealizowana w ramach niniejszej pracy.

4.2.1 Wprowadzenie do molekularnej teorii biopotencjałów

Rozdział napisany na podstawie dodatku do publikacji naukowej j. ang. „Physically motivated projection of the electrocardiogram — A feasibility study” [65], której pierwszym autorem jest autor niniejszej rozprawy.

Teoretyczne podstawy zaproponowanego modelu rekonstrukcji opierają się na fizyce EKG. W związku z czym istotne jest przedstawienie molekularnej teorii biopotencjałów (MTB) [1], która jest teorią fizycznej natury EKG oraz jej założeń, stanowiących zarazem fundamenty, na których zbudowane jest prezentowane w tej pracy rozwiązanie. Obecnie w bioinżynierii dominuje czysto matematyczny opis wielkości globalnych, takich jak biopotencjał. Jego opis różni się między tkanką aktywną elektrycznie, taką jak tkanka serca, a pasywną, taką jak płuca czy mięśnie¹.

Rozkład przestrzenny biopotencjału w tkance aktywnej serca jako źródle jest opisany przez równanie mono- lub bi-domenowe, które pokazuje jak lokalny potencjał błonowy oddziałuje na odległość i jaki ma związek z potencjałem mierzonym na epikardium [185, 186]. Teorie te nie są wyprowadzone z równań Maxwella, są raczej uciągloną wersją równania telegrafistów. Poza tkanką serca biopotencjały opisuje się równaniem Laplace’a [187, 188], z nierealistycznym założeniem, że w objętości klatki piersiowej nie ma ładunku elektrycznego². Zjawiska fizyczne zachodzące w tkance są ukryte pod stałymi materiałowymi, przede wszystkim przewodnością tkanki. Najważniejsze założenia MTB [1] obejmują następujące fakty: (bio)potencjał rozprzestrzenia się w tkance biernej za pośrednictwem fali polaryzacji elektrycznej. Jej fizycznym wyrazem są polaryzacje dielektryków (woda) oraz lokalne przesunięcia jonów silnie ograniczone przestrzennie przez struktury mezoskopowe. Taki potencjał jest unipolarny³, a bipolarny charakter EKG⁴ wynika z faktu, że reprezentuje

¹Oczywiście wszystkie komórki mają potencjał błonowy, ale z perspektywy transmisji sygnału kardiogenego ta aktywność nie jest istotna.

²Ładunku nie ma, a mimo to płyną prądy — co trudno uznać za konsekwentne. Zaś cała teoria określana jest jako teoria przewodnika objętościowego (j. ang. volume conductor).

³Unipolarność rozumiemy w ten sposób, że potencjał pochodzący od serca rośnie od pewnej wartości spoczynkowej odpowiadającej stanowi równowagi do wartości maksymalnej, a następnie powoli opada z powrotem do stanu równowagi.

⁴Wychylenia mogą być dodatnie i ujemne względem linii izoelektrycznej.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

on gradient przestrzenny potencjałów unipolarnych. Zostało to bezpośrednio wykazane w przypadku mięśnia sercowego przez Franza i wielu autorów zajmujących się pomiarami potencjału jednofazowego [189]. Następstwem takiego podejścia jest spostrzeżenie o asymetrii elektrokardiografii, mówiące o tym, że EKG mierzy asymetrię potencjałów elektrod unipolarnych. Oczywiście powszechnie wiadomo, że pomiary w odprowadzeniach kończynowych są bipolarne. Niemniej jednak trudno sobie wyobrazić, że potencjały rozprzestrzeniające się po ciele ujawniają jedynie niewielką część mocy sygnału, znanej jako EKG. Widać to wyraźnie, jeśli się wykona proste doświadczenie polegające na mocnym dociśnięciu jednej z elektrod do mięśnia sercowego, czyniąc ją tymczasowym punktem odniesienia, aby ujawnić unipolarny charakter biopotencjału [189]. W konsekwencji MTB [1] można też założyć bezpośrednią relację między nasierdziem a elektrodami, opartą na transporcie jonów i czasoprzestrzennej ewolucji wektora polaryzacji w objętości. Ten typ relacji stanowi sedno projekcji matematycznej powszechnie stosowanej w problemie z j. ang. „forward” [190–192], a jej zarys jest przedstawiony poniżej.

W materiale przewodzącym takim jak elektrolit, przestrzenno-czasowy potencjał elektrostatyczny jest równoważny pewnemu rozkładowi ładunku ρ . Swobodne ładunki w ustalonych położeniach traktowane są jako źródła, natomiast ładunki, które mogą być przemieszczane w wyniku działania źródeł, określane są jako ładunki związane. Alternatywna nazwa dla ładunków związanych to ładunki indukowane, co podkreśla ich rolę w procesie indukcji elektrostatycznej, opisanym matematycznie wektorem przemieszczenia $\vec{D}$. Mierzalnym przejawem tego wektora jest, z definicji, niezerowa gęstość ładunku powierzchniowego σ , indukowanego w procesie polaryzacji: czy dielektryków, czy przewodników. Obecność $\sigma \neq 0$ wynika z działania zewnętrznego pola elektrycznego na wszystkie dielektryki i przewodniki. Ciało żywego człowieka nie jest wyjątkiem od tej reguły. Ukazuje to praca Dehghani i wsp., którzy zaobserwowali odpowiedź pojemnościową tkanki [193]. Ponadto, w ramach MTB [1] zakłada się, że suma ładunków w pewnej określonej objętości Ω^5 wynosi zero, jednak występują tam w jednakowej ilości swobodne ładunki dodatnie i ujemne. Zerowa suma nie oznacza bynajmniej, że rozkład przestrzenny ładunku ρ w tej przestrzeni spełnia: $\rho \equiv 0|_{\Omega}$ [112].

⁵Objętość ta reprezentuje komórkę lub otoczony błonami fragment tkanki. Zakładamy, że w obu tych przypadkach przepływ prądu nie wiąże się z makroskopowym transportem masy — rzeczywistych nośników ładunku.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Wielkość bezpośrednio mierzona przez pojedynczą elektrodę EKG nazywa się potencjałem indukowanego ładunku powierzchniowego. Jest on bezpośrednio sprzężony poprzez procesy transferu ładunku z polem elektrycznym sterującym bramką tranzystora FET we wzmacniaczu operacyjnym.

Ważne spostrzeżenie formułuje MTB [1] w stosunku do lokalności oddziaływań, zarówno źródło-tkanka jak i tkanka-elektroda. Przedstawione podejście zakłada, że źródłem sygnału jest warstwa nasierdzia, ponieważ to ono sprzęga się pojemnościowo z otoczeniem poprzez struktury położone bezpośrednio przy sercu do których należy np. worek osierdziowy i inne warstwy tkanki znajdujące się w bezpośredniej bliskości powierzchni serca. Potencjały rejestrowane z powierzchni nasierdzia traktowane są jako końcowy efekt zarówno lokalnej aktywności elektrycznej jak i oddziaływania struktur głębiej położonych, wyrażanego głównie poprzez dwa mechanizmy pasywnego sprzężenia: poprzez komórki spolaryzowane elektrycznie oraz modulację stężeń elektrolitów w środowisku zewnątrzkomórkowym. Motywacją dla rozważań jest tutaj koncepcja synapsy elektrycznej [194] i metodologia modelowania komórkowego oparta na dynamice stężeń elektrolitów [195, 196].

Z kolei na stan elektrody wpływa tylko region tkanki znajdujący się bezpośrednio pod jej powierzchnią, do którego sygnał jest dostarczany za pomocą mechanizmów transportu fizycznego. Podejście takie potwierdza praca dotycząca zastosowania technik potencjałów unipolarnych [189], gdzie wykazano, że zmiany stanu tkanki pod elektrodą, wywołane działaniem podciśnienia i lokalnym niedokrwieniem, całkowicie uniemożliwiają obserwację potencjałów serca, podczas gdy przestrzenne położenie elektrody ani stan źródła nie ulegały zmianie. Kolejnym ciekawym badaniem obrazującym słuszność obranego kierunku jest praca Katza [197]. Autor przeciął tkankę łączną w pobliżu serca psa co doprowadziło do zmniejszenia się amplitudy sygnału EKG w odprowadzeniach kończynowych, mimo iż pozycja anatomiczna serca pozostała niezmienną.

Przyjęcie gęstości powierzchniowej ładunku jako źródła oraz jako zmiennej mierzonej przez wzmacniacze EKG, zaś pomiędzy nimi wektora polaryzacji, który pośredniczy w transmisji sygnału przez tkankę, zaproponowane w MTB [1] jest podejściem nowym. Podobny pomysł zastosowali Scharf i wsp. [198], którzy jednak modelują źródło sygnału jako dipole prądowe.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Niemniej jednak, wartość wprowadzenia przez tych autorów konceptów gęstości ładunku oraz wektora polaryzacji objętościowej, ogólnie mówiąc jest bardzo istotna z punktu rozwoju dziedziny badań nad pracą serca.

Sygnał propaguje poprzez sprzężenie pojemnościowe i polaryzację tkanki (w tym lokalne prądy jonowe) do powierzchni skóry, pod warunkiem, że stałe dielektryczne w segmentach na to pozwalają [112]. Wreszcie, powierzchnia skóry polaryzuje elektrodę, wykorzystując zarówno mechanizmy faradajowskie (reakcje redoks) jak i niefaradajowskie (warstwa podwójna) [199]. Pomiary pojemnościowe EKG (ostatnio są dość popularne) pokazują, że kontakt galwaniczny nie jest warunkiem koniecznym do obserwacji EKG. Dostarczają one również pośredniej wskazówki, że gradient potencjału na powierzchni ciała jest różny od zera, ponieważ przechodzi on przez warstwę dielektryczną elektrody, polaryzując znajdującą się za nią warstwę metalu [200, 201].

Obecność ładunku w ośrodku pasywnym jest pomijana we wszystkich podejściach odwołujących się do równania Laplace'a [202]. Przyjmujemy, że całkowity ładunek rzeczywiście wynosi zero, ale jednocześnie uznajemy za istotny czasoprzestrzenny rozkład jonów i ko-jonów, stanowiące najważniejszy mechanizm transferu ładunku. Głównym składnikiem odpowiedzi tkanki jest objętościowy prąd jonowy ograniczony do wielu skończonych przestrzeni: komórek i innych struktur mezoskopowych, co uzasadnia koncepcję przewodnika objętościowego, o ile pozbedziemy ją założenia o braku ładunku w tkance. Indukcja ładunku powierzchniowego wynika z procesów polaryzacji tkanki, których celem jest minimalizacja energii tkanki w zewnętrznym polu elektrycznym (relaksacja energii otrzymanej ze źródła). Dlatego odpowiedź tkanki jest taka, że proces relaksacji zachodzi tak szybko, jak to możliwe. Sygnał dociera do skóry w najkrótszym czasie — por. Feynmanowskie wyjaśnienie prawa Snella [203, ch. 31] — przy tym należy zauważyć, że czas przejścia sygnału przez tkanki jest niezaniebnywalny [204]. Oparte na sprzężeniu powiązanie źródła z powierzchnią skóry ma charakter lokalny. W przypadku elektrod przedsercowych obserwujemy różnice w sygnale między sąsiednimi kanałami, pomimo fizycznej bliskości lokalizacji elektrod. Zatem w przypadku odprowadzeń przedsercowych założono, że sygnał można traktować jako lokalną reprezentację stanu nasierdzia, a nie jako ważoną średnią przestrzenną całego serca. W przypadku elektrod kończynowych nie jest możliwa bezpośrednia identyfikacja sprzężonego z nimi segmentu nasierdzia, reprezentują one ogólny

wynik wielu segmentów serca. Dodatkowo, jeśli wierzyć wspomnianemu powyżej Katzowi, odprowadzenia kończynowe mogą odzwierciedlać sygnał ściany tylnej serca, który do skóry dochodzi przez okolice przełyku.

4.2.2 Podstawy teoretyczne modelowania potencjałów epikardium

Analiza EKG w ramach molekularnej teorii biopotencjałów opiera się na założeniu lokalności, historycznie sformułowanym po raz pierwszy w fizyce pod nazwą zasady Huygensa w optyce falowej [205]. W nawiązaniu do Encyklopedii Britannica, która w klasycznym ujęciu definiuje zasadę mówiącą, że każdy punkt czoła fali można traktować jako źródło fal wtórnych. Ich obwiednia tworzy nowe czoło fali, które rozprzestrzeniają się w każdym kierunku z szybkością zależną od ich prędkości w ośrodku [205]. Zaburzenie stanu fizycznego w każdym punkcie rozciągniętego przestrzennie kontinuum oddziałuje przede wszystkim lokalnie, na jego najbliższe sąsiedztwo, co jest zgodne z lokalnym (różniczkowym) charakterem równań falowych w teorii pola [206]. Można formalnie zbudować model określający jak wszystkie punkty odległego źródła przyczyniają się do stanu w każdym punkcie. Doskonałym przykładem tego podejścia jest prawo Biota-Savarta w magnetostatyce [206]. Takie modele są niezwykle użyteczne, na przykład w kardiologii obliczeniowej stanowią podstawę obrazowania EKG, rozwijanego od prac Geselovitza dotyczących przewodników niejednorodnych i pól w tkance [207–209]. Użyteczność tych modeli nie zależy bezpośrednio od mechanizmu rozchodzenia się zaburzenia, które wynika z własności ośrodka: na przykład prędkość światła w ośrodku idealnym (próżni) zależy od właściwości lokalnych, takich jak przenikalność dielektryczna ϵ oraz magnetyczna μ [206]:

$$c = \frac{1}{\sqrt{\epsilon_0 \mu_0}}, \quad (4.2.1)$$

gdzie wyróżnić można:

- $\epsilon_0 \approx 8,854 \cdot 10^{-12}$ F/m — przenikalność elektryczna próżni,
- $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}$ H/m — przenikalność magnetyczna próżni.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Natomiast poprzez wprowadzenie zmiennych odpowiadających względnej przenikalności dla dowolnego ośrodka, otrzymujemy zależność:

$$v = \frac{c}{n} = \frac{1}{\sqrt{\varepsilon_r \varepsilon_0 \mu_r \mu_0}}, \quad (4.2.2)$$

gdzie wyróżnić można:

- ε_r — względna przenikalność elektryczna,
- μ_r — względna przenikalność magnetyczna,
- $n = \sqrt{\varepsilon_r \mu_r}$ — współczynnik załamania ośrodka.

Zasada lokalności ma swoje praktyczne konsekwencje: jedynym oddziaływaniem fizycznym między źródłem aktywnym, a otaczającą je objętością, jest polaryzacja elektryczna, która wynika z prądu jonowego wewnątrz źródła, który jest ograniczony przestrzennie do jego powierzchni. Nośniki ładunku nie przekraczają granicy nasierdza, ale nie zatrzymuje to kardiogennego zaburzenia elektrycznego, które z łatwością przechodzi przez granicę między dwoma ośrodkami jako prąd przesunięcia. Idea prądu przesunięcia została sformułowana przez Maxwella [210], w celu opisu sytuacji, gdy równoważnik prądu przepływa przez objętość, w której nośniki ładunku nie propagują. Taką objętością jest np. próżnia albo idealny dielektryk, który może jedynie ulegać polaryzacji w odpowiedzi na zewnętrzne zaburzenie elektryczne, takie jak zmiana ładunku elektrycznego na okładce kondensatora.

Bezpośrednią konsekwencją dla ECGI jest to, że stan objętości źródła musi być przenoszony do jego granicy, a stan granicy reprezentuje zsumowany wkład wszystkich głębszych źródeł. Aby sformułować teorię zdolną do opisu metody ECGI opartej na MTB [1], należy wprowadzić jeszcze jeden element teorii opisany poniżej, czyli ośrodek czynny (active medium), który posłuży mi do sformułowania uogólnionego modelu aktywności nasierdziowej.

4.2.2.1 Ośrodek czynny

Z definicji ośrodek czynny to materiał, który wzmacnia promieniowanie elektromagnetyczne w procesie emisji wymuszonej. Jednakże ta definicja zaczerpnięta z optyki laserowej

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

rozszybuje się na wszystkie przypadki, w których zaburzenie jest wzmacniane kosztem energii ośrodka, w którym się rozprzestrzenia. Przykłady obejmują pożary lasów, fale tsunami, które rozprzestrzeniają się w oceanie skokowo, przez co ekwipotencjalna powierzchnia wody staje się ogromnym źródłem energii. Takie ośrodki czynne często modelowane są za pomocą równań nieliniowych, które mają rozwiązania solitonowe [211].

Konkretnym przykładem tego typu medium jest przewodnictwo czynne, gdzie sygnał w neuronach lub kardiomiocytach jest szybko przesyłany kosztem gradientów chemicznych tworzących potencjał spoczynkowy komórki. Zanim kolejny sygnał będzie mógł zostać przesłany, ośrodek musi się zregenerować, odbudowując gradienty chemiczne kosztem ATP, który z kolei jest dostarczany przez mitochondria. Fakt ten ma pewne określone konsekwencje, mianowicie istnieje niezbywalny okres refrakcji, który następuje po każdym froncie fali aktywacji. Za jego sprawą fale zderzające się po prostu się anihilują w analogii do dwóch frontów pożaru lasu, które nadchodzą z przeciwnych kierunków — nie mogą się minąć.

Fakt, że przewodnictwo serca należy do szerszej klasy zjawisk, jest bardzo pomocny, ponieważ można użyć kilku wygodnych modeli, aby zademonstrować pewne właściwości ośrodków czynnych, które są uniwersalne dla całej klasy. Pierwszym istotnym czynnikiem jest możliwość wykorzystania dowolnego z równań reakcji-dyfuzji jako podstawowego modelu pojęciowego ośrodka czynnego. Nazwa pochodzi od dwóch głównych składowych takich równań. Jeśli badamy je w pojedynczym punkcie, w zależności od parametru sterującego wykazują one jeden ze stanów dynamicznych, takich jak punkt stały, cykl graniczny lub chaos deterministyczny [212]. Część reakcyjna opisuje reakcję cykliczną (np. reakcję Belousov-Zhabotinsky [213]), w której stężenie pewnego reagenta zmienia się okresowo. Takie reakcje są często autokatalityczne, co jest równoważne dodatniemu sprzężeniu zwrotnemu: produkt reakcji katalizuje reakcję, w której powstaje. Oczywiście taka reakcja jest zawsze ograniczona obecnością substratów, dlatego równania te są zawsze nieliniowe. Z kolei część dyfuzyjna równania odpowiada faktowi, że stężenie w pewnym punkcie katalizuje reakcję w swoim otoczeniu, działając poprzez transport fizyczny, taki jak dyfuzja. Fizycznym źródłem dyfuzji jest ruch Browna, regulowany energią cieplną — w temperaturze niezerowej każda cząstka ma energię kinetyczną równą $\frac{1}{2}kT$ na każdy stopień swobody, a zderzenia między

cząstkami prowadzą do mieszania, tzn. przenoszenia pędu, energii i masy. Ponieważ lokalne interakcje są w dużej mierze zależne od lokalnego transportu, kolejnym elementem teorii jest teoria dyfuzji. Dyfuzja może mieć charakter normalny lub anomalny, co opisuję poniżej.

4.2.2.2 Anomalna dyfuzja i średnie przemieszczenie kwadratowe

Dyfuzja anomalna odnosi się do odchylenia od klasycznego ruchu Browna, w którym rozprzestrzenianie się cząstek nie przebiega zgodnie ze standardową liniową zależnością od czasu. Zjawisko to przeważnie charakteryzowane jest poprzez zachowanie skalowania średniego przemieszczenia kwadratowego (MSD), definiowanego jako:

$$MSD = \langle x^2(t) \rangle \sim t^\mu, \quad (4.2.3)$$

gdzie wyróżnić można:

- $\langle x^2(t) \rangle$ — uśrednione dla zespołu średniokwadratowe przemieszczenie w czasie t ,
- μ — anomalny wykładnik dyfuzji.

W zależności od wartości μ obserwuje się różne reżimy dyfuzji:

- $\mu = 1$: **Dyfuzja normalna** (klasyczny ruch Browna),
- $\mu < 1$: **Subdyfuzja** często wynikająca z uwięzienia lub efektów lepkosprężystych,
- $\mu > 1$: **Superdyfuzja** zazwyczaj wynikająca z dalekozasięgowych korelacji lub lotów Lévy'ego.

Dyfuzję anomalną modeluje się zwykle za pomocą pochodnych ułamkowych lub ułamkowy Laplasjan, aby uchwycić efekty nielocalne i nieodłącznie związane z pamięcią w systemie.

4.2.2.3 Anomalna dyfuzja w ośrodku czynnym

Transport w ośrodkach fizycznych przyjmuje charakter dyfuzji anomalnej, to jest takiej, w której mechanizmy przenoszenia nie ograniczają się do procesu napędzanego ruchem Browna. Jeśli istnieją objętości, w których cząstka jest skutecznie ekranowana przed kąpielą termiczną, może wystąpić transport balistyczny — superdyfuzja. Natomiast w przypadku,

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

gdy trajektoria cząstki jest pełna przeszkód, na przykład stanów pułapkowych, dyfuzja może być wolniejsza niż liniowa w czasie, co określa się mianem subdyfuzji.

Przykładem równania reakcji dyfuzji, którego użyto do zademonstrowania dynamiki czasoprzestrzennej w ośrodku czynnym, jest model przewodnictwa FitzHugh-Nagumo w nerwach [214]. Model ten został uproszczony do tego stopnia, że jego pierwsze reprezentacje budowano w postaci komputerów analogowych. Istnieje wiele odpowiedników opisujących potencjał ośrodka, a jednym z nich, szczególnie istotnym dla tkanki serca, jest oscylator Grudzińskiego-Żebrowskiego [215].

Aby uwzględnić zmieniony transport w ośrodkach czynnych, które posiadają złożoną strukturę mezoskopową, złożoną z cytozolu, ścian komórkowych i innych organelli oraz płynu zewnątrzkomórkowego, można wykorzystać ułamkowy operator Laplace'a, który to dobrze opisuje subdyfuzyjny charakter transportu masy w organizmie żywym, co zostało potwierdzone eksperymentalnie i teoretycznie [216]. Ułamkowe operatory Laplace'a mają szczególnie prostą implementację za pomocą reprezentacji widmowej, co pozwala na zastosowanie szybkiej transformaty Fouriera w celu przyspieszenia obliczeń [217].

4.2.2.4 Uogólniony model aktywności nasierdziowej

Wspomniana już zasada lokalności ma oczywistą konsekwencję: możliwe jest ograniczenie się do płaszczyzny dwuwymiarowej jako źródła sygnału. Oczywiście należy pamiętać, iż głębsze warstwy wpływają na stan nasierdzia. W przeciwnym wypadku zjawiska takie jak: efekt Brody'ego czy niedokrwienie wsierdzia byłyby nieobserwowalne. Jednakże brak ich uwzględnienia nie zmienia modelu na poziomie jakościowym. Wybrany przez mnie w celu ilustracji model jest jednym z modeli stosowanych przez Bueno-Orovio i wsp. w pracy [218] — jest to model FitzHugh-Nagumo z ułamkowym Laplasjanem.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Opisany jest on poniższym wzorem:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u(-\Delta)^\alpha u + f(u) - v + I_{\text{ext}}, \quad (4.2.4)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \varepsilon(u - \gamma v - \beta), \quad (4.2.5)$$

gdzie wyróżnić można:

- u — aktywator (np. potencjał błonowy),
- v — inhibitor (np. zmienna odzysku),
- $(-\Delta)^\alpha$ — ułamkowy operator Laplace’a rzędu $\alpha \in (0, 2)$, α odpowiada bezpośrednio współczynnikowi skalowania dyfuzji,
- D_u — współczynnik dyfuzji,
- $f(u)$ — funkcja nieliniowa, często przyjmowana jako $f(u) = u(u - a)(1 - u)$,
- ε, γ i β — parametry modelu,
- I_{ext} — bodziec zewnętrzny (nieużywany).

Parametry użyte do symulacji podsumowano w tabeli Tab. 4.2.1.

Tabela 4.2.1: Parametry symulacji.

Parameter	Value
a	0.1
β	0.5
γ	1.0
δ	0.0
ε	0.01
D_u	0.1 (stała dyfuzji)
α	1.5 (ułamkowy operator Laplace’a rzędu)
dt	0.1 (ilość kroków)
nx	100 (rozciągłość pozioma)
ny	100 (rozciągłość pionowa)
N	5000 (ilość kroków)

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Do przeprowadzenia eksperymentu, zgodnie z pracą [218] zainicjowano domenę obliczeniową, ustawiając zarówno u jak i v na zero, a następnie ustawiając lewą dolną ćwiartkę domeny na $u = 1$, a górną połowę na $v = 0,1$. Skutkiem tego była niestabilność, która po stanie przejściowym doprowadziła do powstania stabilnego wzoru spiralnego, który jest samopodtrzymujący się, przez co parametr I_{ext} nie został użyty. Dodatkowo zdefiniowana została zmienna fazowa φ , która służy wygodzie. Każdy oscylator, to znaczy pojedyncze równanie reakcji, ma swoje naturalne współrzędne, a każdy z nich znajduje się w określonym zakresie. Te, które reprezentują stężenia, są dodatnio określone. Z kolei te, które reprezentują potencjał, są często przesunięte, aby naśladować zakres obserwowanych potencjałów błonowych, a niektóre z nich wykorzystują zmienne zredukowane, dzięki czemu są znormalizowane. W celu zmniejszenia złożoności, sensowne wydaje się wprowadzenie pojedynczej zmiennej fazowej z zakresu $\varphi \in [0, 1]$, tak aby cały cykl oscylatora był jednoznacznie reprezentowany przez fazę. Fazę φ związaną ze zmienną u można zdefiniować za pomocą prostej proporcji:

$$\varphi(t) = \frac{x(t) - x_{\min}}{x_{\max} - x_{\min}} \quad (4.2.6)$$

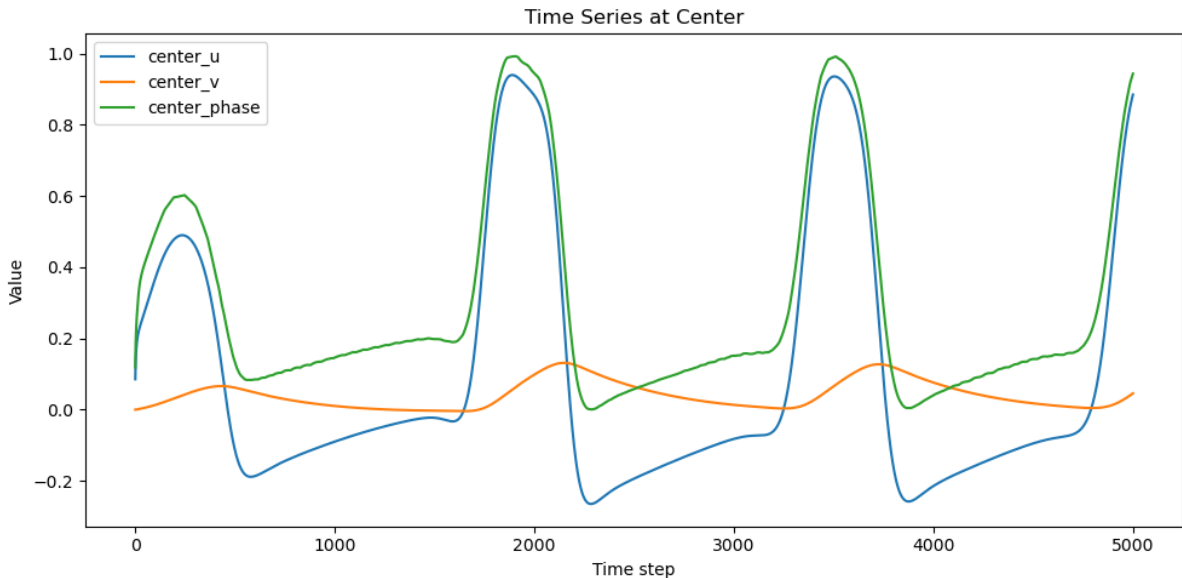
Ta metoda jest najbardziej stabilna, ale jednocześnie najmniej precyzyjna. Ponieważ oscylatory znajdują się w przestrzeni dwuwymiarowej (2D), inną opcją jest użycie arcus tangens.

$$\varphi(t) = \arctan \frac{y(t) - \tilde{y}}{x(t) - \tilde{x}} \quad (4.2.7)$$

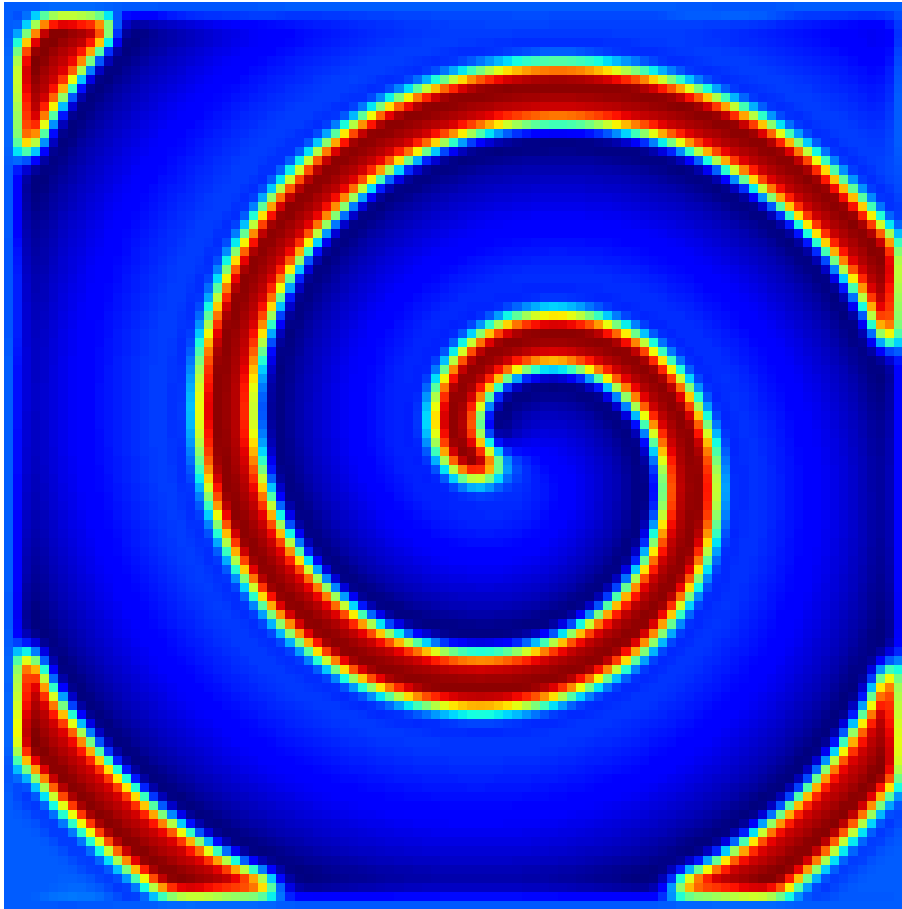
gdzie punkt $(\tilde{x}, \tilde{y})$ reprezentuje środek atraktora, który można przybliżyć za pomocą średniej każdej zmiennej lub wyznaczyć z użyciem separatorów układu równań różniczkowych. Jeszcze inną metodą jest wykorzystanie fazy transformacji Hilberta, która wymaga całej trajektorii, ale jest przy tym dość uniwersalna i odporna na zaburzenia, związane np. ze stymulacją za pomocą impulsów delta jako I_{ext} , co może lokalnie zniekształcać trajektorię. W niniejszej pracy zastosowano nieco inne podejście: minimum i maksimum wymagane metodą z równania 4.2.6 zostały wzięte w całej domenie obliczeniowej, a nie w czasie, co jest mniej dokładne, ale znacznie łatwiejsze do wdrożenia. Wyniki symulacji przedstawiono poniżej na rysunkach: Rys. 4.2.1, Rys. 4.2.3, Rys. 4.2.2 i Rys. 4.2.4.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Rysunek Rys. 4.2.1 przedstawia wartości zmiennych $u(t)$ i $v(t)$ w centrum domeny obliczeniowej. Po krótkim okresie przejściowym trwającym około 1000 kroków czasowych pojawia się stabilny wzór oscylacyjny. Jak już wspomniano ten model jest samopodtrzymujący się. Odpowiedni wykres fazowy przedstawiono na Rys. 4.2.3: po krótkim okresie przejściowym trajektoria osiąga cykl graniczny, jedynie nieznacznie zaburzona. Ostatnia faza symulacji ukazuje falę spiralną, pokazaną na Rys. 4.2.2. Spirala obraca się w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, co jest określone przez warunek początkowy. Maksimum fazy pojawia się w obszarze czerwonym. Warunkiem pojawienia się wzoru spiralnego jest to, że wierzchołek spirali musi być wystarczająco cienki, aby mogła istnieć osobliwość fazowa. Warunek ten jest najtrudniejszy do spełnienia dla domeny jednorodnej, bez przeszkód. Jeśli domena zawiera przeszkodę, w której dynamika fali jest zmniejszona, taka przeszkoda może służyć jako naturalne zakotwiczenie dla wierzchołka spirali. Ten przypadek jest istotny dla tkanki serca, ponieważ dość często spirale częstoskurczu obracają się wokół jakiejś naturalnej nieciągłości, takiej jak ujście żyłne, lub wokół blizny niedokrwiennej lub pooperacyjnej. Krzywizna frontu fali jest ważną wielkością, która w tym modelu zależy od zmiennych naturalnych równania nieliniowego, ale także od własności członu dyfuzji: stałej dyfuzji i współczynnika subdyfuzji α .



Rysunek 4.2.1: Szereg czasowy w środku domeny obliczeniowej, uzyskany przy użyciu modelu 4.2.4.

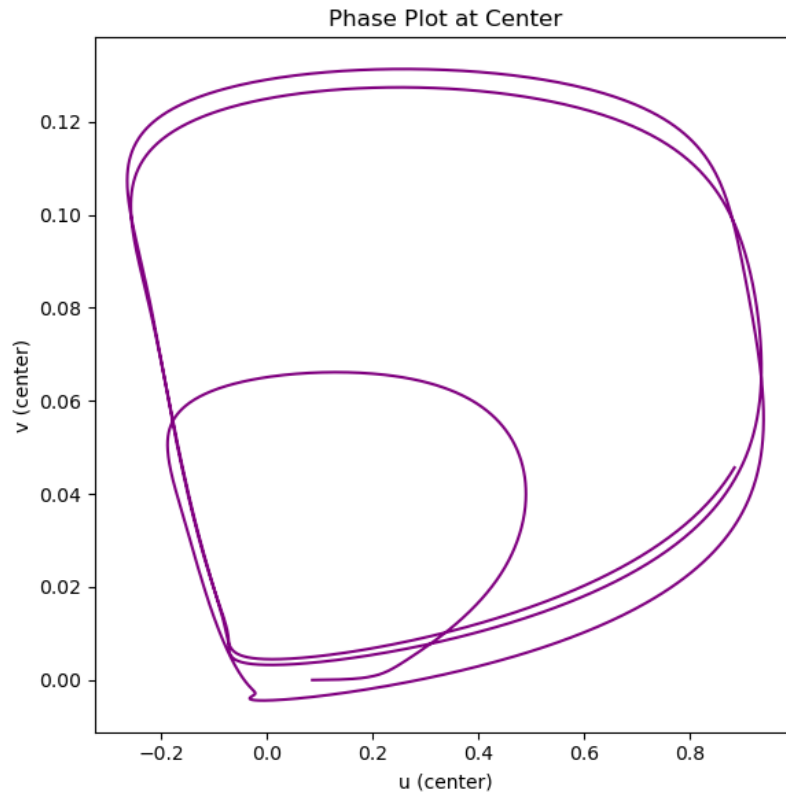


Rysunek 4.2.2: Fala spiralna uzyskana przy użyciu modelu 4.2.4.

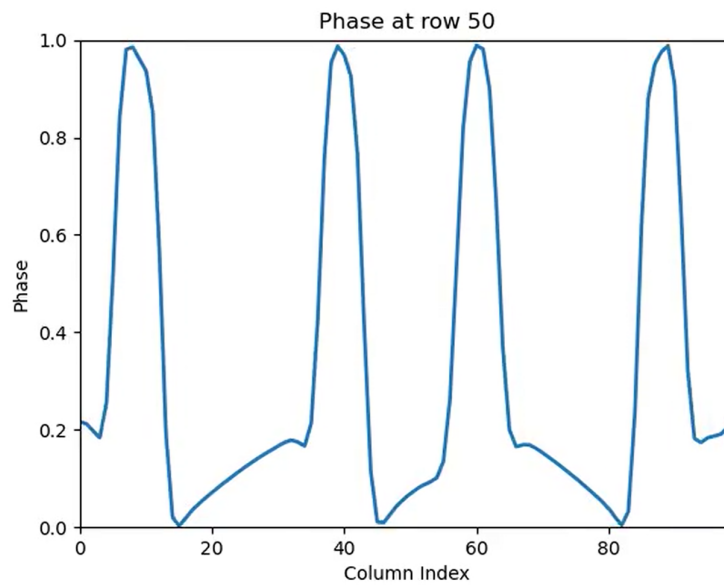
Rysunek Rys. 4.2.4 przedstawia przekrój wzdłuż linii poziomej umieszczonej w środku obszaru obliczeniowego. Rozkład fazy ujawnia obecność czterech ramion pojedynczej spirali: najbardziej prawe przesuwają się w prawo, a najbardziej lewe — w lewo.

W zaprezentowanym modelu można łatwo wyobrazić sobie, jaka byłaby średnia wartość zmiennej o charakterze potencjału w wybranym obszarze położonym w dowolnym miejscu domeny obliczeniowej. Będzie ona zależała od grubości frontu fali, jego amplitudy, krzywizny i prędkości kątowej. Wielkości te z kolei zależą od parametrów modelu reakcji oraz parametrów procesu dyfuzji, które w przypadku serca są powiązane z fizycznym opisem procesów przenoszenia polaryzacji poprzez przemieszczenia jonowe.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG



Rysunek 4.2.3: Portret fazowy w centrum domeny obliczeniowej, uzyskany przy użyciu modelu 4.2.4.



Rysunek 4.2.4: Rozkład przestrzenny w linii poziomej przechodzącej przez środek domeny obliczeniowej, uzyskany przy użyciu modelu 4.2.4.

Dla dowolnej chwili całkowity stan układu dyfuzyjno-reakcyjnego na siatce jest definiowany przez dwa przestrzenno-czasowe pola skalarne: $u_{i,j}(t)$ i $v_{i,j}(t)$ — zmienne modelu 4.2.4. Z punktu widzenia ośrodka czynnego wszystkie szczegóły układu reakcja-dyfuzja są nieistotne, a każdy układ można zamienić na inny — należy zauważyć, że istnieje wiele współbieżnych modeli aktywności serca [219]. W ten sposób można objąć wszystkie podstawowe szczegóły w ramach uniwersalnej reprezentacji: pola fazowego $\Psi : \mathbf{R}^n \times \mathbf{R} \rightarrow [0, 1]$, $(\mathbf{r}, t) \mapsto \Psi(\mathbf{r}, t)$.

4.2.2.5 Aktywność epikardialna jako związek przyczynowo skutkowy

Na aktywność epikardialną można patrzeć dwojako. Jeśli analizujemy ją w skali przestrzennej, można rozpatrywać jej aspekty globalne i lokalne. Z perspektywy przyczynowości można rozpatrywać aktywność globalną jako przyczynę a lokalną odpowiedź jako skutek, co jest przedmiotem poniższej dyskusji.

Pole fazowe opisuje falę aktywności, w której można wyróżnić dwa rodzaje właściwości: globalne i lokalne. Właściwości globalne decydują o tym, czy aktywność jest samopodtrzymująca się (jak w przypadku fali spiralnej), czy nie (jak w większości innych przypadków, zwłaszcza w przypadku źródeł punktowych, które reprezentują normalną (niearytmiczną) aktywność serca). Natomiast właściwości lokalne to na przykład szerokość spirali w kierunku prostopadłym do czoła fali. Jak widać na Rys. 4.2.2, grubość nieznacznie wzrasta od wierzchołka spirali w kierunku widocznych fragmentów jej części końcowej. Wiadomo, że istnieje ogólna zależność między długością okresu refrakcji, reprezentowanego przez czas trwania potencjału czynnościowego (APD), a krzywizną czoła fali [220]. Decydują one między innymi o możliwości wywołania fali spiralnej, co ma kluczowe znaczenie dla stabilności elektrycznej serca pacjenta [221]. Należy jednak zauważyć, że głębokość czoła fali podlega ogromnej liczbie czynników o charakterze niemarkowskim („z pamięcią”), czyli procesu tego nie można zapisać za pomocą dyskretnego procesu stochastycznego — procesu Markowa, w którym stan w chwili następnej zależy wyłącznie od stanu w chwili poprzedniej. Pamięć procesu trwa dłużej niż jedno uderzenie serca, a każda komórka serca niesie historię, która zależy od historii poprzednich aktywacji, efektywności procesu transportu w tkance, stanu czynnościowego naczyń wieńcowych i mikrokrażenia, stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego, obecności leków

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

i poziomu elektrolitów, by wymienić tylko kilka czynników. Ogólnie rzecz biorąc, cała relacja między odstępem QT, a odstępem RR w EKG, a także jej komórkowy odpowiednik: relacja między odstępem APD, a odstępem rozkurczowym (DI), z całym jego bogactwem, znajduje odzwierciedlenie w głębokości czoła fali. Mają one wyraźny rozkład przestrzenny: decydują tu np. bliskość naczyń krwionośnych lub odległość od zakończeń nerwowych, albo obecność lokalnego stanu zapalnego, takiego jak infekcyjne bakteryjne zapalenie wsierdzia ściennego lewego przedsionka [222]. Dobrymi odniesieniami na ten temat są prace Starobin [221] i cytowane tam źródła.

Dowód na lokalny charakter potencjału sercowego można również odnaleźć na poziomie klinicznym: wiadomo, że odstęp QT wykazuje różnice między odprowadzeniami 12-odprowadzeniowego EKG, znane jako dyspersja QT [223], która jest cytowana jako ważny kliniczny wskaźnik bezpieczeństwa elektrycznego pacjenta.

Powyższa analiza pokazuje, że zarówno w dynamice pola fazowego jak i w jego interpretacji fizjologicznej możemy odnaleźć przesłanki do naturalnego opisu matematycznego. Proponuję, aby w pierwszym przybliżeniu falę aktywności rozłożyć na dwa procesy. Jeden proces będzie odpowiedzialny za ruch czoła ramienia spiralnego — możemy go oznaczyć jako P1. Drugi proces odpowiada za długość aktywacji, która determinuje grubość ramienia — możemy go oznaczyć jako P2. W rzeczywistości fizycznej procesy te są ze sobą powiązane, np. krzywizna fali zależy krytycznie od głębokości czoła fali [220], ale w pierwszym przybliżeniu mogą one być rozdzielone, ponieważ mają inny charakter, a także niosą ze sobą zupełnie inne informacje. Proces P1 jest procesem globalnym, ponieważ spirala jest obiektem rozciągniętym przestrzennie, który porusza się w przestrzeni i czasie. Proces P2 z kolei jest lokalny, ponieważ każda komórka (punkt, oscylator) reaguje indywidualnie na docierającą do niego falę aktywności. W tym prostym przykładzie używamy jednorodnej dziedziny obliczeniowej, ale właściwości lokalnej odpowiedzi można potencjalnie różnicować, tworząc pole wektorowe z wektorem parametrów w każdym punkcie. Należy również zauważyć, że w pierwszym przybliżeniu proces P1 można uznać za przyczynę, ponieważ reprezentuje on lokalizację przestrzenne punktów, w których ośrodek aktywny wchodzi w stan aktywny, podczas gdy proces P2 reprezentuje odpowiedź każdej indywidualnej komórki na tę

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

aktywację. To założenie jest słuszne jedynie z uwzględnieniem ograniczeń podanych powyżej. Jeśli przyjmimy słuszność powyższego podziału, kolejnym logicznym krokiem będzie zdefiniowanie reprezentacji matematycznej dla procesów P1 i P2. Matematyczną reprezentacją procesu P1 niech będzie krzywa $\Theta(x, y)$ wyrażona w $\mathbf{R}^2 \times \mathbf{R}$, zdefiniowana jako:

$$\Theta = \left\{ (x, y) \in \mathbf{R}^2 \left| \begin{array}{l} \exists \delta > 0 \text{ tak, że} \\ \Phi(x, y) \geq \Phi(x', y') \quad \forall (x', y') \in B_\delta(x, y) \end{array} \right. \right\} \quad (4.2.8)$$

gdzie $B_\delta(x, y)$ oznacza otwartą kulę o promieniu δ i środku w (x, y) . Funkcja $\Theta(t)$ reprezentuje front fali w dowolnym momencie. Jej matematyczną reprezentacją jest krzywa w płaszczyźnie 2-D (zakładając, że nasierdzie jest aproksymowane przez płaszczyznę).

Formalny rozkład między P1 (przyczyna), a P2 (skutek) można przeprowadzić w następujący sposób. Niech funkcja $d(s)$ definiuje czas trwania potencjału czynnościowego w przedziale $S \in [0, 1]$. Funkcja ta jest wynikiem wszystkich procesów fizycznych i fizjologicznych, które konstrytuują P2 i wpływają na wartości APD. Niech funkcja $M : S \times \mathbf{R}^2$ definiuje homeomorfizm, który przekształca przedział jednostkowy w krzywą płaską o długości L , taką, że:

$$\forall (x, y) \in \Theta \quad \exists s \in S, \exists \delta > 0 \text{ tak, że } M(s) = B_\delta(x, y) \quad (4.2.9)$$

z $B_\delta(x, y)$ zdefiniowano jak powyżej. Następnie transformacja M reprezentuje krzywą będącą wynikiem procesu P1, z jednoznaczną parametryzacją na przedziale S . Ponieważ funkcja d reprezentuje APD dla wszystkich punktów przedziału S , efekt tej reprezentacji jest taki dla każdego punktu frontu falowego — krzywej $\Theta(x, y)$, będącego wynikiem P1, mamy jednoznaczną wartość $d(x, y)$ będącą wynikiem P2. Jeśli $\Theta(x, y)$ jest niejednorodna, bowiem jest podzielona na fragmenty, na przykład w migotaniu, to wymagany jest zestaw transformacji M , dla każdego jednorodnego fragmentu. Jeśli $\Theta(x, y)$ jest falą spiralną, naturalnym kandydatem na początek przedziału S jest wierzchołek spirali. Jeśli $\Theta(x, y)$ stanowi okrąg, początek przedziału można wybrać arbitralnie, na przykład w oparciu o osie układu współrzędnych (x, y) .

Jeśli chodzi o funkcję d , można ją w prosty sposób zmierzyć z pola fazowego, ponieważ dla każdego $(x, y) \in \Theta$ można wyznaczyć kierunek normalny do Θ , a d definiuje się jako długość

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

obszaru z fazą powyżej pewnego progu w kierunku normalnym do Θ . Taką definicję można zastosować nawet w punktach o dużej krzywiznie. Taka definicja jest jednoznaczna i prosta do implementacji numerycznej. Załamuje się dopiero w przypadku, w którym front fali pobudzenia nie stanowi krzywej gładkiej, tylko na przykład fraktalną. Wtedy dla każdych sąsiednich trzech węzłów dyskretnej siatki można wyznaczyć kierunek normalny, ale dla każdych trzech punktów w obrębie frontu fali kierunek ten może być różny.

Proces P1 to funkcja będąca wynikiem transformacji M zaczyna się na wierzchołku spirali i kończy na jej końcu. W przypadku źródeł punktowych początek i koniec krzywej pokrywają się, ponieważ front fali tworzy zamkniętą pętlę. Pełny kształt krzywej można odtworzyć na podstawie trzech właściwości:

1. $T(x, y) = M(0)$: położenie przestrzenne wierzchołka spirali,
2. $\vec{t}(s=0) = \frac{dy/ds}{dx/ds}$: wektor styczny do M w punkcie $M(s=0)$,
3. $C(s), s \in S$: krzywizna spirali, którą można również wyprowadzić z $M(s)$.

Należy zauważyć, że oba te procesy podlegają również pewnej dynamice. Wektor styczny $\vec{t}$ jednoznacznie definiuje warunek początkowy, z którego uzyskuje się transformację M . W każdym razie, z formalnego punktu widzenia, możliwe jest jednoznaczne przedstawienie obu procesów:

Tabela 4.2.2: Parametryzacja matematyczna P1 i P2.

P1	P2
$M(s)$ lub $T(x, y), \vec{t}(s=0), C(s), s \in S$	$d(s) s \in S$

Zależność $d(s)$ została zdefiniowana na podstawie fazy, ale tę samą definicję można zastosować do nasierdziowych pomiarów potencjału czynnościowego, takich jak te opisane w [224–226]. Należy również zwrócić uwagę na wyraźne wydłużenie czasu trwania zespołu QRS po ostrym niedokrwieniu, przedstawione w [226]. Niestety, zapisy nasierdziowe są niezwykle

rzadkie, zwłaszcza u ludzi; szczęśliwie w świetle moich badań, mogą one być efektywnie aproksymowane za pomocą obrazowania EKG.

4.2.2.6 Obrazowanie EKG: wektorowe czy skalarne?

Sformułowanie problemu prostego w elektrokardiografii [190, 224] zakłada, że potencjały nasierdziowe dyskretyzowane na siatce mogą być rzutowane na powierzchnię ciała (również dyskretyzowaną) przy użyciu macierzy przejścia $\hat{A}$:

$$\Phi_b(\vec{r}, t) = \hat{A} \Phi_{epi}(\vec{r}, t) \quad (4.2.10)$$

Definicja 4.2.10 milcząco zakłada, że oba potencjały mają wartości bezwzględne, ponieważ w żadnym z przypadków nie podano elektrody odniesienia. Chociaż definicja matematyczna działa tylko dla siatek dyskretnych, dla zwięzłości użyto notacji ciągłej to znaczy, że zmienna przestrzenna potencjału Φ jest oznaczona jako $\vec{r}$, co ma sugerować jego ciągłość. Ponadto pominięto indeks dolny b . Rozpatrzmy teraz elektrody przedsercowe i przyjmijmy, że są one rejestrowane względem prawdziwego zerowego odniesienia zaniebując w ten sposób zmienność potencjału Wilsona [158, 159, 189]⁶. Dla każdej elektrody można zdefiniować pole czułości elektrody, które u Malmivuo i Plonseya jest funkcją w 3D — zazwyczaj jest to paraboloida obrotowa (por. [182]), a z perspektywy pracy Barra [190] i wprowadzonej tam notacji macierzowej 4.2.10 pole czułości definiuje obszar nasierdza rzutowany na tę elektrodę [182]. To podejście zostało zaproponowane przez Geselovitza i jest szeroko stosowane. Zgodnie z nim i -ty potencjał elektrody można zapisać jako:

$$\Phi_i = \iint_S J_i(\mathbf{r}') \Phi(\mathbf{r}') dS(\mathbf{r}') \quad (4.2.11)$$

gdzie Φ reprezentuje potencjał, a J_i reprezentuje pole czułości i -tej elektrody.

Potencjał w ujęciu prezentowanych tu teorii jest zdefiniowany jako pole skalarne, które w każdym punkcie w objętości klatki piersiowej wypełnionej pasywną tkanką ma określoną wartość. Pole czułości określa objętość, po której potencjał zostanie scałkowany w celu

⁶Założenie to jest czysto teoretyczne, bo nie jest to możliwe w rzeczywistości, przedstawiają to prace [227, 228].

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

uzyskania pojedynczej wartości skalarnej potencjału elektrody. W najprostszym podejściu całkowaną wartością jest uzyskany doświadczalnie potencjał powierzchni ciała $\Phi_b(\vec{r}, t)$, ale można również określić go z metody elementu skończonego — wtedy jest on polem skalarnym o zmienności przestrzennej. Należy zauważyć, że w oryginalnym sformułowaniu Geselovitza, scałkowana wartość (pole prądu) i pole czułości są polami wektorowymi [182]. W teorii molekularnej wystarczy rozważyć właściwości skalarne.

Pomysł, że potencjał elektrody można bezpośrednio wyprowadzić z potencjału błonowego rozłożonego w obiekcie przestrzennie rozciągłym, nie jest nowy, ponieważ stanowi on rdzeń metod dwu- i jednodomenowych, w których potencjał błonowy w każdym punkcie źródła jest mierzalną różnicą między dwoma abstrakcyjnymi polami ciągłymi reprezentującymi: wewnątrz komórki i jej otoczenie [182]. Kolejną próbą skonstruowania takiego opisu było podejście oparte na przewodniku objętościowym, które wywodziło się z modelu Millera-Geselovitza [229]. Zgodnie z tym modelem gradient napięcia transbłonowego traktujemy jako rozłożone w objętości ciągłe pole gęstości źródeł prądu [182]:

$$\vec{J}_i(\vec{r}) = -\sigma \nabla V_m(\vec{r}) \quad (4.2.12)$$

gdzie wyróżnić można:

- $\vec{J}_i(\vec{r})$ — gęstość źródła dipolowego w pozycji $\vec{r}$, reprezentująca lokalną siłę i orientację równoważnego momentu dipolowego na jednostkę objętości.
- $V_m(\vec{r})$ — potencjał transbłonowy w pozycji $\vec{r}$, zdefiniowany jako różnica pomiędzy potencjałem wewnątrzkomórkowym i zewnątrzkomórkowym: $V_m = \phi_i - \phi_e$.
- ∇ — operator gradientu, który oblicza przestrzenną szybkość zmian pola skalarnej reprezentującego potencjał transbłonowy.
- Znak ujemny oznacza, że moment dipolowy jest zorientowany w kierunku malejącego potencjału transbłonowego.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Podstawową różnicą między modelem Millera-Geselovitza a modelem biopotencjału molekularnego jest to, że według Millera i Geselovitza źródło jest prądem, który propaguje przez tkankę reprezentowaną przez (anizotropowe) przewodnictwo jako pole wektorowe i wchodzi do całki reprezentującej potencjał elektrody, która jest całką objętościową po iloczynie skalarnym wektora gęstości źródła $\vec{J}_i$ i wektora pola elektrody $\vec{J}_L$, która definiuje skalarny potencjał elektrody (całka określona przez 4.2.11 jest zubożoną wersją całki 4.2.13 — wzór 11.30 [230]).

$$V_{LE} = \int \frac{1}{\sigma} \vec{J}_{LE} \cdot \vec{J}^i dv \quad (4.2.13)$$

Jednym z powodów, dla których wielkości w całce z równania 4.2.13 są wektorowe jest relacja wektora źródła do wektora serca — idea ta obecna jest w analizie EKG od jej początków (por. [1]). Innym powodem jest to, że pochodna przestrzenna potencjału błonowego pozwoliła na prawidłowe dopasowanie wyniku modelu do pomiarów bipolarnych, które uważano za unipolarne, ponieważ pomijano napięcie odniesienia. W naszej teorii potencjał elektrody jest unipolarny, czyli pozostaje w bezpośredniej relacji algebraicznej do potencjału błonowego, a pochodna przestrzenna jest generowana, gdy dwa potencjały unipolarne są od siebie odciągane, tworząc odprowadzenie EKG, które jest zawsze bipolarne. Różnice obydwu podejść podsumowano w tabeli Tab. 4.2.3.

Ważne jest aby przypomnieć fakt, iż potencjał elektrody zdefiniowany wzorem 4.2.11 jest unipolarny, tj. rejestrowany względem zerowego punktu odniesienia [189]. Zatem potencjał ciała reprezentuje aktywność elektryczną odpowiedniego fragmentu nasierdza podobnie jak w teorii kątów brytowych [182] i problemie prostym w obrazowaniu EKG, opisanym przez równanie 4.2.10. Należy też wspomnieć, że prąd generujący potencjał ma kierunek, co widać chociażby w pomiarach BSPM, gdzie obserwujemy przesuwanie się frontu potencjału po powierzchni klatki piersiowej. Kierunkowość jest tracona na typowej elektrodzie, jednak nadal można ją zmierzyć: albo przy użyciu określonej konfiguracji elektrody [204], albo w ramach pomiarów magnetycznych [231].

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Tabela 4.2.3: Porównanie modelu Millera-Geselowitza i molekularnego modelu biopotencjału.

Model Millera-Geselowitza	Molekularny Model Biopotencjału
Źródłem jest gradient potencjału błonowego.	Źródłem jest potencjał błonowy.
Źródłem jest pole wektorowe.	Źródłem jest pole skalarne.
Potencjał elektrody jest całką objętościową iloczynu skalarowego $\vec{J}_i \cdot \vec{J}_L$	Potencjał elektrody jest algebraiczną sumą skalnych potencjałów błonowych.
Potencjał odprowadzenia przedsercowego jest równoważny potencjałowi tkanki ponieważ potencjał referencji jest zerowy.	Potencjał odprowadzenia jest pochodną przestrzenną potencjałów unipolarnych tkanki, nawet w przypadku odprowadzeń przedsercowych.
Model opiera się na historycznej koncepcji wektora sercowego w analizie EKG.	Model kładzie nacisk na bezpośredni pomiar i interpretację potencjałów unipolarnych.
Potencjał odprowadzenia bipolarnego modeluje się z gradientu potencjału błonowego, przy założeniu, że odniesienie jest pomijalne.	Odprowadzenia bipolarne powstają w wyniku odjęcia od siebie potencjałów unipolarnych, bez zaniechania odniesienia.

4.2.2.7 Dekompozycja potencjału

Stosując rozkład przyczynowo skutkowy (rozdział 4.2.2.5) (P1-P2) do potencjału elektrody, otrzymujemy funkcję $\Theta(x, y)$, która reprezentuje zbiór wszystkich punktów, które jednocześnie wchodzi w fazę 0 potencjału czynnościowego, lub równoważnie wszystkie osiągają fazę $\phi = 1$ i natychmiast resetują się do zera w podejściu pola fazowego. Biorąc pod uwagę fakt, że z każdą elektrodą wiąże się kąt bryłowy wyrażony matematycznie za pomocą jej pola czułości można równie dobrze całkować $\Theta(x, y)$ zamiast $\Phi(\vec{r})$:

$$k_i = \iint_S J_i(\mathbf{r}') \Theta(\mathbf{r}') dS(\mathbf{r}') \quad (4.2.14)$$

W dalszym rozważaniu tej pracy, funkcja k_i nazywana będzie funkcją aktywności. W ogólnym rozumieniu reprezentuje ona masę mięśnia, która wchodzi w stan aktywny w każdej chwili,

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

w polu czułości każdej elektrody. Jej naturalnym argumentem jest czas. Przyjmując najprostsze założenie, że pole czułości stanowi walec o jednej podstawie na epikardium i drugiej podstawie na powierzchni klatki piersiowej (pod elektrodą)⁷, można zauważyć, że gdy fala aktywności zbliża się do $J_i(\mathbf{r}')$, obserwowana wewnątrz pola czułości masa rośnie, osiąga pewne maksimum, a następnie maleje. Zauważyć można również, że k_i będzie nieść informację o krzywiźnie $c(s)$ widocznego fragmentu. Przy czym należy pamiętać bardzo ważny fakt, że jeśli interpretacji podlega dysfunkcja epikardium, np. zawał, to do pola czułości elektrody dociera końcowy produkt wszystkich zachodzących w tym czasie procesów. Oznacza to, że k_i jest definiowana jako wspólna reprezentacja masy mięśnia, potencjalnej redukcji potencjału czynnościowego kardiomiocytu związanej np ze schorzeniem oraz toru propagacji sygnału i jego własności (na przykład wysokiej impedancji elektrody, która prowadzi do redukcji mierzonego potencjału⁸).

W poprzednich rozdziałach użyta funkcja $d(s)$, określała czas trwania potencjału czynnościowego (APD) w każdym miejscu w obrębie frontu aktywności, jako miarę procesu P2. Teraz, rozwijając to podejście oraz zakładając, iż funkcja aktywności interpretowana jest jako masa mięśnia wchodzącego w stan aktywny w każdej chwili, można powiedzieć, że każda jednostka masy reaguje na aktywację w typowy sposób, wytwarzając potencjał czynnościowy o określonej morfologii. Takie założenie prowadzi do następującego równania, które definiuje wartość potencjału unipolarnego dla różnych pól elektrod:

$$\Phi_i(t) = m(t) * k_i(t) = \int m(t - \tau)k_i(\tau)d\tau \quad (4.2.15)$$

gdzie wyróżnić można:

- $\Phi_i(t)$ — potencjał unipolarny na elektrodzie i ,
- $m(t)$ — funkcja bazowa reprezentująca potencjał czynnościowy kardiomiocytów (P2),
- $k_i(t)$ — jądro odwzorowania dla elektrody i , zwanym dalej funkcją aktywności (P1).

⁷Takie założenie jest naturalne dla elektrod przedsercowych, w przypadku elektrod kończynowych lepszym podejściem jest zastosowanie kąta bryłowego.

⁸Częstą przyczyną wzrostu impedancji jest odklejenie się elektrody.

Powrócimy do tego wzoru w rozdziale 4.2.4, gdzie będzie on szczegółowo omówiony. Przedstawiam go tutaj tylko dlatego, że zamyka on rozważania dotyczące modelowania przestrzennie rozciągniętego źródła, jakim jest mięsień sercowy, natomiast do pełnej dyskusji tego modelu niezbędna jest analiza modeli czynności elektrycznej kardiomiocytu. Poniższy rozdział można zarazem traktować jako dyskusję procesu P2 oraz różnych form potencjału czynnościowego, wpływających na dobór funkcji bazowej $m(t)$. Zwieńczeniem tej linii badawczej będzie rozdział 4.3.2 pokazujący wyniki dotyczące charakteryzacji procesu P2 z użyciem projekcji opisanej wzorem 4.2.15, na podstawie modelu uczenia maszynowego, opisanego w rozdziale 4.3.

4.2.3 Modelowanie kardiomiocytu

Istotną rolę w dekompozycji zdefiniowanej równaniem 4.2.15 ma funkcja bazowa $m(t)$, dlatego warto omówić szeroko jej cechy i odpowiednik fizjologiczny, czyli potencjał czynnościowy. Potencjał czynnościowy kardiomiocytu stanowi fundament elektrofizjologii serca, umożliwiając ilościowe zrozumienie złożonych procesów elektrochemicznych w komórkach sercowych [106]. Współczesne narzędzia koncentrują się na ich modelowaniu przy użyciu zaawansowanych technik komputerowych, które znajdują szerokie zastosowanie w badaniach podstawowych, farmakologii i praktyce klinicznej. Potencjał ten reprezentuje złożony proces elektrochemiczny przedstawiony w rozdziale „Fizjologia kardiomiocytu — potencjał czynnościowy”: 3.1.2.1, wynikający ze skoordynowanej aktywności różnorodnych kanałów jonowych. Matematyczne opisanie tych procesów wymaga zastosowania przedstawionych poniżej skomplikowanych równań różniczkowych charakteryzujących modele elektrofizjologii. W rozdziale szczególną uwagę poświęcono modelom Luo-Rudy (LR) [106] oraz ten Tusscher (TT) [232], ze względu na wybranie tych modeli do realizacji celów badawczych rozprawy. Pierwszy wymieniony został wykorzystany jako funkcja bazowa do rekonstrukcji zespołu QRS — rozdział 4.3.1. Natomiast drugiego użyto w drugiej części badań ze względu na lepsze odwzorowanie elektrofizjologii człowieka, co bezpośrednio przekłada się na lepszą zbieżność rekonstrukcji załamka T. Szczegółowy proces rozumowania zostanie pokazany w kolejnych częściach tego tekstu — rozdział 4.3.2.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Historia modelowania potencjału czynnościowego kardiomiocytów rozpoczęła się od fundamentalnych prac Hodgkina i Huxleya [233] dotyczących neuronów aksonu kałamarnicy; wprowadzona w nich metodologia, uwieńczona nagrodą Nobla, została następnie zaadaptowana do komórek sercowych. Jak wiadomo fizjologia kardiomiocytów zależna jest od przepływów jonów przez specyficzne kanały błonowe [105]. Ich modelowanie opiera się na teorii Hodgkina-Huxleya, gdzie każdy kanał charakteryzuje się określonymi właściwościami kinetycznymi. Ogólna postać prądu jonowego płynącego przez kanał można zapisać jako:

$$I_{\text{ion}} = \bar{g}_{\text{ion}} \cdot P_{\text{open}} \cdot (V_m - E_{\text{ion}}) \quad (4.2.16)$$

gdzie wyróżnić można:

- $\bar{g}_{\text{ion}}$ — maksymalna przewodność kanału,
- P_{open} — prawdopodobieństwo otwarcia kanału,
- V_m — potencjał błonowy,
- E_{ion} — potencjał równowagi dla danego jonu⁹.

Prawdopodobieństwo otwarcia kanału określa się przez zmienne bramkujące, które podlegają tak zwanej kinetyce pierwszego rzędu (szeroko używanej w chemii):

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(V_m)(1 - x) - \beta_x(V_m)x = \frac{x_{\infty}(V_m) - x}{\tau_x(V_m)} \quad (4.2.17)$$

gdzie poszczególne składowe równania to: x — zmienna bramkująca; V_m — potencjał błonowy; α_x i β_x — stałe szybkości; x_{∞} — stan równowagi; τ_x — stała czasowa.

⁹ Jest to taka wartość potencjału, przy której przez kanał nie płynie prąd, określa się ją również jako potencjał odwrócenia kanału jonowego i daje się ją mierzyć doświadczalnie [1].

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Stan równowagi i stała czasowa wyrażają się jako:

$$x_{\infty}(V_m) = \frac{\alpha_x(V_m)}{\alpha_x(V_m) + \beta_x(V_m)} \quad (4.2.18)$$

$$\tau_x(V_m) = \frac{1}{\alpha_x(V_m) + \beta_x(V_m)} \quad (4.2.19)$$

Siłą wprowadzonego przez Hodgkina i Huxleya standardu opisu jest oparcie go bezpośrednio na wynikach doświadczalnych oraz możliwość rozszerzenia opisu na kardiomiocyty, ponieważ jedynym warunkiem takiego rozszerzenia jest dodanie modeli nowych kanałów jonowych oraz mechanizmów wewnątrzkomórkowych, na przykład dynamiki wewnątrzkomórkowych zasobów jonów wapnia, typowej dla kardiomiocytu i kluczowej dla własności kurczliwej. Słabością opisu jest arbitralny charakter równań, które mają charakter pótempiyczny — w rzeczywistej dynamice neuronu nie występują żadne związki chemiczne, które można by zidentyfikować wprost jako zmienne bramkujące. Przykrywają one złożoną dynamikę wewnątrzkomórkową, jak widać zależną od potencjału błonowego, co oznacza silną nieliniowość opisywanego tymi równaniami prądu. Podstawowe równanie opisujące dynamikę potencjału błonowego ma postać (por. [1]):

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = - \sum_i I_{\text{ion},i} + I_{\text{stim}} \quad (4.2.20)$$

gdzie:

- C_m — pojemność błony komórkowej,
- V_m — potencjał błonowy,
- $I_{\text{ion},i}$ — poszczególne prądy jonowe,
- I_{stim} — prąd stymulujący.

Z prawej strony takiego modelu znajdują się wszystkie opisane w następnej sekcji 4.2.3.1, prądy jonowe $I_{\text{ion},i}$, których kompozycja zależy od typu komórki. Co ciekawe, liczba białek kanałowych odpowiadających tym prądom może się zmieniać w ramach tak zwanej przebudowy (j. ang. remodelling) komórki, na przykład pod wpływem schorzenia, takiego jak

omawiana dalej w tekście arytmogenna kardiomiopatia prawej komory [234]. W każdym razie, jak już wspomniałem, różne komórki aktywne elektrycznie różnią się od siebie prawą stroną równania 4.2.20 oraz obecnością równań na dodatkowe zmienne, tak jak równania na zmienne bramkujące (np. 4.2.17) w modelu Hodgkina-Huxleya.

4.2.3.1 Model Luo-Rudy

Przełomowym momentem w dziedzinie modelowania serca było opublikowanie przez Luo i Rudy w 1994 roku pierwszego szczegółowego modelu matematycznego Rys. 4.2.5 potencjału czynnościowego kardiomiocyty [106], którego wizualizację przedstawia rysunek Rys. 4.2.5. Stanowi on podstawę dla wszystkich późniejszych osiągnięć w tej dziedzinie, jak model ten Tusscher [232] czy ToR-ORd [235, 236]. Wyniki przeprowadzonych badań po raz pierwszy w kompleksowy sposób umożliwiły opis dynamiki potencjału czynnościowego, łącząc kinetykę kanałów jonowych typu Hodgkina-Huxleya z równaniami (nieliniowymi) opisującymi zmiany stężeń jonowych w komórce.

Model Luo-Rudy przedstawiony na rysunku Rys. 4.2.5 opiera się na opisie matematycznym głównych prądów jonowych: szybki prąd sodowy (I_{Na}), prąd wapniowy typu L (I_{CaL}), prąd potasowy (I_{K1}, I_{Kr}, I_{Ks}).

Szybki prąd sodowy (I_{Na}), odpowiedzialny jest za fazę depolaryzacji potencjału czynnościowego modeluje się zgodnie z ujęciem Luo-Rudy [106] jako:

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h j (V_m - E_{Na}) \quad (4.2.21)$$

gdzie:

- V_m — potencjał błonowy,
- m — zmienna aktywacji,
- E_{Na} — potencjał równowagi sodu
- h, j — zmienne inaktywacji kanału sodowego.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Kinetyka tych zmiennych opisana jest przez:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (4.2.22)$$

$$\alpha_m = \frac{0.32(V_m + 47.13)}{1 - \exp(-0.1(V_m + 47.13))} \quad (4.2.23)$$

$$\beta_m = 0.08 \exp\left(\frac{-V_m}{11}\right) \quad (4.2.24)$$

Podobne równania definiuje się dla zmiennych h i j , z odpowiednimi parametrami kinetycznymi.

Prąd wapniowy typu L (I_{CaL}), odgrywa kluczową rolę w sprzężeniu elektromechanicznym i został szczegółowo scharakteryzowany w badaniach eksperymentalnych [237]. W modelu Luo-Rudy [106] ma postać:

$$I_{CaL} = g_{CaL} d f f_{CaL} (V_m - E_{CaL}) \quad (4.2.25)$$

gdzie:

- V_m — potencjał błonowy,
- d — zmienna aktywacji,
- f — szybka inaktywacja napięciowa,
- E_{CaL} — potencjał równowagi wapnia
- f_{CaL} — inaktywacja zależna od wapnia

Późniejsze modele, takie jak model Grandi [238], wprowadzają bardziej szczegółowy opis prądu wapniowego uwzględniający przestrzenie podsarkolemmowe — ze względu na swoją rolę w procesach regulacji, wapń nie krąży swobodnie w komórce tylko jest przechowywany przez siateczkę endoplazmatyczną, uwalniany z niej w momencie skurczu, a następnie wychwytywany zwrótnie przez pompę o wdzięcznej nazwie SERCA.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Prąd potasowy (I_{K1}, I_{Kr}, I_{Ks}), z kolei odpowiedzialny jest za repolaryzację potencjału czynnościowego. Model ten Tusscher [232] wprowadził szczegółowy opis prądów I_{Kr} i I_{Ks} specyficznych dla elektrofizjologii ludzkiej:

$$I_{Kr} = g_{Kr} \sqrt{\frac{K_o}{5.4}} X_{Kr1} X_{Kr2} (V_m - E_K) \quad (4.2.26)$$

$$I_{Ks} = g_{Ks} X_{Ks}^2 (V_m - E_{Ks}) \quad (4.2.27)$$

gdzie: X_{Kr1} , X_{Kr2} oraz X_{Ks} są odpowiednimi zmiennymi bramkującymi. Natomiast prąd I_{K1} odpowiedzialny jest za utrzymanie potencjału spoczynkowego opisany jest wzorem:

$$I_{K1} = g_{K1} \frac{K_o}{K_o + 210} \frac{V_m - E_K}{1 + \exp(0.07(V_m + 80))} \quad (4.2.28)$$

Model uwzględnia również dynamiczne zmiany stężeń Na^+ , K^+ i Ca^{2+} w przestrzeni wewnątrzkomórkowej oraz w retikulum sarkoplazmatycznym. Bilans stężenia sodu w cytoplazmie opisuje równanie:

$$\frac{d[Na^+]_i}{dt} = - \frac{I_{Na} + I_{NaK} + 3I_{NaCa}}{V_i F} \quad (4.2.29)$$

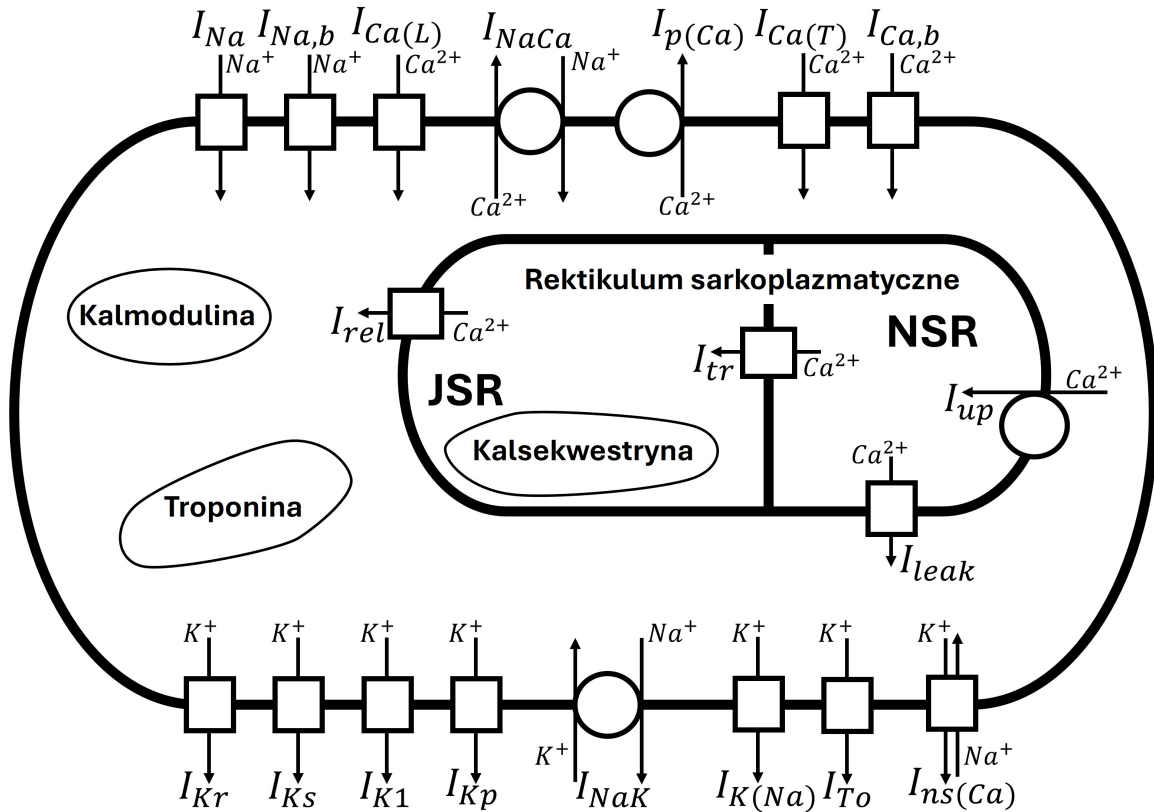
Analogicznie dla potasu:

$$\frac{d[K^+]_i}{dt} = - \frac{I_{K1} + I_{Kr} + I_{Ks} - 2I_{NaK}}{V_i F} \quad (4.2.30)$$

Dynamika wapnia w cytoplazmie uwzględnia transport przez błonę oraz interakcje z retikulum sarkoplazmatycznym (stanowi ono wspomniany już twór siateczkowaty, w którym przechowywane są wewnątrzkomórkowe zasoby wapnia):

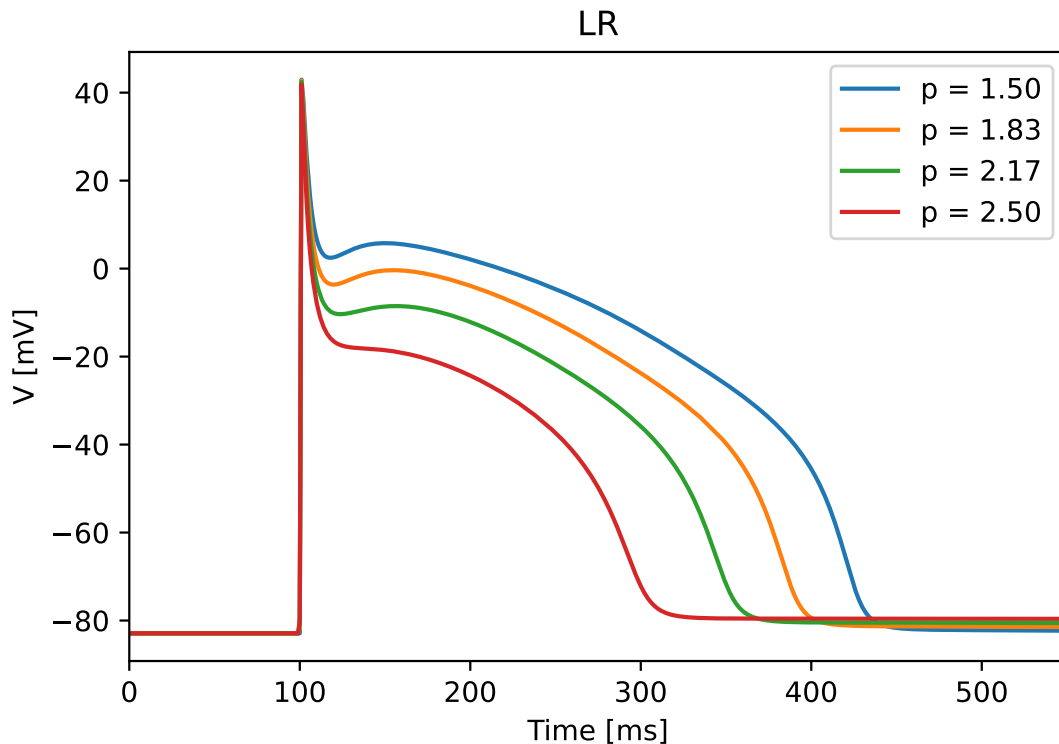
$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = - \frac{I_{CaL} - 2I_{NaCa}}{2V_i F} + \frac{V_{rel}}{V_i} (J_{leak} - J_{up}) + J_{trpn} \quad (4.2.31)$$

gdzie J_{leak} reprezentuje wyciek wapnia z retikulum, J_{up} to wychwyt przez pompę SERCA, J_{trpn} buforowanie przez troponinę — reprezentuje wiązanie z aparatem kurczliwym komórki.



Rysunek 4.2.5: Diagram modelu Luo-Rudy pojedynczej komórki komorowej uwzględniający model Markowa prądu sodowego. Zastosowane skróty to: JSR (j. ang. Junctional Sarcoplasmic Reticulum) — przyłączeniowa siateczka sarkoplazmatyczna, a NSR (j. ang. Network Sarcoplasmic Reticulum) — sieciowa siateczka sarkoplazmatyczna. Zaznaczono na nim główne transportery jonowe: prąd pompy sodowo-potasowej I_{NaK} , prąd wymiany sodowo-wapniowej I_{NaCa} oraz prąd potasowy aktywowany sodem $I_{K(Na)}$. Przedstawiony schemat uwzględnia także ważne prądy wchodzące w jego skład: szybki prąd sodowy I_{Na} , prądy wapniowe przez kanały typu L oraz T: $I_{Ca(L)}$, $I_{Ca(T)}$, szybki I_{Kr} i wolny I_{Ks} składnik opóźnionego prostowniczego prądu potasowego, dośrodkowy prąd prostowniczy (j. ang. rectifier¹⁰) potasowy I_{K1} , prąd plateau potasu I_{Kp} , pompę wapniową w sarkolemmie $I_p(Ca)$, prądy tła sodowy $I_{Na,b}$ i wapniowy $I_{Ca,b}$ oraz niespecyficzny prąd aktywowany wapniem $I_{ns(Ca)}$. Mechanizmy transportu wapnia w siateczce sarkoplazmatycznej obejmują wychwyt wapnia z mioplazmy do sieciowej siateczki sarkoplazmatycznej (NSR, I_{up}), uwalnianie wapnia z łączącej siateczki sarkoplazmatycznej (JSR, I_{rel}), translokację między tymi obszarami (I_{tr}) oraz wyciek wapnia z NSR do mioplazmy (I_{leak}). Schemat został przygotowany na podstawie [106, 239, 240].

¹⁰Występujące w opisie pojęcie prąd prostowniczy oznacza nieliniowość tego prądu.



Rysunek 4.2.6: Przykład różnych potencjałów czynnościowych kardiomiocytu dla modelu Luo-Rudy’ego [106]. Przykład wygenerowany przy użyciu narzędzia Myokit [107] oraz biblioteki CellML [241] CC BY 3.0. Zestaw danych uzyskany przez iloraz parametru $ib.gb$ oznaczony jako p , dla domyślnej wartości w Myokit wynoszącej 0,03921, z współczynnikiem w zakresie od 1,5 do 2,5.

Struktura matematyczna modeli Hodgkina-Huxleya i Luo-Rudy, oparta na układzie równań różniczkowych zwyczajnych, stała się standardem w elektrofizjologii, biologii teoretycznej czy biofizyce. Model ten umożliwił po raz pierwszy ilościowe przewidywanie wpływu zmian parametrów modelowych na charakterystyki potencjału czynnościowego kardiomiocytu, z uwzględnieniem obiegu wapnia i fazy plateau typowych dla komórki mięśniowej. Jednakże praca Hund, Kucera i zespołu [242] wykazała, istotne problemy związane z zachowaniem ładunku jonowego. Szczegółowa analiza przedstawionego algorytmu pokazała, że podczas długotrwałych symulacji model wykazuje tendencję do dryftu parametrów, co może prowadzić do nierealistycznych wyników. Bardzo ciężko jest zrównoważyć osobno każdy z prądów jonowych tak, aby zachować asymptotycznie poprawne wartości stężeń, dla których

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

lokalnie mogą występować odstępstwa. Autorzy zaproponowali rozwiązania tych problemów oparte na zachowaniu neutralności elektrycznej, ustanawiając standardy walidacji modeli pod kątem zachowania ładunku jonowego i zapewniając stabilność numeryczną rozwiązania:

$$[Na^+]_i + [K^+]_i + 2[Ca^{2+}]_i = [A^-]_i + \text{const} \quad (4.2.32)$$

gdzie $[A^-]_i$ to stężenie anionów wewnątrzkomórkowych [242], które nie są transportowane przez błonę komórkową, ale wpływają na bilans ładunkowy komórki (ich wpływ uwzględnił w swoich badaniach już Donnan [243] — por. MTB [1]).

4.2.3.2 Model ten Tusscher

Naturalne jest, iż ewolucja modeli matematycznych potencjału czynnościowego podążała w kierunku modeli bardziej specyficznych dla elektrofizjologii człowieka. Współczesne modelowanie elektrofizjologii serca opiera się na formalizmie matematycznym wykorzystującym równania różniczkowe zwyczajne (RRZ) oraz algebraiczne.

Model ten Tusscher [232] wprowadził kluczowe innowacje w opisie prądów jonowych, szczególnie w modelowaniu prądów potasowych I_{Kr} i I_{Ks} , które odgrywają fundamentalną rolę w repolaryzacji potencjału czynnościowego u ludzi. Model uwzględnił również heterogenność transmuralną, definiując trzy różne typy komórek: epikardialne, śródścienne i endokardialne [232], co stanowi znaczący postęp w porównaniu z wcześniejszymi modelami. Dla komórek epikardialnych wprowadzono dodatkowy prąd I_{to} (transient outward — przejściowy prąd odkomórkowy):

$$I_{to} = g_{to}rs(V_m - E_K) \quad (4.2.33)$$

Parametry g_{to} to kinetyka zmiennych r i s różnią się między typami komórek, zapewne za sprawą różnic w ekspresji białek kanałowych, co prowadzi do różnic w morfologii potencjału czynnościowego obserwowanych eksperymentalnie [244]. Kolejnym ulepszeniem względem LR jest lepsze odwzorowanie adaptacji częstotliwościowej potencjału czynnościowego, obserwowanej w ludzkich kardiomiocytach, poprzez wprowadzenie zmodyfikowanej

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

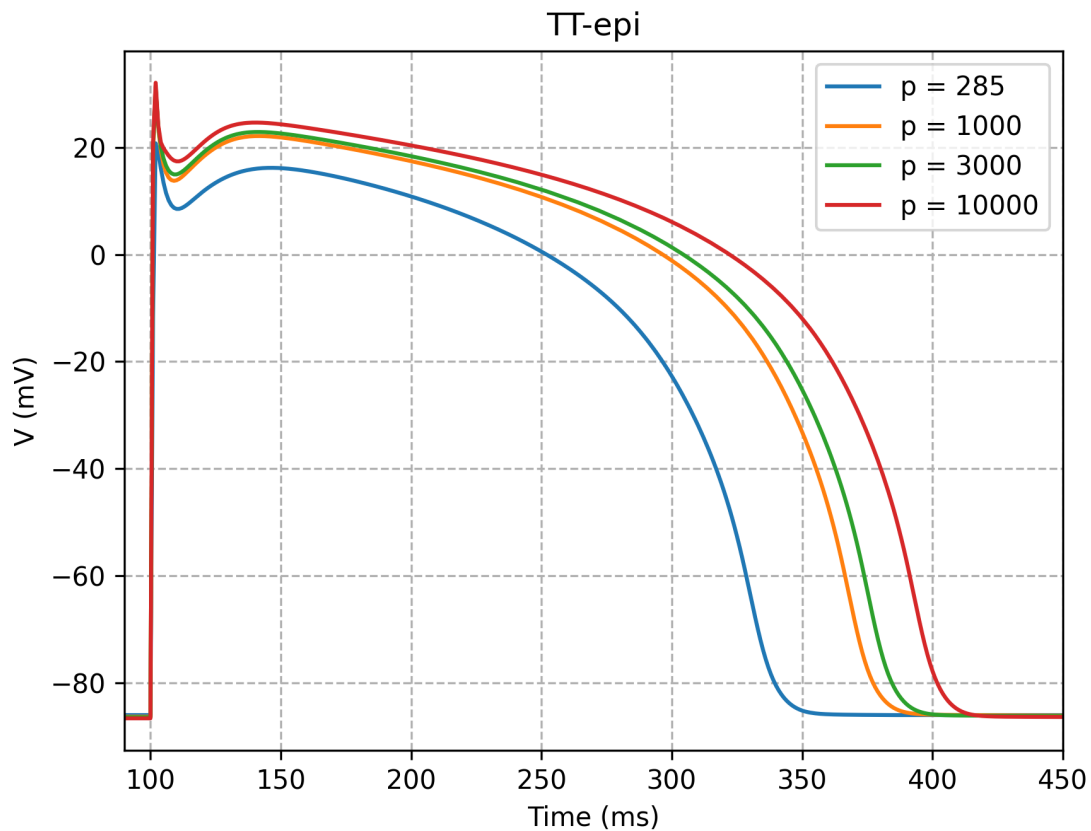
kinetyki prądów potasowych. Z perspektywy fizycznej jest to efekt pamięci komórkowej, który jest dłuższy niż jeden odstęp między pobudzeniami serca. Zależność od częstotliwości jest realizowana przez modyfikację stałych czasowych:

$$\tau_{X,\text{mod}} = \tau_{X,\text{base}} \cdot f(\text{częstość}) \quad (4.2.34)$$

gdzie X reprezentuje konkretny rodzaj prądu jonowego (np. I_{Kr} , I_{Ks} , I_{Na}).

- $\tau_{X,\text{mod}}$ Wartość stałej czasowej używana w danej chwili symulacji, reprezentuje szybkość procesu kinetycznego (np. otwierania/zamykania kanału jonowego X) w panujących warunkach dynamicznego rytmu serca.
- $\tau_{X,\text{base}}$ Wyjściowa wartość stałej czasowej dla danego prądu jonowego X , reprezentuje kinetykę kanału w warunkach spoczynkowych lub przy bardzo niskiej, stałej częstotliwości stymulacji
- $f(\text{częstość})$ funkcja skalująca zależna od rytmu serca, odpowiada za biologiczną adaptację modelu, dostosowuje szybkość procesów jonowych do tempa pracy serca. Dla wysokich częstotliwości (szybsze rytmy serca) funkcja ta przyjmuje wartość mniejszą od 1, skracając tym samym czas $\tau_{X,\text{mod}}$.

Model TT jest zdolny do reprodukcji skrócenia czasu trwania potencjału czynnościowego przy zwiększonej częstotliwości stymulacji, co ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia mechanizmów arytmogennych [232]. Warto podkreślić złożoną strukturę pamięci w takim modelu. Niektóre zmienne zależą wyłącznie od potencjału czynnościowego w trakcie cyklu sercowego, inne posiadają pamięć, która jest dłuższa od tego cyklu. W efekcie niemożliwe jest opisanie dynamiki kardiomiocytu w skali kolejnych pobudzeń serca przez proces Markowa, co było już sygnalizowane w rozdziale 4.2.2.5. Jednocześnie, modele Markowa dobrze opisują stochastyczny charakter procesu otwierania i zamykania kanału jonowego w skali czasowej pojedynczych milisekund — por. rozdział 4.2.3.1.



Rysunek 4.2.7: Przykład różnych potencjałów czynnościowych kardiomiocytu dla modelu ten Tusscher epikardium [232]. Przykład wygenerowany przy użyciu narzędzia Python na podstawie dostępnej biblioteki CellML [245] CC BY 3.0. Zestaw uzyskany przez zmianę parametru BCL (Basic Cycle Length - długość cyklu podstawowego stymulacji serca¹¹) określonego jako p dla wartości: 285ms, 1000ms, 3000ms, 10000ms w symulacji.

4.2.3.3 Model ToR-ORD

Następnym istotnym osiągnięciem w dziedzinie opisu matematycznego ludzkiego kardiomiocytu jest model opracowany przez zespół Tomka i współpracowników [235]¹². ToR-ORD reprezentuje najnowocześniejsze podejście do modelowania wykorzystując ściśle

¹¹W eksperymentach na kardiomiocytach stosowany jest zewnętrzny generator stymulujący tkankę, o przestrajalnym okresie stymulacji.

¹²Jakub Tomek jest Czechem, doktorantem na Uniwersytecie Oksfordzkim, który pomógł w konfiguracji modelu potencjału czynnościowego kardiomiocytu.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

oddzielone etapy kalibracji i walidacji, zapewniając wysoką wiarygodność rozwiązania.

Kluczowe zmiany obejmują przededefiniowanie prądu wapniowego typu L, I_{CaL} oparte na zasadach biofizycznych:

$$I_{CaL} = G_{CaL} d f f_{Ca} 4 \frac{F^2}{RT} \frac{Vm \left([Ca^{2+}]_i e^{\frac{2VmF}{RT}} - [Ca^{2+}]_o \right)}{e^{\frac{2VmF}{RT}} - 1}, \quad (4.2.35)$$

gdzie:

- I_{CaL} — prąd kanału wapniowego L,
- G_{CaL} — efektywne przewodnictwo kanału L (stała skalująca),
- d — zmienna aktywacji kanału L, $0 \leq d \leq 1$,
- f — zmienna inaktywacji zależnej od napięcia, $0 \leq f \leq 1$,
- f_{Ca} — zmienna inaktywacji zależnej od wapnia (CDI),
- F — stała Faradaya,
- R — stała gazowa,
- T — temperatura bezwzględna (K),
- Vm — potencjał błonowy,
- $[Ca^{2+}]_i$ — wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia,
- $[Ca^{2+}]_o$ — zewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia.

Powyższe równanie (4.2.35) wykorzystuje dynamikę zdefiniowaną przez stosowane w elektrofizjologii błon równanie Goldmana-Hodgkina-Katza dla jonów Ca^{2+} [246], a jego dynamika uwzględnia zarówno inaktywację wolną f jak i zależną od wapnia f_{Ca} w przestrzeni podsarkolemmalnej [235].

W celu przyspieszenia obliczeń, zachowując przy tym oryginalny kształt potencjału czynnościowego kardiomiocyту, w analizach stosuje się formę przewodnościową.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Upraszcza ona prąd $ICaL$ poprzez usunięcie inaktywacji zależnej od Ca i/lub zastosowanie quasi-stanu dla wybranych bramek (np. d) [247]:

$$I_{CaL} = g_{CaL} d f (Vm - E_{Ca}), \quad (4.2.36)$$

gdzie g_{CaL} to maksymalna przewodność kanału I_{CaL} .

$$E_{Ca} = \frac{RT}{2F} \ln \frac{[Ca^{2+}]_o}{[Ca^{2+}]_i} \quad (4.2.37)$$

Równanie pomocnicze 4.2.37 określa potencjał równowagi dla jonów Ca^{2+} (por. także [1]).

Drugą modyfikacją wprowadzoną w omawianym modelu jest nowe podejście do modelowania prądu potasowego I_{Kr} [248]:

$$I_{Kr} = g_{Kr} x_r (Vm - E_K) \quad (4.2.38)$$

gdzie g_{Kr} to maksymalna przewodność kanału I_{Kr} , a x_r to zmienna bramkująca, $0 \leq x_r \leq 1$.

Analogicznie w tym przypadku równanie pomocnicze 4.2.39 określa potencjał równowagi dla jonów K^+ :

$$E_K = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \quad (4.2.39)$$

Prąd chlorkowy I_{Cl} opisany jest jako:

$$I_{Cl} = g_{Cl} (Vm - E_{Cl}), \quad (4.2.40)$$

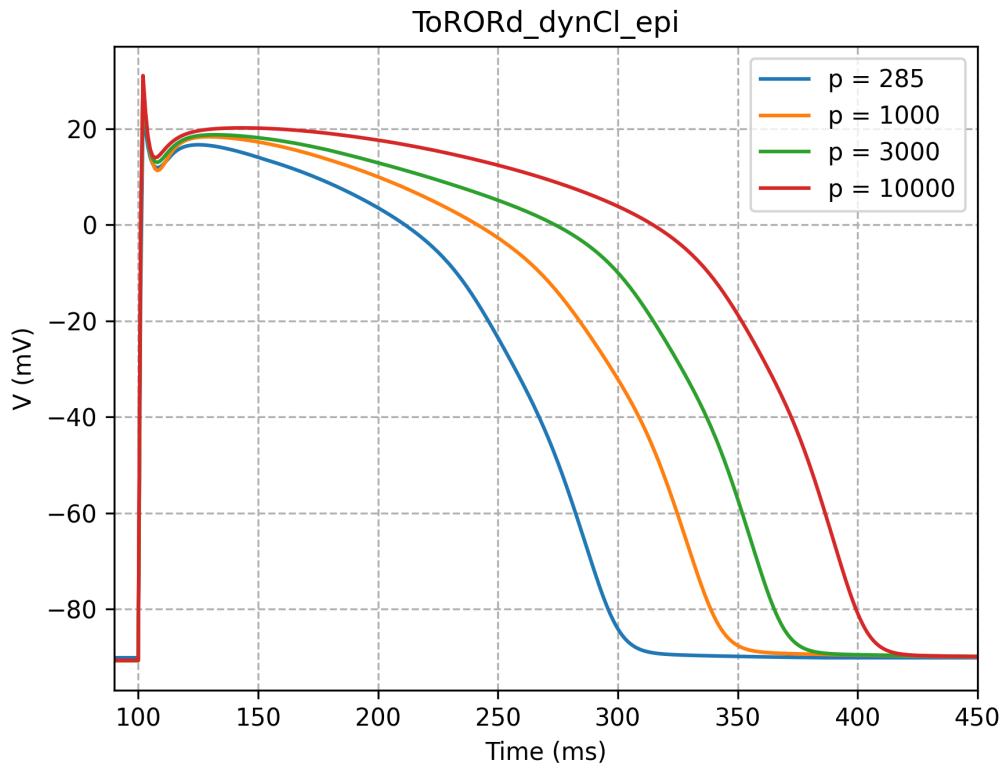
z g_{Cl} odpowiadającym przewodności efektywnej uwzględniającej właściwy szlak jonowy (np. składowe I_{Cl} obecne w ToR-ORd) [236].

Co ciekawe, wartości E_K , E_{Ca} oraz E_{Cl} obliczane są dynamicznie, lecz dla krótkich symulacji ich zmiany są minimalne w takim stopniu, że parametry te można traktować jako stałe. Wynika to z faktu, że stężenia zewnątrzkomórkowe traktowane są jako stały parametr (np. $[K^+]_o = 5$ [mmol/L] w warunkach „zdrowej” komórki [249]), a wewnątrzkomórkowe są zmiennymi stanu i podlegają wolnym zmianom wynikającym z bilansu prądów.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

W typowych protokołach (krótkie serie pobudzeń, warunki bazowe) wahania te są na tyle niewielkie, że można ich nie wprowadzać jako osobnych zmiennych do modelu [235].

Warto również wspomnieć o rozwinięciu modelu ToR-ORd jakim jest model ToR-ORd-dynCl, który wprowadza zmienne odpowiadające zmianom stężenia jonów chlorkowych w cytoplazmie i w przestrzeni podsarkolemmalnej (SS), w celu wyeliminowania długoczasowego dryftu obserwowanego w wielogodzinnych symulacjach modelu, przy stałym Cl^-_i [236]. Dzięki wprowadzonym zmianom poprzez śledzenie $[Cl^-]_i$ i $[Cl^-]_{ss}$ model ToR-ORd-dynCl utrzymuje stabilne wielogodzinne symulacje (np. 100,000 pobudzeń przy 1 Hz), bez istotnego dryftu takich miar jak APD90, podczas gdy wariant ze stałym chlorkiem wykazuje systematyczny dryf przy protokołach bardzo długich [236].



Rysunek 4.2.8: Przykład różnych potencjałów czynnościowych kardiomiocytu dla modelu ToR-ORd-dynCl [236]. Przykład wygenerowany przy użyciu narzędzia Python na podstawie dostępnej biblioteki CellML [250] CC BY 3.0. Zestaw uzyskany przez zmianę parametru BCL (Basic Cycle Length — długość cyklu podstawowego) określonego jako — p dla wartości: 285ms, 1000ms, 3000ms, 10000ms w symulacji.

4.2.3.4 Narzędzia obliczeniowe w modelowaniu elektrofizjologii serca

Współczesne modelowanie elektrofizjologii serca wykracza poza opis matematyczny pojedynczej komórki. Stawia ono liczne wyzwania naukowcom, obejmując symulacje na poziomie tkanki, narządu i całego organizmu. Rozwój wydajnych narzędzi obliczeniowych, umożliwił badaczom implementację złożonych modeli matematycznych i prowadzenie symulacji na dużą skalę. Do najważniejszych należą: Myokit [107], stanowiący interfejs do modelowania komórkowego oraz openCARP [251] jako środowisko do symulacji wielkoskalowych. Znalazły one zastosowanie w badaniach podstawowych i klinicznych, jednocześnie umożliwiając skupienie się na aspektach biologicznych zamiast na szczegółach implementacji numerycznej. Wiele innych narzędzi opisano w pracy [1].

Myokit stanowi zaawansowane narzędzie obliczeniowe umożliwiające efektywną implementację i analizę modeli elektrofizjologii kardiomiocytów. Składa się z łatwego w odczycie języka modelowania, graficznego interfejsu użytkownika, silników symulacji pojedynczych i wielokomórkowych oraz biblioteki zaawansowanych narzędzi analitycznych dostępnych poprzez interfejs Python [107]. Stanowi to znaczący postęp w dostępności narzędzi do modelowania elektrofizjologii serca. Biblioteka ta umożliwia również konwersję modeli między różnymi formatami, w tym CellML [241, 245, 250] jak również umożliwia użycie natywnego formatu plików Myokit.

Narzędzie pozwala też eksportować modele do języków C, MATLAB, CellML czy platform CUDA i OpenCL, co znacznie ułatwia ich wymianę między różnymi grupami badawczymi na całym świecie [107]¹³. Warto zatem przytoczyć w tym miejscu pracę zespołu Clerxa i współpracowników (Michael Clerx jest jego głównym autorem), którzy w swoim artykule [107] szczegółowo opisali to narzędzie, dlatego też w tym rozdziale przedstawiono jedynie najistotniejsze jego elementy. Biblioteka zawiera narzędzia do analizy wrażliwości parametrów (przykłady przedstawiono na rysunkach: Rys. 4.2.6, Rys. 4.2.7, Rys. 4.2.8),

¹³Ogromną zaletą biblioteki Myokit jest jej model operacyjny. Biblioteka sięga do obecnych w systemie kompilatorów i uruchamia je w tle, następnie dokonuje kompilacji kodu źródłowego opracowanego na podstawie skryptu Python, uruchamia go w postaci kodu maszynowego i generuje za jego pomocą wyniki, korzystając z jednej strony z elastyczności języka Python, a z drugiej strony z prędkości obliczeń, typowej dla języków kompilowanych, a nie interpretowanych. Kolejnym atutem Myokit jest silna społeczność na platformie Github.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

co jest kluczowe dla zrozumienia zachowania modeli i ich walidacji względem danych eksperymentalnych.

W swoim artykule zespół pokazał trzy konkretne przykłady, w jaki sposób Myokit może być wykorzystywany do badań naukowych: do identyfikacji parametrów klinicznie istotnych, testów wielomodelowych i estymacji parametrów w modelach Markowa, a wszystko to przy minimalnym nakładzie pracy programistycznej ze strony użytkownika. Architektura Myokit opiera się na modularnej strukturze, która umożliwia łatwą rozbudowę funkcjonalności oraz integrację z innymi narzędziami obliczeniowymi. Pokazuje to w jaki sposób Myokit wypełnia lukę między wydajnością, wszechstronnością i łatwością obsługi [107]. Przykład różnych potencjałów czynnościowych kardiomiocytu omówionych w niniejszej rozprawie przedstawia rysunek Rys. 4.2.9. Podstawowa struktura kodu Python narzędzia Myokit dla prostej symulacji ma postać:

```
# Import biblioteki myokit
import myokit

# Ładowanie modelu komórki sercowej z pliku .mmt
model = myokit.load_model('model.mmt')

# Konfiguracja symulacji
sim = myokit.Simulation(model)                # Tworzy obiekt symulacji
# Początkowy potencjał błony na -85 mV
sim.set_constant('membrane.V', -85)

# Protokół stymulacji
protocol = myokit.pacing.blocktrain(period=1000, # co 1000 ms (1 Hz)
                                     duration=2, # impulsy trwające 2 ms
                                     offset=50)  # pobudzenie po 50 ms

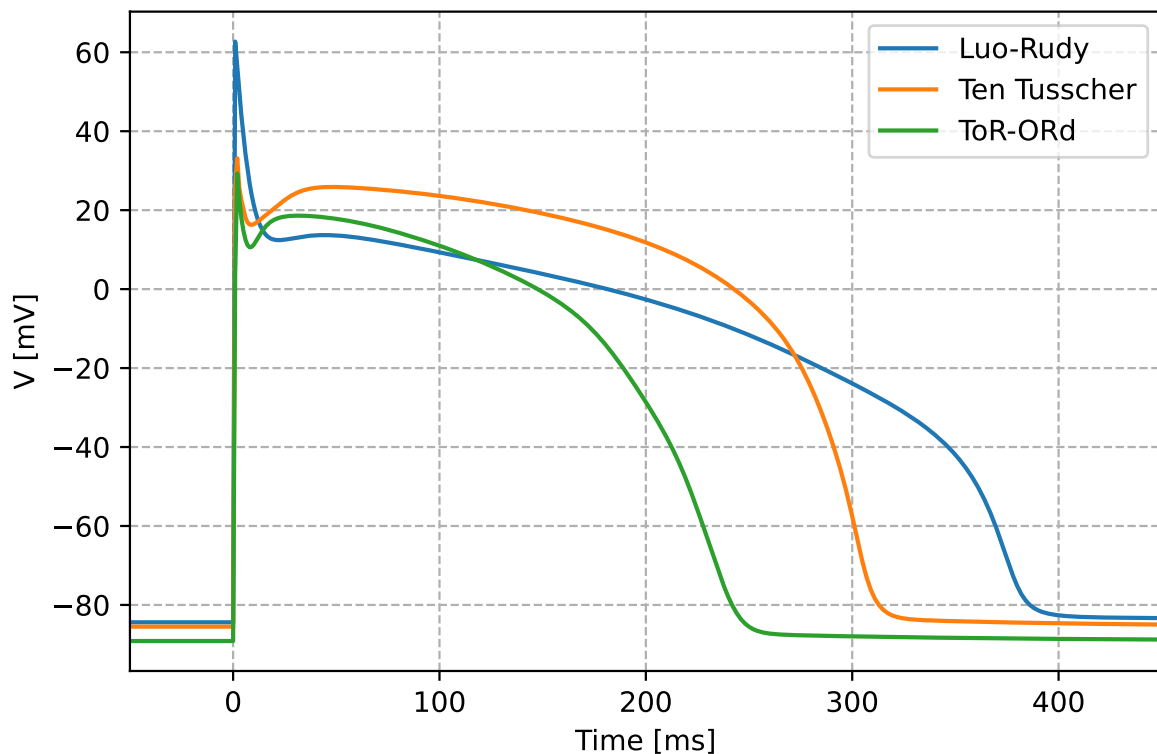
# Aplikacja protokołu do symulacji
sim.set_protocol(protocol)

# Uruchomienie symulacji na 10 000 ms (10 sekund)
log = sim.run(10000)
```

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Przedstawiony na poprzedniej stronie kod to typowy przykład analizy potencjału czynnościowego komórki sercowej przy regularnej stymulacji jako podstawowe zastosowanie narzędzia Myokit w badaniach elektrofizjologii serca. Symulacja obejmuje 10 uderzeń serca (1 Hz przez 10 sekund) dla przykładowego modelu kardiomiocytu. Komórka zostaje pobudzona krótkimi impulsami (2 ms) co sekundę, zaczynając od potencjału spoczynkowego -85 mV. Wyniki symulacji są dostępne w obiekcie log, jako wektory gotowe do wizualizacji lub dalszego przetwarzania.

Rysunek Rys. 4.2.9 przedstawia wizualizację różnych potencjałów epikardium dla omówionych modeli: Luo-Rudy [106], ten Tusscher [232], ToR-ORd [235, 236]. Przykłady zostały wygenerowane przy użyciu narzędzia Myokit [107] oraz bibliotek CellML: [241, 245, 250] dla wartości domyślnych symulacji.



Rysunek 4.2.9: Zestawienie wizualizacji różnych potencjałów czynnościowych kardiomiocytu dla omówionych modeli: Luo-Rudy [106], ten Tusscher [232], ToR-ORd [235, 236]. Przykład wygenerowany przy użyciu narzędzia Myokit [107] oraz bibliotek CellML [241, 245, 250] dla wartości domyślnych symulacji, CC BY 3.0.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

W mojej pracy korzystałem z biblioteki Myokit do generowania zestawu funkcji bazowych, więc biblioteka ta jest wielokrotnie wspomniana w kolejnych rozdziałach. Natomiast w Myokit nie ma wprost wsparcia dla obliczeń sieci wielokomórkowych, takich jak tkanka mięśnia sercowego, chociaż przy elastyczności tego narzędzia rozwój w tym kierunku nie byłby zaskoczeniem.

Symulacje na poziomie pojedynczych komórek stanowią tylko pierwszy krok w kierunku zrozumienia funkcjonowania całego serca. Praca j. ang. „The openCARP simulation environment for cardiac electrophysiology” [251] zawiera opis kompleksowego środowiska openCARP, które umożliwia modelowanie elektrofizjologii serca na różnych płaszczyznach, od pojedynczych komórek po całe serce. Narzędzie to stanowi odpowiedź na potrzeby prowadzenia symulacji na dużą skalę. Integruje ono zaawansowane algorytmy numeryczne z intuicyjnym interfejsem użytkownika, umożliwiając badaczom skupienie się na aspektach biologicznych [251]. Kluczową innowacją openCARP jest framework „carputils” oparty na języku Python, który automatyzuje eksperymenty komputerowe, włączając wszystkie etapy modelowania i symulacji w celu zwiększenia powtarzalności i produktywności badań [251]. System umożliwia łatwe definiowanie złożonych protokołów symulacyjnych oraz automatyczne przetwarzanie i analizę wyników. Środowisko openCARP zostało zaprojektowane z myślą o skalowalności, umożliwiając prowadzenie symulacji na architekturach równoległych od pojedynczych stacji roboczych po superkomputery. Funkcjonalność ta jest kluczowa dla modelowania całego serca, które wymaga rozwiązywania układów równań zawierających miliony niewiadomych. Wieloskalowy przykład symulacji migotania przedsionków przedstawia artykuł Planka i współpracowników, demonstrując w ten sposób możliwości środowiska na poziomie pojedynczej komórki, tkanki, narządu i ciała [251]. Przytoczona praca ilustruje potencjał narzędzia w badaniach mechanizmów arytmii i rozwoju terapii. W mojej pracy nie korzystam z narzędzi openCARP, ponieważ są one oparte na modelu dipolowym, który w toku analiz opartych o molekularną teorię biopotencjału uznałem za nieadekwatny, o czym była już mowa.

4.2.4 Synteza EKG

Algorytm syntezy EKG stanowi trzon metody dekompozycji sygnałów epikardialnych omawianej w tej pracy. Dlatego rozpoczynamy omawianie algorytmiki właśnie od algorytmu syntezy, ponieważ po nim łatwo jest zrozumieć co robi algorytm analizy.

Synteza sygnału elektrokardiograficznego, w głównej mierze opiera się na wprowadzonym w poprzednich rozdziałach podziale procesu przejścia biopotencjału przez nasierdzie na dwa procesy fizyczne: P1 i P2 [65]. Proces P1 to czasoprzestrzenny ruch fali aktywacji, rozumianej jako zmienny w czasie zbiór punktów w przestrzeni¹⁴, które wchodzą w stan aktywny w danej chwili (rozpoczyna się w nich Faza 1 potencjału czynnościowego (AP) — rozdział 3.1.2.1). Proces ten można opisać za pomocą izochron aktywności, podobnych do tych uzyskanych doświadczalnie na sercach ludzkich przez Durrera [252] oraz w licznych eksperymentach związanych z ECGI [11, 180]. Natomiast, proces P2 to odpowiedź pojedynczego kardiomiocytu na stymulację — Rys. 3.1.2. Jest on naturalnie związany z czasem trwania potencjału czynnościowego (APD) każdego kardiomiocytu, a tym samym z głębokością frontu aktywacji. Rozkład aktywności na procesy P1 i P2 można przyjąć jedynie jako pierwsze przybliżenie, ponieważ znanych jest wiele relacji między nimi [220, 253–257]. Jednakże w moich pracach wykazuję, że możliwe jest ich pominięcie przez przyjęcie poziomu grubego przybliżenia, które jednocześnie pozwala zachować satysfakcjonujące wyniki projekcji [65]. Założenia teoretyczne dla algorytmu projekcji zostały omówione w rozdziale 4.2.2. Odnosimy się teraz wzoru 4.2.15 z rozdziału 4.2.2.7, który powtarzam tutaj dla wygody (4.2.41).

$$\Phi_i(t) = m(t) * k_i(t) = \int m(t - \tau)k_i(\tau)d\tau \quad (4.2.41)$$

Algorytm syntezy EKG opiera się na założeniu, że sygnał docierający do elektrody jest wynikiem aktywacji określonej objętości kardiomiocytów oraz, że potencjał elektryczny serca jest superpozycją skalarne go potencjału czynnościowego kardiomiocytów, który rozprzestrzenia się bezpośrednio na skórę jako potencjał unipolarny (por. [189]).

¹⁴W zależności od gęstości zastosowanej siatki numerycznej każdy punkt domeny obliczeniowej, określony przez swoje koordynaty przestrzenne, reprezentuje jeden lub więcej kardiomiocytów.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Następnie, zauważmy, że w polu czułości elektrody widzimy każdorazowo pewną część fali aktywności na epikardium, a fala ta jest wypadkową potencjału kardiomiocytów aktywowanych w kolejnych chwilach czasu. Jeśli założymy, że potencjał jest skalarny i jest wynikiem superpozycji (sumują się zmiany stężeń) w konsekwencji możliwe jest zastosowanie standardowego operatora matematycznego splotu, przyjmując potencjał czynnościowy kardiomiocytu $m(t)$ jako funkcję bazową. Funkcja bazowa pochodzi z jednego z omówionych w rozdziale 4.2.3 modeli i wytworzona została przy pomocy biblioteki Myokit [107]. Szczegółowy opis tego narzędzia można znaleźć w rozdziale 4.2.3.4.

Potencjał czynnościowy modelu Luo-Rudy przedstawiono na Rys. 4.2.6 dla różnych wartości parametrów, aby zilustrować wpływ regulacji inotropowej na jego przebieg. Regulacja ta jest jedną z dróg regulacji czynności serca przez autonomiczny układ nerwowy. Zachodzi ona naturalnie poprzez fosforylację białek kanałowych [257] i wpływa na odpowiedź elektryczną i mechaniczną komórki [65].

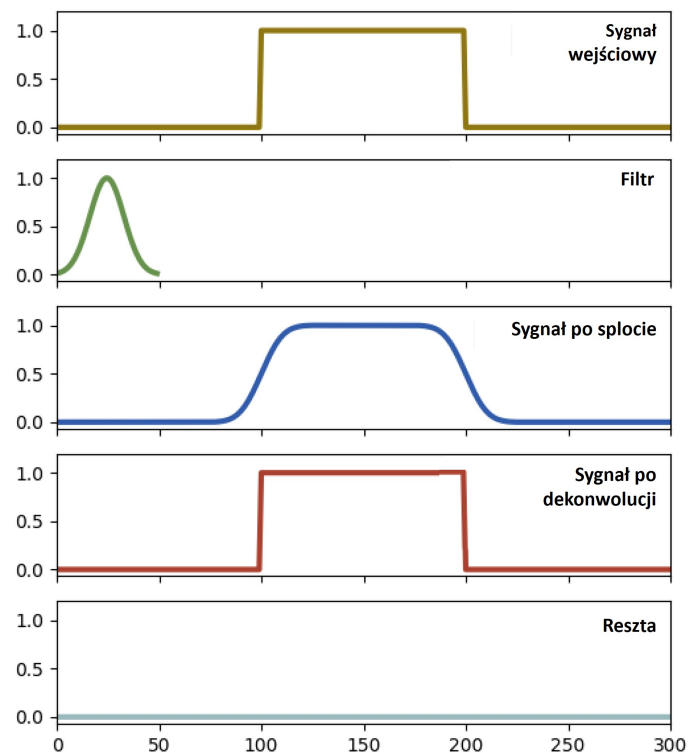
Wielkością, która w sposób naturalny pojawia się w niniejszych rozważaniach jest unipolarny potencjał elektrody $\Phi_i(t)$. Warto w tym momencie zadać pytanie o możliwość walidacji wzoru 4.2.15. Okazuje się, że nie jest to łatwe. Bezpośredni pomiar potencjału unipolarnego $\Phi_i(t)$ jest bardzo trudny do zrealizowania w rzeczywistości ze względu na konieczność spełnienia warunków brzegowych odpowiadających nieskończenie odległej elektrodzie referencyjnej (idealny punkt zerowy). Klasyczne metody bipolarne, realizowane w warunkach fizjologicznych uniemożliwiają precyzyjne jego zdefiniowanie [227, 228]. Uzyskanie tego typu odniesienia wymaga zastosowania wyspecjalizowanych technik, takich jak technika rejestracji monofazowej [189], bądź wykorzystanie niestandardowego układu elektrod [159]¹⁵. Niemniej jednak, mimo skomplikowanego procesu, uzyskanie tych potencjałów jest niezwykle istotne gdyż odnoszą się one bezpośrednio do lokalnych sygnałów czynności elektrycznej mięśnia sercowego [189]. Przykładowo, w pomiarach bipolarnych nie da się zaobserwować potencjału wspólnego dla obu elektrod, w związku z tym we współczesnej kardiologii nie da się powiedzieć, czy ma on znaczenie diagnostyczne.

¹⁵Technika ta nie znalazła jeszcze szerokiego odzewu na gruncie klinicznym.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Biorąc pod uwagę rozdział 4.2.2 oraz powyższe rozważania, wzór 4.2.15 przedstawia językiem matematyki następujące założenie: dowolny potencjał unipolarny $\Phi_i(t)$ (gdzie i jest numerem elektrody) można wyrazić za pomocą operatora splotu pewnej funkcji, zwanej funkcją aktywności, odzwierciedlającej proces P1 i funkcji bazowej $m(t)$ odzwierciedlającej proces P2 [65]. Równanie to opisuje matematycznie rozkład na procesy P1 i P2 przy wykorzystaniu własności splotu, który pozwala na złożenie dwóch funkcji w trzecią. Operacja ta pokazuje w jaki sposób kształt jednej z funkcji zostaje zmodyfikowany przez drugą. Nasuwa tu się ciekawa interpretacja, że jedna z funkcji może być interpretowana jako odpowiedź impulsowa filtra, podczas gdy druga reprezentuje sygnał wejściowy tego filtra [65].

W kontekście elektrokardiografii, operator $(*)$ w równaniu 4.2.15 modeluje transformację sygnału bioelektrycznego poprzez system o charakterystyce impulsowej $h(t)$, przy czym funkcja aktywności mięśniowej pełni rolę odpowiedzi impulsowej, podczas gdy potencjał czynnościowy kardiomiocytu stanowi sygnał poddawany filtracji, co zobrazowane jest na rysunku Rys. 4.2.10.



Rysunek 4.2.10: Zobrazowanie zastosowania operacji matematycznej splotu, pozwalającą na złożenie dwóch funkcji w trzecią. Rysunek przedstawia uproszoną koncepcję syntezy i analizy realizowanej za pomocą równania 4.2.15.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

Funkcja aktywności $k(t)$ (P1) reprezentuje całkowitą masę części frontu aktywacji $T(\vec{r}, t)$, zgodnie z notacją wprowadzoną w rozdziale 4.2.2.5 — por. Tab. 4.2.2. Front aktywacji przechodzi przez pole czułości danej elektrody i działa jako filtr modulujący potencjał czynnościowy pojedynczego kardiomiocytu $m(t)$ (P2), prowadząc do powstania unipolarnego potencjału elektrody $\Phi_i(t)$, co pokazano na Rys. 4.2.11 [65]. Zgodnie z rozważaniami z rozdziału 4.2.2.5 możemy w przybliżeniu założyć, że równanie 4.2.15 odnosi się do potencjałów nasierdziowych, które (zwłaszcza dla odprowadzeń przedsercowych) propagują na klatkę piersiową człowieka prawie bez zmian¹⁶. Jednocześnie warto mieć świadomość, że wartości amplitudy podlegają dodatkowo modulacjom wynikającym z czynników zewnętrznych, takich jak: impedancja skóry pod elektrodą czy właściwości kontaktu elektrodowego. Co ciekawe, jak się okazało w późniejszym etapie badań, funkcje te potrafią przyjmować różne formy, czasem nawet bimodalne, trimodalne czy nierównomierne, co zostanie pokazane w kolejnych rozdziałach. Należy też sobie uświadomić bardzo ważny fakt, iż $k_i(t)$ nie stanowi klasycznego rozkładu prawdopodobieństwa w sensie miary probabilistycznej, ponieważ $\int_{-\infty}^{\infty} k_i(t) dt \neq 1$, lecz jest proporcjonalna do masy mięśniowej aktywowanej w czasie t [65] oraz dodatkowo zmodulowana przez własności toru przewodzenia i pomiaru sygnału.

Ponieważ dotychczasowe rozważania dotyczyły rekonstrukcji potencjału unipolarnego mierzonego na elektrodach, można zapytać, czy odpowiednika równania 4.2.15 nie można użyć do opisu potencjałów nasierdziowych, reprezentujących stan źródła, a następnie, jaka jest relacja między potencjałami epikardialnymi i potencjałami na powierzchni tułowia.

Otóż, przez analogię możemy założyć, że potencjały nasierdziowe $\Phi(\vec{r}, t)$ można przedstawić w postaci splotu dwóch funkcji:

- globalnego frontu aktywacji $T(\vec{r}, t)$, który obejmuje wszystkie punkty na nasierdziu, które w danej chwili wchodzi w fazę 0 potencjału czynnościowego,
- funkcji odpowiedzi kardiomiocytów $m(t)$.

¹⁶Zdaję sobie sprawę, że powyższe założenie jest grube, a opis na tym etapie prac nieprecyzyjny. Nad precyzyjnym ujęciem tego tematu pracuje w ramach swojej rozprawy mój kolega z grupy badawczej mgr inż. Igor Olczak.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

W tym miejscu nasuwa się bardzo ważne pytanie, a mianowicie jak z otrzymanego potencjału unipolarnego na epikardium można otrzymać pełnoprawne odprowadzenie EKG? W metodzie elementów brzegowych (por. np. [191, 230]) problem projekcji formułuje się jako rozwiązanie równania Laplace’a $\nabla^2 \Phi = 0$ w obszarze $\Omega_{\text{torso}} \subset \mathbb{R}^3$ z warunkami brzegowymi Dirichleta na powierzchni serca i warunkami Neumanna na powierzchni tułowia.

Operator projekcji można zapisać w postaci macierzowej:

$$\vec{\Phi}_{\text{torso}}(t) = \mathbf{H} \vec{\Phi}_{\text{epi}}(t) \quad (4.2.42)$$

gdzie: $\mathbf{H} \in \mathbb{R}^{N_{\text{torso}} \times N_{\text{epi}}}$ jest macierzą transferu określoną przez geometrię układu przewodzącego i właściwości elektryczne tkanek [190, 191].

W języku teorii operatorów, każde odprowadzenie elektrokardiograficzne L_{ij} można przedstawić jako operator różnicowy działający w przestrzeni potencjałów na powierzchni klatki piersiowej [258, 259]:

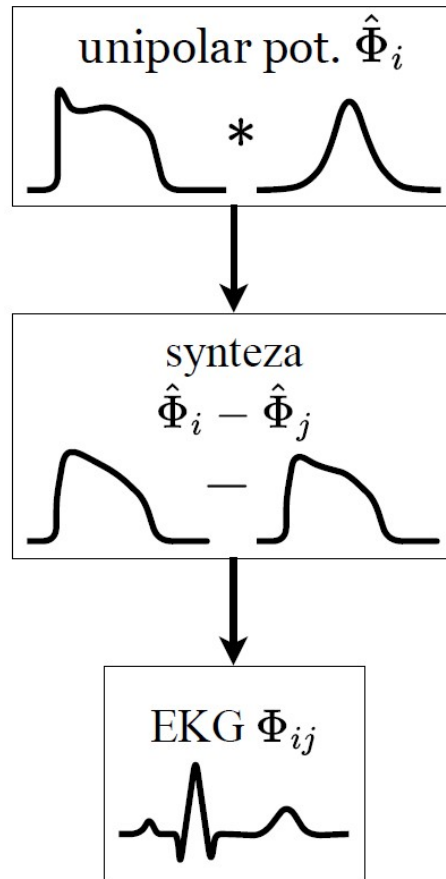
$$L_{ij}[\vec{\Phi}] = \Phi_i - \Phi_j = (\mathbf{e}_i - \mathbf{e}_j)^T \vec{\Phi}_{\text{torso}} \quad (4.2.43)$$

gdzie: $\mathbf{e}_i, \mathbf{e}_j$ są wektorami jednostkowymi w przestrzeni pomiarowej, związanymi z kierunkami, zadanymi przez osie, które rozpoczynają się w umownym początku układu współrzędnych, na przykład w środku masy mięśnia sercowego i wskazują kierunki geometryczne, pod którymi widziane są elektrody [260]. Operator ten realizuje aproksymację gradientu przestrzennego $\nabla \Phi$ poprzez różnicę skończoną, co pozwala na obserwację asymetrii przestrzennych w źródle bioelektrycznym oraz anizotropii propagacji [258, 259]. Od strony formalnej w dużym uproszczeniu można przyjąć, że każde odprowadzenie elektrokardiograficzne, w tym klasyczne odprowadzenia kończynowe, można zinterpretować jako różnicę potencjałów unipolarnych otrzymanych zgodnie ze schematem przedstawionym na Rys. 4.2.11, w oparciu o równania przedstawione w rozdziale „Odprowadzenia EKG”: 3.2.3, co matematycznie odpowiada przybliżeniu gradientu przestrzennego — pokazaliśmy to w publikacji [65].

Ujęcie takie odzwierciedla asymetrię zarówno w źródle sygnału jak i w procesie jego propagacji. Należy jednak podkreślić, że uproszczone traktowanie odprowadzeń jako

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

unipolarnych bywa mylące, bowiem nawet odprowadzenia przedsercowe nie są czysto unipolarne [158,159], co wprowadza systematyczne zniekształcenia do rejestrowanego sygnału.



Rysunek 4.2.11: Schemat rekonstrukcji unipolarnego potencjału elektrody z potencjału kardiomiocytu na podstawie matematycznej operacji splotu. Tworzenie syntetycznego EKG z potencjału unipolarnego następuje na podstawie równań z rozdziału „Odprowadzenia EKG”: 3.2.3.

Postaci funkcji aktywacji dla klinicznych sygnałów poznamy dopiero w rozdziale następnym, natomiast w tym miejscu warto przytoczyć kilka wczesnych wyników, opartych na koncepcji, która była rozpatrywana u podstaw niniejszej pracy, na etapie formułowania monografii [1]. Posiadają one wartość dydaktyczną, bowiem algorytm syntezy pozwala na ich łatwe prototypowanie. Wychodziliśmy na tym etapie z założenia, że funkcja aktywacji może być opisana w pierwszym przybliżeniu klasyczną funkcją Gaussa poprzez zastosowanie podstawowych parametrów: A_i — amplitudę, μ_i — położenie,

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

σ_i — szerokość połówkową, gdzie i to numer konkretnej elektrody, co pozwala na wygenerowanie sygnału sztucznego EKG z użyciem równania syntezy 4.2.15 oraz definicji odprowadzeń — por. rozdział 3.2.3.

Przykłady różnego rodzaju syntetycznego EKG, stworzonych zgodnie z tym podejściem, zostały przedstawione na rysunkach: Rys. 4.2.13, Rys. 4.2.14, Rys. 4.2.15, Rys. 4.2.12, dla dowolnych wartości A_i , μ_i , σ_i . Na rysunkach A1 oznacza elektrodę LA, A2 to RA, zaś A3 to LL. Dla każdej z funkcji aktywacji można oddzielnie dobrać szerokość połówkową położenie i amplitudę, zaś ich zmiany od razu wpływają na EKG w odpowiednich odprowadzeniach. I tak, zmiana LA (kolor czerwony) wpływa na odprowadzenia I i III, zmiana RA (kolor zielony) na I i II, zaś zmiana LL (kolor niebieski) na II i III. W zależności od dobranych wartości otrzymany sygnał reprezentuje charakterystyczne segmenty dla klasycznego sygnału EKG Rys. 3.2.4. Stanowi to niepodważalny, choć nie kliniczny, dowód poprawności postawionej tezy oraz skuteczności metody syntezy EKG. Zdecydowanie wartością dodaną jest możliwość wytworzenia patologii w zapisie (Rys. 4.2.14) — na przykład uniesienie odcinka ST w drugim odprowadzeniu, czy też odwrócone załamki T — Rys. 4.2.13, co może poprawić skuteczność edukacyjną wśród przyszłych lekarzy. Niektóre wyniki, które można uzyskać już z tak prostego modelu nie są oczywiste nawet dla ekspertów elektrofizjologii, z którymi dyskutowaliśmy¹⁷, na przykład:

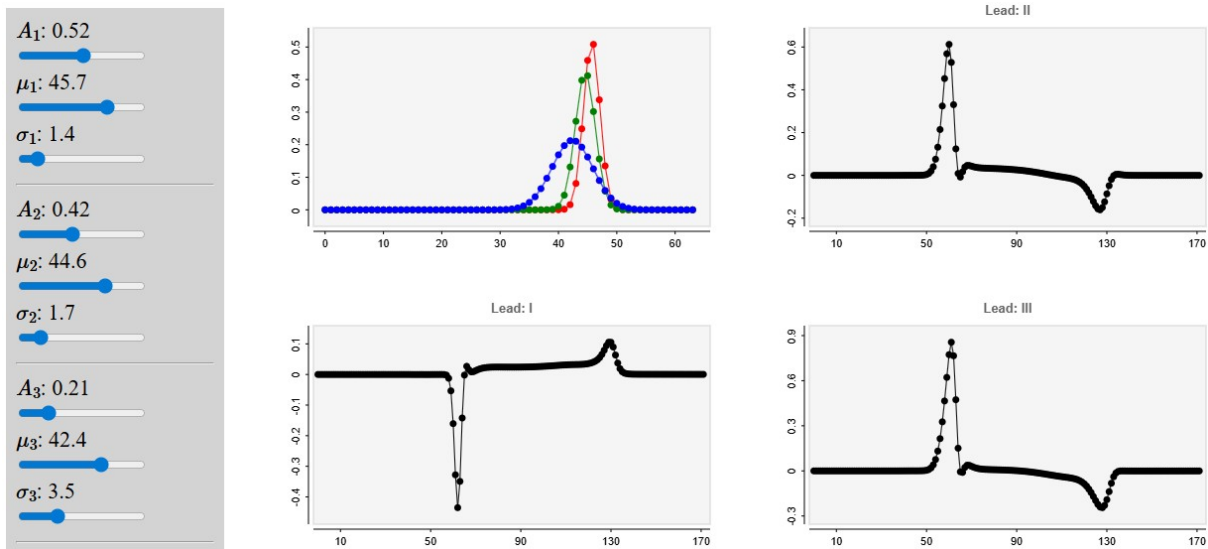
- jeśli jedna funkcja aktywacji ma przesunięte maksimum w stosunku do pozostałych, w efekcie w jednym odprowadzeniu zespół QRS będzie bipolarny, a w pozostałych unipolarny — por. 4.2.12,
- jeśli szerokości połówkowe funkcji aktywacji są takie same, polarność załamka T jest lustrzanym odbiciem polarności zespołu QRS — por. 4.2.12,
- relacja powyżej nie zachodzi wtedy, kiedy szerokości połówkowe funkcji aktywacji są różne — por. 4.2.13. Stwierdzenie to w zasadzie uświadamia nas, że rzeczywiste funkcje aktywacji mają co do zasady różne szerokości połówkowe, ponieważ obserwacja lustrzanego odbicia jest

¹⁷Należą do nich chociażby prof. dr. hab. n. med. Rafał Baranowski z Narodowego Instytutu Kardiologii w Aninie, dr. hab. n. med. Michał Mączewski, prof. uczelni z Zakładu Fizjologii CMKP; zespół prof. dr. hab. n. med. Elżbiety Katarzyny Biernackiej, dr. n. med. Karoliny Borowiec i dr. n. med. Olgierda Woźniaka z Kliniki Wad Wrodzonych Serca NIK; lek. med. Paulina Figura oraz zespół ze Szpitala Wolskiego: dr. n. med. Dariusz Wojciechowski, lek. med. Aleksandra Gajewska, lek. med. Magdalena Siekierska i lek. med. Agnieszka Szramowska.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

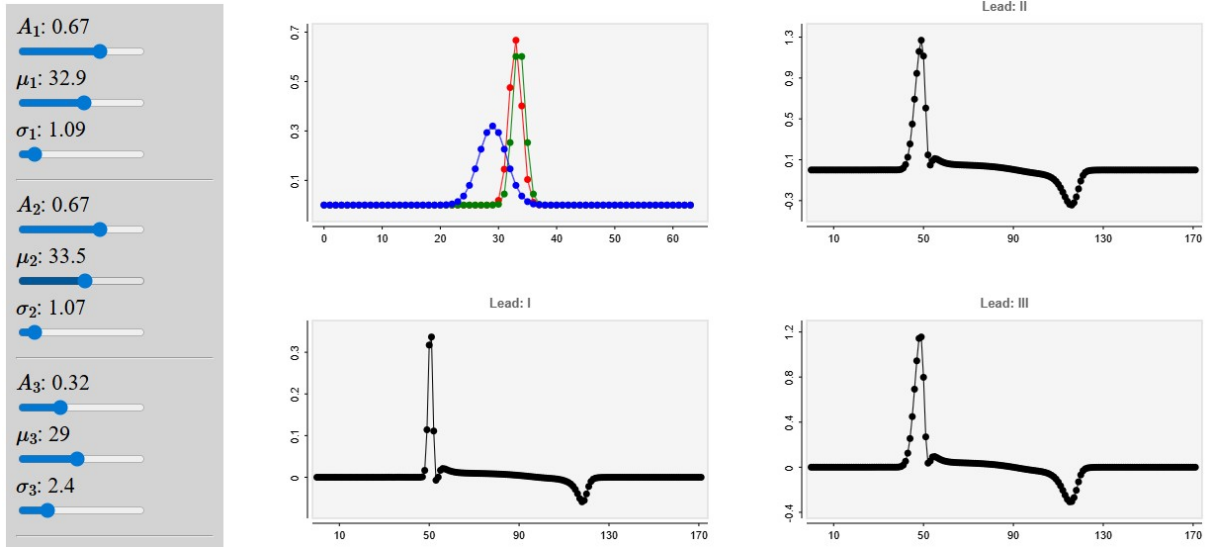
wyjątkiem, a nie regułą. To pokazuje, że istotnie EKG jest miarą asymetrii wynikającej z różnic w prędkości propagacji sygnału pod elektrodą oraz różnicy w czasie między aktywacjami elektrod.

Należy podkreślić, że zależności tego typu nie były dotąd analizowane w elektrofizjologii i żaden z innych modeli nie pozwala na prostą analizę współzmienności cech w różnych odprowadzeniach. Modele zazwyczaj są na to zbyt złożone. Zmiany, które można wprowadzić w syntezie EKG wynikają bezpośrednio z takich parametrów jak prędkość propagacji fali pobudzenia (szerokość połówkowa) lub opóźnienia pomiędzy propagacją pobudzenia widzianą z różnych odprowadzeń, co lekarze określają jako dyspersję. Słabością tego modelu jest jego zbyt duża elastyczność. Jak wykazali Gradowski i Buchner [90], między odprowadzeniami występują silne zależności (nie są one niezależne statystycznie), w związku z tym nie wszystkie morfologie EKG uzyskane w modelu syntezy są realizowalne w prawdziwym, przestrzennie rozciągniętym mięśniu sercowym. Dalszy rozwój tego modelu wymagałby uwzględnienia tych korelacji, a bez oparcia w rzeczywistej anatomii mięśnia byłby to model coraz bardziej arbitralny. Z uwagi na to zdecydowaliśmy się na zatrzymanie tego projektu oraz na rozwój algorytmu rekonstrukcji, opisanego w rozdziale następnym.

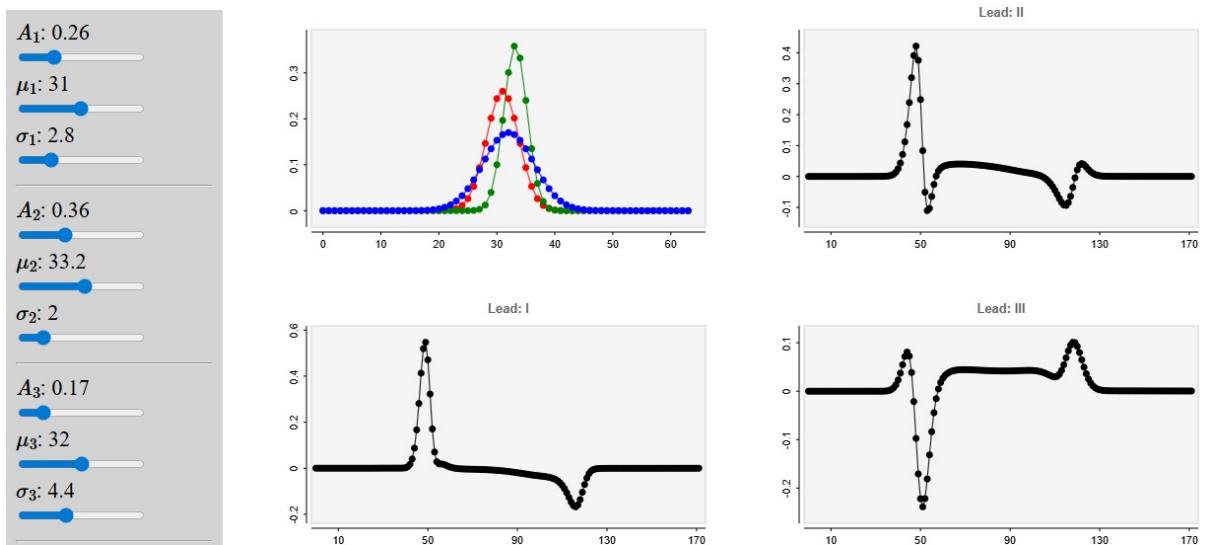


Rysunek 4.2.12: Przykład syntezy zapisu EKG w oparciu o zastosowanie równania 4.2.15, dla losowo przyjętych wartości A_i , μ_i , σ_i . Projekcja zapisu odprowadzeń kończynowych Einthovena (I, II, III) przygotowana w środowisku JavaScript (JS) na potrzeby demonstracyjne.

4.2. Rekonstrukcja sygnału EKG

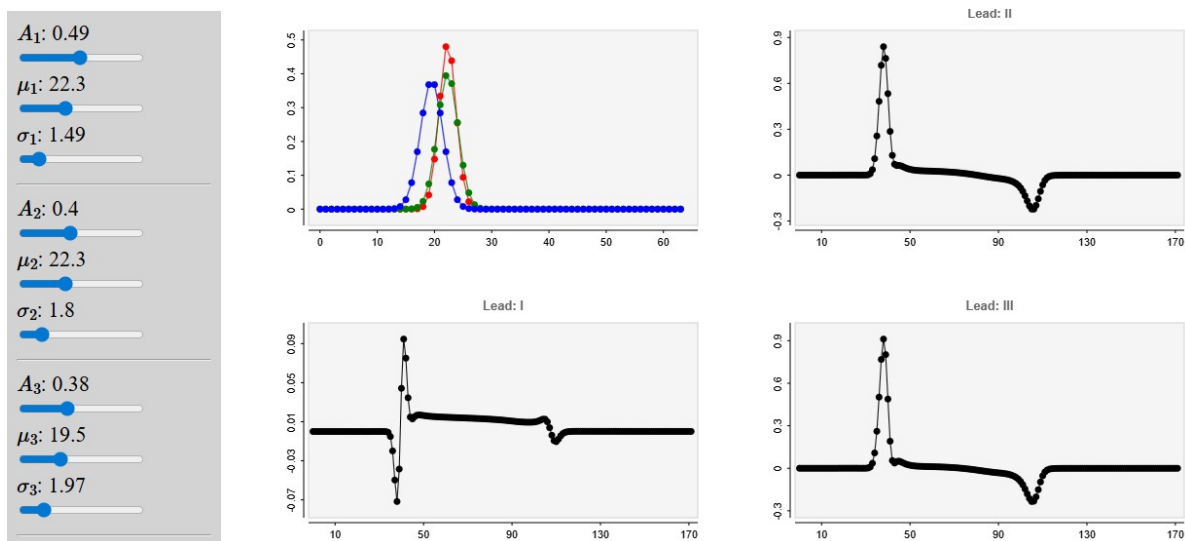


Rysunek 4.2.13: Przykład syntezy zapisu EKG w oparciu o zastosowanie równania 4.2.15, dla losowo przyjętych wartości A_i , μ_i , σ_i . Projektacja zapisu odprowadzeń kończynowych Einthovena (I, II, III) przygotowana w środowisku JavaScript (JS) na potrzeby demonstracyjne.



Rysunek 4.2.14: Przykład syntezy zapisu EKG w oparciu o zastosowanie równania 4.2.15, dla losowo przyjętych wartości A_i , μ_i , σ_i . Projektacja zapisu odprowadzeń kończynowych Einthovena (I, II, III) przygotowana w środowisku JavaScript (JS) na potrzeby demonstracyjne.

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji



Rysunek 4.2.15: Przykład syntezy zapisu EKG w oparciu o zastosowanie równania 4.2.15, dla losowo przyjętych wartości A_i , μ_i , σ_i . Projektacja zapisu odprowadzeń kończynowych Einthovena (I, II, III) przygotowana w środowisku JavaScript (JS) na potrzeby demonstracyjne.

4.3 Budowa modelu rekonstrukcji

Niniejszy rozdział zawiera szczegółowy opis głównej koncepcji badawczej tej pracy oraz przebieg procesu jej opracowania. Zgodnie z obrazem przedstawionym w rozdziałach poprzednich, przystępując do prac nad tym rozdziałem dysponowałem wiedzą o modelach kardiomiocytów, równaniem syntezy 4.2.15 oraz definicjami odprowadzeń — por. rozdział 3.2.3. Dysponowałem także rozważaniami na gruncie molekularnej teorii biopotencjału, które sprowadzają się do założenia, że źródłem dla sygnału EKG są epikardialne potencjały unipolarne, wynikające ze sprzężenia epikardium z otaczającą tkanką i propagujące skalarnie na powierzchnię klatki piersiowej. Wyzwaniem była identyfikacja funkcji aktywności dla każdej elektrody oraz wewnętrzna walidacja tej metody, jako że potencjały unipolarne są, jak to było wspomniane, praktycznie niemierzalne. Proces tworzenia algorytmu zrealizowany został w sposób iteracyjny, to oznacza, że rozwój narzędzia polegał na cyklicznym doprecyzowywaniu założeń oraz weryfikacji ich zgodności z celami rozprawy. Szczególną uwagę poświęcono zapewnieniu skalowalności (dla przetwarzania dużych zbiorów danych bez udziału człowieka — w tym, co istotne, nienadzorowanego uczenia modeli), niezawodności oraz

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji

zgodności z odwzorowaniem rzeczywistego sygnału EKG, czyli redukcji błędów. Istotna była również kwestia związana z walidacją przyjętych rozwiązań, zapewnieniem ich rzetelności, w taki sposób aby w przyszłości umożliwić dalsze badania kliniczne.

Punktem wyjścia było pytanie, w jaki sposób można zdefiniować problem odwrotny do syntezy EKG, to znaczy w jaki sposób mając 12-odprowadzeniowy sygnał EKG możemy go rozłożyć na jego składowe, stosując założenia z rozdziału „Synteza EKG”: 4.2.4. Odpowiedź na to pytanie znaleźć można w dalszej części rozdziału, gdzie przedstawiono poszczególne kroki, które doprowadziły do sformułowania ostatecznej wersji modelu rekonstrukcji EKG.

Chronologicznie pierwszym pomysłem było odwrócenie operacji splotu w celu dokonania rozplotu (jako funkcji odwrotnej do splotu). Przeanalizowane zostały istniejące implementacje rozplotu w bibliotece Numpy dla języka Python, jednak ich zastosowanie nie przyniosło sensownych rezultatów, w związku z tym zdecydowano o rezygnacji z tego rozwiązania na rzecz dedykowanej implementacji. W toku prac podjęto decyzję o dekompozycji tego zagadnienia ogólnego na składowe. Mianowicie, w pierwszej kolejności postanowiono dokonać rekonstrukcji zespołu QRS, a w dalszej kolejności załamek T. Odpowiada to typowemu dla klinicystów podziałowi EKG na proces depolaryzacji i repolaryzacji. W dalszej części tekstu opowiem, dlaczego finalnie zdecydowaliśmy się na zerwanie z dotychczasowym podziałem EKG i do jakich spostrzeżeń to prowadzi. Podział ten, natomiast, jest nadal zaszyty w strukturze algorytmu. Ponieważ podział EKG na zespół QRS i załamek T stanowił punkt wyjścia dla realizowanych w niniejszej pracy badań, określa on również sposób prezentacji wyników, które rozpoczną od algorytmu rekonstrukcji zespołu QRS.

4.3.1 Rekonstrukcja QRS

Pierwszym zadaniem realizowanym przez algorytm jest rekonstrukcja zespołu QRS. Jest on początkiem dla całej morfologii pobudzenia elektrycznego komór. Zespół QRS jest określony przez izochrony komorowe [252] jako przedział czasu, w którym koncentrują się wszystkie fazy zero kardiomiocytów z obszaru komór serca związane z propagacją fali aktywacji. Następnie, zgodnie z wynikami z rozdziału 4.2.4, sygnały w odprowadzeniach stanowią miarę asymetrii potencjału komór, zmiennego w czasie i przestrzeni (por. [1]).

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji

Podstawą dla moich rozważań jest algorytm syntezy opisany w poprzednim rozdziale 4.2.4. Zgodnie z nim spodziewałem się, że otrzymane aktywacje będą zbliżone do rozkładów Gaussa, jako że już na powyższym etapie widać było znaczne podobieństwo do rzeczywistych zespołów QRS. Z uwagi na to pierwszym chronologicznie pomysłem było dokonanie rekonstrukcji EKG przy założeniu, że funkcja aktywności dla każdej z elektrod ma postać rozkładu Gaussa, charakteryzującego się trzema parametrami, opisanymi we wcześniejszym tekście, rozdział 4.2.4. Dla dziewięciu elektrod (LA, RA, LL, V1-V6) dawałoby to 27 parametrów wystarczających do pełnego opisu 12 odprowadzeń EKG, co prowadziłoby do daleko idącego uproszczenia reprezentacji sygnału. Ten cel realizowałem dwiema metodami, jak to opisano poniżej. Ocena jakości wyników doprowadziła mnie do przeświadczenia o potrzebie zmiany podejścia, o czym za chwilę. Badanie, które przeprowadziłem w celu rekonstrukcji zespołu QRS można podzielić na dwa główne etapy, do których należą:

- dopasowanie parametrów krzywej Gaussa: A , μ , σ i odtworzenie sygnału EKG z użyciem równania 4.2.15, z zastosowaniem różnych metod wyszukiwania i optymalizacji rozwiązania w celu minimalizacji błędu rekonstrukcji sygnału i parametrów operacyjnych takich jak złożoność obliczeniowa. Proces ten obejmuje zastosowanie czasochłonnego i mało efektywnego podejścia „Brute Force” (j. ang. brute force method — metoda siłowa), rozumianego jako przeszukiwanie wszystkich dostępnych rozwiązań w celu potwierdzenia prawdziwości postawionych założeń. Zastosowaną, w drugim kroku tego etapu, modyfikacją tego podejścia było rozwinięcie algorytmu o użycie narzędzi do optymalizacji Python, moduły: SciPy.optimize — curve_fit w celu znalezienia wartości zmiennych szybkozbieżnymi technikami wyszukiwania, rozumiane jako sposób na ulepszenie rozwiązania.
- stanowiące drugi etap zastosowanie uczenia maszynowego z wykorzystaniem narzędzi Tensorflow lub PyTorch w celu stworzenia modelu, który umożliwi wygenerowanie zbioru funkcji aktywacji — $k(t)$ z dowolnego 12-odprowadzeniowego EKG, przy jednoczesnym zachowaniu dużej dokładności oraz założeń czasowych. Początkowo zakładałem, że funkcje aktywacji będą to zoptymalizowane rozkłady Gaussa, ale w dalszych pracach zrezygnowałem z tego założenia na rzecz dowolnych funkcji dodatnio określonych. Zgodnie z uwagami z poprzedniego rozdziału, nie muszą one być unormowane.

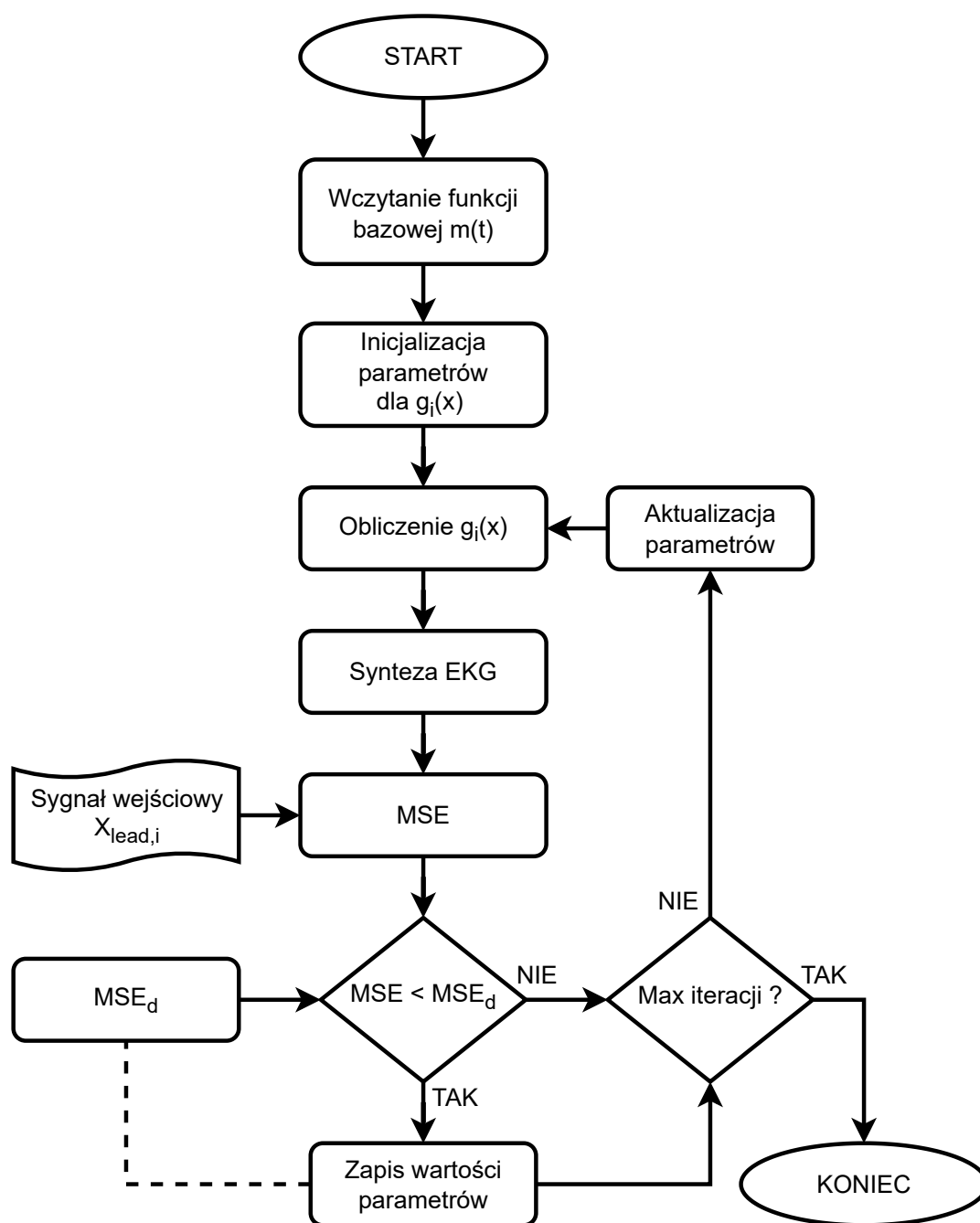
4.3.1.1 Metoda siłowa — „Brute Force”

Wstępna walidacja postawionych założeń badawczych jest bardzo ważnym aspektem podczas realizacji każdego projektu. W realizacji tego etapu zastosowana została metoda „Brute Force”, która z oczywistych względów jest czasochłonna i mało efektywna, jednakże pozwala na uzyskanie miarodajnych wyników, co znajduje potwierdzenie w publikacjach [261, 262]. Jak wskazują autorzy publikacji [262] zaletami takiego podejścia jest gwarancja znalezienia optimum globalnego w przeszukiwanej przestrzeni i prostota implementacji. Natomiast do wad tego rozwiązania, zdecydowanie można zaliczyć ograniczoną precyzję, zależną od wielkości kroku dyskretyzacji, czy też wysoką złożoność obliczeniową, która rośnie wykładniczo wraz ze wzrostem liczby parametrów: $O(n_1 \times n_2 \times n_3)$, gdzie n_i to liczba testowanych wartości i -tego parametru, co znacząco ogranicza praktyczne zastosowanie tej metody. Z kolei autorzy publikacji [261] z 2024 roku podkreślają, że mimo wysokich wymagań obliczeniowych i długiego czasu zbieżności, metoda siłowa zapewnia brak założeń co do początkowych wartości parametrów oraz odporność na lokalne minima, co jest ważne dla uzyskania optymalnych wyników. W praktyce metoda ta jest często łączona z metodami lokalnej optymalizacji lub podejściami opartymi na uczeniu maszynowym, co pozwala na znaczące zmniejszenie czasu działania i złożoności obliczeniowej bez utraty dokładności, jak zostanie pokazane to w dalszej części tej rozprawy.

Zaimplementowana technika „Brute Force” polega na systematycznym przeszukiwaniu całej przestrzeni trzech parametrów funkcji Gaussa poprzez testowanie wszystkich możliwych kombinacji wartości w określonych zakresach i służy do znalezienia optymalnych zmiennych dla funkcji w postaci rozkładu normalnego $\mathcal{N}$:

$$g_i(x) = A_i \cdot \mathcal{N}(\mu_i, \sigma_i^2) = A_i \cdot \frac{1}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x - \mu_i)^2}{2\sigma_i^2}\right) \quad (4.3.1)$$

gdzie i to numer konkretnej elektrody, A_i — amplituda (maksimum), μ_i — średnia (położenie maksimum na osi x), σ_i — odchylenie standardowe (szerokość krzywej).



Rysunek 4.3.1: Schemat blokowy zaimplementowanej metody „Brute Force”.

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji

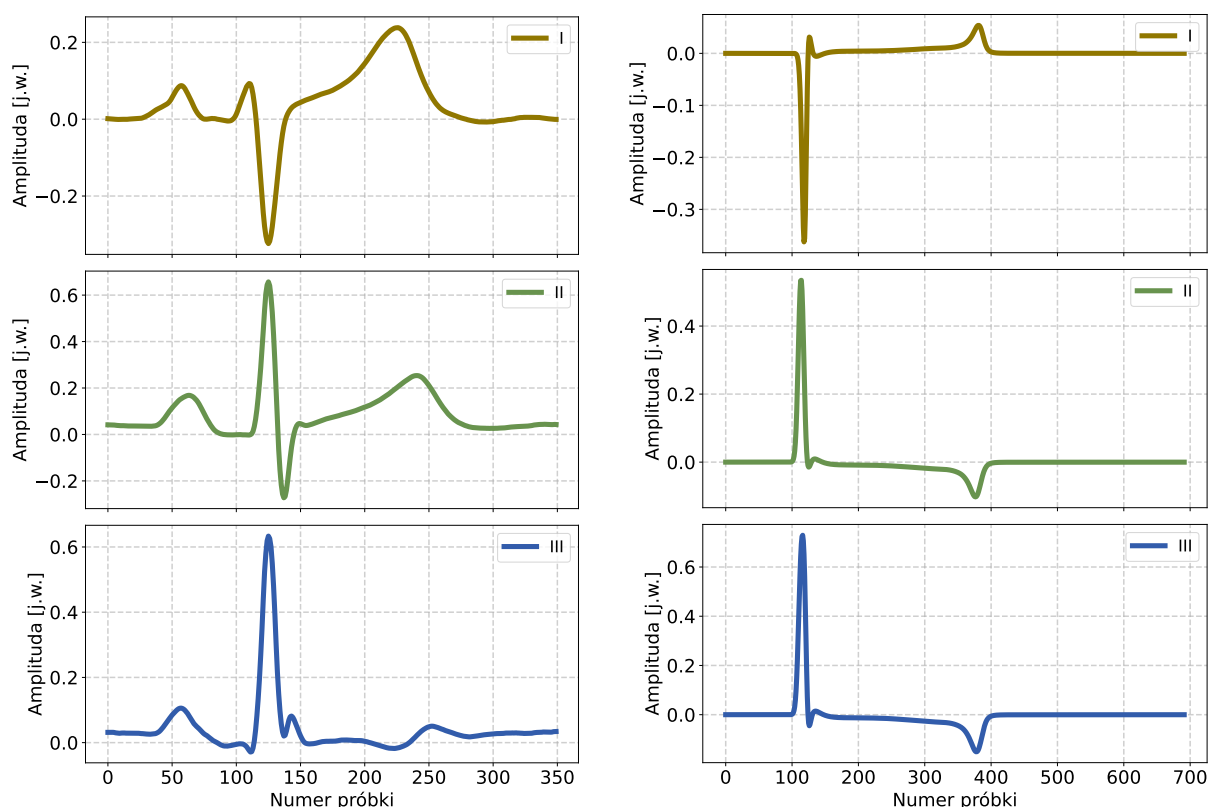
Diagram przedstawiony na rysunku Rys. 4.3.1 zawiera schemat blokowy zaimplementowanej metody wyszukiwania „Brute Force”. W analizie posegmentowanego sygnału EKG y_i kroki algorytmu są następujące. Dla każdej obliczonej kombinacji wartości algorytm wyznacza funkcje $g_i(x)$, które są odpowiednikami wprowadzonych w rozdziale 4.2.4 funkcji aktywności¹⁸. Następnie stosując równanie syntezy EKG (rozdział 4.2.15) wyznaczany jest potencjał unipolarny na elektrodzie i . W kolejnym kroku oblicza z użyciem zależności przedstawionych w rozdziale „Odprowadzenia EKG”: 3.2.3 aproksymowany sygnał EKG $\hat{y}_i$. Obrazuje to rysunek Rys. 4.2.11 pokazujący główną koncepcję generowania odprowadzeń sygnału EKG. W kolejnym kroku wyliczana jest wartość MSE (średni błąd kwadratowy) między sygnałem wejściowym y_i (oryginalne EKG), a rekonstruowanym $\hat{y}_i$ zgodnie z równaniem:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (4.3.2)$$

Obliczona wartość MSE porównywana jest z dotychczasową. Jeżeli algorytm znalazł lepsze dopasowanie, aktualizowany jest błąd rekonstrukcji oraz zapisywane są parametry funkcji aktywacji. W innym przypadku powtarzana jest procedura aż do skutku lub do chwili osiągnięcia maksymalnej liczby iteracji założonej dla programu. Zakres, dla którego wyznaczana jest wartość MSE, zadany przez parametr n można dobrać tak, aby obejmował tylko zespół QRS lub też całą ewolucję serca, w toku badań wykorzystywałem różne możliwości.

¹⁸Zmiana oznaczeń wynika z przyczyn historycznych i została zachowana dla zgodności z kodem źródłowym implementacji rozwiązania.

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji



Rysunek 4.3.2: Przykład rekonstrukcji sygnału EKG z użyciem metody siłowej — „Brute Force”.

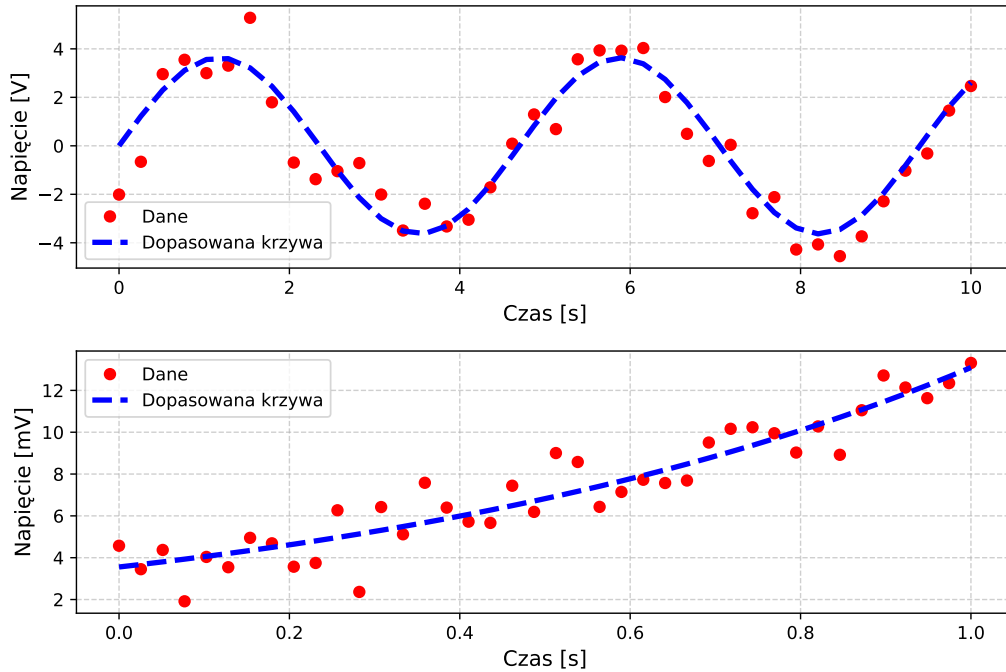
Rysunek Rys. 4.3.2 przedstawia wynik zastosowania metody siłowej. Otrzymane wyniki potwierdzają, iż amplitudy zespołu QRS zostały prawidłowo zrekonstruowane. Pozwala ona na dekompozycję sygnału EKG oraz na rekonstrukcję dwubiegunowego EKG z wybranego modelu potencjału czynnościowego pojedynczego miocytu. Jednakże biorąc pod uwagę różne wady tego rozwiązania nie może ono być wykorzystane w dalszej części prac nad rekonstrukcją zespołu QRS. Poza wadami operacyjnymi wymienionymi na początku tego rozdziału, moją uwagę zwróciły przypadki nieprawidłowych morfologii QRS, które nie wyglądały jak przebiegi z rzeczywistych pomiarów. Inną zauważoną wadą był brak możliwości prawidłowej rekonstrukcji niektórych morfologii QRS, a jeszcze inną — wysoka stopa błędów. Z uwagi na odnotowany poziom wad, ta metoda została szybko zarzucona. Natomiast utrzymane zostało założenie, że poszukujemy funkcji aktywacji w postaci rozkładów Gaussa.

4.3.1.2 Optymalizacja Python – „SciPy.optimize”

Redukcja czasu zbieżności algorytmu to kluczowy parametr każdego programu komputerowego, tak również w tym przypadku konieczne jest użycie zaawansowanych narzędzi usprawniających ten proces. Jednym z nich jest rozwiązanie Trávisa Oliphanta, Erica Jonesa i Pearu Petersona, którzy stworzyli w 2001 roku otwartoźródłowy pakiet SciPy udostępniony w języku Python służący do obliczeń naukowych, oparty o bibliotekę NumPy, co jest bardzo wygodne podczas implementacji różnych rozwiązań czy łączeniu ich ze sobą. SciPy zawiera wiele użytecznych algorytmów numerycznych oraz narzędzi ułatwiających rozwiązywanie problemów typowych dla nauk ścisłych, na przykład w fizyce, biologii obliczeniowej czy analizie danych. [263]. Pakiet obejmuje moduły do optymalizacji, całkowania, interpolacji, rozwiązywania równań różniczkowych zwyczajnych, algebry liniowej, analizy sygnałów oraz statystyki, a także do przetwarzania obrazów i danych przestrzennych [263].

Interpretując sygnał jako zbiór punktów można spróbować dopasować go do krzywej opisanej konkretną funkcją. Rysunek Rys. 4.3.3 przedstawia dwa przykłady dopasowania funkcji sinusoidalnej oraz wykładniczej do zbioru punktów z wykorzystaniem funkcji „curve_fit” z biblioteki SciPy [264]. Użyta funkcja automatyzuje proces nieliniowego dopasowania modelu do danych eksperymentalnych. Przyspiesza to i ułatwia proces analizy danych, zapewniając jednocześnie narzędzia do oceny jakości dopasowania i wiarygodności uzyskanych parametrów. Argumenty wejściowe algorytmu dopasowania definiują model matematyczny zależny od zmiennej niezależnej i parametrów, które następnie wraz z danymi wejściowymi y i $\hat{y}$ (gdzie y to dane rzeczywiste, a $\hat{y}$ to wartości przewidywane) służą do dopasowania metodą najmniejszych kwadratów [264]. Proces dopasowania zakłada, że błędy pomiarowe mają rozkład normalny o stałej wariancji (tzn. są homoskedastyczne i niezależne), co jest standardowym założeniem w tego typu algorytmach [265].

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji



Rysunek 4.3.3: Dopasowanie krzywych (sinusoidalnej i wykładniczej) do zbioru punktów z wykorzystaniem funkcji „curve_fit” z biblioteki SciPy.

Metoda najmniejszych kwadratów (MNK) jest klasyczną techniką estymacji parametrów funkcji modelowej na podstawie danych pomiarowych [265]. MNK polega na znalezieniu takiego wektora parametrów θ , który minimalizuje sumę kwadratów różnic między wartościami obserwowanymi y_i , a wartościami przewidywanymi przez model $f(x_i, \theta)$:

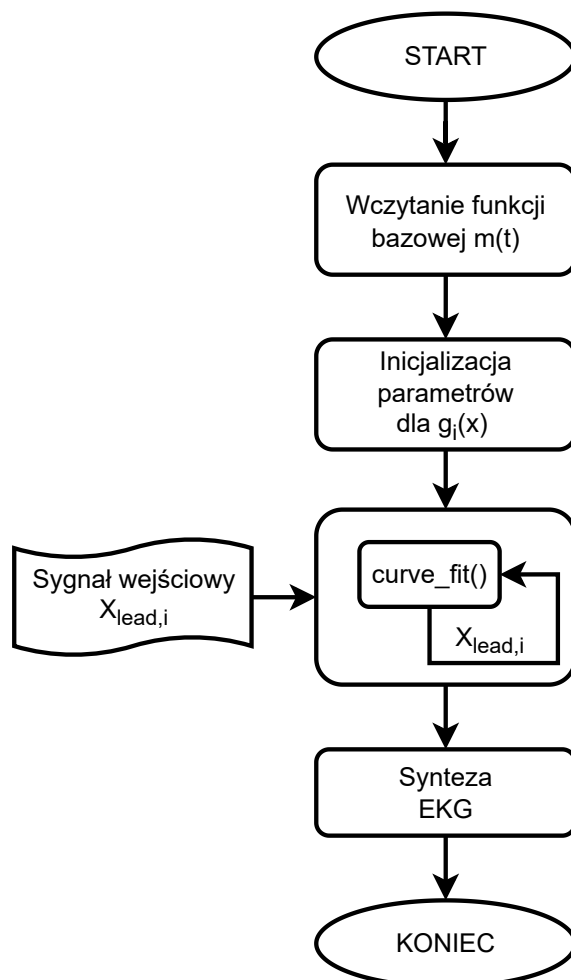
$$S(\theta) = \sum_{i=1}^n (y_i - f(x_i, \theta))^2. \quad (4.3.3)$$

W przypadku gdy funkcja f jest nieliniowa względem parametrów, stosowana jest nieliniowa metoda najmniejszych kwadratów (NMNK), która iteracyjnie aktualizuje wartości parametrów za pomocą algorytmów takich jak algorytm Levenberga-Marquardta [266], stosowany na przykład w pracy Buchnera [112].

Przyjmując powyższe rozumowanie, podjęta została druga próba rekonstrukcji sygnału EKG z użyciem przykładowego sygnału syntetycznego EKG traktowanego jako dane referencyjne. Schemat umieszczony na rysunku Rys. 4.3.4 przedstawia zmodyfikowaną i uproszczoną wersję implementacji z użyciem funkcji „curve_fit” z biblioteki SciPy. Podobnie jak w zaprezentowanej

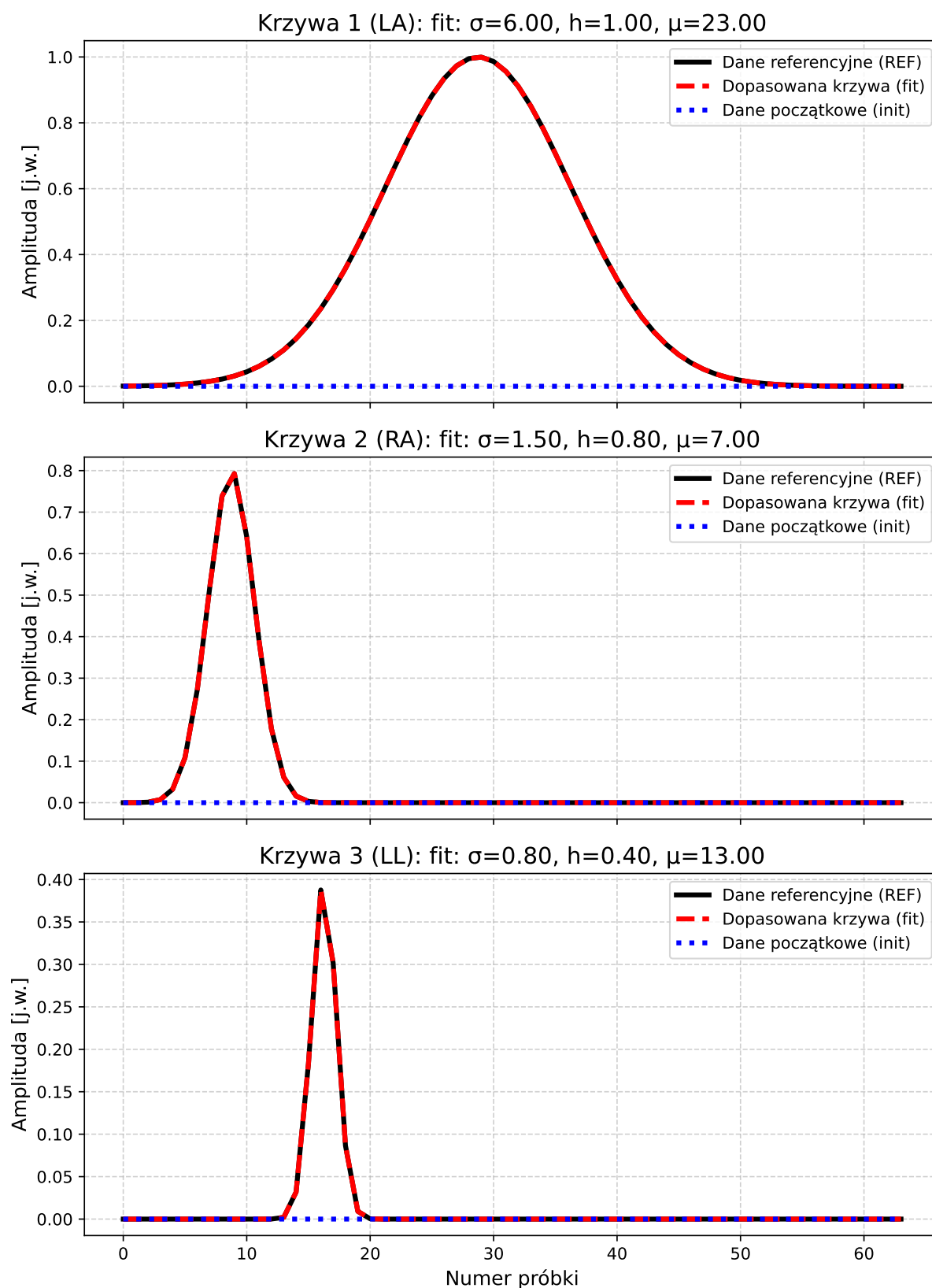
4.3. Budowa modelu rekonstrukcji

na Rys. 4.3.1 metodzie „Brute Force”, na start obliczeń wczytywany jest model kardiomiocytu — funkcja bazowa $m(t)$ oraz inicjalizowane są warunki początkowe. Następnie do funkcji dopasowania podawane jest równanie syntezy EKG (4.2.15) rozbudowane o wyznaczenie konkretnego odprowadzenia EKG (rozdział 3.2.3) jako definicja modelu matematycznego wraz z poddanym uprzednio segmentacji sygnałem wejściowym $X_{lead,i}$. W kolejnych krokach za pomocą wywołania „curve_fit” w pętli dla każdego kolejnego odprowadzenia, dopasowywane są składowe opisujące krzywe aktywności $k(t)$ — Rys. 4.3.5. Ostatni krok algorytmu rekonstruuje rozpatrywany segment wielokanałowego sygnału EKG na podstawie otrzymanych wartości dopasowania. Wynik tej operacji jest pokazany na rysunku Rys. 4.3.6.



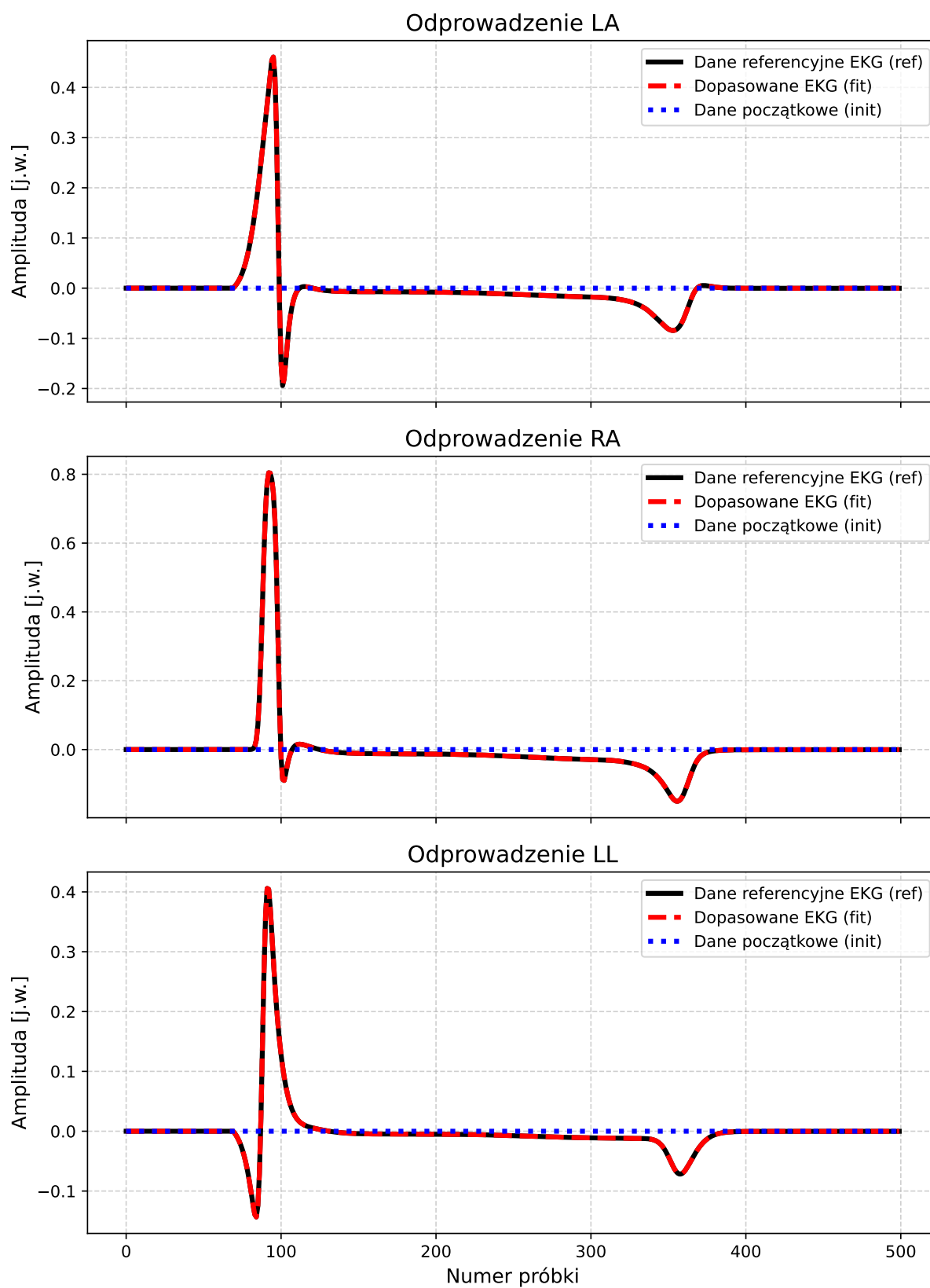
Rysunek 4.3.4: Zmodyfikowany i uproszczony schemat blokowy ulepszonej wersji implementacji z użyciem funkcji „curve_fit” z biblioteki SciPy.

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji



Rysunek 4.3.5: Dopasowanie parametrów krzywej Gaussa z użyciem „SciPy.curve_fit”.

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji



Rysunek 4.3.6: Dopasowanie syntetycznego sygnału EKG przy pomocy „SciPy.curve_fit”.

4.3.1.3 Model uczenia maszynowego

W poprzednich częściach pracy: 4.3.1.1 i 4.3.1.2 przedstawione zostały przykłady (Rys. 4.3.2, Rys. 4.3.5, Rys. 4.3.6) potwierdzające poprawność założeń postawionych jako główny cel niniejszej rozprawy — rozdział: „Cel pracy”: 2. Pokazują one możliwości powiązania aktywacji komórek mięśnia sercowego z wytworzonym ładunkiem powierzchniowym obserwowanym na elektrodzie pomiarowej i ich dopasowania metodami wyszukiwania rozwiązania przy jednoczesnym minimalizowaniu błędu, co doskonale potwierdza podobieństwo zrekonstruowanych krzywych EKG do tych obserwowanych klinicznie. Jest to na tym etapie dowód jakościowy, a nie ilościowy. Jak się jednak okazało w późniejszym etapie badań, funkcje te są niejednoznacznie i nie można ich opisać w postaci krzywych Gaussa, co zostanie pokazane w późniejszej części rozprawy, w rozdziale „Wyniki”: 5 — por. rysunki: Rys. 5.2.1, Rys. 5.2.2, Rys. 5.2.3 i Rys. 5.2.4. Dlatego też zdecydowano się na zupełnie inne podejście do tematu dekompozycji z użyciem uczenia maszynowego.

Ze względu na charakter prac konieczne było dobranie odpowiedniego środowiska charakteryzującego się dobrą wydajnością obliczeniową, umożliwiającą efektywne implementowanie modelu oraz elastyczne prowadzenie eksperymentów komputerowych. W kontekście tych rozważań były brane pod uwagę dwa narzędzia ściśle powiązane z językiem Python: TensorFlow i PyTorch. Analizując dostępną literaturę naukową [267–271] można wskazać konkretne argumenty przemawiające za określonym wyborem. Współczesne artykuły naukowe wskazują na dominację 80% PyTorch wśród prac badawczych do 20% TensorFlow [269]. Inaczej rozkład sił uwidacznia się w przemyśle gdzie stosunek ten wynosi 45% do 55% na korzyść TensorFlow. Powyższa tendencja odzwierciedla preferencje środowiska akademickiego dla narzędzi umożliwiających łatwe i szybkie prototypowanie w swoich eksperymentach [268, 269]. Wynika to z szeregu cech, do których należą:

- przewaga wydajnościowa, analiza [270] wykazała, iż PyTorch osiąga około 25% krótszy czas treningu modeli w porównaniu do konkurencyjnego TensorFlow. Różnice zaobserwowano również na etapie oceny modelu, gdzie PyTorch okazał się około 77% szybszy [267, 270].

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji

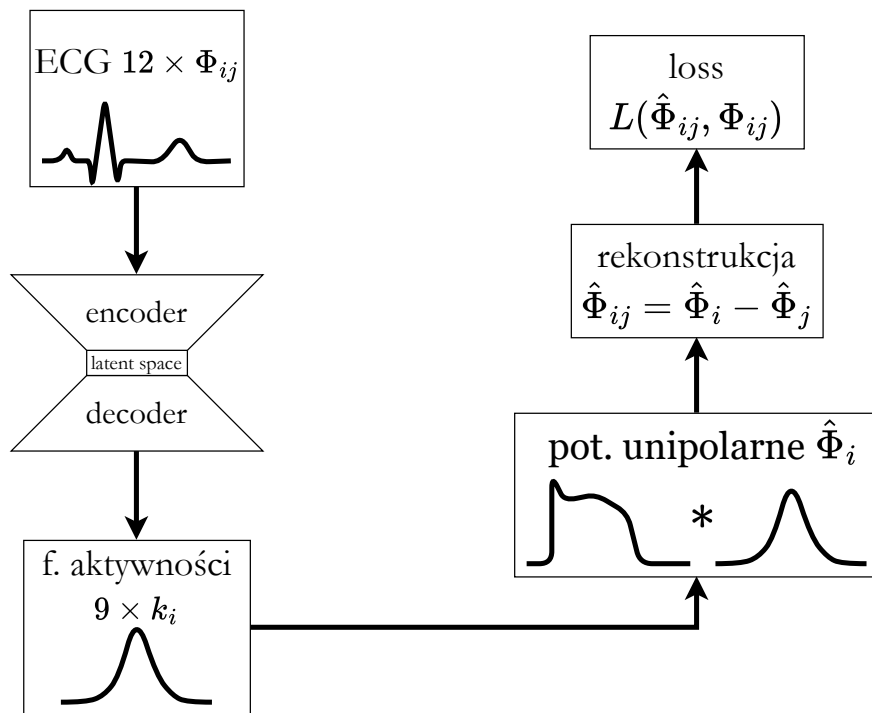
- lepsze zarządzanie pamięcią, szczególnie przy pracy z większymi modelami i zbiorami danych co potwierdza praca [269] z tą uwagą, że dla małych grup danych TensorFlow może mieć niewielką przewagę pod względem czasu obliczeniowego,
- wykorzystanie tensorów (oferują dodatkowe możliwości, takie jak obsługa GPU) jako podstawowej struktury danych i ich bezpośredniej interoperacyjności z NumPy, oraz naturalna współpraca z narzędziami do wizualizacji jak matplotlib, znacząco upraszczają przepływ pracy badawczej [268],
- większa elastyczność w projektowaniu niestandardowych architektur, możliwość bezpośredniego użycia konstrukcji prosto z języka Python (np. klasy, pętle, warunki) [268],
- intuicyjne i proste debugowanie poprzez bezpośrednie wskazywanie błędów w kodzie Python dzięki zastosowaniu dynamicznych grafów obliczeniowych, a nie jak w przypadku TensorFlow abstrakcyjnych struktur grafów i jego statycznego podejścia [268, 269],
- interfejs autograd w PyTorch ułatwia tworzenie niestandardowych operatorów różniczkowalnych i automatycznie oblicza gradienty tensorów, co znacznie upraszcza proces propagacji wstecznej podczas trenowania sieci neuronowych [268].

Reasumując biblioteka TensorFlow ma kilka istotnych wad, które mogą stanowić duże wyzwanie szczególnie na początku implementacji modelu. Do najważniejszych z nich należą: złożoność API może stanowić duże wyzwanie szczególnie w początkowej fazie implementacji, bardziej skomplikowane komunikaty błędów oraz konieczność korzystania z dodatkowych abstrakcji [269]. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, przyjęto, iż realizacja niniejszego zagadnienia badawczego zostanie zrealizowana z wykorzystaniem narzędzia PyTorch. Środowisko to pozwala skupić się na aspektach merytorycznych, minimalizując nakład techniczny związany z implementacją stworzonych modeli, zapewnia lepszą wydajność w zadaniach konwolucyjnej sieci neuronowej (KSN) zarówno w treningu jak i wnioskowaniu [267]. Jest to wybór uzasadniony i praktyczny pod względem ścisłej integracji z narzędziami naukowymi Pythona, co bezpośrednio przekłada się na krótsze cykle badań i rozwoju.

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji

Założyłem, iż operację dekompozycji sygnału EKG można zrealizować poprzez użycie KSN, opartej na architekturze splotowego enkodera-dekodera, wychodząc od wiedzy, że oryginalnie zastosowanie tego typu modeli głównie koncentruje się na przetwarzaniu obrazów lub ich rekonstrukcji [272, 273]. Postawiłem sobie pytanie dlaczego nie spróbować użyć tej metody do przetwarzania sygnałów elektrokardiograficznych? Każdy sygnał EKG ma unikalne cechy, których model może się wyuczyć, a następnie odtworzyć rzeczywisty sygnał stosując odpowiednią funkcję straty porównując ze sobą obydwa źródła wejściowe i wyjściowe i minimalizując ich wzajemny błąd, podobnie jak w przypadku klasycznego zastosowania autoenkoderów [274].

Opis modelu głębokiego uczenia (j. ang. „deep learning model”) przedstawiony na rysunku Rys. 4.3.7, umożliwiającą realizację rekonstrukcji sygnałowej opiera się na artykule naukowym „Physically motivated projection of the electrocardiogram — A feasibility study” [65], której pierwszym autorem jest autor niniejszej rozprawy.



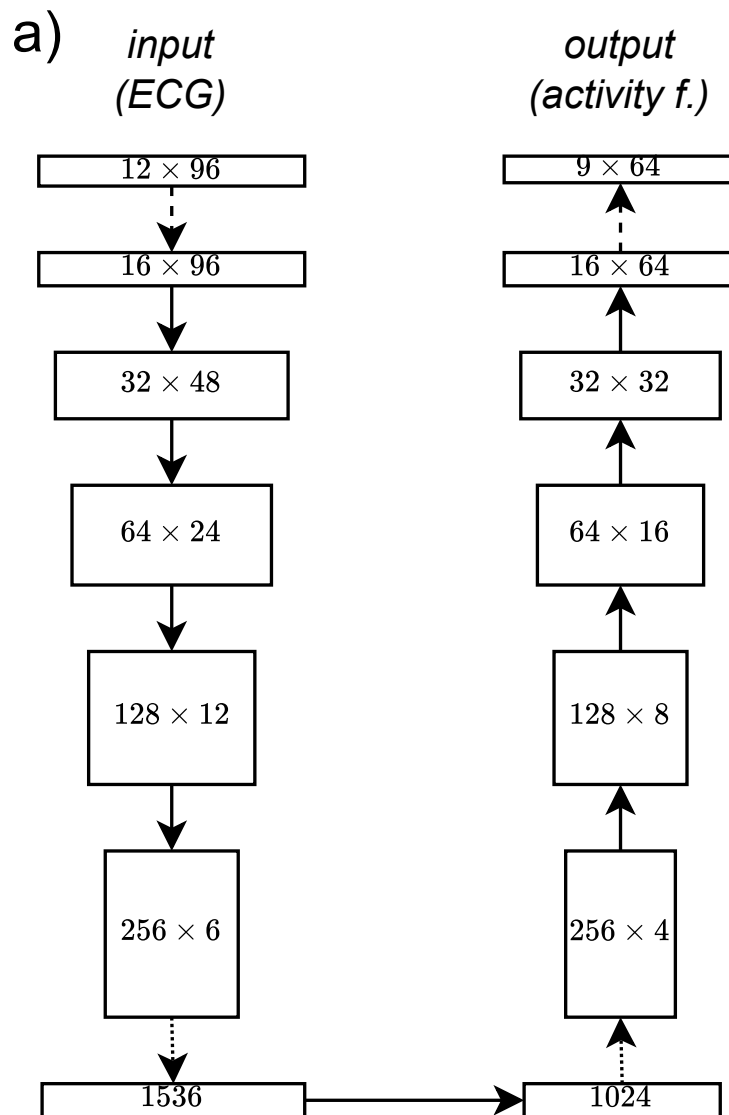
Rysunek 4.3.7: Architektura modelu głębokiego uczenia zastosowanego do wygenerowania zbioru rozkładu czasów aktywacji $k(t)$ mięśnia sercowego z dowolnego wcześniej zarejestrowanego 12-odprowadzeniowego EKG [65].

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji

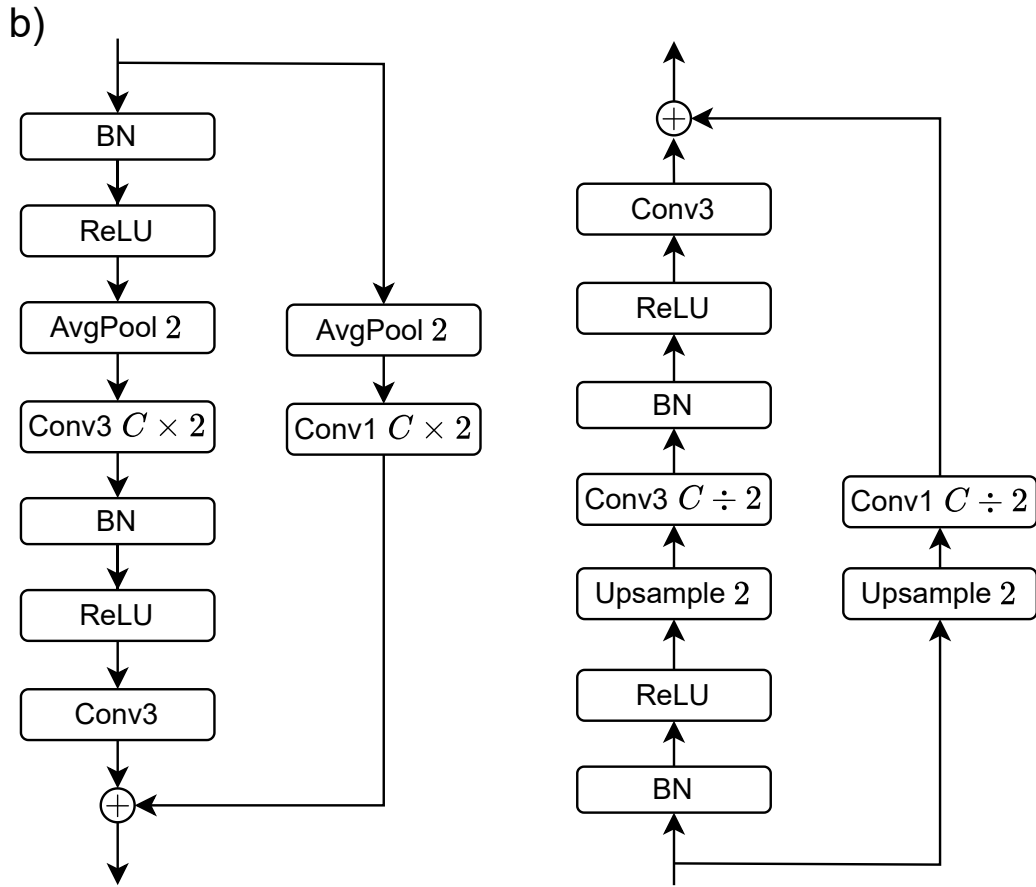
Głównym zadaniem zrealizowanym na tym etapie badań jest opracowanie modelu głębokiego uczenia, który umożliwiłby wygenerowanie zbioru $k(t)$ z dowolnego wcześniej zarejestrowanego 12-odprowadzeniowego EKG. Model głębokiego uczenia użyty do analizy sygnałów EKG wykorzystuje kompaktową i wydajną architekturę splotowego enkodera-dekodera, zaprojektowaną do ekstrakcji funkcji aktywności z 12-odprowadzeniowych sygnałów EKG, przedstawionego na rysunkach Rys. 4.3.7 oraz Rys. 4.3.8. Przetwarza on 96-próbkowe segmenty EKG (384 ms przy częstotliwości próbkowania 250 Hz) i generuje dziewięć funkcji aktywności, odpowiednio po jednej na każdą elektrodę, po 64 próbki każda, umożliwiając wydajną i skalowalną implementację z łącznie 2,26 miliona trenowalnych parametrów. Stworzony model wykorzystuje połączenia resztkowe w celu uniknięcia zaniku gradientu podczas uczenia [275], uzyskując dzięki temu lepszą zbieżność i stabilność przy jednoczesnym zachowaniu małego zużycia pamięci [65].

Można wyróżnić trzy główne komponenty modelu:

- Koder: dokonuje ekstrakcji cech sygnału za pomocą warstw splotowych, zmniejszając kolejno skalę map cech za pomocą uśredniających warstw łączących (ang. average pooling).
- Wąskie gardło: dokonuje zanurzenia wyekstrahowanych cech w niskowymiarowej przestrzeni ukrytej (ang. latent space) za pomocą w pełni połączonej warstwy z nieliniowością (rektyfikowana liniowa funkcja aktywacji — ReLU).
- Dekoder: dokonuje rekonstrukcji funkcji aktywności poprzez transformację wektorów z przestrzeni ukrytej do przestrzeni rzeczywistej, z wykorzystaniem operacji splotu oraz interpolacji w górę.



Rysunek 4.3.8: Przepływ sygnału w modelu od wejścia (sygnał EKG) do wyjścia (funkcje aktywności) przez podsieć kodera (lewa gałąź) i dekodera (prawa gałąź). Każdy prostokąt reprezentuje tensor o wymiarze liczba kanałów $\times$ liczba próbek lub spłaszczony wektor w wąskim gardle. Pełne pionowe strzałki oznaczają bloki resztkowe, przerywane strzałki oznaczają bloki projekcji (warstwa splotowa z jądrem o rozmiarze 7, a następnie warstwa normalizacji wsadowej i funkcja ReLU w koderze oraz pojedyncza warstwa splotowa z jądrem o rozmiarze 1 w dekodery), a przerywane poziome strzałki oznaczają transformację wąskiego gardła (w pełni połączona warstwa + normalizacja wsadowa + ReLU) [65].



Rysunek 4.3.9: Struktura bloków resztkowych zastosowanych w architekturze modelu głębokiego uczenia: blok próbkowania w dół (używany w podsięci kodera) po lewej stronie i blok próbkowania w górę (używany w podsięci dekodera) po prawej stronie. Skróty i symbole: BN — normalizacja wsadowa, ReLU — prostowana jednostka liniowa, Conv n — warstwa splotowa o długości jądra n , $C \times 2$ i $C \div 2$ — odpowiednio podwojenie lub zmniejszenie o połowę liczby cech, AvgPool 2 — warstwa uśredniająca z jądrem 2, Upsample 2 — interpolacja w górę najbliższego sąsiada o współczynnik 2, $\oplus$ — dodawanie elementów [65].

Wygenerowane rozkłady k wykorzystywane są następnie do rekonstrukcji sygnału EKG zgodnie z algorytmem (Rys. 4.3.7) opisanym w rozdziale 4.2.4 [65]. Analogicznie do poprzednich opisanych implementacji, w pierwszym kroku obliczane są potencjały unipolarne $\Phi_i(t)$ dla każdej elektrody i , przez splot funkcji aktywności z potencjałem czynnościowym miocytu m przy

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji

pomocy dyskretnego operatora splotu [65].

$$\Phi_{electrode,t} = \sum_{i=-31}^{31} k_{electrode,i} \cdot m_{t-i} \quad (4.3.4)$$

W celu uniknięcia efektów krawędziowych potencjał czynnościowy miocytu jest uzupełniany zerami. Pomijana jest również ostatnia próbka funkcji aktywności dla nieparzystej długości jądra w celu numerycznej optymalizacji [65]. Potencjały unipolarne są następnie łączone, tworząc odprowadzenia bipolarne zgodnie ze standardowymi definicjami EKG opisanymi w sekcji 3.2.3 — (równania od 3.2.1 do 3.2.8). Funkcja straty L używana w procesie uczenia jest dana równaniem 4.3.5, gdzie $X_{lead,t}$ i $Y_{lead,t}$ są elementami macierzy reprezentującymi odpowiednio sygnał wejściowy i sygnał zrekonstruowany z uzyskanych funkcji aktywności [65].

$$L = \frac{1}{12(offset - onset)} \sum_{lead=1}^{12} \sum_{t=onset}^{offset} (X_{lead,t} - Y_{lead,t})^2 \quad (4.3.5)$$

W tej części badań istotna jest jedynie rekonstrukcja zespołu QRS, pozostawiając analizę repolaryzacji do dalszych badań. Różnice w odcinku ST nie są uwzględniane w procedurze rekonstrukcji, a suma błędu jest obliczana dla wszystkich odprowadzeń i próbek w zespole QRS. Cel ten osiągnięto poprzez ustawienie granicy funkcji błędu dla próbek od 0 do 40 (wartości *onset* i *offset* w równaniu 4.3.5), co odpowiada 160 ms przy próbkowaniu 250 Hz, wyśrodkowanym na pozycji R, wykrytej przez zastosowany wcześniej algorytm segmentacji. Pozycja R z odprowadzenia I została wykorzystana niezależnie od morfologii zespołu QRS i pozycji R w innych odprowadzeniach. Położenia R między kanałami mogą być różne co kardiolodzy określają jako dyspersję.

Trening modelu został podzielony na dwie fazy: z wykorzystaniem wygenerowanego EKG (synteza sygnału — rozdział 4.2.4) oraz ogólnodostępnej bazy danych „PTB-XL” [276], która zawiera 21 799 12-odprowadzeniowych zapisów EKG o długości 10 sekund, uzyskanych od 18 869 pacjentów o częstotliwości próbkowania 500 Hz, przy rozdzielczości 16-bitowej [276]. 52% zapisów to rejestracje EKG mężczyzn, a 48% kobiet, mediana wieku wynosi 62 lata. Każdy zapis zawiera dedykowany plik nagłówkowy (.hea). Zbiór danych reprezentuje szereg różnych współwystępujących patologii, a także zdrowe zapisy w próbkach kontrolnych,

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji

co stanowi istotny atut przy wykorzystaniu głębokiego uczenia ze względu na różnorodność danych i cech sygnału. Rozkład klasyfikacji diagnoz został zawarty w poniższej tabeli Tab. 4.3.1.

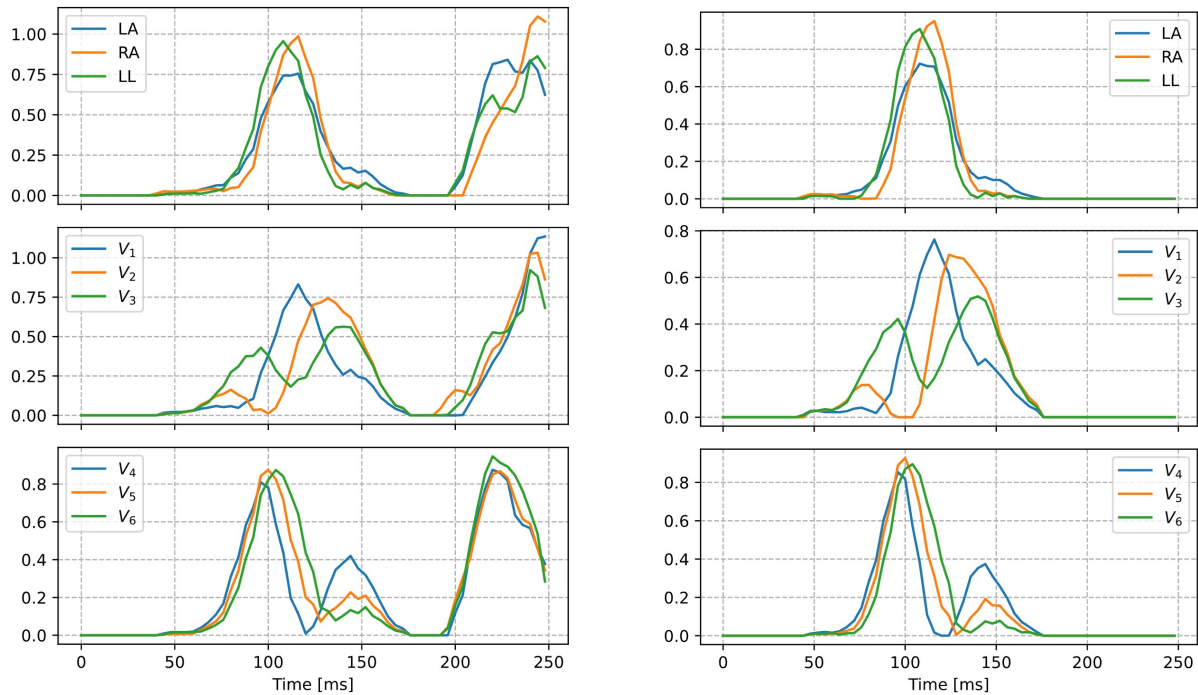
Tabela 4.3.1: Klasy diagnostyczne dla bazy danych pacjentów „PTB-XL”. Suma stwierdzeń przekracza liczbę rekordów ze względu na potencjalnie wiele etykiet na rekord [276].

Klasa diagnostyczna	Liczba pacjentów
Osoby zdrowe (kontrola)	9514
Zawał mięśnia sercowego	5469
Zmiana ST/T	5235
Zaburzenia przewodzenia	4898
Przerost mięśnia sercowego	2649

Wstępne przetwarzanie danych wejściowych i detekcję pików R przeprowadzono za pomocą dostępnego w sieci pakietu Neurokit [167, 277]. Ze względu na złożoną tematykę rozprawy szczegóły implementacji i opis metod tej biblioteki nie będą w niej poruszane. Szczegółowe informacje na ten temat znaleźć można w oficjalnej dokumentacji narzędzia Neuropsychology and Human Behaviour Lab, 2024 [277]. Zbiór treningowy składa się z 253 752 segmentów po 96 próbek (384 ms), z których każdy zawiera jeden zespół QRS z pikiem R w próbce 20. Sprzęt użyty do przeprowadzenia uczenia modelu według prezentowanej metodologii to karta graficzna GPU RTX4070 z 12 GB pamięci VRAM. Na całym dostępnym zestawie uczącym, proces treningowy trwał około 6 godzin, co jest stosunkowo krótkim czasem, ze względu na niewielki rozmiar zestawu cech oraz zmianę oryginalnej częstotliwości próbkowania sygnału 500 Hz do 250 Hz[65]. Wykorzystane zostało uczenie bez nadzoru, dając w ten sposób naturalną funkcję błędu, ze względu na postawione założenia, a mianowicie jak najlepsze odwzorowanie rzeczywistego sygnału EKG wykorzystując średni błąd kwadratowy (MSE) między sygnałami zrekonstruowanymi, a sygnałami rzeczywistymi jako funkcję straty [65]. W badanych zapisach występuje pewna ilość artefaktów, nie badano szczegółowo wpływu ich obecności na jakość modelu, zakładając że o jego jakości świadczyć będzie zdolność do prawidłowej rekonstrukcji klinicznych zapisów EKG z zachowaniem niskiej stopy błędu.

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji

Pierwsze otrzymywane wyniki rekonstrukcji EKG na rzeczywistych zapisach elektrokardiograficznych uwiarygodniły, iż funkcja straty L jest nieczuła na stały komponent funkcji rozkładu (Rys. 4.3.10).

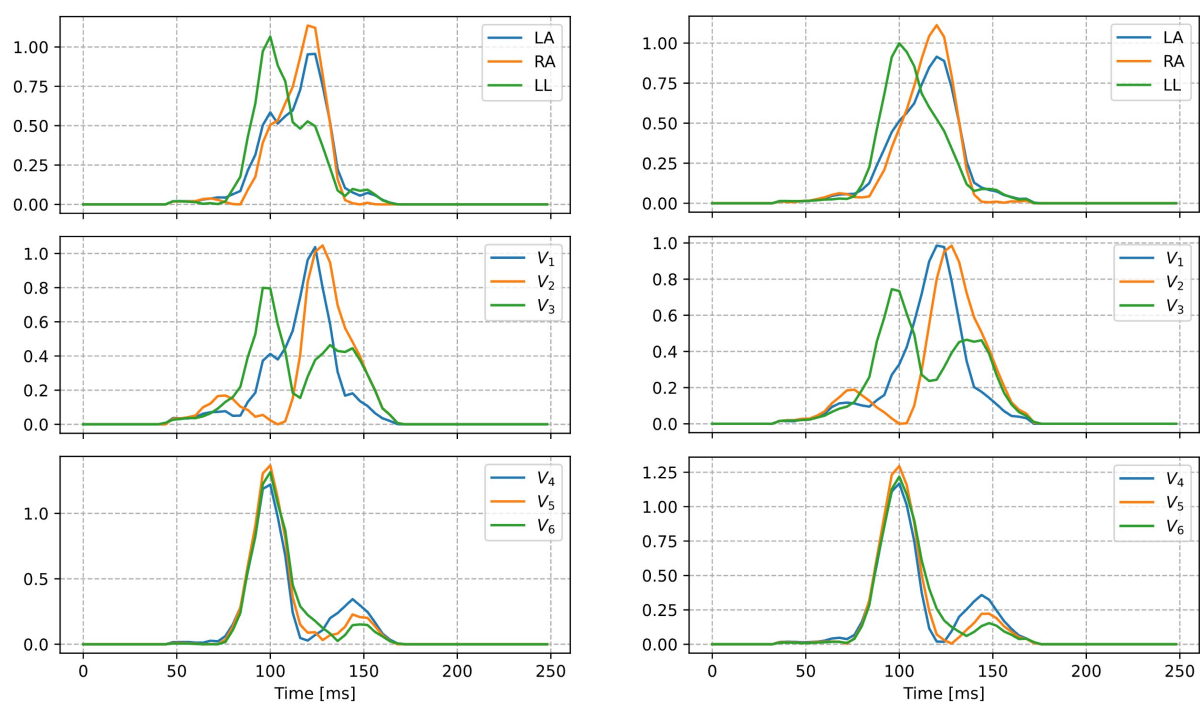


Rysunek 4.3.10: Minimalizacja całki funkcji aktywności — pierwsza metoda regularyzacji. Po lewej stronie rozkład czasów bez zastosowania minimalizacji, po prawej z jej wykorzystaniem.

Bezpośrednią przyczyną tego problemu jest podejście do odwzorowania wyłącznie kompleksu QRS na tym etapie implementacji. Stąd też wynika konieczność zastosowania regularyzacji polegającej na minimalizacji całki funkcji aktywności poprzez dodanie jej do funkcji straty. Celem tej regularyzacji jest usunięcie przede wszystkim stałych komponentów funkcji aktywności, które nie mają wpływu na rekonstrukcję, a więc nie są usuwane podczas minimalizacji błędu rekonstrukcji. Przykład na rysunku Rys. 4.3.10 obrazuje niniejszy problem. Fragment rozkładu od 200 do 250 próbek nie ma wpływu na rekonstrukcję odprowadzeń kończynowych, ze względu na to, iż odprowadzenia są różnicami potencjałów. Tak więc ta część nie będzie miała wpływu na błąd rekonstrukcji. W efekcie użycia minimalizacji model sam uczy

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji

się generować funkcje bez zbędnych składowych i dąży do zminimalizowania tego fragmentu, co widzimy po prawej stronie rysunku Rys. 4.3.10.



Rysunek 4.3.11: Wygładzanie — druga metoda regularyzacji. Po lewej stronie rozkład czasów aktywacji bez zastosowania regularyzacji, po prawej z wykorzystaniem metody.

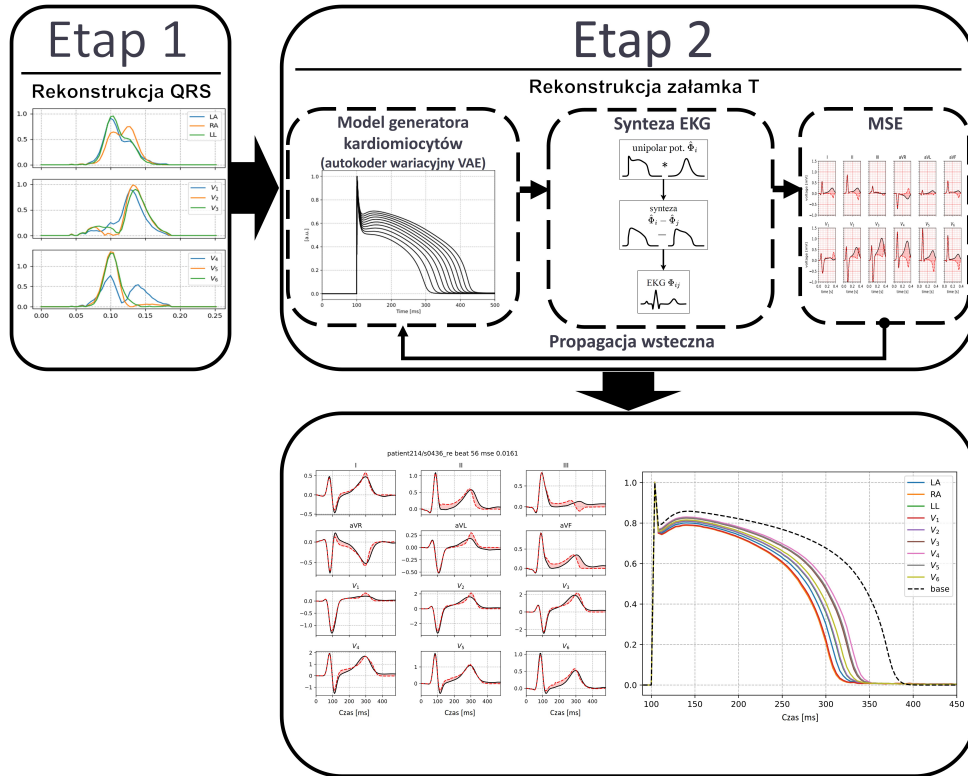
Następną zaobserwowaną właściwością jest obserwowana niekiedy generacja przez model funkcji nieciągłych i poszarpanych (Rys. 4.3.11) mimo że nie ma żadnego uzasadnienia dla istnienia takich rozkładów czasów aktywacji. Aby temu zapobiec do funkcji straty dodawana jest różnica pomiędzy wygenerowanymi funkcjami aktywności, a ich wygładzoną wersją. Wygładzanie dokonywane jest przy pomocy splotu z filtrem prostokątnym o szerokości 5, czyli tak zwanej średniej kroczącej. Skutkiem tego model uczy się generować gładkie i ciągłe funkcje (Rys. 4.3.11), bez sztucznego wygładzania wyników generowanych przez model w przetwarzaniu końcowym. Przedstawione regularyzacje są uwzględnione w drugiej fazie uczenia — tylko na sygnałach rzeczywistych i są interpretowane jako dodatkowe składniki funkcji straty z odpowiednimi wagami oraz są do niej dodawane. Ważne jest, by wagi były

niewielkie. Regularyzacja nie może dominować nad główną funkcją straty mierzącą błąd rekonstrukcji sygnału EKG w zakresie zespołu QRS. Zastosowanie takich metod regularyzacji okazało się wystarczające. Warto tu podnieść fakt, iż realizowana przez algorytm rekonstrukcja jest niejednoznaczna. Istnieje wiele zestawów funkcji aktywacji prowadzących do tego samego sygnału EKG. Wynika to bezpośrednio z jego różnicowego charakteru: podobnie jak przy całkowaniu równań ruchu, rozwiązanie jest dane z dokładnością do stałej. W procesie pomiaru tracona jest wiedza o składowej wspólnej (common mode) potencjału unipolarnego.

4.3.2 Rekonstrukcja załamka T

Naturalnym rozwinięciem dotychczasowych rozważań nad rekonstrukcją sygnału EKG jest dopasowanie załamka T, stanowiące kolejny element dotychczasowej metody. Uzyskanie zbieżności zespołu QRS opiera się na splocie stałej odpowiedzi elektrycznej kardiomiocyty z otrzymaną dla danej elektrody funkcją aktywności $k_i(t)$, natomiast dopasowanie załamka T wymaga zupełnie innego podejścia. Konieczne jest zastosowanie dedykowanego potencjału czynnościowego $m_i(t)$ w taki sposób, aby dobór APD (fazy: 1 — wczesna repolaryzacja, 2 — plateau, 3 — repolaryzacja) minimalizował błąd rekonstrukcji tej części EKG — jest nią przede wszystkim segment ST. Warto zauważyć, że potencjał kardiomiocyty $m_i(t)$ jest wyznaczany oddzielnie dla każdej elektrody, bowiem indeks i odpowiada konkretnej elektrodzie. Algorytm opisany w niniejszym rozdziale możemy podzielić na dwa kluczowe etapy, przedstawione na schemacie Rys. 4.3.12. Pierwszy, obejmujący wspomnianą już rekonstrukcję zespołu QRS, zaś drugi dotyczy dopasowania APD kardiomiocyty i całego sygnału EKG, uwzględniając zespół QRS i załamek T. W dalszej części tej pracy skrótowo będę stosował sformułowanie rekonstrukcja lub dopasowanie załamka T.

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji



Rysunek 4.3.12: Schemat blokowy algorytmu rekonstrukcji załamka T.

Warunek początkowy drugiego etapu algorytmu to zestaw 10 sygnałów $k_{i0}(t)$ i $m_{i0}(t)$. Składa się on z 9 krzywych aktywności komórek czynnościowych mięśnia sercowego dla konkretnej elektrody - otrzymanych z modelu opisanego w poprzedniej sekcji 4.3.1.3 oraz bazowego potencjału czynnościowego $m_{i0}(t)$.

Druga część algorytmu (etap 2) obejmuje cztery kroki:

- generację odpowiedniego potencjału czynnościowego kardiomiocytu $m_i(t)$. Modelowanie odpowiedniego kształtu odpowiedzi elektrycznej kardiomiocytu może zostać zaimplementowana z wykorzystaniem autoenkodera wariacyjnego (VAE). Którego implementacja została stworzona na podstawie pracy Diederika P Kingmy i Maxa Wellinga [278]. Realizacja tej części nie była ujęta w ramach dysertacji doktorskiej dlatego też warto zapoznać się z powyższym artykułem [278] aby zgłębić szczegóły matematyczne VAE. Autor niniejszej rozprawy zastosował jedynie model generatora jako blok składowy algorytmu, opracowując jego ideę działania, a nie implementację.

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji

Ocena działania modelu generatora wymaga dalszych prac rozwojowych nad metodą syntezy różnych odpowiedzi potencjałów komórek mięśnia sercowego z użyciem różnych modeli na przykład tych opisanych w rozdziale 4.2.3. Autoenkoder wariacyjny wykorzystany w tej części pracy został wyuczony z użyciem modelu ten Tusscher (TT) — rozdział 4.2.3.2 [232] oraz ToRORd-dynCI — rozdział 4.2.3.3 [236]. Zmiana bazy sygnałów kardiomiocytów wynikała z faktu, iż algorytm oparty o TT [232] dobrze sobie radził rekonstruując załamków T osób zdrowych, natomiast w przypadku zapisów chorobowych (zawierających patologie w sygnale EKG), nie radził sobie już tak dobrze jak ToRORd-dynCI [236] co zostało pokazane w dalszej części rozważań na przykładach: Rys. 6.1.2, Rys. 6.1.3, Rys. 6.1.4, Rys. 6.1.5. Udoskonalona reprezentacja matematyczna ToRORd-dynCI (rozdział 4.2.3.3) wprowadza szereg doprecyzowań [236] w opisie ludzkiej komórki mięśnia sercowego w porównaniu do jego poprzednich wersji. Ważnym wnioskiem nasuwającym się w tym miejscu jest rozwinięcie bloku autoenkodera wariacyjnego do postaci hybrydowej, to znaczy zawierającego różne modele matematyczne potencjałów czynnościowych kardiomiocytów. Taka implementacja może zapewnić poprawę rekonstrukcji sygnału trudnych przypadków pacjentów, a w efekcie umożliwić opracowanie nowej diagnostyki. Aspekt ten wymaga jednak rozwinięcia w licznych badaniach klinicznych, które mogą być kontynuacją tej pracy.

- syntezę EKG w oparciu o równania: 4.2.15, 3.2.1, 3.2.4, 3.2.8, definiujące 12-odprowadzeniowy zapis EKG [87] oraz stworzone algorytmy opisane w rozdziałach 4.2.4 i 4.3.1.3,
- wyznaczenie błędu MSE (4.3.6). Podobnie jak w przypadku rekonstrukcji zespołu QRS, cały proces odtworzenia załamka T skupia się na minimalizacji błędu średnio kwadratowego (MSE) pomiędzy sygnałami zrekonstruowanymi, a sygnałami rzeczywistymi z 12-odprowadzeniowych sygnałów EKG. Z tą różnicą, że do obliczenia wartości MSE brany jest pod uwagę cały sygnał ze wszystkich 12-odprowadzeń z obszaru QRS jak i odcinka ST i załamka T.

$$L_T = \frac{1}{12} \sum_{lead=1}^{12} (X_{lead,t} - Y_{lead,t})^2 \quad (4.3.6)$$

4.3. Budowa modelu rekonstrukcji

- propagację wsteczną wartości błędu rekonstrukcji L_T (4.3.6) do modelu generatora w celu przekazania informacji zwrotnej o wyniku rekonstrukcji. Dekoder VAE na jej podstawie generuje dla każdej elektrody potencjał czynnościowy kardiomiocytu $m_i(t)$, poprzez próbkowanie 16-wymiarowej przestrzeni ukrytej, po której przemieszczamy się z wykorzystaniem L_T .

Dane treningowe wykorzystane na tym etapie badań zostały zaczerpnięte z publicznej bazy „MIMIC-IV-ECG” [279, 280]. Zawierają one 800 000 zapisów, 12-odprowadzeniowych EKG zarejestrowanych dla 160 000 pacjentów o częstotliwości próbkowania sygnału 500 Hz i długości 10 sekund. Przyjęta procedura przygotowania danych wejściowych jest analogiczna jak w przypadku dopasowania zespołu QRS. W celu optymalizacji czasu potrzebnego do obliczeń, zostało zastosowane próbkowanie w dół do wartości 250 Hz. Detekcja załamków R została wykonana z użyciem pakietu Neurokit [277]. Sam też proces uczenia modelu został wykonany na tym samym sprzęcie komputerowym co wcześniej, to znaczy: karta graficzna GPU RTX4070 z 12 GB pamięci VRAM. Zbiór treningowy składa się z 10 mln pobudzeń (segmentów EKG) po 96 próbek (384 ms), z których każdy zawiera jeden zespół QRS z załamkiem R w próbce 20. Również dla tej techniki użyto uczenia bez nadzoru, umożliwiając w ten sposób uzyskanie naturalnej funkcji błędu (MSE), czyli najlepszego odwzorowania sygnału EKG względem rzeczywistego zapisu.

Rozdział 5

Wyniki

Walidacja zaprojektowanego rozwiązania jest bardzo ważną częścią każdej pracy. Głównym celem badań przedstawionych w tym rozdziale jest weryfikacja poprawności stworzonej metody oraz pokazanie jej stabilności. Zestawienie wyników zawiera charakterystykę rzeczywistej badanej grupy osób z wspomnianej już wcześniej bazy danych „PTB Diagnostic ECG Database” [133]. Ponadto w tej części zawarto opis protokołu badania wraz z prezentacją otrzymanych rekonstrukcji z podziałem na dwie główne części, kolejno odpowiadającym etapom jej implementacji opisanej w sekcji „Model uczenia maszynowego” 4.3.1.3, czyli omówię najpierw zespół ORS a później załamek T. Omówione są również przykłady pierwszych prób zastosowań klinicznych, co jest bardzo istotne z punktu widzenia dalszego rozwoju diagnostyki. Aspekt ten jest jedynie zarysowany, ponieważ wymaga dalszych badań we współpracy ośrodkami medycznymi i będzie rozwijany w przyszłości. Natomiast pokazuję wstępne wyniki, ponieważ pozwalają one wyrobić sobie opinię o możliwościach rozwijanej w tej pracy metody.

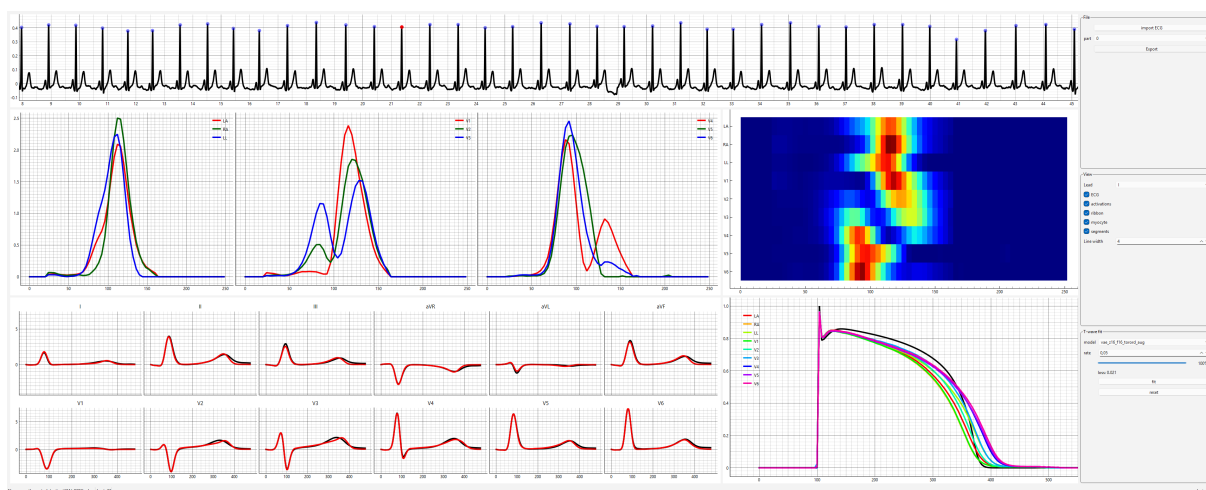
5.1 Protokół badania

Sprawdzenie poprawności działania algorytmu można podzielić na dwie fazy: testy z użyciem danych syntetycznych (synteza EKG) oraz testy z użyciem zbioru testowego, składającego się z rzeczywistych rejestracji EKG, które nie były wykorzystywane podczas treningu modelu. W celu zachowania spójności oraz przyspieszenia czasu potrzebnego do obliczeń, również

5.1. Protokół badania

w tym przypadku została obniżona oryginalna częstotliwość próbkowania sygnałów bazy PTB z 1000 Hz [133] do 250 Hz [65]. Analogicznie jak to miało miejsce na etapie realizacji metody, zbiór danych został poddany filtracji i segmentacji przy pomocy dostępnego w sieci pakietu Neurokit [167, 277]. Model głębokiego uczenia jako dane wejściowe przyjmuje tablice: $[N \times K \times L]$, gdzie: N — ilość zapisów EKG, K — liczba odprowadzeń bipolarnego EKG, L — ilość próbek pojedynczego odprowadzenia EKG. Analizie można poddawać zarówno pojedyncze pobudzenia (segmenty) jak i całe zapisy.

W celu ułatwienia prowadzenia badań stworzony został w języku Python prosty graficzny interfejs użytkownika, któremu nadaliśmy nazwę „PhysECG”. Przykład widoku został przedstawiony na rysunku Rys. 5.1.1. Program ten pozwala on na import danych z formatu (.hea), szybkie przeglądanie zapisów EKG, wykonanie rekonstrukcji i dekompozycji sygnału oraz eksportowanie otrzymanych wyników do plików binarnych, które mogą być poddane dalszej obróbce. Program stanowi pracę zbiorową autorów pracy [65], dlatego nie prezentuję go jako wyniku własnego, jednak jego opracowanie znacząco przyspieszyło zbieranie danych do niniejszej rozprawy.



Rysunek 5.1.1: Widok okna graficznego interfejsu użytkownika „PhysECG” używanego do rekonstrukcji zapisów elektrokardiograficznych. W górnej części widnieje zapis EKG, poniżej po lewej stronie funkcje aktywności wraz z projekcją wstęgi po prawej. Z kolei na dole znajduje się wizualizacja dopasowania poszczególnych odprowadzeń, oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Po prawej stronie potencjał czynnościowy dla każdej elektrody.

5.1. Protokół badania

Testy syntetyczne były realizowane jako pierwsze. Ich protokół obejmował syntezę EKG dla funkcji aktywności mających postać krzywej Gaussa, a następnie weryfikację, czy algorytm prawidłowo odtworzył znaną funkcję aktywności. Analiza taka była prowadzona rutynowo na etapie rozwoju algorytmu, tak długo aż uzyskano wysoką zbieżność. Analiza syntetycznego EKG z naukowego punktu widzenia nie wnosi dużej wartości dodanej, a jedynie pokazuje skuteczność zaproponowanej metodyki modelowania aktywności elektrycznej serca. Ze względu na ten fakt jej prezentacja nie jest konieczna i celowo została pominięta. Opracowana metoda doskonale sprawdza się natomiast w rzeczywistych scenariuszach, gdzie uzyskano bardzo interesujące wyniki zarówno w przypadku zespołu QRS jak i załamka T, co zostanie zaprezentowane w niniejszym rozdziale. W przeprowadzonym badaniu dokonałem przede wszystkim rekonstrukcji zespołu QRS i te wyniki są omówione szczegółowo. Przedstawiam również pierwsze wyniki dopasowania załamka T rzeczywistego sygnału elektrokardiograficznego. Analiza teoretyczna tego zagadnienia stanowi wynik niniejszej pracy, natomiast w zakresie zrealizowanych badań udało się zamknąć jedynie elementarną weryfikację możliwości dopasowania załamka T, ponieważ temat okazał się niezwykle głęboki, złożony, ciekawy i ma duży potencjał kliniczny.

Analiza rekonstrukcji obejmuje wykorzystanie zapisów EKG bazy danych „PTB Diagnostic ECG Database” [133] zawierającej zarówno zapisy osób zdrowych jak i określone patologie. Użycie takich danych ma na celu potwierdzenie realizacji postawionych celów niniejszej rozprawy oraz zdolności stworzonego modelu do rekonstrukcji EKG z różnymi sygnałami: fizjologicznymi i patologicznymi dla różnych rozpoznań kardiologicznych.

5.1.1 Charakterystyka badanej grupy

Dane testowe zostały wzięte z ogólnodostępnej bazy danych „PTB Diagnostic ECG Database” i składały się z 74 088 segmentów QRS z 549 nagrań od 290 pacjentów w wieku od 17 do 87 lat (średnia: 57 lata) o częstotliwości próbkowania 1000 Hz, przy rozdzielczości 16-bitowej i dynamicznym zakresie $\pm 16,384$ mV [133]. Zawarte w niej zapisy elektrokardiograficzne dzielą się pod względem płci na 209 mężczyzn (średni wiek 56 lat) i 81 kobiet (średni wiek 62 lat). Każdy zapis zawiera dedykowany plik nagłówkowy (.hea), który w większości przypadków

5.1. Protokół badania

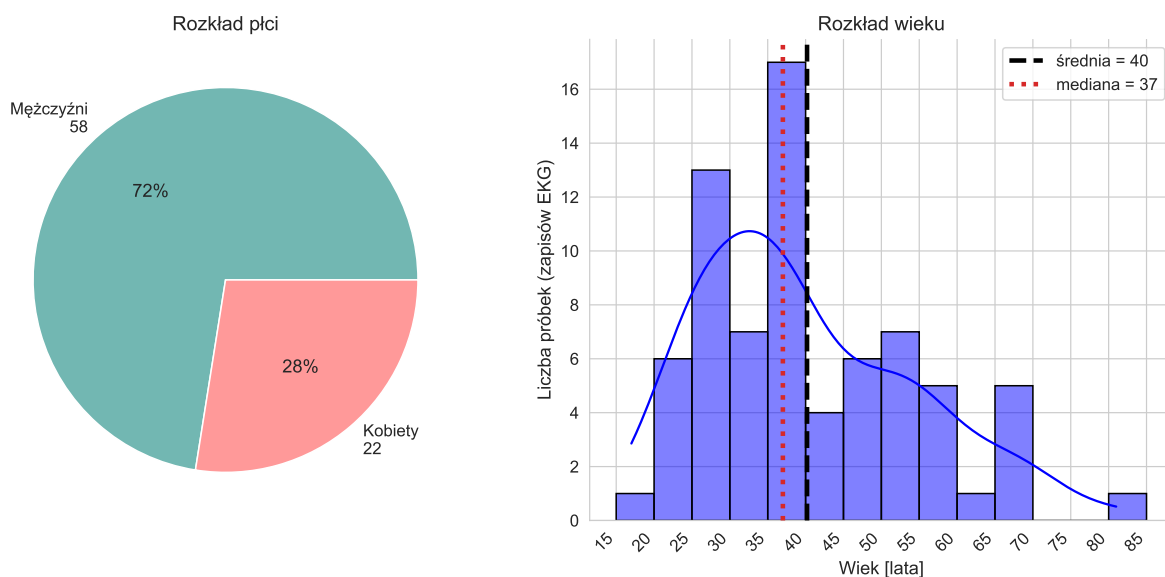
posiada kompleksowy opis stanu klinicznego pacjenta, parametry takie jak wiek, płeć, postawiona diagnoza, a także dodatkowo informacje na temat historii choroby, stosowanego leczenia farmakologicznego, przeprowadzonych procedur medycznych. Dostępny podział na klasyfikację diagnostyczną został zawarty w tabeli Tab. 5.1.1.

Tabela 5.1.1: Przypadki diagnostyczne dla 268 pacjentów dostępne w bazie „PTB Diagnostic ECG Database”. Dla 22 pacjentów nie podano klasyfikacji w materiale źródłowym [133].

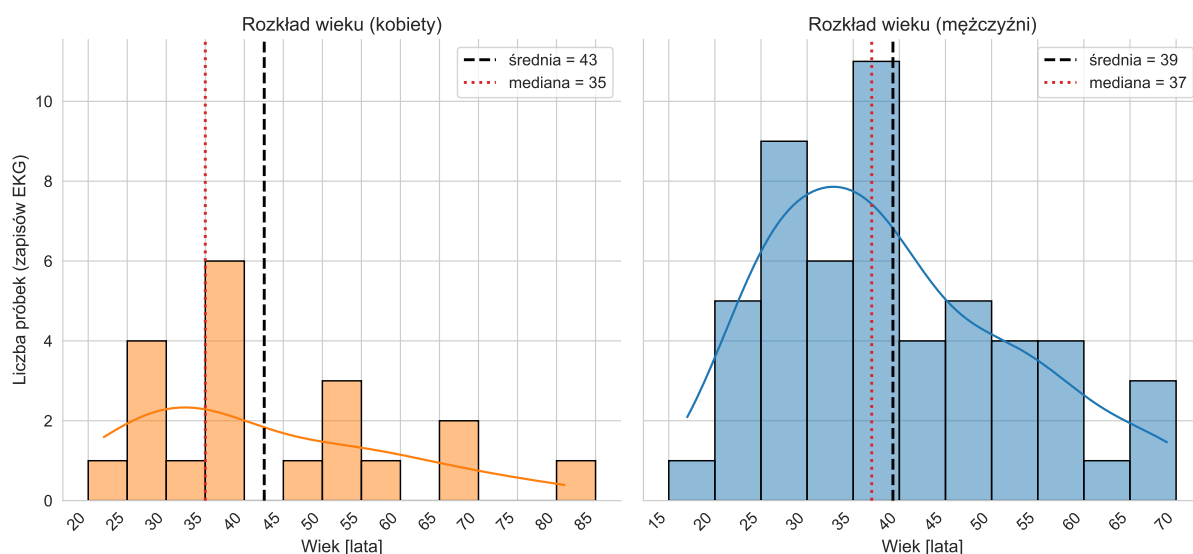
Klasa diagnostyczna	Liczba pacjentów
Zawał mięśnia sercowego	148
Kardiomiopatia/Niewydolność serca	18
Blok gałęzi pęczka	15
Arytmia	14
Przerost mięśnia sercowego	7
Wady zastawek serca	6
Zapalenie mięśnia sercowego	4
Osoby zdrowe (kontrola)	52
Różne	4

Do oceny skuteczności opracowanego rozwiązania u osób zdrowych wykorzystano podzbiór 10 681 segmentów z 80 nagrań od 52 zdrowych pacjentów (norma), których zestawienie znajduje się na rysunkach Rys. 5.1.2 i Rys. 5.1.3. Podejście to pozwala na ocenę zdolności modelu do prawidłowego rozpoznawania normalnych cech elektrokardiograficznych.

5.1. Protokół badania



Rysunek 5.1.2: Zestawienie całej grupy zdrowych pacjentów (kobiet i mężczyzn) bazy danych „PTB Diagnostic ECG Database” [133].



Rysunek 5.1.3: Rozróżnienie płci zdrowych pacjentów bazy danych „PTB Diagnostic ECG Database” [133], po lewej stronie histogram kobiet, po prawej mężczyzn.

Średnia wieku dla całej grupy wynosi 40 lat, u mężczyzn jest to 39 lat, a u kobiet 43 lat. Cecha badanej grupy jaką jest wiek pacjenta skupia się w przedziale 35–40 lat co bezpośrednio przekłada się na wartości mediany i średniej w badanej grupie oraz stopniowym spadkiem liczby próbek w późniejszych dekadach. Z kolei rozkład wieku w podziale na

5.1. Protokół badania

płeć ujawnia istotne różnice między grupami pod względem liczebności: 72% mężczyzn i 28% kobiet. U mężczyzn można zauważyć jednomodalny rozkład skoncentrowany wokół 35–40 lat (mediana 37 lat, średnia 39 lat), wskazujący na zdominowanie danych testowych przez zdrowych dorosłych w wieku produkcyjnym. U kobiet natomiast rozkład wykazuje wyraźnie bimodalny charakter z maksimami w przedziałach 25–40 lat oraz 50–60 lat (mediana 35 lat, średnia 38 lat), sugerując rozdział na podgrupę zdrowych młodych i dojrzałych kobiet, przy jednoczesnej bardzo słabej reprezentacji starszych kobiet w wieku 65+. Jednakże z uwagi na fakt, że dane dostępne w literaturze [281–285] jednoznacznie wskazują na przewagę mężczyzn wśród pacjentów kardiologicznych, m.in. w ostrych zespołach wieńcowych [282], niewydolności serca [283] i migotaniu przedsionków [284], w tej części skupiono się na całej grupie zapisów EKG bez rozróżnienia na poszczególne płcie. Zagadnienie niedostatecznej reprezentacji kobiet w badaniach lekowych zostało już zauważone w literaturze światowej — zajmujemy się tym zagadnieniem w przygotowywanej do druku pracy dotyczącej analizy rekonstrukcji pod względem rozróżnienia na poszczególne płcie — jednym z autorów tej publikacji jest autor niniejszej rozprawy.

Struktura wyników jest taka, że wyniki sumaryczne pokazujemy dla podgrupy zdrowych (norma kardiologiczna), zaś demonstrację możliwości metody w zakresie diagnostyki przypadków kardiologicznych prowadzimy na wybranych z bazy zapisach różnych przypadków klinicznych. Taka struktura podyktowana jest faktem, że norma jest grupą najbardziej spójną, w której mamy pewność, że nie występują żadne patologie wpływające znacząco na wynik EKG. Z drugiej strony o potencjale klinicznym metody najlepiej świadczą pokazane na tle normy patologie, choć oczywiście w badaniu eksploracyjnym trudno jest mówić o znamienności statystycznej uzyskanych dla pojedynczych pacjentów wyników. Taka struktura powiela zakres publikacji [65].

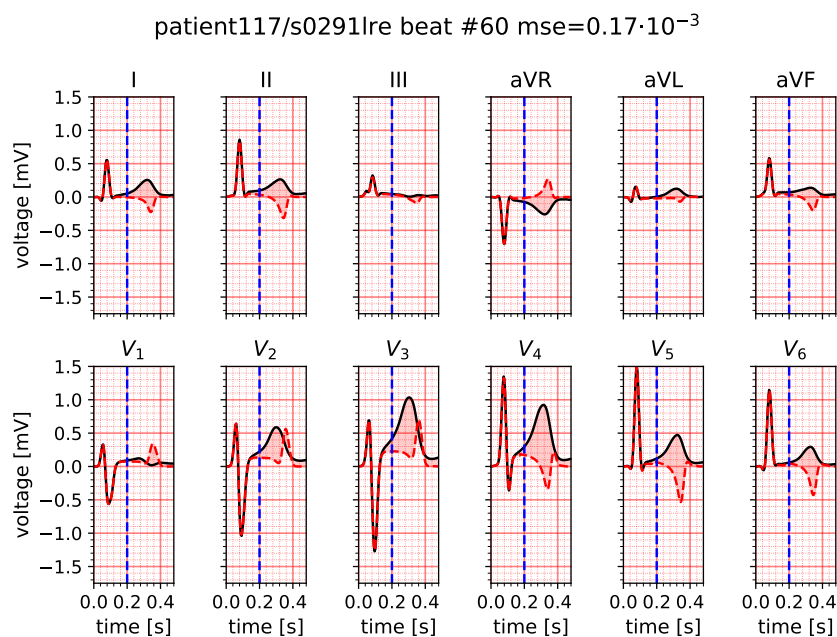
5.2 Zespół QRS

Wyniki uzyskane dla rekonstrukcji zespołu QRS zostały przedstawione w postaci trzech rycin obejmujących: rekonstrukcję sygnału EKG i dwie projekcje funkcji aktywności. Spośród badanej grupy pacjentów, wybrane zostały dwa przypadki zdrowe oraz trzy przykłady chorobowe, obrazując w ten sposób kompletny pogląd działania stworzonej metody:

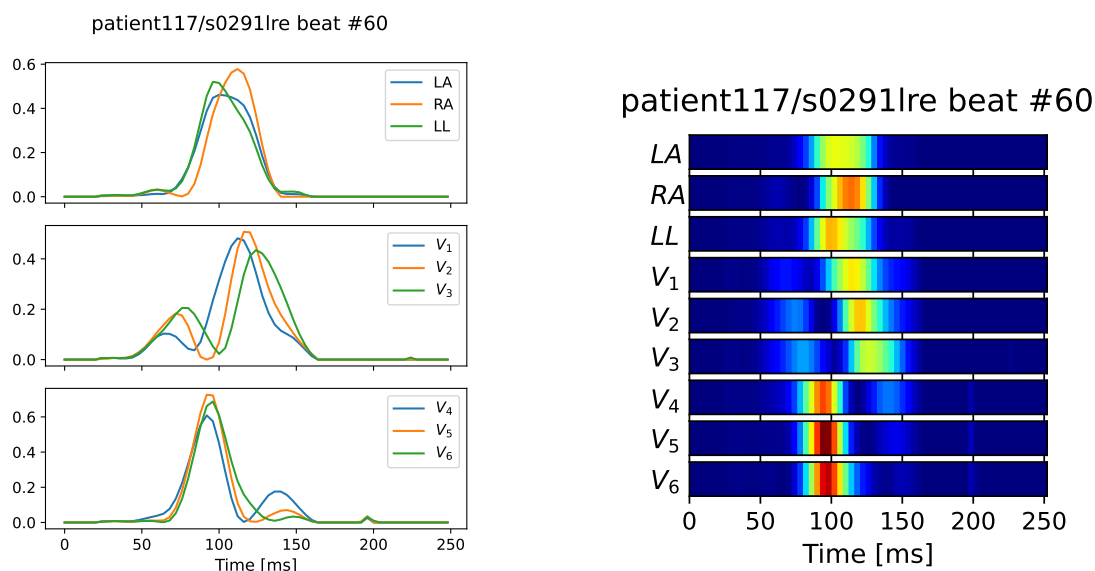
- zdrowy mężczyzna 37 lat — Rys. 5.2.1 i Rys. 5.2.2,
- zdrowa kobieta, lat 54 — Rys. 5.2.3 i Rys. 5.2.4,
- przykład bloku prawej odnogi pęczka Hisa Rys. 5.2.12 i Rys. 5.2.13,
- przykład zawału przedniej ściany mięśnia sercowego Rys. 5.2.14 i Rys. 5.2.15.
- przykład przerostu mięśnia sercowego Rys. 5.2.16 i Rys. 5.2.17.

Reprezentacja przedstawiona na kolejnych stronach ukazuje zdolność modelu do dopasowania zespołu QRS do normy (osoby oznaczone jako zdrowe). Szczegółowy opis zawarto w podpisach pod rysunkami.

5.2. Zespół QRS

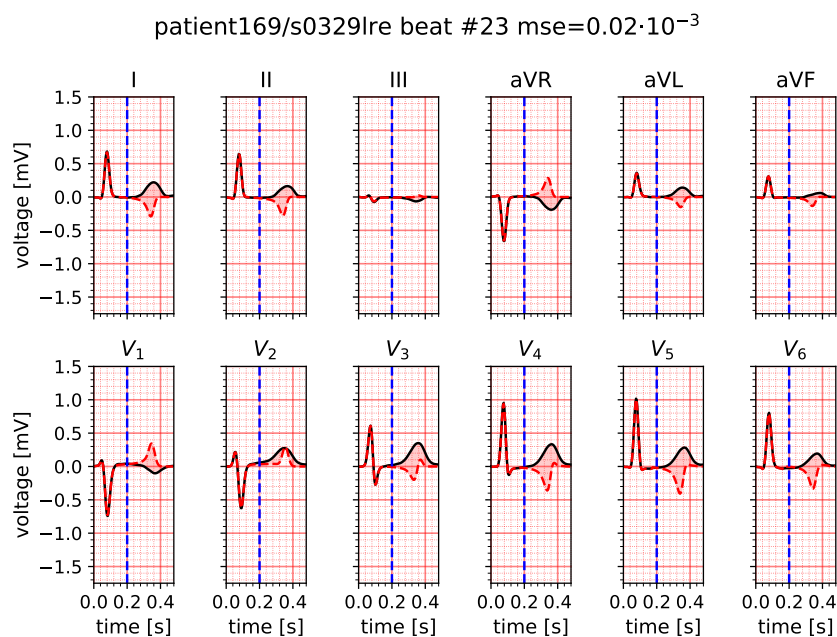


Rysunek 5.2.1: Pacjent nr #117, mężczyzna, 37 lat. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej i jej rekonstrukcji. Oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich wzajemnej różnicy.

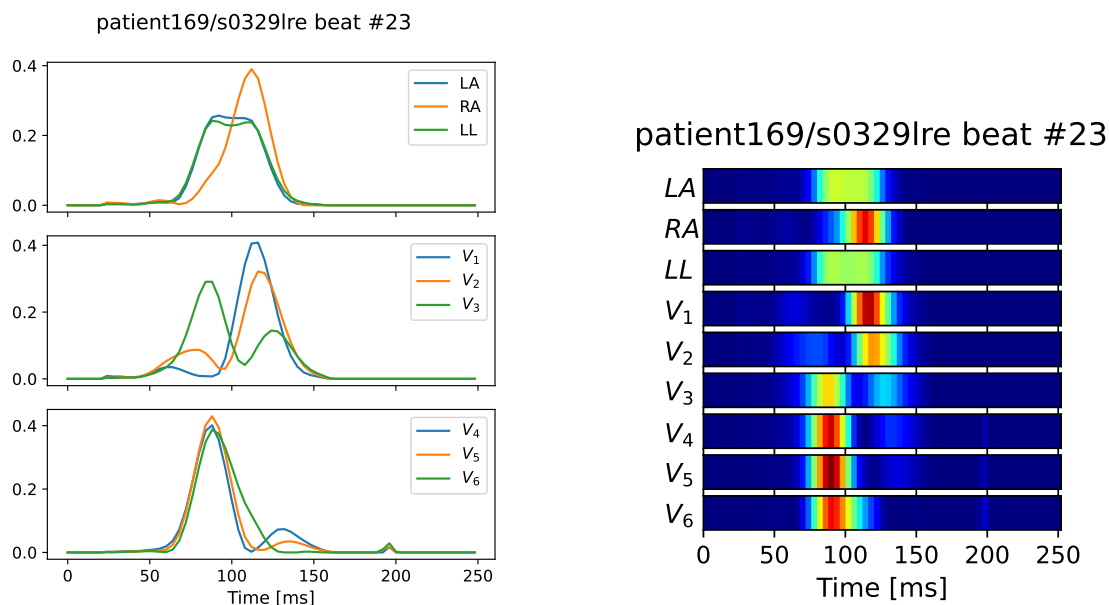


Rysunek 5.2.2: Funkcje aktywności dla pacjenta #117 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia w funkcji czasu. Maksimum po lewej stronie w pobudzeniach przedsercowych zidentyfikowano jako aktywność prawej komory, a maksimum po prawej stronie jako aktywność lewej komory. Projekcja wstęgi po prawej stronie.

5.2. Zespół QRS



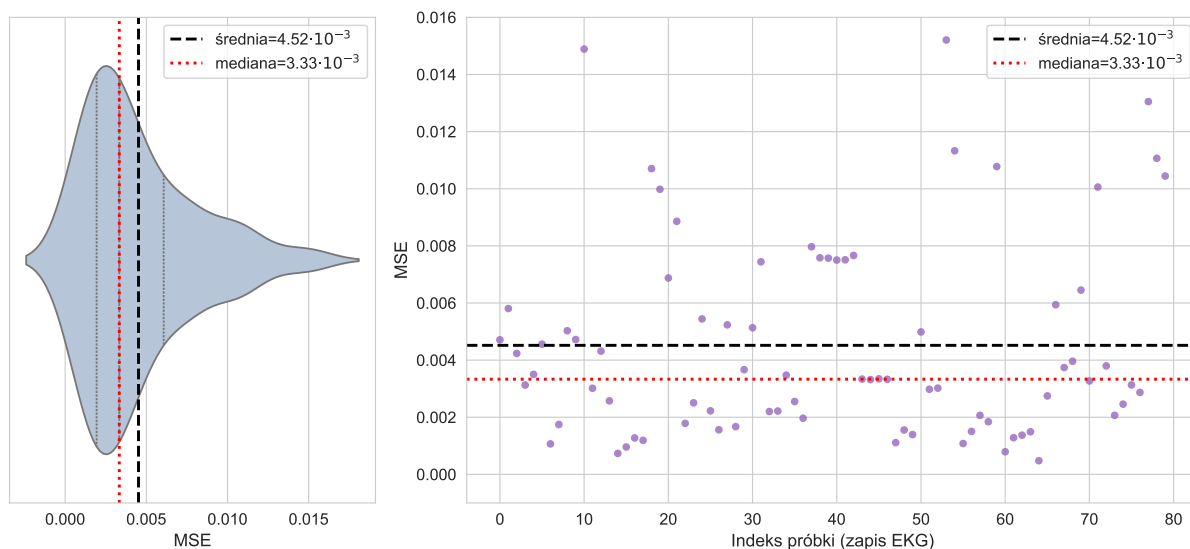
Rysunek 5.2.3: Pacjent nr #169, kobieta, lat 54. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej i jej rekonstrukcji. Oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono.



Rysunek 5.2.4: Funkcje aktywności dla pacjenta #169 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego rytmu serca w funkcji czasu. Przykład zapisu z V3 zdominowanym przez aktywność lewej komory — lewy szczyt wyższy niż prawy. Projekcja wstęgi po prawej stronie.

5.2. Zespół QRS

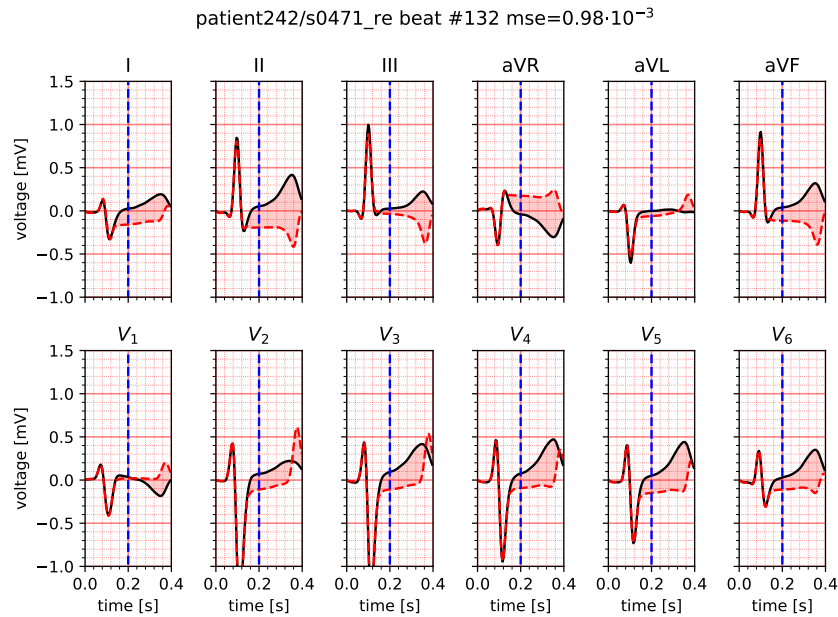
Dla zdrowej grupy kontrolnej zapisów EKG ($N = 80$) i jej rekonstrukcji zespołu QRS uzyskano średni błąd kwadratowy (MSE) reprezentacji na poziomie $\bar{x} = 4.52 \times 10^{-3}$, medianę $\tilde{x} = 3.33 \times 10^{-3}$ oraz odchylenie standardowe $\sigma = 3.46 \times 10^{-3}$. Rysunek Rys. 5.2.5 zawiera zestawienie błędów MSE dla średniej obliczonej z segmentów QRS wszystkich analizowanych zdrowych pacjentów (kobiet i mężczyzn) bazy PTB [133].



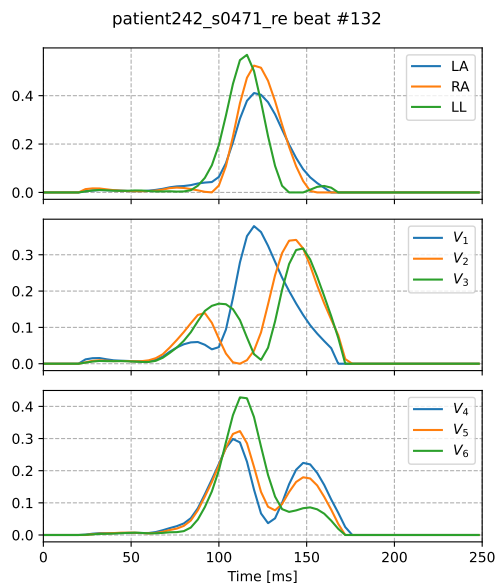
Rysunek 5.2.5: Zestawienie błędów MSE całej grupy zdrowych pacjentów (kobiet i mężczyzn) bazy danych „PTB Diagnostic ECG Database” [133].

Otrzymane wyniki błędów MSE, wskazują na prawostronną skośność zbioru (średnia przewyższa medianę) typową dla wielkości nieujemnych z rzadkimi większymi wartościami [286, 287]. Obserwacje odstające, gdzie zaobserwowano największe MSE rekonstrukcji zostały przedstawione na rysunkach Rys. 5.2.6 i Rys. 5.2.8, z kolei najlepszy wynik dopasowania zespołu QRS został przedstawiony na rysunku Rys. 5.2.10. Duży błąd MSE związany może być z niską amplitudą sygnału w odprowadzeniu V4 (pacjent nr 284, zapis 0543) Rys. 5.2.8, powodem czego najprawdopodobniej jest słaby kontakt danej elektrody. Zatem więc, błąd leży po stronie wartości podstawowej, a nie wynika z samej metody. Drugim czynnikiem wpływającym na MSE jest błędne oznaczenie zapisu EKG jako normy. Rysunek Rys. 5.2.6 uwidacznia prawdopodobnie uniesienie odcina ST dla pacjenta nr 242, zapis 0471, co może wskazywać na zawał serca „STEMI” [288]. Co ważne, autor rozprawy nie posiada kwalifikacji medycznych tak więc prezentowane uwagi służą wyłącznie analizie badawczej.

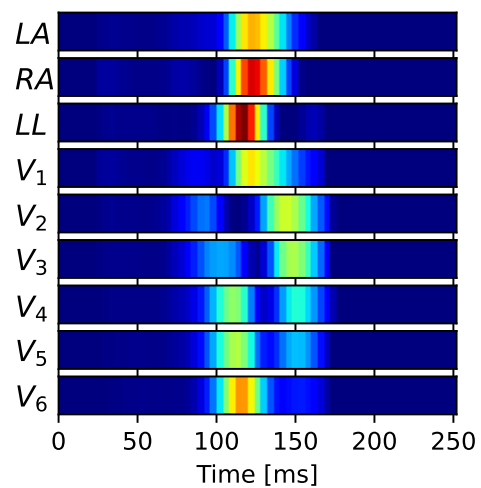
5.2. Zespół QRS



Rysunek 5.2.6: Najgorszy uzyskany wynik rekonstrukcji EKG. Pacjent nr #242, kobieta, 28 lat. Pobudzenie zatokowe w projekcji 12-odprowadzeniowej i jej rekonstrukcji. Oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich różnicy.

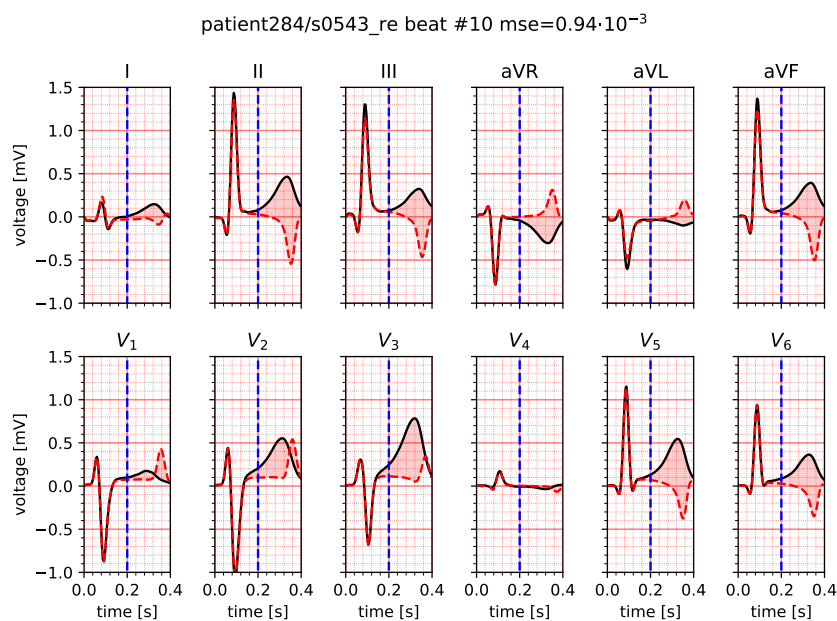


patient242_s0471_re beat #132

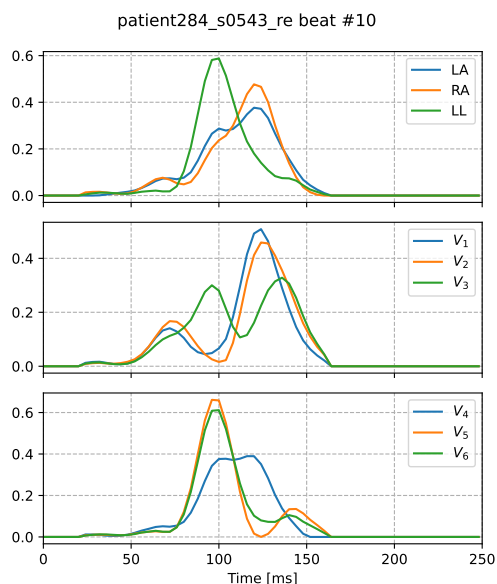


Rysunek 5.2.7: Funkcje aktywności dla pacjenta #242 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie.

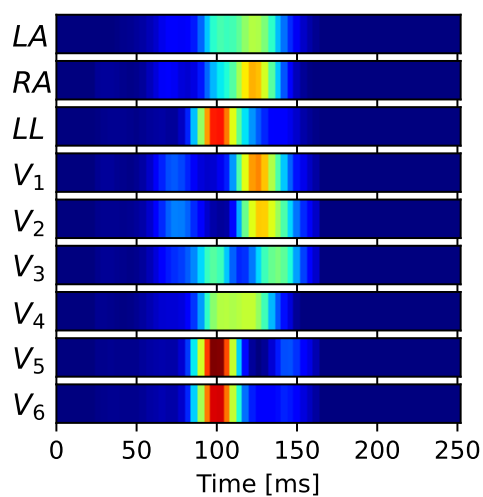
5.2. Zespół QRS



Rysunek 5.2.8: Drugi odstający wynik dopasowania uzyskany przy pomocy stworzonego modelu rekonstrukcji EKG. Pacjent nr #284, mężczyzna, 48 lat. Pobudzenie zatokowe w projekcji 12-odprowadzeniowej i jej rekonstrukcji, niska amplituda sygnału odprowadzenia V4. Oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich wzajemnej różnicy.

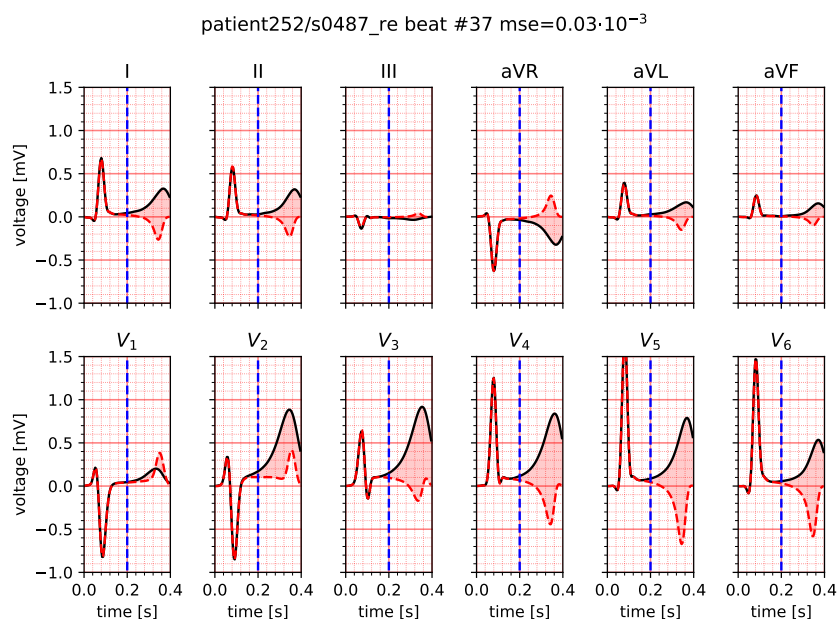


patient284_s0543_re beat #10

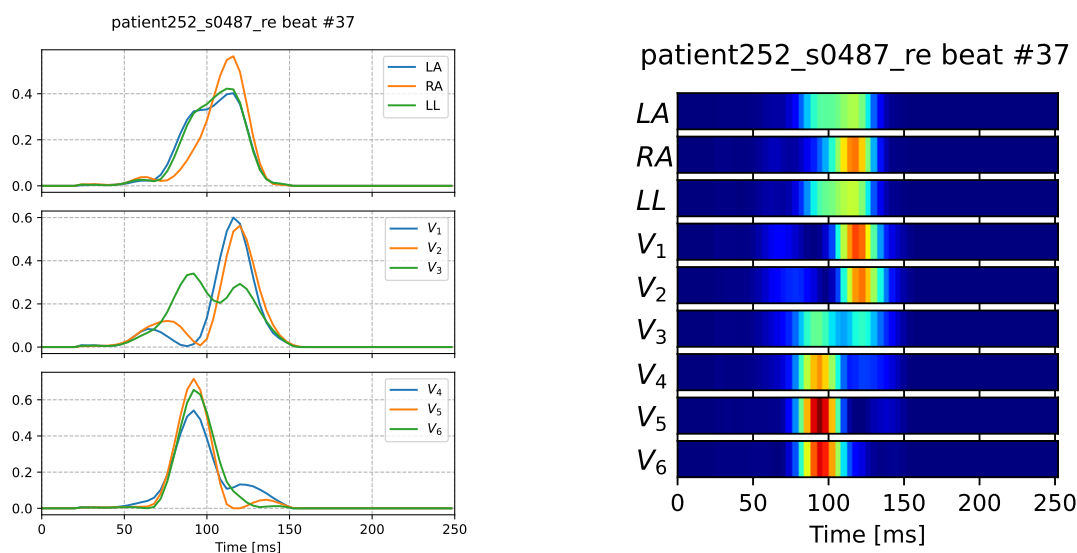


Rysunek 5.2.9: Funkcje aktywności dla pacjenta #284 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie.

5.2. Zespół QRS



Rysunek 5.2.10: Najlepszy uzyskany wynik rekonstrukcji EKG. Pacjent nr #252, mężczyzna, 54 lat. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej i jej rekonstrukcji. Oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich różnicy.



Rysunek 5.2.11: Funkcje aktywności dla pacjenta #252 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia w funkcji czasu. Maksimum po lewej stronie w pobudzeniach przedsercowych zidentyfikowano jako aktywność prawej komory, a maksimum po prawej stronie jako aktywność lewej komory. Projekcja wstęgi po prawej stronie.

5.2. Zespół QRS

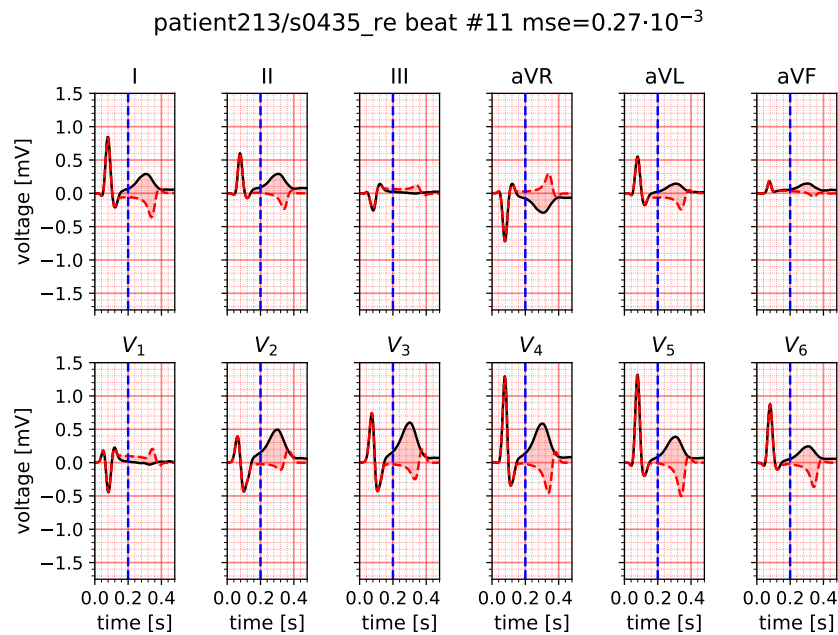
Kolejnym zbadanym aspektem modelu jest jego zdolność do dekompozycji sygnałów elektrokardiograficznych pacjentów z określonych jednostek chorobowych. W kontekście zastosowań klinicznych oznacza to potencjalną możliwość wiarygodnego pomiaru cech czasowo-amplitudowych i ich zmian w warunkach odbiegających od prawidłowej morfologii zdrowego człowieka. Poniżej przedstawiono trzy reprezentatywne przypadki kliniczne: blok prawej odnogi pęczka Hisa Rys. 5.2.12 i Rys. 5.2.13, zawał przedniej ściany mięśnia sercowego Rys. 5.2.14 i Rys. 5.2.15 oraz przerost mięśnia sercowego Rys. 5.2.16 i Rys. 5.2.17 wraz z implikacjami dla jakości dekompozycji i użyteczności uzyskanych cech.

Warto zaznaczyć, że badania ujęte w następnym rozdziale 4.3.2 pokazują lepsze dopasowanie dla zapisu patologicznego poprzez rekonstrukcję pełnej morfologii — zespół QRS i załamek T, por. Rys. 5.3.16.

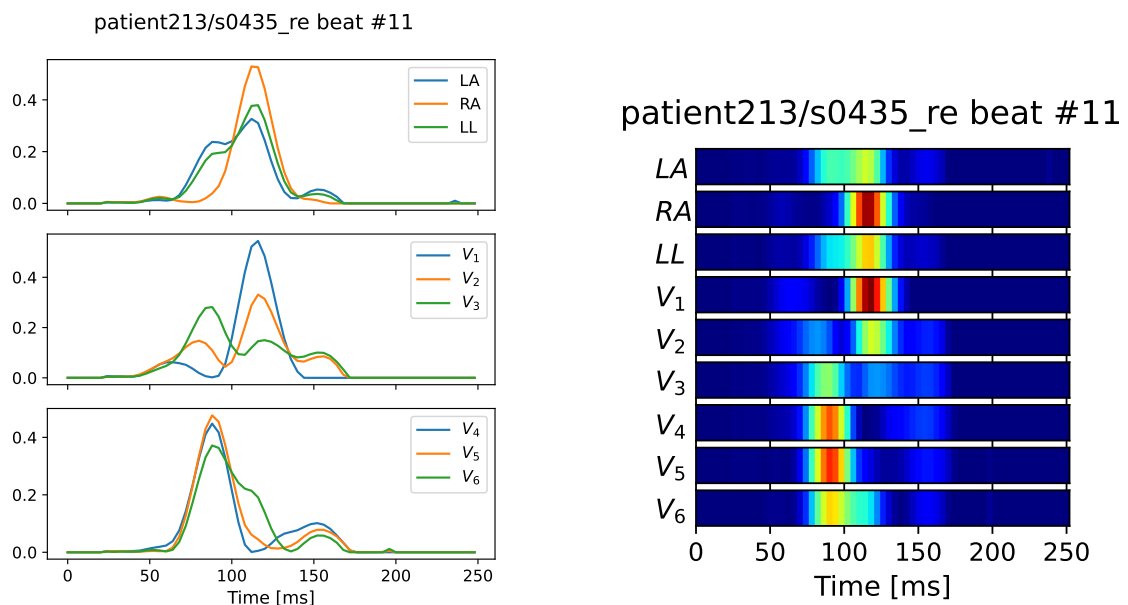
Błąd MSE dla wybranych sygnałów EKG jest stabilny i wskazuje na dużą dokładność rekonstrukcji zespołu QRS, z tą uwagą iż dla przypadku pacjent232/s0456re (Rys. 5.2.16), metoda osiąga największe wartości MSE z całej analizowanej grupy: 4.24×10^{-3} , świadczy to o trudności w dopasowaniu funkcji aktywności dla tego typu schorzenia. Natomiast zgodnie z oczekiwanym wynikiem, otrzymane aktywacje przedstawione na Rys. 5.2.17 są znacząco szersze z nieco mniejszą amplitudą, w stosunku do innych omówionych przypadków. Fakt ten ukazuje prawdopodobnie przewodzenie tkanki łącznej o innej rezystancji niż zdrowe kardiomiocyty z których zbudowane jest serce (rozdział 3.1.2). Innym interesującym przypadkiem jest zawał Rys. 5.2.14, gdzie obserwuje się znaczący spadek amplitudy funkcji aktywności Rys. 5.2.15, co z kolei może wskazywać na martwicę tkanki mięśniowej (kardiomiocytów) i w konsekwencji również o zmianie jej oporności. Istotnym osiągnięciem jest też możliwość obserwacji aktywności poszczególnych komór serca. Projekcje wstęgi i zobrazowane na ich maksima po lewej stronie w odprowadzeniach przedsercowych V1-V6, zidentyfikowano jako aktywność prawej komory, a maksima po prawej stronie jako aktywność lewej komory.

Przedstawione obserwacje wymagają jednak dalszych konsultacji z ekspertami z dziedziny kardiologii i kolejnych badań w tym obszarze.

5.2. Zespół QRS

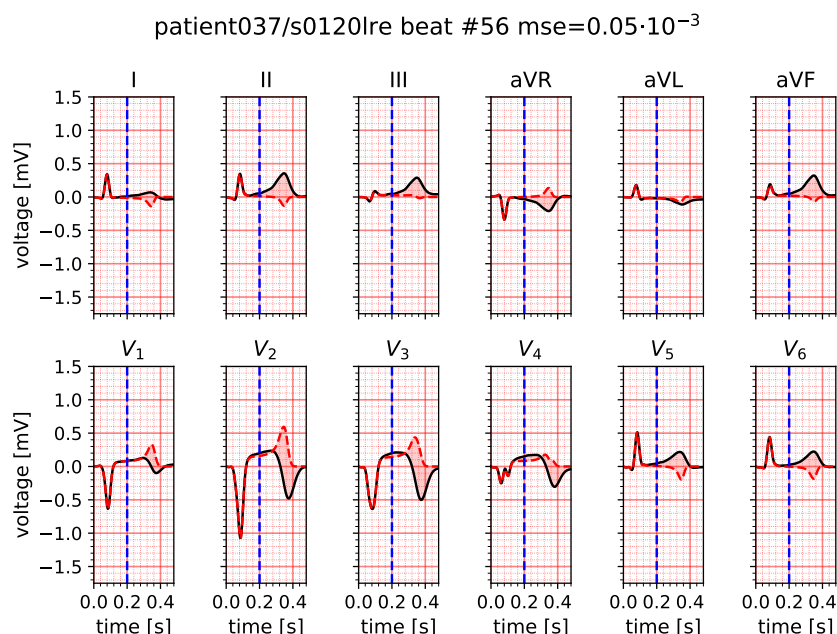


Rysunek 5.2.12: Pacjent nr #213, mężczyzna, lat 58, objawy bloku prawej odnogi pęczka Hisa. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej i jego rekonstrukcji. Zmierzony zapis EKG jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono.

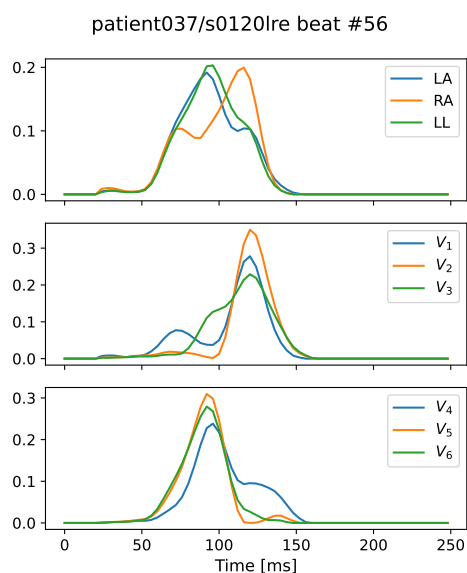


Rysunek 5.2.13: Funkcje aktywności dla pacjenta #213 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego rytmu serca w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie.

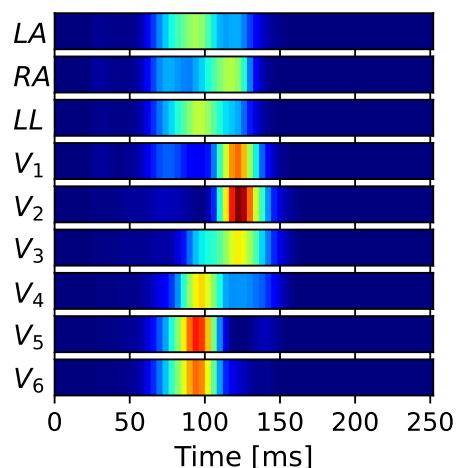
5.2. Zespół QRS



Rysunek 5.2.14: Pacjent #037 mężczyzna, lat 50, zawał mięśnia sercowego ściany przedniej, trzeci dzień od incydentu, objawy fali Pardee [289] w odprowadzeniach V1-V4, przyjmowane leki. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej i jego rekonstrukcja. Zmierzony zapis EKG jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono.

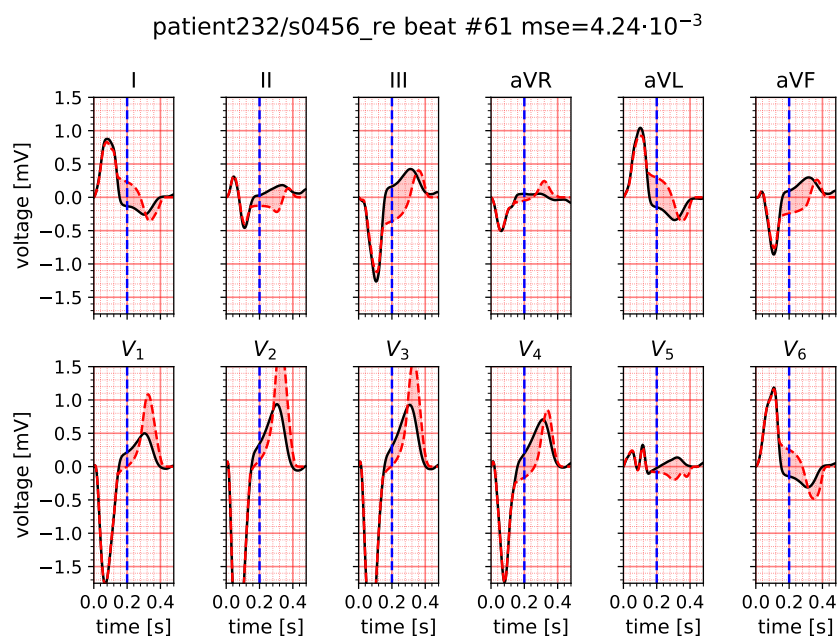


patient037/s0120lre beat #56

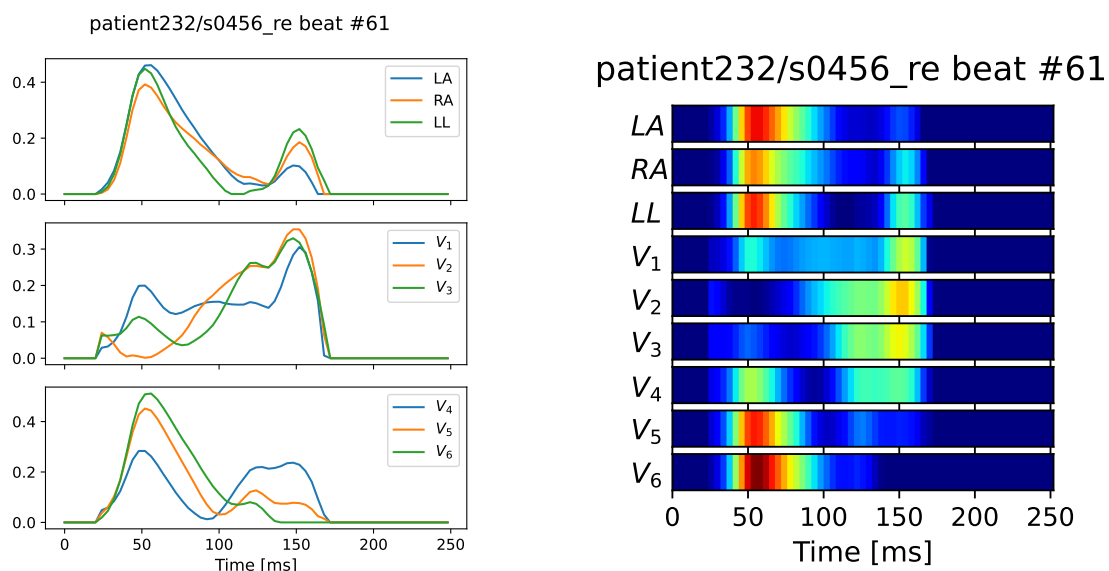


Rysunek 5.2.15: Rozkłady czasów aktywacji dla pacjenta #037 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia serca w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie. Należy zauważyć, że skala pionowa w górnym rzędzie jest zmniejszona w stosunku do rysunków Rys. 5.2.2, Rys. 5.2.4 i Rys. 5.2.13.

5.2. Zespół QRS



Rysunek 5.2.16: Pacjent #232 kobieta, lat 70, przerost mięśnia sercowego. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej i jego rekonstrukcja. Zmierzony zapis EKG jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono.



Rysunek 5.2.17: Rozkłady czasów aktywacji dla pacjenta #232 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia serca w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie. Należy zauważyć, że funkcje aktywności są znacząco szersze w stosunku do rysunków Rys. 5.2.2, Rys. 5.2.4, Rys. 5.2.13 i Rys. 5.2.15.

5.3 Załamek T

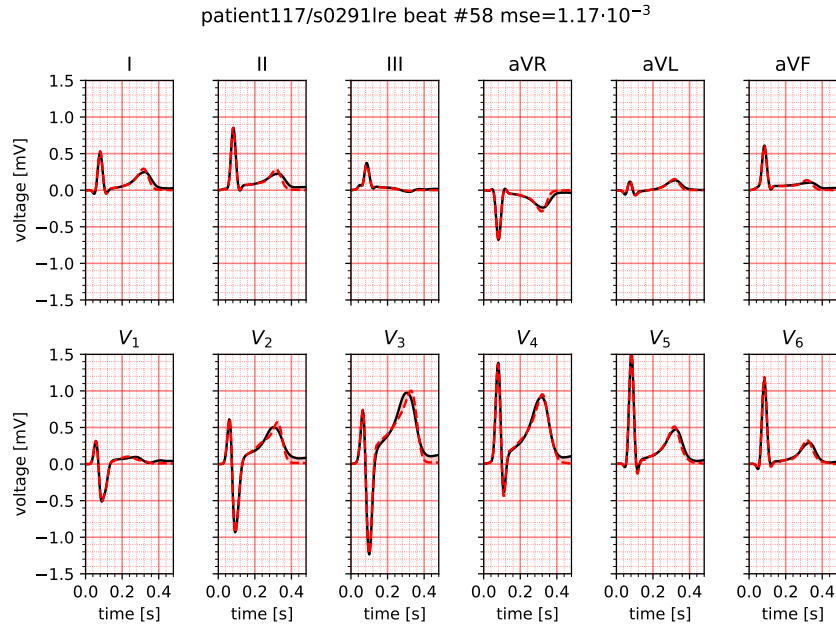
Testy poprawności działania zaproponowanej metody rekonstrukcji załamka T zostały wykonane z wykorzystaniem tych samych rzeczywistych danych testowych co we wcześniejszej sekcji „Zespół QRS”: 5.2 pochodzące z ogólnodostępnej bazy danych „PTB Diagnostic ECG Database” [133], składającej się z 74 088 segmentów QRS z 549 nagrań od 290 pacjentów. Jako norma został użyty podzbiór 10 681 segmentów z 80 nagrań sygnałów EKG od 52 zdrowych pacjentów [133]. Zachowując spójność założeń, oryginalna częstotliwość próbkowania została obniżona z 1000 Hz do 250 Hz [65].

W celu miarodajnego porównania rekonstrukcji oraz biorąc pod uwagę dotychczasowe uzyskane wyniki (rozdział 5.2) i idące za nimi obserwacje, wybrano te same zapisy pacjentów, które były prezentowane w kontekście jakości rekonstrukcji QRS. Dla każdego wybranego sygnału przedstawione są cztery ryciny: rekonstrukcja EKG, potencjał czynnościowy kardiomiocytu dla każdej elektrody oraz dwie projekcje funkcji aktywności. Wybrana grupa jest reprezentatywna przedstawia zdolność modelu do rekonstrukcji zespołu QRS wraz z załamkiem T. Wśród sygnałów wyróżnić można przedstawione poniżej dwa przypadki zdrowe oraz trzy przykłady chorobowe z określonym zaburzeniem:

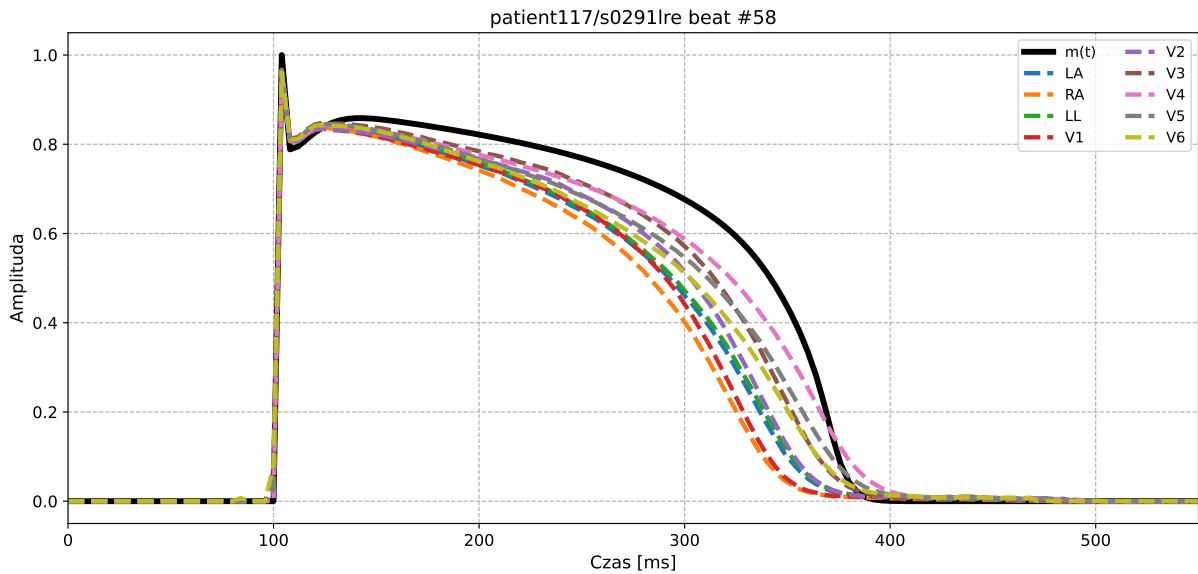
- zdrowy mężczyzna, 37 lat — Rys. 5.3.1, Rys. 5.3.3 i Rys. 5.3.2,
- zdrowa kobieta, 54 lata — Rys. 5.3.4, Rys. 5.3.6 i Rys. 5.3.5,
- przykład bloku prawej odnogi pęczka Hisa Rys. 5.3.7, Rys. 5.3.9 i Rys. 5.3.8,
- przykład zawału przedniej ściany mięśnia sercowego Rys. 5.3.10, Rys. 5.3.12 i Rys. 5.3.11,
- przykład przerostu mięśnia sercowego Rys. 5.3.13 i Rys. 5.3.15.

Reprezentacja przedstawiona na kolejnych stronach ukazuje zdolność modelu do dopasowania załamka T wraz z zespołem QRS do normy (osoby oznaczone jako zdrowe). Szczegółowy opis zawarto w podpisach pod rysunkami.

5.3. Załamek T

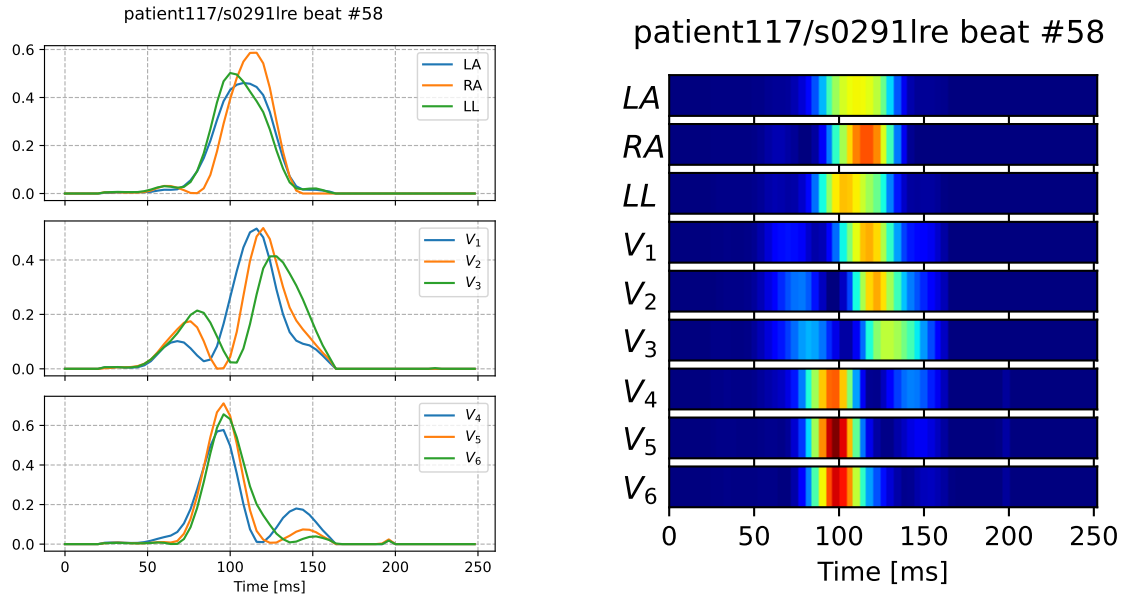


Rysunek 5.3.1: Pacjent nr #117, mężczyzna, 37 lat. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej. Rekonstrukcja zespołu QRS oraz załamek T. Pobudzenie sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich wzajemnej różnicy.

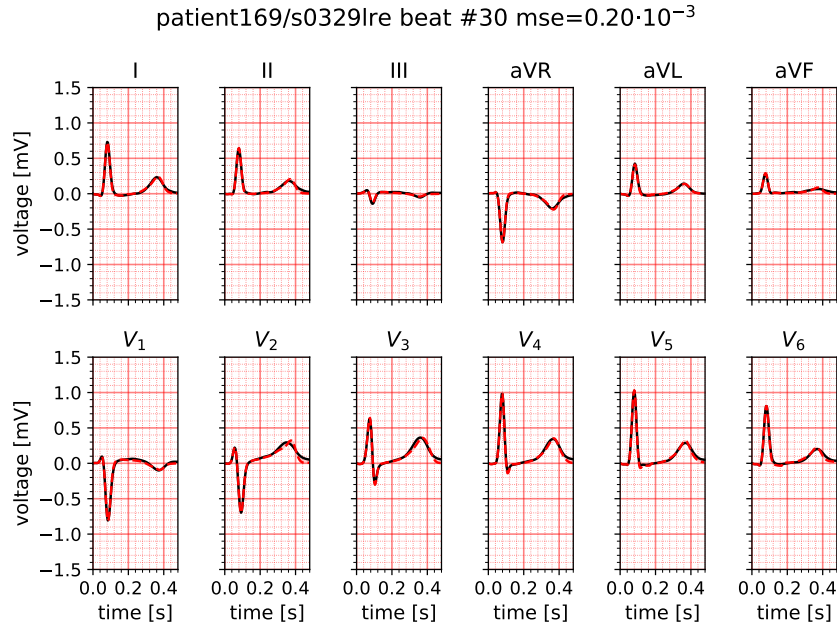


Rysunek 5.3.2: Potencjały czynnościowe komórki mięśnia sercowego dla pacjenta nr #117 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego sygnału EKG (zespół QRS i załamek T). Czarna krzywa reprezentuje kardiomiocyt bazowy $m(t)$, użyty do wyznaczenia funkcji aktywności.

5.3. Załamek T

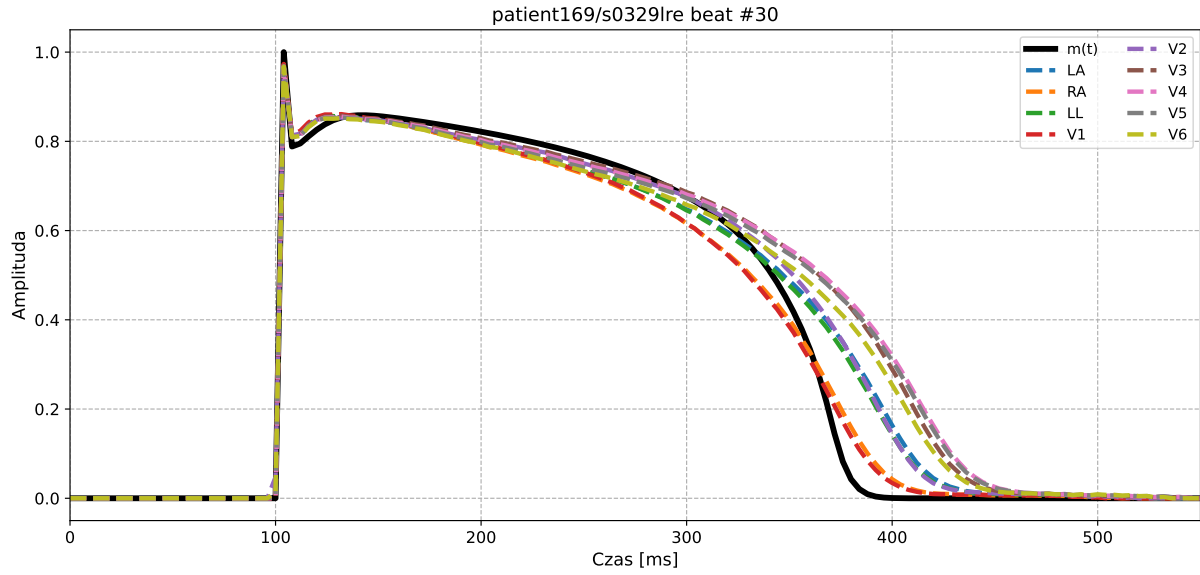


Rysunek 5.3.3: Funkcje aktywności dla pacjenta #117 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia w funkcji czasu. Projektcja wstęgi po prawej stronie.

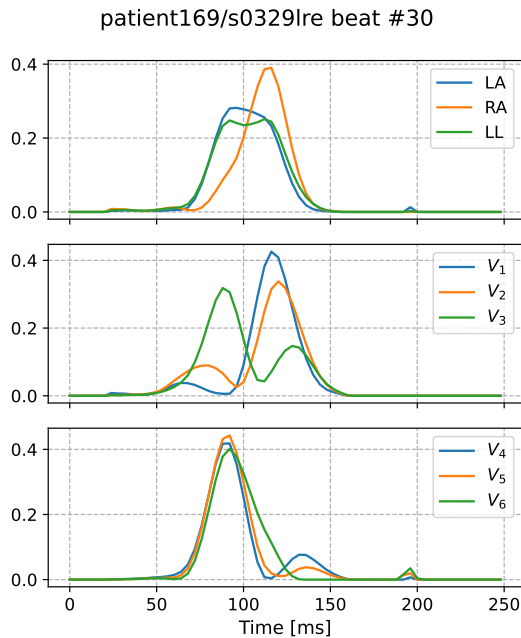


Rysunek 5.3.4: Pacjent nr #169, kobieta, lat 54. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej. Rekonstrukcja zespołu QRS oraz załamek T. Oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich wzajemnej różnicy.

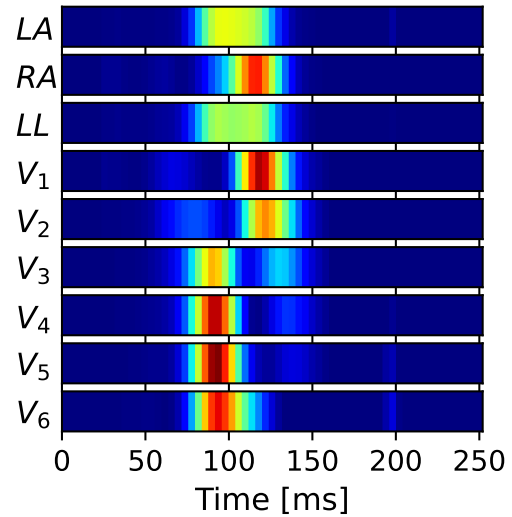
5.3. Załamek T



Rysunek 5.3.5: Potencjały czynnościowe komórki mięśnia sercowego dla pacjenta nr #169 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego sygnału EKG (zespół QRS i załamek T). Czarna krzywa reprezentuje kardiomiocyt bazowy $m(t)$, użyty do wyznaczenia funkcji aktywności.



patient169/s0329Ire beat #30



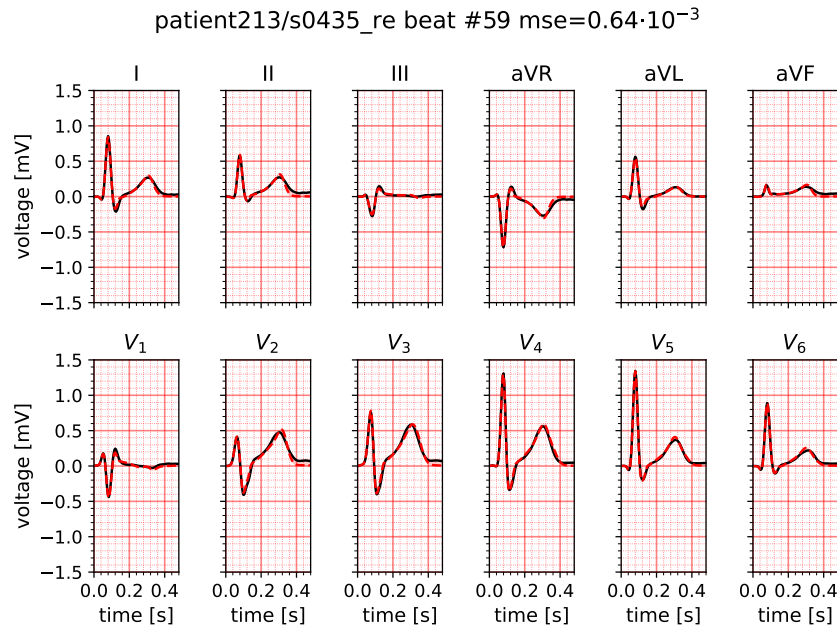
Rysunek 5.3.6: Funkcje aktywności dla pacjenta #169 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia w funkcji czasu. Projektacja wstęgi po prawej stronie.

5.3. Załamek T

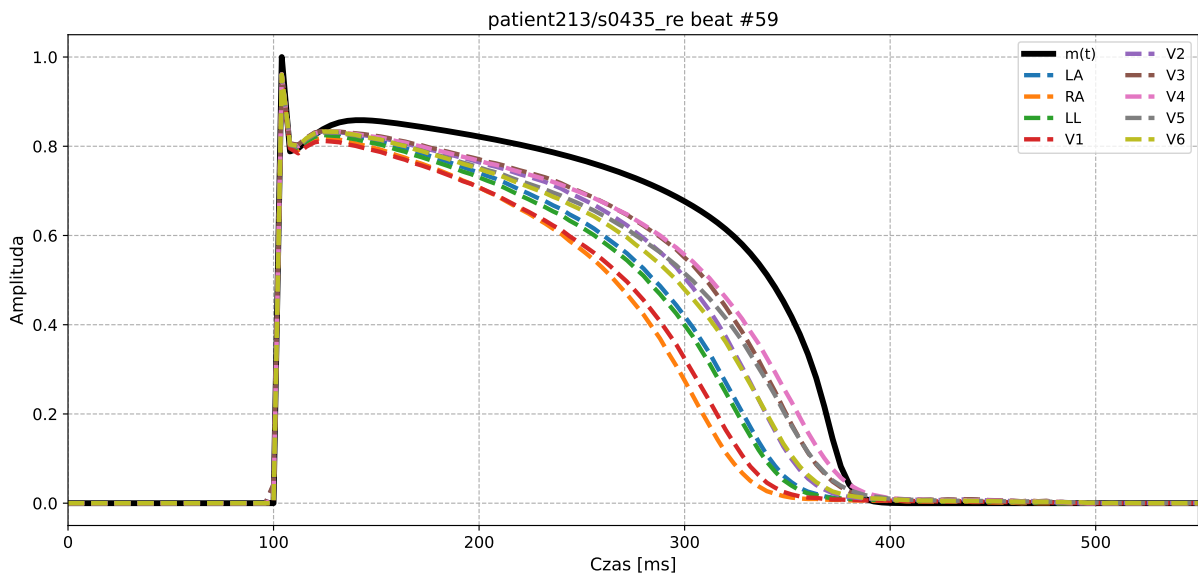
Przedstawione zestawienie pacjentów zdrowych obrazuje skuteczność stworzonej przeze mnie metody w dekompozycji 12-odprowadzeniowego zapisu EKG na poszczególne składowe aktywności elektrycznej mięśnia sercowego, co stanowi pełne uzupełnienie zaproponowanego rozwiązania. Dodanie dodatkowego komponentu w postaci obszaru załamek T nie wpłynęło w znaczący sposób na otrzymane funkcje aktywności. Zachowały one wszystkie charakterystyczne parametry kształtu jak: amplituda czy rozłożenie maksimów. Oczywiście powyższa analiza ma charakter jakościowy, a nie ilościowy. Jedynym twardym wynikiem statystycznym jest rozkład MSE — Rys. 5.2.5, który pokazuje, że uzyskana stopa błędu jest, w sensie wartości średniej, stabilna w całym przebadanym zbiorze zapisów.

Dla kompletności rozważań, poniżej umieszczone zostały trzy wybrane przypadki chorobowe pokazujące zdolność algorytmu do rekonstrukcji pełnego sygnału w tego typu zapisach. Podobnie jak wcześniej, należą do nich: blok prawej odnogi pęczka Hisa Rys. 5.3.7, Rys. 5.3.8 i Rys. 5.3.9, zawał przedniej ściany mięśnia sercowego Rys. 5.3.10, Rys. 5.3.11 i Rys. 5.3.12 oraz przerost mięśnia sercowego Rys. 5.3.13, Rys. 5.3.14 i Rys. 5.3.15. Zgodnie z oczekiwaniami można zaobserwować analogiczne wyniki dekompozycji EKG, otrzymany błąd MSE jest stabilny i wskazuje na dużą dokładność rekonstrukcji załamek T. W tym miejscu należy zaznaczyć, iż ze względu na złożoność procesu oraz brak automatyzacji dopasowania załamek T dla dużych ilości grup zapisów EKG, ogólna ocena MSE nie została przeprowadzona w ramach przedstawionej analizy. Fakt ten wymaga dalszego rozwoju oprogramowania oraz prac nad tą metodą, co z pewnością będzie kontynuowane w przyszłości w ramach innych działań rozwojowo-badawczych.

5.3. Załamek T

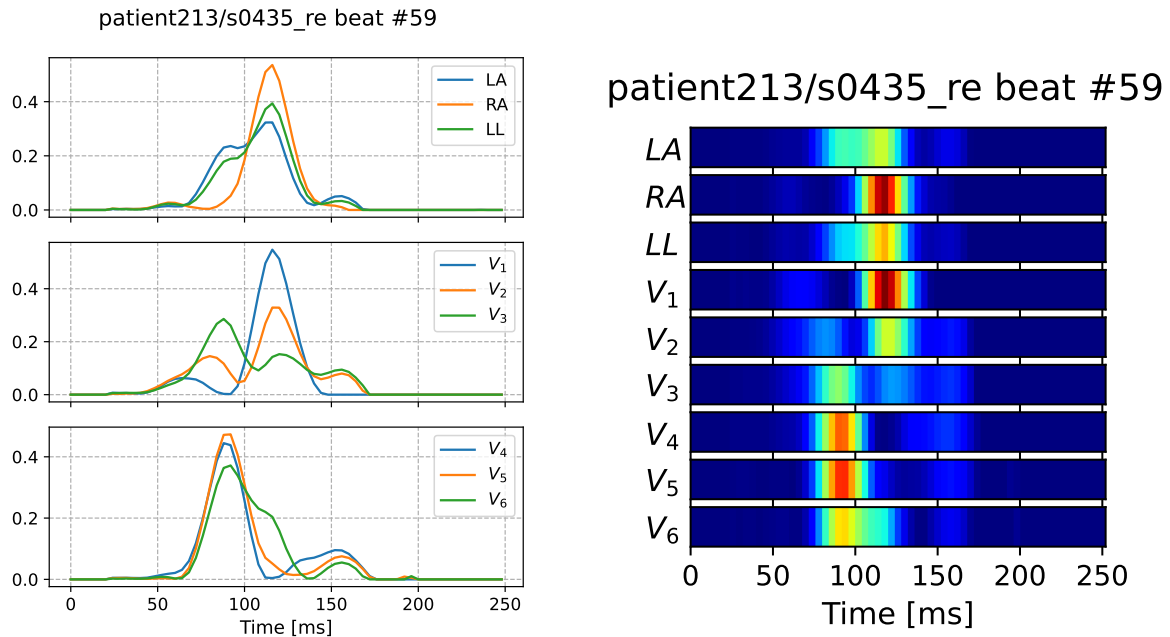


Rysunek 5.3.7: Pacjent nr #213, mężczyzna, lat 58, objawy bloku prawej odnogi pęczka Hisa. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej. Rekonstrukcja zespołu QRS oraz załamek T. Oryginalny sygnał jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich wzajemnej różnicy.

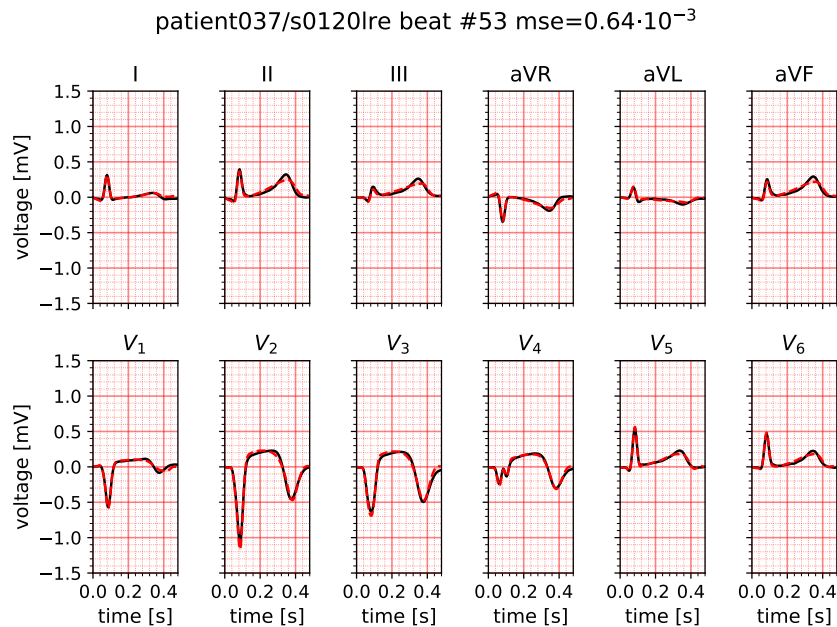


Rysunek 5.3.8: Potencjały czynnościowe komórki mięśnia sercowego dla pacjenta nr #213 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego sygnału EKG (zespół QRS i załamek T). Czarna krzywa reprezentuje kardiomiocyt bazowy $m(t)$, użyty do wyznaczenia funkcji aktywności.

5.3. Załamek T

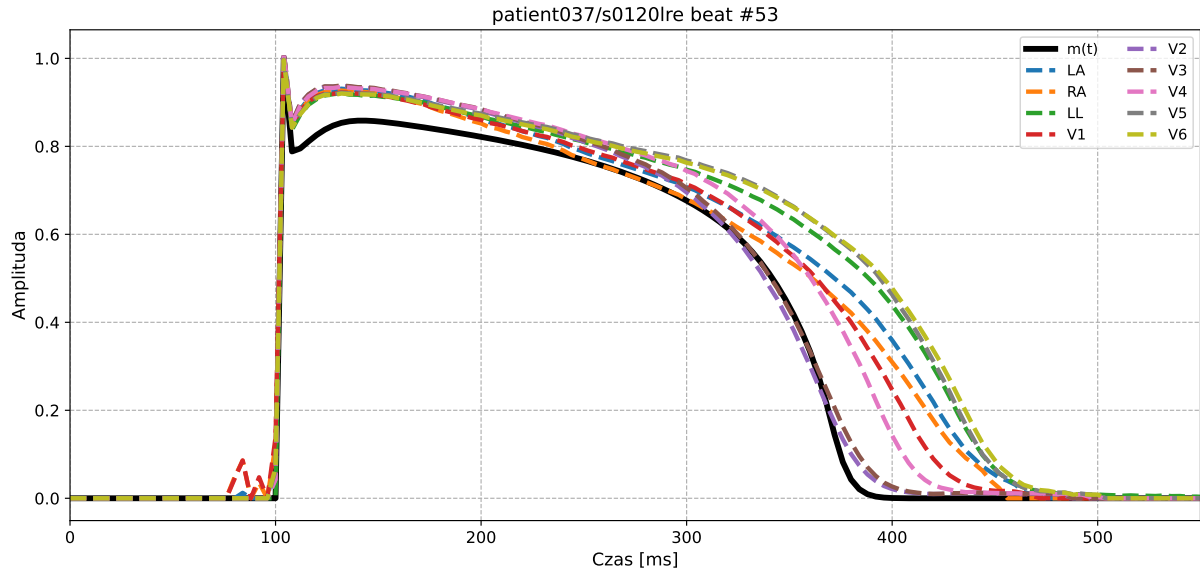


Rysunek 5.3.9: Funkcje aktywności dla pacjenta #213 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego rytmu serca w funkcji czasu. Projektacja wstęgi po prawej stronie.

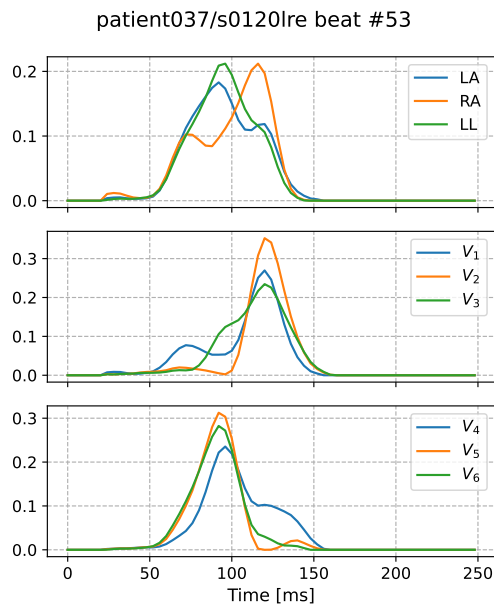


Rysunek 5.3.10: Pacjent #037 mężczyzna, lat 50, zawał mięśnia sercowego ściany przedniej, trzeci dzień od incydentu, objawy fali Pardee [289] w odprowadzeniach V1-V4, przyjmowane leki. Rekonstrukcja zespołu QRS oraz załamek T. Zmierzony sygnał EKG jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono.

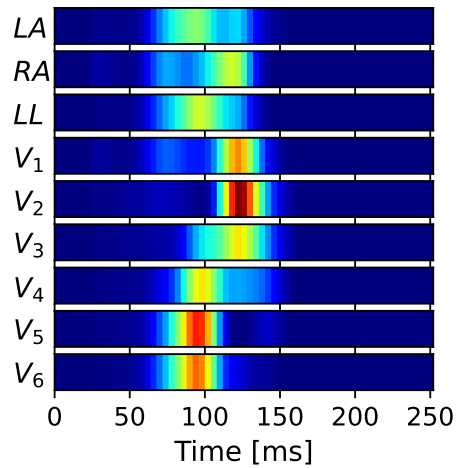
5.3. Załamek T



Rysunek 5.3.11: Potencjały czynnościowe komórki mięśnia sercowego dla pacjenta nr #037 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego sygnału EKG (zespół QRS i załamek T). Czarna krzywa reprezentuje kardiomiocyt bazowy $m(t)$, użyty do wyznaczenia funkcji aktywności.

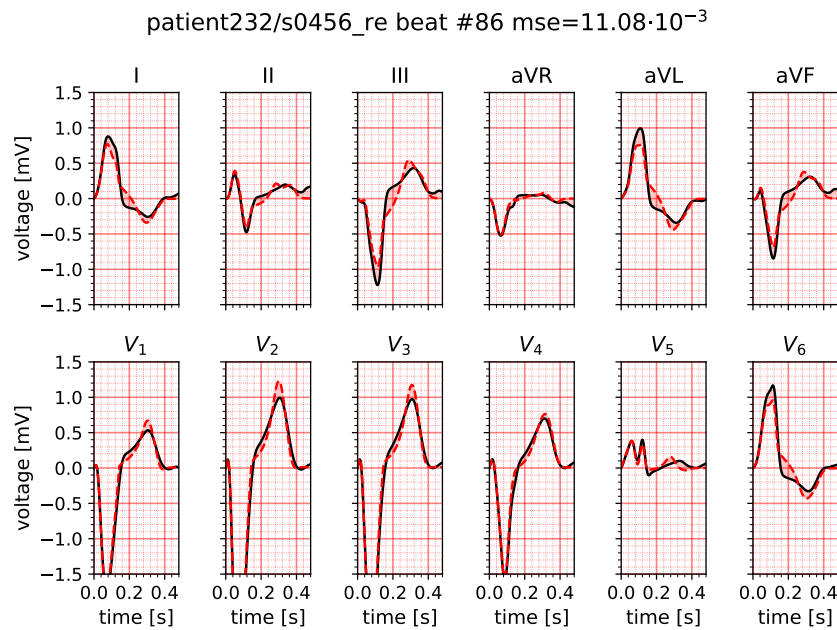


patient037/s0120lre beat #53

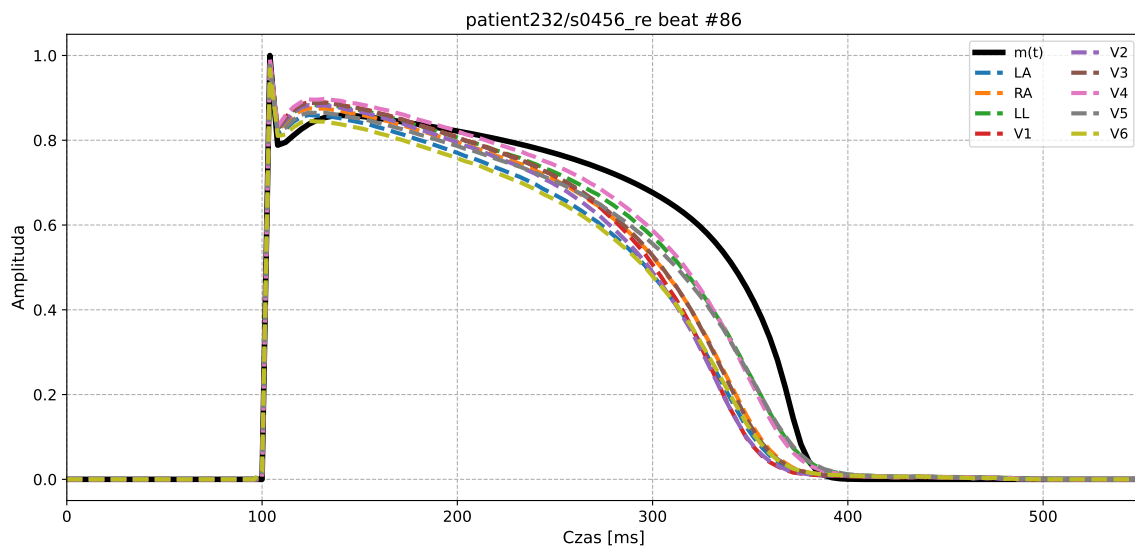


Rysunek 5.3.12: Rozkłady czasów aktywacji dla pacjenta #037 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia serca w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie. Należy zauważyć, że skala pionowa w górnym rzędzie jest zmniejszona w stosunku do rysunków Rys. 5.3.3, Rys. 5.3.6 i Rys. 5.3.9.

5.3. Załamek T

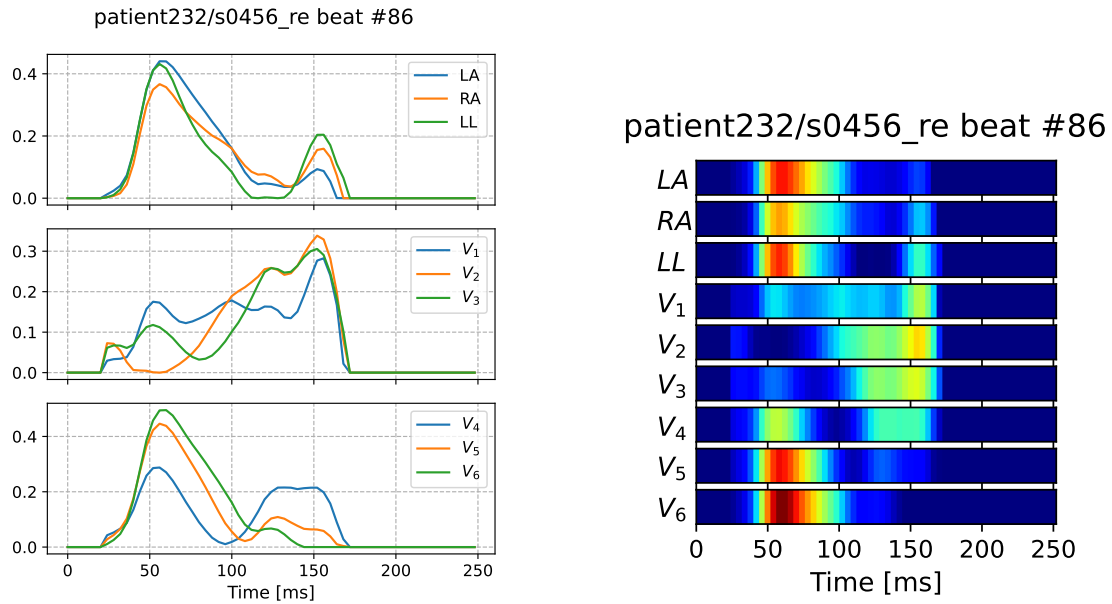


Rysunek 5.3.13: Pacjent #232 kobieta, lat 70, przerost mięśnia sercowego. Pobudzenie zatokowe w projekcji 12-odprowadzeniowej. Rekonstrukcja zespołu QRS oraz załamka T. Prawidłowy wynik jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono.

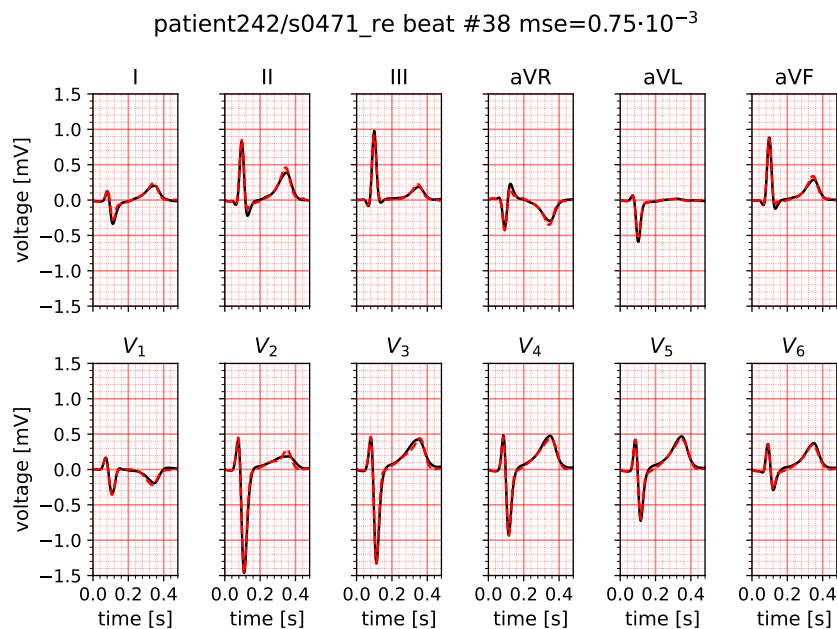


Rysunek 5.3.14: Potencjały czynnościowe komórki mięśnia sercowego dla pacjenta nr #232 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego sygnału EKG (zespół QRS i załamek T). Czarna krzywa reprezentuje kardiomiocyt bazowy $m(t)$, użyty do wyznaczenia funkcji aktywności.

5.3. Załamek T

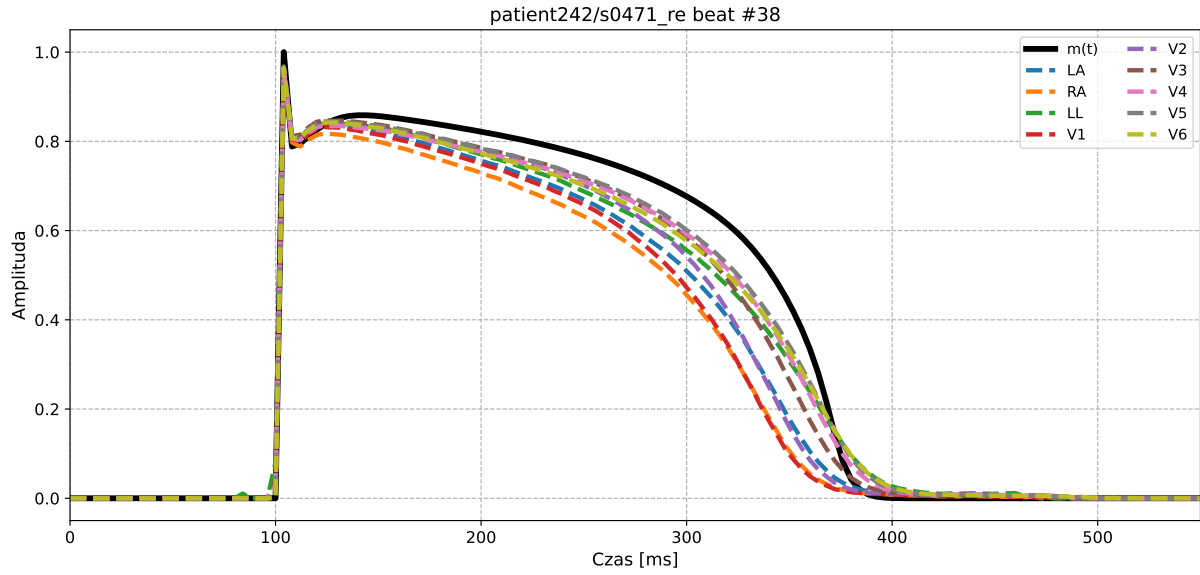


Rysunek 5.3.15: Rozkłady czasów aktywacji dla pacjenta #232 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia serca w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie. Należy zauważyć, że funkcje aktywności są znacząco szersze, a skala pionowa w górnym rzędzie jest zmniejszona w stosunku do rysunków Rys. 5.3.3, Rys. 5.3.6, Rys. 5.3.9 i Rys. 5.3.12.

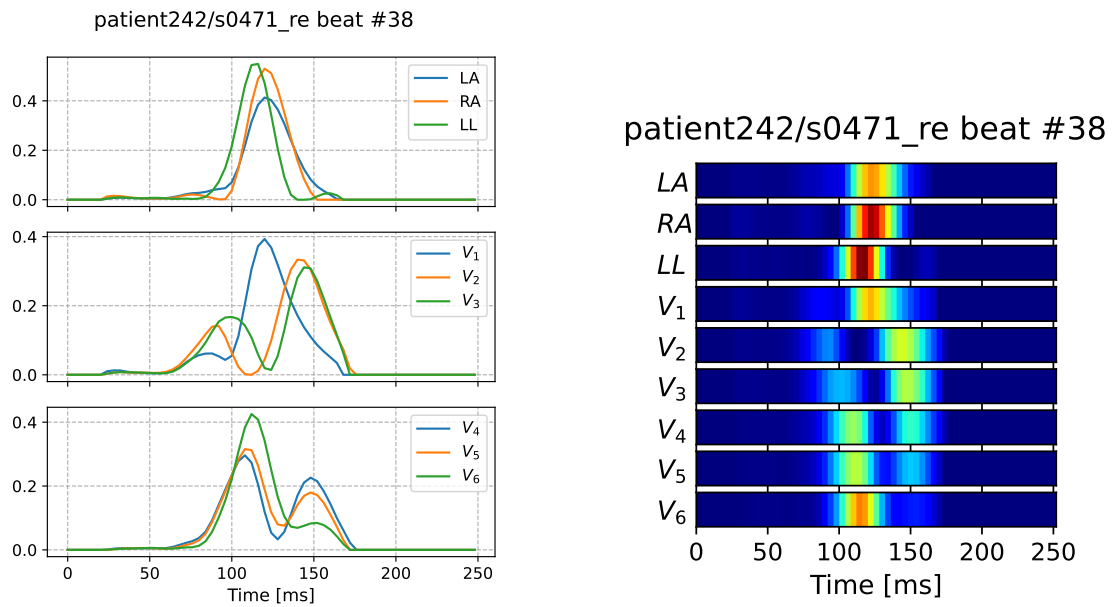


Rysunek 5.3.16: Pacjent #242 kobieta, lat 28. Pobudzenie zatokowe w projekcji 12-odprowadzeniowej. Rekonstrukcja zespołu QRS oraz załamek T. Prawidłowy wynik jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono.

5.3. Załamek T



Rysunek 5.3.17: Potencjały czynnościowe komórki mięśnia sercowego dla pacjenta nr #242 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego sygnału EKG (zespół QRS i załamek T). Czarna krzywa reprezentuje kardiomiocyt bazowy $m(t)$, użyty do wyznaczenia funkcji aktywności.



Rysunek 5.3.18: Rozkłady czasów aktywacji dla pacjenta #242 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia serca w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie.

5.3. Załamek T

Otrzymane wyniki wymagają analogicznych uwag do tych z poprzedniego rozdziału 5.2. Podobnie jak dla dopasowania zespołu QRS, możliwa jest obserwacja aktywności poszczególnych komórek serca. Zapis pacjent232/s0456re z przerostem mięśnia sercowego, zaprezentowany na rysunku Rys. 5.3.13, osiąga największe wartości MSE z całej analizowanej grupy: 11.08×10^{-3} , co również świadczy o trudności w dopasowaniu tego typu schorzenia. Zgodnie z założeniem, stosując rekonstrukcję dla tego przypadku, uzyskane aktywacje są znacząco szersze z nieco mniejszą amplitudą, w stosunku do innych omówionych wcześniej zapisów — Rys. 5.2.17. Dla sygnału EKG pacjenta z zawałem mięśnia sercowego pokazanego na rysunku Rys. 5.3.15, obserwuje się podobnie znaczący spadek amplitudy funkcji aktywności. Opisane w tej sekcji przypadki powinny być przedmiotem dalszych konsultacji z ekspertami stricte układu sercowo-naczyniowego i kolejnych badań w tym obszarze.

Rozdział 6

Dyskusja

Dopełnieniem przedstawionej w niniejszej pracy metody rekonstrukcji sygnałów EKG, jest dyskusja nad uzyskanymi wynikami. Celem tej części jest nie tylko podsumowanie najważniejszych obserwacji, ale przede wszystkim ich interpretacja, uwzględniająca zarówno mocne strony zastosowanej metodyki jak i obserwowane odstępstwa sugerujące jej ograniczenia oraz konieczność modyfikacji względem postawionych założeń lub alternatywnej interpretacji wyników.

Rozdział „Uwagi ogólne”: 6.1 zawiera aspekty metodologiczne, ze szczególnym uwzględnieniem sposobu doboru danych (ograniczoną liczebność badanej próby czy jej specyfikę pod względem populacji), potencjalnych źródeł błędów systematycznych i losowych. Taka perspektywa umożliwia osadzenie otrzymanych rezultatów w szerszym tle klinicznym. Z oceny rekonstrukcji sygnału EKG przypadków medycznych do których należą zapisy zdrowych pacjentów kontrolnych (rozdział 6.2) oraz chorych (bloku prawej odnogi pęczka Hisa (rozdział 6.3.1), zawału mięśnia sercowego (rozdział 6.3.2) i przerostu mięśnia sercowego (rozdział 6.3.3)) wynikają propozycje dalszych kierunków badań oraz zarysowana perspektywa potencjalnego zastosowania klinicznego uzyskanych rezultatów. Szczególną uwagę należy zwrócić na trzecią jednostkę chorobową jaką jest przerost mięśnia sercowego, a dokładniej arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa (AKPK). Tu materiał pracy został uzupełniony z uwagi na trwające nadal badanie pilotażowe prowadzone we współpracy z Narodowym Instytutem Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego [290], gdzie został przedstawiony

potencjalny sposób wykorzystania stworzonej metody dekompozycji EKG dla tej choroby układu sercowo-naczyniowego. Omówienie przeprowadzonej analizy zostało przedstawione w rozdziale „Badanie pilotażowe — arytmogenna kardiomiopatia prawej komory”: 6.3.3 - są to wstępne wnioski z tego wstępnego doniesienia.

6.1 Uwagi ogólne

Algorytm rekonstrukcji sygnału EKG opiera się na innowacyjnej podstawie teoretycznej opisanej w rozdziale „Rekonstrukcja sygnału EKG”: 4.2, dlatego nie znalazłem innych prac, do których mógłbym się odwołać w ramach odniesienia i porównania wyników. Natomiast, największe i jednocześnie najpoważniejsze wątpliwości dotyczące uzyskanych wyników z początku dotyczyły obserwowanego podziału funkcji aktywności na dwa mody w sposób sugerujący różnicę między komorami (por. Rys. 5.2.2, Rys. 5.2.4, Rys. 5.2.7, Rys. 5.2.9, Rys. 5.2.11, Rys. 5.2.13, Rys. 5.2.15). Oznaczałoby to, że fala aktywności przechodzi dwukrotnie w polu czułości elektrody przegrodowej, to znaczy tej, której położenie znajduje się nad punktem, w którym przegroda znajduje się najbliżej nasierdza (w sensie elektrycznym) [65]. Wynik ten budził początkowo mój duży niepokój. Jednakże, okazało się¹, że potwierdzenie otrzymanego wyniku rekonstrukcji EKG można znaleźć w serii artykułów grupy Pavla Juraka poświęconych nowej technice pomiarowej: elektrokardiografia ultra wysokiej częstotliwości (j. ang. „Ultra-High-Frequency ECG (UHF-ECG)”) [291]. Opisują one możliwość oddzielnej obserwacji aktywności każdej z komór serca w odprowadzeniach przedsercowych [65,291,292]. Pomiary wymagają zarówno specyficznego układu elektrod, jak też bardzo szerokiego pasma częstotliwości rejestracji EKG w porównaniu z typowymi aparatami EKG — stąd pochodzi zresztą nazwa metody UHF-ECG. Zarówno dla nas jak i dla Pavla Juraka odkrycie tak daleko idącej spójności wyników pochodzących ze skrajnie różnych metod było bardzo ciekawe, ponieważ metody te walidują się wzajemnie. W toku analiz literatury znaleźliśmy jeszcze jeden ciekawy argument. O prawidłowym wyniku dekompozycji świadczy także obserwacja kształtu potencjałów unipolarnych w postaci jednofazowych potencjałów czynnościowych [189].

¹Nasze plakaty były wystawione w jednej sesji podczas konferencji Computing in Cardiology w Karlsruhe.

6.1. Uwagi ogólne

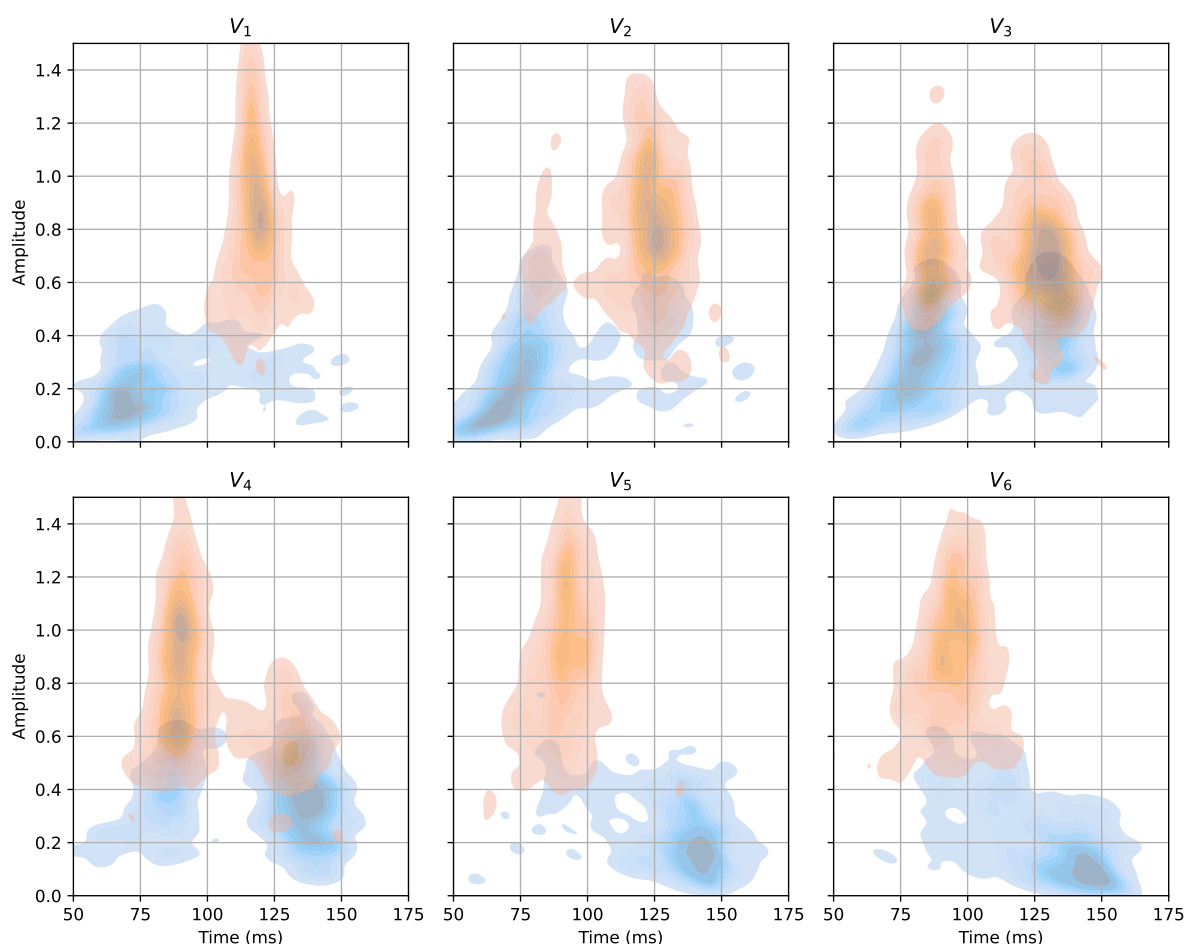
Pokazują one potencjały jednofazowe, których kształt zgadza się z pokazywanymi w tej pracy rekonstrukcjami. Warto nadmienić, że technika pomiarowa Franza jest inwazyjna, co znacznie ograniczyło jej dostępność kliniczną. Obserwacja o podobieństwie między zrekonstruowanymi a zmierzonymi endokardialnie potencjałami została skonsultowana z fizjologami, którzy nadal stosowali tego typu pomiary w latach 70. XX wieku, i zarzucili je ze względu na brak stabilności, ale nie na brak przydatności (prof A. Beręsewicz, *priv. comm.*).

Następnym potwierdzeniem świadczącym o poprawności założeń i ukazaniem potencjału, który rozprzestrzenia się w tkance są techniki mapowania optycznego [293, 294] oraz dyssynchronia między czasem aktywacji prawej i lewej komory [295, 296], która jest często badana w kontekście terapii resynchronizującej serce (TRS) — por. [297]. Tak więc, powołując się na liczne prace badawcze [189, 293, 295–297], początkowe wątpliwości co do uzyskanych rezultatów moich badań wydają się niezasadne. Rozdzielenie w czasie aktywności komór na podstawie standardowego 12-odprowadzeniowego EKG wydaje się mieć wysoki potencjał diagnostyczny, co musi zostać potwierdzone badaniem obejmującym geometrię serca [65]. Dalsze prace nad klinicznie istotnym problemem repolaryzacji serca [298, 299] mogą obejmować podejście zaproponowane przez Xue i in. [300], które polega na badaniu zmian morfologii załamka T w zależności od różnych typów dyspersji repolaryzacji komorowej (transmuralnej — przez grubość ściany serca, od endokardium do epikardium i apikalno-bazalnej — od wierzchołka do podstawy komór), przy użyciu modelu symulacyjnego GE Healthcare od komórki do EKG (j. ang. Cell-to-ECG model) [300].

Ciekawym wynikiem uzyskanym na podstawie zaproponowanej techniki dekompozycji sygnału EKG, a opisanym tutaj w oparciu o treść naszego artykułu „Physically motivated projection of the electrocardiogram — A feasibility study” [65] jest analiza statystyczna parametrów funkcji aktywności w elektrodach przedsercowych dla całego zestawu testowego obejmującego 52 zdrowe osoby kontrolne (baza PTB [133]). Zrealizowane zadanie polegało na obliczeniu dopasowania przy użyciu sumy rozkładów Gaussa, z których jeden miał za zadanie uchwycić dominujący szczyt, natomiast drugi — szczyt wtórny. Każdy zapis reprezentowany był jako punkt w takiej projekcji, w której położenie każdego maksimum na osi czasu umieszczono na osi poziomej (odciętych), a jego amplitudę na osi pionowej (rzędnych).

6.1. Uwagi ogólne

Tę samą projekcję powtórzono dla wszystkich odprowadzeń przedsercowych dla każdego zapisu z grupy testowej. Statystyka ta miała odpowiedzieć na pytanie, na ile stabilne są obserwowane przez nas bimodalne kształty funkcji aktywności, jeśli zbadamy je w skali całej populacji. Był to zarazem jakościowy tekst stabilności wyników, wyznaczonych dla całej bazy danych.



Rysunek 6.1.1: Pozycja i wysokość pierwszego i drugiego pików w elektrodach przedsercowych w projekcji pozycyjno-amplitudowej dla zestawu testowego z bazy danych PTB [133]. Kolor pomarańczowy reprezentuje pik dominujący, natomiast niebieski pik wtórny. Należy zauważyć, że położenie dominującego pików w V3 jest równomiernie rozłożone między pierwszą, a drugą pozycją, co wynika z rozrzutu populacyjnego rotacji serca względem osi pionowej ciała [65].

Otrzymane rezultaty przedstawione na rysunku Rys. 6.1.1, wykazują wyraźny efekt progresji maksimów między elektrodami obserwowany dla badanych rejestracji EKG [65]. Obserwacja ta wskazuje na systematyczną zmianę parametrów funkcji aktywności w zależności

6.1. Uwagi ogólne

od lokalizacji odprowadzenia. Wynik ten potwierdza znany fakt, że biegunowość zespołu QRS zmienia się z ujemnej na dodatnią między V1 a V6. Wraz z opóźnieniem szczytu aktywacji lewej komory względem prawej komory, następuje wyraźna progresja polaryzacji QRS [65]. Dokładna weryfikacja tego faktu wymagałaby bezpośredniego porównania z izochronami komorowymi, co stanowi jeden z kierunków rozważanych w przyszłych badaniach. Wysoka wiarygodność statystyczna uzyskanych wyników zapewniona została poprzez uwzględnienie w analizie wszystkich uderzeń serca ze wszystkich nagrań, co znacząco podniosło pewność otrzymanych danych [65].

Warto wspomnieć też, że badania ujęte w tej pracy pokazują drogę rozwoju omówionego algorytmu na podstawie wniosków wynikających z otrzymywanych rezultatów na poszczególnych etapach prac. Przyjęta metodyka pozwoliła na uzyskanie lepszego dopasowania pełnej morfologii EKG (zespół QRS oraz załamek T) dla zapisów chorobowych niż dla samego zespołu QRS (por. Rys. 5.2.6 i Rys. 5.3.16), mimo sumarycznie większego błędu MSE (por. Tab. 6.1.1). Większy MSE spowodowany jest uwzględnieniem znacznie szerszego zakresu próbek podczas obliczania błędu w funkcji straty: 0–100 (400ms) sygnału z dopasowaniem załamka T niż stosowane dla samego zespołu QRS 0–40 (160ms). W tym miejscu, nasuwa mi się pewne możliwe udoskonalenie metody poprzez dobór dokładniejszego okna dopasowania dla konkretnych obszarów zapisu EKG lub ich podział na poszczególne części, natomiast aspekt ten pozostawiam dalszym pracom nad rozwojem przedstawionej metody.

Istotnym czynnikiem wpływającym również na dokładność wyników (większa wartość MSE) metody rekonstrukcji EKG są błędy związane z jakością danych wejściowych. Dobrym przykładem jest przedstawiony wcześniej zapis EKG s0543 dla pacjenta nr #284 — rysunek Rys. 5.2.8, gdzie wynik dopasowania obarczony jest dużym błędem MSE prawdopodobnie z powodu nieprawidłowości podczas procedury wykonania samego odczytu EKG przez personel medyczny. Mamy prawdopodobnie do czynienia z przypadkiem złego przyklejenia elektrody pomiarowej, w tym przypadku V4, gdzie obserwujemy wyraźny spadek amplitudy zarejestrowanego sygnału. Można wyróżnić też inne błędy systematyczne mogące mieć wpływ na jakość stworzonej metody, np. zła obsługa elektrokardiografu oraz jego kalibracja [301] czy złe przygotowanie skóry pacjenta do badania [302]. Istnieją również czynniki

6.1. Uwagi ogólne

losowe, przeważnie niezależne od człowieka jak przypadkowe zakłócenia elektromagnetyczne generowane przez różne przyrządy w gabinecie [303] lub fluktuacje związane z napięciem zasilającym [304]. Nawet poruszenie się pacjenta podczas badania może spowodować błędy w zapisie EKG i co ciekawe jego oddech też jest w nim widoczny [305,306]. Na błąd rekonstrukcji może mieć wpływ błędne oznaczenie zapisu EKG w bazie danych, co może przełożyć się na niewystarczającą ilość rejestracji obejmujących konkretną jednostkę chorobową lub po prostu niedostateczna ich liczba. Doskonałym przykładem jest przerost mięśnia sercowego (pacjent #232 — Rys. 5.2.16 oraz Rys. 5.3.13), dla którego w całej bazie testowej PTB dostępne jest jedynie siedem rejestracji sygnału EKG z tego typu schorzeniem. Niemniej jednak uzyskany wynik dla tego zapisu jest zgodny z oczekiwanym, co pokazują rysunki Rys. 5.2.17 oraz Rys. 5.3.15.

Reasumując, zastosowana technika doskonale działa zarówno w obrębie zespołu QRS, co przedstawiają wyniki znajdujące się na rysunkach Rys. 5.2.1, Rys. 5.2.3, Rys. 5.2.12, Rys. 5.2.14, Rys. 5.2.16 i Rys. 5.2.6. Jak i również prawidłowo odwzorowuje załamek T, co zobrazowane jest na rysunkach Rys. 5.3.1, Rys. 5.3.4, Rys. 5.3.7, Rys. 5.3.10, Rys. 5.3.13 i Rys. 5.3.16. Zestawienie uzyskanych błędów MSE z rozróżnieniem na zespół QRS i załamek T dla wybranych rekonstrukcji sygnału EKG zostało zawarte w tabeli Tab. 6.1.1.

Porównując oba dopasowania i przyglądając się bliżej otrzymanym wartościom można stwierdzić, iż dopasowanie zespołu QRS wykazuje zazwyczaj wyższą dokładność, choć we wszystkich przypadkach wartości MSE pozostają w zakresie błędów rzędu 10^{-3} , wskazując na ogólną efektywność obu podejść. Jak już wspomniano we wcześniejszym, można zauważyć też, że rekonstrukcja sygnału pacjent232/s0456re (Rys. 5.2.16 i Rys. 5.3.13) prezentuje największe wartości błędów MSE w całej analizowanej grupie. Wynoszą one kolejno: 4.24×10^{-3} dla zespołu QRS i 11.08×10^{-3} dla załamka T, sugerując potencjalne trudności w analizie przypadku z przerostem mięśnia sercowego. Prawdopodobnie wynika to ze złego doboru danych w zbiorze uczącym lub małej ilości danych dla tego typu schorzenia w zapisach EKG użytych podczas trenowania modelu rekonstrukcji.

6.1. Uwagi ogólne

Tabela 6.1.1: Zestawienie błędu MSE z rozróżnieniem na zespół QRS i załamek T dla wybranych rekonstrukcji sygnału EKG.

ID zapisu	MSE (Zespół QRS)	MSE (Załamek T)
patient117/s0291lre (Rys. 5.2.1 i Rys. 5.3.1)	0.17×10^{-3}	1.17×10^{-3}
patient169/s0329lre (Rys. 5.2.3 i Rys. 5.3.4)	0.02×10^{-3}	0.20×10^{-3}
patient213/s0435 (Rys. 5.2.12 i Rys. 5.3.7)	0.27×10^{-3}	0.64×10^{-3}
patient037/s0120lre (Rys. 5.2.14 i Rys. 5.3.10)	0.05×10^{-3}	0.64×10^{-3}
patient232/s0456re (Rys. 5.2.16 i Rys. 5.3.13)	4.24×10^{-3}	11.08×10^{-3}
patient242/s0471re (Rys. 5.2.6 i Rys. 5.3.16)	0.98×10^{-3}	0.75×10^{-3}

Bardzo ważny jest również fakt, iż przedstawione w niniejszej rozprawie analizy są wyłącznie częścią badawczą rozprawy doktorskiej z nauk fizycznych i nie powinny być traktowane jako jakiegokolwiek rekomendacje kliniczne. Nie posiadam żadnych kwalifikacji medycznych, dlatego też należy traktować je z należytą ostrożnością. Wszelkie nieprawidłowości zdrowotne powinny zostać skonsultowane z odpowiednim lekarzem.

Dalsze prace nad wykorzystaniem stworzonej metody dekompozycji sygnału EKG w diagnostyce medycznej wymagają szerokich konsultacji z ekspertami w dziedzinie kardiologii i są kontynuowane w ramach współpracy z różnymi instytutami: Szpital Wolski w Warszawie im. dr Anny Gostyńskiej, Narodowy Instytut Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie, Szpital Uniwersyteckie Centrum Kliniczne — Warszawski Uniwersytet Medyczny (Szpital UCK WUM), Szpital Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku — Gdański Uniwersytet Medyczny (Szpital UCK GUMed) oraz Instytut Kardiologii — Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum (UJ CM).

6.1.1 Porównanie wyników modeli TT i ToD

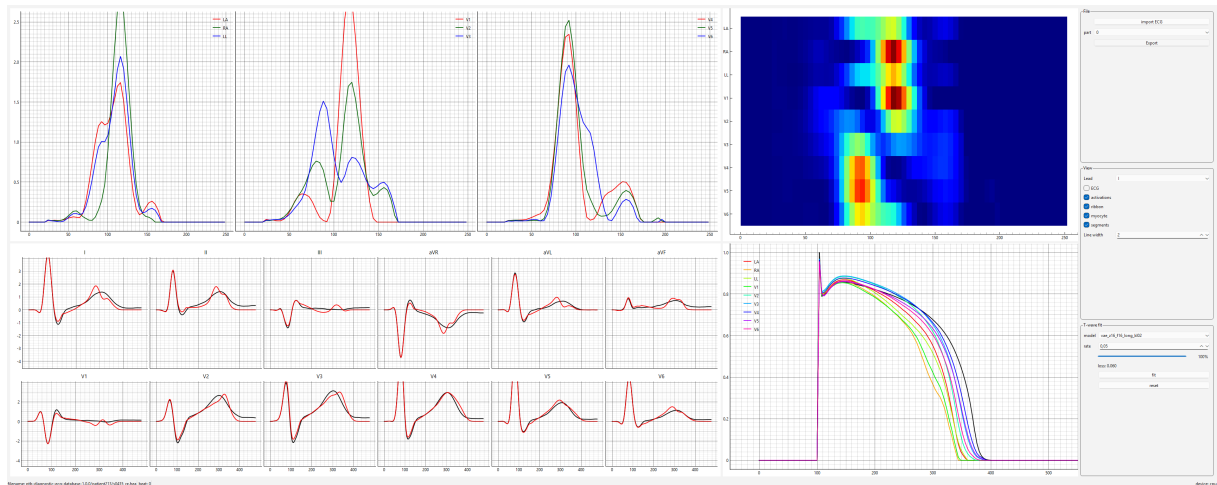
Przytoczone w tej pracy przypadki chorobowe uwiadcniają różnice w jakości rekonstrukcji sygnału EKG w zależności od zastosowanego modelu opisu matematycznego komórki mięśnia sercowego. Podczas realizacji metody dopasowania załamka T, przedstawionej w rozdziale

6.1. Uwagi ogólne

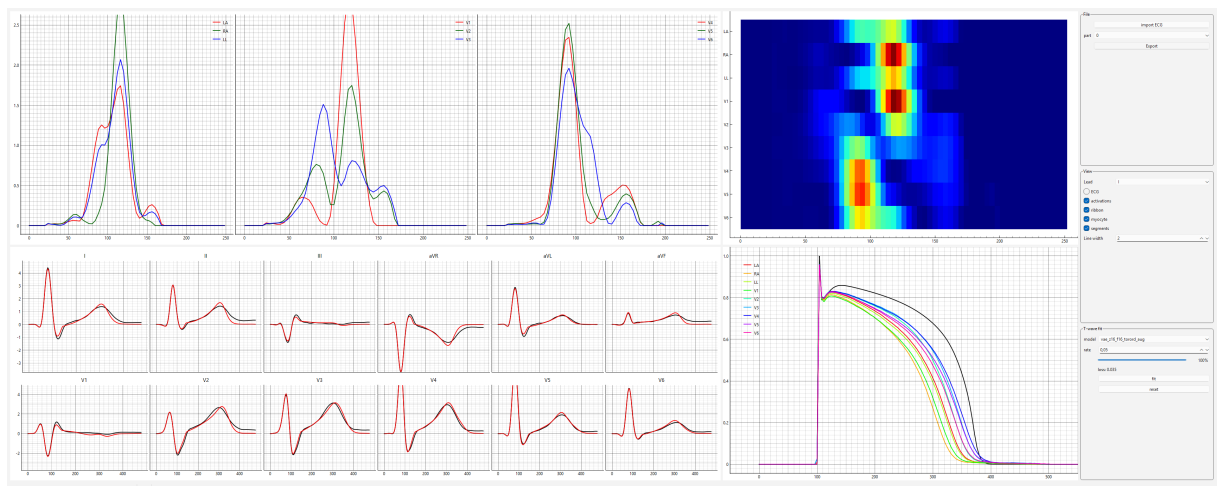
„Rekonstrukcja załamka T”: 4.3.2, autenkoder wariacyjny w pierwszym kroku został wyuczony z użyciem kardiomiocytu ten Tusscher (TT) - rozdział 4.2.3.2 [232]. Wyniki rekonstrukcji załamków T osób zdrowych Rys. 5.3.1 i Rys. 5.2.3 poprzez użycie tego modelu, pokazały, iż metoda dobrze odwzorowuje poszczególne segmenty całego zapisu EKG. Natomiast w przypadku rejestracji zawierających patologie w sygnale, wykazywane są pewne ułomności. Doskonałym przykładem jest tu zapis EKG pacjenta nr #213 z objawami bloku prawej odnogi pęczka Hisa Rys. 5.3.7, gdzie wyraźnie widać, iż załamek T reprezentuje nie do końca dokładne krzywe oraz zasadniczy błąd MSE całego sygnału wynosi dwukrotnie więcej (0.060) niż w przypadku zastosowania modelu ToRORd-dynCl (0.035) [236] Rys. 6.1.3. Dodatkowo w ramach poprawy implementacji, można rozważyć stworzenie bardziej wysublimowanego autoenkodera wariacyjnego, który wsparty będzie o bogatszy zestaw treningowy różnych modeli potencjałów czynnościowych kardiomiocytów. Umożliwi to naukę szerszego spektrum rozkładu miocytów, czego skutkiem będzie możliwość dokładniejszego dopasowania różnych skomplikowanych morfologii EKG.

Natomiast w drugim analizowanym teście uzyskane wyniki przedstawione na Rys. 5.3.12 dla pacjenta nr #037 z zawałem przedniej ściany mięśnia sercowego są znacząco lepsze. Jednakże potencjały czynnościowe modelu ToRORd-dynCl zawierają składową stałą w okolicy 80ms. Jest to klasyczny przykład dla autoenkoderów wariacyjnych i ich tendencji opisanej w artykułach[307,308]. Polega ona na generowaniu próbek niskiej jakości w sytuacji, gdy punkty w przestrzeni utajonej (j. ang. latent space) znajdują się poza obszarem odpowiadającym rozkładowi normalnemu $N(0, I)$, to znaczy dla odległości $\|z\|$ znacznie przekraczających $\sigma = 1$ [307, 308]. Problem ten uwidacznia się szczególnie podczas: zbyt agresywnego dopasowywania modelu, jeśli w obszarze dozwolonym nie ma dobrego dopasowania (jakościowej rekonstrukcji danych w dozwolonym podzbiorze) lub gdy funkcje aktywności są błędne [307, 308]. W przypadku sygnałów patologicznych, trudnych w rekonstrukcji model szczególnie intensywnie poszukuje optymalnego rozwiązania, co miało miejsce w przeprowadzonym teście. Podsumowując, zagadnienie to wymaga dalszej analizy i badań. Potencjalnym rozwiązaniem może być na przykład rozważenie mechanizmów detekcji próbek poza rozkładem uczącym, takich jak wyzerowanie wartości (0,100) poza ustalonym zakresem i generacja ostrzeżeń informujących, że model jest już na granicy obszaru lub go przekroczył.

6.1. Uwagi ogólne

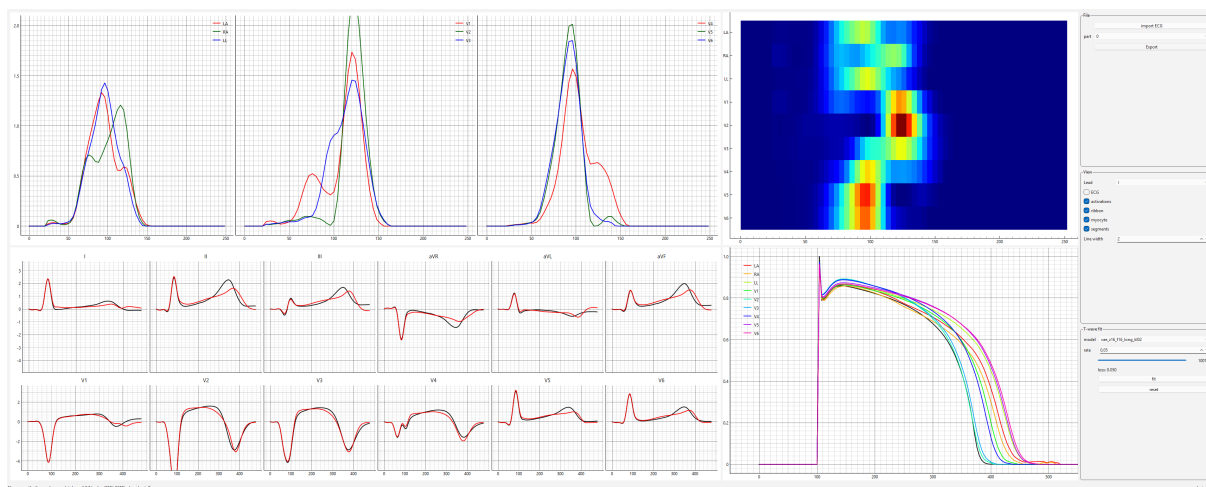


Rysunek 6.1.2: Skuteczność modelu ten Tusscher [232] dla patologicznego zapisu EKG pacjenta nr #213 — objawy bloku prawej odnogi pęczka Hisa. Zrzut ekranu aplikacji „PhysECG” pozwalającej na kompleksową rekonstrukcję zapisów EKG.

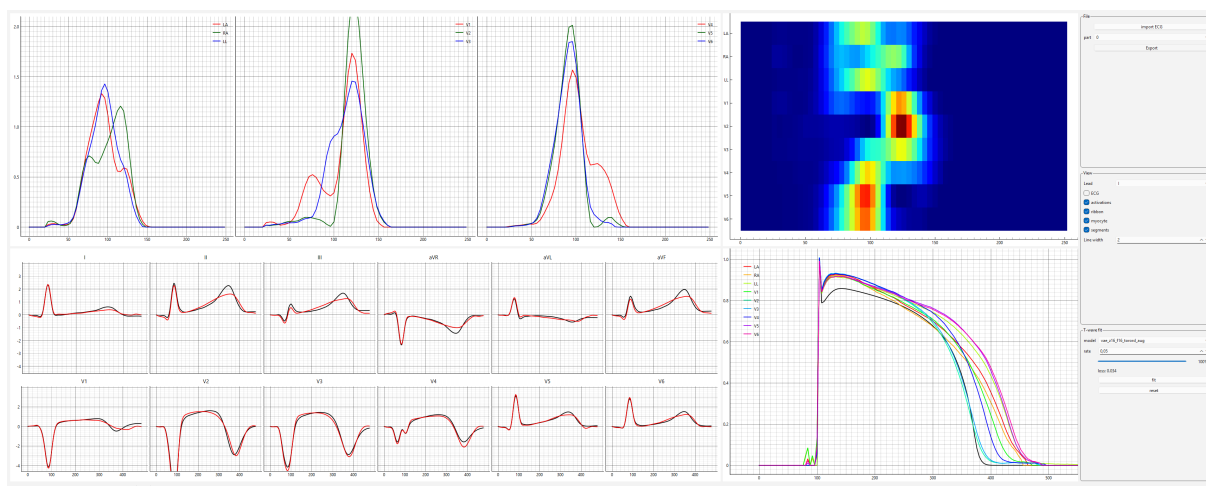


Rysunek 6.1.3: Skuteczność modelu ToRORd-dynCI [236] dla patologicznego zapisu EKG pacjenta nr #213 — objawy bloku prawej odnogi pęczka Hisa. Zrzut ekranu aplikacji „PhysECG” pozwalającej na kompleksową rekonstrukcję zapisów EKG.

6.1. Uwagi ogólne



Rysunek 6.1.4: Skuteczność modelu ten Tusscher [232] dla patologicznego zapisu EKG pacjenta nr #037 — zawał mięśnia sercowego ściany przedniej. Zrzut ekranu aplikacji „PhysECG” pozwalającej na kompleksową rekonstrukcję zapisów EKG.



Rysunek 6.1.5: Skuteczność modelu ToRORd-dynCI [236] dla patologicznego zapisu EKG pacjenta nr #037 — zawał mięśnia sercowego ściany przedniej. Zrzut ekranu aplikacji „PhysECG” pozwalającej na kompleksową rekonstrukcję zapisów EKG.

6.1.2 Ocena doboru próby testowej

Omówiona w rozdziale „Charakterystyka badanej grupy”: 5.1.1 dostępna próba badawcza, w postaci grupy pacjentów z bazy PTB [133] charakteryzuje się średnią wieku 40 lat. Możemy wyróżnić w niej kolejno: 58 zdrowych mężczyzn w wieku 35–40 lat (mediana 37 lat, średnia 39 lat) oraz 22 zdrowe kobiety, u których rozkład wieku mieści się w dwóch przedziałach

6.2. Analiza zdrowych osób z par kontrolnych

25–40 lat oraz 50–60 lat (mediana 35 lat, średnia 38 lat). Powyższy podział (przedstawiony również na rysunku Rys. 5.1.2) ujawnia istotną dysproporcję demograficzną pod względem liczebności: 72% mężczyzn i 28% kobiet. Przekłada się ona bezpośrednio na implikacje dla interpretacji wyników i walidacji modelu. Dla obu płci dane wskazują na dosyć dobrą liczebność osób dorosłych w wieku produkcyjnym stanowiąc optymalnie reprezentowaną podgrupę z tą uwagą, iż u kobiet rozkład wieku wykazuje wyraźnie bimodalny charakter oraz o wiele mniejszy wolumen danych. Natomiast w populacjach brzegowych — poniżej 25 lat i powyżej 70 lat, rekonstrukcja zapisów EKG może być niedostatecznie walidowana ze względu na bardzo małą reprezentację użytych sygnałów. Jednakże biorąc pod uwagę dostępne w literaturze badania [281–285], które jednoznacznie wskazują na przewagę mężczyzn wśród pacjentów kardiologicznych, wybrana reprezentacja zapisów jest wystarczająca do zademonstrowania poprawności działania stworzonego modelu rekonstrukcji. Co więcej ograniczenie grupy testowej wyłącznie do osób zdrowych umożliwia wiarygodną ocenę specyficzności oraz wskaźnika fałszywie dodatnich, stanowiąc kluczowy element ewaluacji modelu, jednakże pełna ocena diagnostyczna wymaga uzupełnienia wynikami na dużej pod względem liczebności grupie testowej pacjentów z potwierdzoną konkretną patologią kardiologiczną.

6.2 Analiza zdrowych osób z par kontrolnych

Przedstawione w tej pracy zestawienie pacjentów kontrolnych (Rys. 5.2.1, Rys. 5.2.3, Rys. 5.3.1 i Rys. 5.3.4) pokazuje pełną skuteczność stworzonej metody rekonstrukcji 12-odprowadzeniowego zapisu EKG. Przedstawione wyniki są typowe dla zdrowych osób z grupy kontrolnej. Dodanie dodatkowego komponentu dopasowania w postaci obszaru załamka T wpływa korzystnie na rekonstrukcję zespołu QRS, a wręcz polepsza jej dokładność. Co ważne, nie zmienia on w żaden sposób kształtu otrzymanych funkcji aktywności. Zachowują one wszystkie charakterystyczne parametry takie jak: amplituda czy rozłożenie maksimów. Na przykład można zauważyć zmniejszenie amplitudy funkcji aktywności w odprowadzeniach V1 i V2 u kobiet, co prawdopodobnie jest wynikiem różnic anatomicznych między obiema płciami. Analiza zależności EKG

6.3. Analiza zapisów osób chorych

zdrowych osób kontrolnych od budowy anatomicznej jest przykładem prostej interpretacji, co jest widoczne w proponowanej metodzie rekonstrukcji EKG [65]. Praca na ten temat jest w końcowym toku analizy i spisywania tekstu. Analiza ta pokazuje, że pomimo bezpośredniej interpretacji, funkcje aktywności podlegają wszystkim czynnikom wpływającym na pomiary elektryczne. Należy również zauważyć, że widoczne wyniki w odprowadzeniach kończynowych są niedokładne, ponieważ pokazują aktywność, która jest uśredniana w dużej masie komórek i potencjalnie zniekształcana przez przejście przez masywne struktury, takie jak jama brzuszna [65].

Dodatkowo zapisy EKG zdrowych osób wybrane zostały w taki sposób, aby wykazać istotne rozbieżności związane z aktywnością elektrody V3, tak na rysunku Rys. 5.2.2 uchwycona jest większa aktywność prawej komory, podczas gdy na rycinie Rys. 5.2.4 aktywność jest zdominowana przez lewą komorę. Projekcja ta wyraźnie pokazuje warianty prawidłowej aktywności serca związane z budową anatomiczną, zależne od obrotu serca wokół osi podłużnej ciała. Ze względu na brak możliwości pozyskiwania własnych danych i brak w bazie danych badań obrazowych, wynik ten nie został porównany z anatomią uzyskaną na podstawie obrazu RM. Natomiast, można jednak oczekiwać, że to zjawisko elektryczne jest związane z położeniem przegrody względem osi V3 w płaszczyźnie poprzecznej [65]. Całość wymaga szerszego omówienia w gronie ekspertów w dziedzinie kardiologii i jeżeli zaobserwowana rozbieżność zostanie potwierdzona klinicznie to zdecydowanie wpłynie na wszystkie pomiary oparte na EKG. Warto nadmienić, że kardiologii znane są zmiany polarności zespołu QRS przy progresji od V1 do V6, oraz fakt, że elektroda V3 w zależności od osobnika jest lewo- lub prawokomorowa, ale fakt ten jest rozpatrywany w kontekście teorii geometrycznej jako kierunek osi elektrycznej serca i jego zmienność, co znacząco utrudnia interpretację tego, w mojej ocenie, prostego zjawiska.

6.3 Analiza zapisów osób chorych

Najciekawszym zagadnieniem z punktu widzenia przyszłych badań i rozwoju diagnostyki są jednak rejestracje EKG dla przypadków chorobowych i ocena przedstawionego w niniejszej

pracy algorytmu pod względem zdolności od ich rekonstrukcji. Zgodnie z oczekiwaniami i dla tych zapisów można zaobserwować stabilny błąd MSE co wskazuje na dużą dokładność dopasowania załamka T, ale przede wszystkim lepsze dopasowanie zespołu QRS ze względu na uwzględnienie szerszego spektrum morfologii — por. Rys. 5.2.6 i Rys. 5.3.16. Analogicznie jak dla przypadków zdrowych, możliwa jest również obserwacja aktywności poszczególnych komór serca z takimi samymi końcowymi wnioskami jak w sekcji 6.2. Poniżej omówione są wyniki dla poszczególnych patologii.

6.3.1 Blok prawej odnogi pęczka Hisa

Zaprezentowany przypadek bloku prawej odnogi pęczka Hisa (Rys. 5.2.12, Rys. 5.3.7), przedstawia w mojej ocenie najciekawszą obserwację ze względu na dynamiczną strukturę funkcji aktywności, najlepiej widoczną na Rys. 5.2.13 oraz Rys. 5.3.9.

Wiadome jest, że dla każdej odmiany BBB (j. ang. Bundle Branch Block), całkowity czas trwania zespołu QRS ulega wydłużeniu i przekracza 120 ms, co uznaje się za górną granicę fizjologicznego czasu trwania zespołu QRS [309, 310]. W odniesieniu do przyjętej metodologii rekonstrukcji EKG oznacza to, że czas trwania funkcji aktywności musi być dłuższy, a ich amplituda musi być niższa. Wynika to z faktu, iż całkowity udział aktywowanej objętości komory nadal pozostaje równy 100%, a każda komórka ulega depolaryzacji tylko raz w danej chwili czasu [65]. Co więcej pole czułości elektrody nie zmienia się z powodu patologii przewodnictwa śródsercowego i dlatego też pole pod krzywą aktywności musi być dokładnie takie samo jak u zdrowych osób. Oznacza to, że obserwowana masa tkanki jest zawsze stała, natomiast zmienia się jej rozkład w czasie [65]. Dla porównania można wrócić do rysunków obrazujących aktywność komórek mięśnia sercowego, np. Rys. 5.3.3 lub Rys. 5.3.6 i Rys. 5.3.9.

Analizując dalej odprowadzenia kończynowe u osoby zdrowej z RBBB możemy zauważyć, że RA jest bardziej opóźnione w stosunku do LA i LL - por. projekcje wstęp na Rys. 5.3.9 i Rys. 5.3.3 [65]. Z kolei, aktywność w lewokomorowych odprowadzeniach przedsercowych przypomina stan zdrowy — por. Rys. 5.3.3, Rys. 5.3.6, ze względu na fakt, iż lewa wiązka układu Hisa-Purkiniego funkcjonuje prawidłowo. Odwrotną sytuację obserwujemy dla aktywności w odprowadzeniach przedsercowych prawej komory, gdzie amplituda funkcji aktywności jest

niższa i jest wyraźnie fragmentaryczna — poszczególne fragmenty są od siebie odseparowane w czasie. Jest to elektryczny obraz zmienionej geometrii fali pobudzenia prawej komory, która została zainicjowana z lewej komory. Ponieważ prędkość pobudzenia przez mięsień w poprzek włókien jest istotnie wolniejsze niż wzdłuż, ze względu na anizotropię tensora oporu elektrycznego, występuje znaczne opóźnienie między rozdzielonymi falami aktywności [65]. Dalsza bardziej szczegółowa analiza tego przypadku wymaga bezpośredniego zestawienia uzyskanych wyników z izochronami z inwazyjnego badania elektrofizjologicznego typowego przypadku RBBB [311], połączonego z analizą projekcji fizycznej opartej na EKG, co stanowi kolejny kierunek dalszych prac badawczych.

Należy również podkreślić, że niezgodność w czasie aktywacji pomiędzy sąsiednimi liniami kardiomiocytów (które znajdują się w polu czułości pojedynczej elektrody) stanowi istotny czynnik, który potęguje progresję przerostu mięśnia sercowego. Zjawisko to prowadzi do nadmiernego występowania naprężeń ścinających w jego obrębie [312]. Co w konsekwencji dla przypadków przewlekłego BBB, rzeczywiście prowadzi do rozwoju przerostu komór [313]. Według aktualnego stanu wiedzy, zaprezentowana w niniejszej rozprawie metoda projekcji jest jedyną, która bezpośrednio uwidacznia fragmentację sąsiednich objętości mięśniowych z powierzchniowego EKG [65]. Oczywiście, wyniki przedstawione w tej dyskusji wymagają dalszej walidacji poprzez porównanie z innymi metodami obrazowania, w szczególności z inwazyjnym badaniem EP, które dostarcza referencyjnych izochron pobudzenia komorowego [311].

6.3.2 Zawał mięśnia sercowego

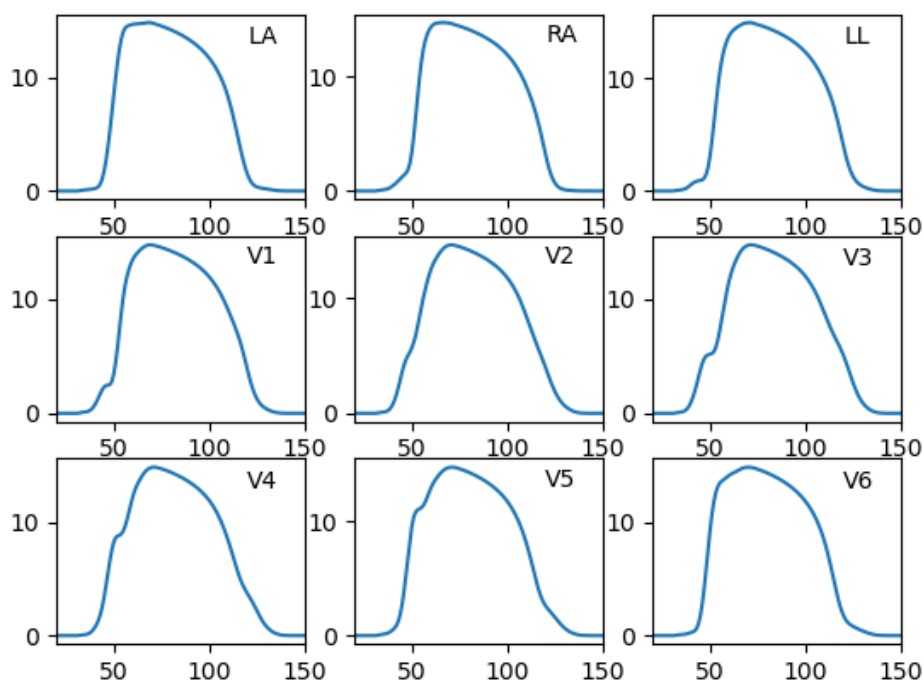
Kolejnym przykładem jednostki chorobowej jest zawał serca, widoczny na rysunkach Rys. 5.2.14 i Rys. 5.3.10. Szczególną uwagę w tym przypadku należy poświęcić amplitudom (wyraźne obniżenie poziomu aktywności elektrycznej) otrzymanych funkcji aktywności, przedstawionych na rysunkach Rys. 5.2.15 i Rys. 5.3.12 i przeanalizować różnicę w skalach pionowych wyjaśnioną w ich podpisie.

Logicznym jest przyjęcie założenia, że odprowadzenia przedsercowe lepiej oddają objawy zawału co również dobrze obrazują wspomniane powyżej wyniki. Rzeczywiste rozmieszczenie elektrod pomiarowych, odpowiada anatomicznej lokalizacji obszaru zawału (wolna ściana

lewej komory), co więcej można zauważyć również prawidłowe zachowanie czynności elektrycznej w obrębie prawej komory, co potwierdza znane zasady fizjologiczne pracy serca. Zastosowany algorytm rekonstrukcji EKG skutecznie wyodrębnia źródło nieprawidłowości oraz jednoznacznie wskazuje na jej lateralizację [65]. Istotnym spostrzeżeniem jest też fakt, iż kształt funkcji aktywności determinowany nie jest wyłącznie przez redukcję całkowitej masy zdrowych, reaktywnych kardiomiocytów, ale także poprzez zmiany geometrii frontu depolaryzacji, który nie przechodzi przez obszar zawału (obszar martwicy, widoczny w analizowanym przypadku zawału STEMI — Rys. 5.2.14 i Rys. 5.3.10) [65]. Co więcej uważam że na ich końcową formę ma wpływ także fakt iż martwa tkanka posiada inne przewodzenie elektryczne wskutek zmian w jej strukturze, co bezpośrednio przekłada się na impedancję, a w konsekwencji prowadzi do zmian kształtu otrzymanych funkcji aktywacji. Spośród wszystkich widocznych odprowadzeń można zauważyć, że V3 wykazuje najistotniejsze zmiany morfologiczne — sygnał rejestrowany w na tej elektrodzie charakteryzuje się zmniejszoną amplitudą oraz większą szerokością względem pozostałych. Dodatkowo, zaprezentowany przykład w pewnym stopniu demonstrowa informacje mówiącą, że zmiany w ścianie przedniej serca wpływają również na odprowadzenia, które nie są bezpośrednio związane z lokalizacją obszaru zawału [65]. Zjawisko to wykazuje dobrą zgodność z ustaleniami z literatury poświęconej niezależności statystycznej sygnałów rejestrowanych przez różne odprowadzenia elektrokardiograficzne [314]. Natomiast dokładne wyjaśnienie i potwierdzenie tej zależności wymaga przeprowadzenia analizy zapisów EKG pochodzących z szerokiej populacji pacjentów ze zdefiniowaną i potwierdzoną lokalizacją zawału mięśnia sercowego [65]. Ponadto, należy podkreślić, że jest to dopiero analiza wstępna przytoczonego przypadku chorobowego. Ma ona na celu jedynie sprawdzenie możliwości zastosowania stworzonej metody w tej pracy i stanowi etap wstępny, przez co wymaga pełnego potwierdzenia klinicznego z odpowiednio dużą mocą statystyczną i opinii lekarzy kardiologów. Natomiast, mogę stwierdzić, iż otrzymane wyniki wskazują na obiecujące kierunki do rozwinięcia dla przyszłych badań.

6.3.3 Badanie pilotażowe — arytmogenna kardiomiopatia prawej komory

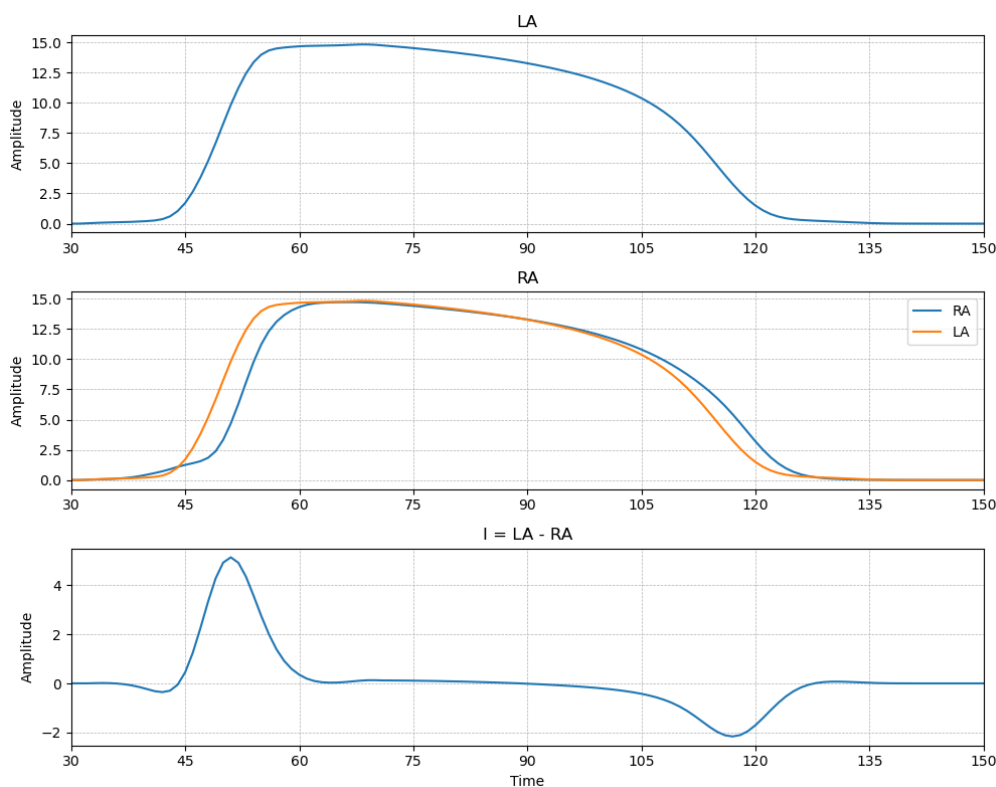
W ramach przeprowadzonego wraz z lekarzami z Anina badania pilotażowego, została podjęta próba wyjaśnienia polarności załamka T (Rys. 6.3.2) oraz wykorzystanie możliwości dopasowania jego morfologii, która to z kolei odgrywa kluczową rolę w patogenezie arytmii i jest istotna w diagnostyce zmian związanych z niedokrwieniem, przewodzeniem czy przebudową mięśnia sercowego [46, 52]. Wykorzystanie modelu opracowanego w niniejszej pracy pozwala na dokładne określenie momentu pojawienia się pobudzenia pod każdą elektrodą (Rys. 6.3.1) oraz pomiar czasu propagacji fali depolaryzacji i w konsekwencji ocenę jej dyspersji [65]. Istotna jest również możliwość obserwacji aktywności elektrycznej serca z rozróżnieniem na prawą i lewą komorę, co jest szczególnie ważne w diagnostyce chorób w których zmiany dotyczą głównie jednej z komór, na przykład arytmogennej kardiomiopatii prawej komory (AKPK).



Rysunek 6.3.1: Przykład uzyskanego poprzez rekonstrukcję sygnału EKG potencjału unipolarnego, widocznego niezależnie dla każdej elektrody pomiarowej.

6.3. Analiza zapisów osób chorych

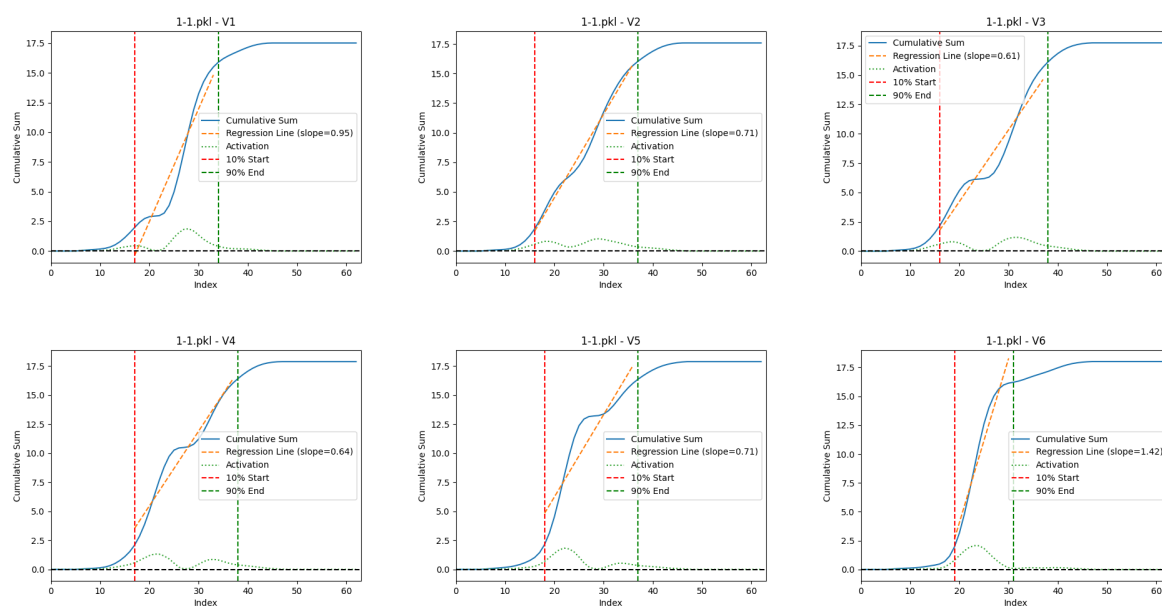
Zaburzenia przewodzenia powodują zwolnienie fali depolaryzacji, co prowadzi do wydłużenia czasu aktywacji komór i poszerzenia zespołu QRS [315]. Jeżeli początek fazy 0 między elektrodami jest przesunięty w czasie to załamki T również rozsuwają się w czasie, co może w szczególności prowadzić do wyłuszczenia lub samoistnego odwrócenia załamka T (Rys. 6.3.2), który jest efektem zaburzeń depolaryzacji a nie repolaryzacji — do takiego wniosku doszli współpracujący z nami lekarze (jesteśmy w trakcie dokumentowania tego wyniku) [290]. Dodatkowo, załamek T wykazuje także własną dyspersję, wynikającą z różnic regionalnych, przebudowy czy czynników epigenetycznych. Te zmiany mogą nałożyć się na te poprzednie, a w efekcie w skrajnych przypadkach może dojść do odwrócenia lub zaniku załamka T, co jest wtórne wobec zaburzeń depolaryzacji i może być uważane za bezpośredni objaw kardiomiopatii przerostowej [46]. Powyższy wniosek jest całkowicie nowy: w dotychczasowej literaturze nie jest znane podejście, w którym odwrócenie załamka T rozpatruje się jako konsekwencję zaburzeń przewodzenia — do oceny tych ostatnich używa się zazwyczaj parametru QRSd.



Rysunek 6.3.2: Przykład zaburzeń przewodzenia widoczny dla poszczególnych elektrod pomiarowych (LA i RA). Odwrócenie załamka T dla odprowadzenia I.

6.3. Analiza zapisów osób chorych

Dużym wyzwaniem klinicznym w odniesieniu do tej grupy chorobowej (AKPK) jest ocena arytmogenności, ponieważ nie istnieje współcześnie żadna metoda, która umożliwia wczesne wykrycie tego schorzenia — arytmia stwierdzana jest dopiero w momencie jej wystąpienia [316–318]. Nawet 24-godzinne badanie holterowskie nie jest w stanie wykryć wszystkich objawów [317, 319], jak również nie istnieje obecnie złoty standard wśród biomarkerów AKPK [320]. O ile ocena niewydolności serca jest relatywnie prosta [321, 322], o tyle ocena arytmogenności w warunkach ambulatoryjnych jest złożona [318], jeśli nie chcemy uciekać się do pogłębionych badań przedmiotowych, na przykład badania elektrofizjologicznego lub biopsji w kierunku badań ekspresji genów oraz ich mutacji. Dlatego też diagnostyka na podstawie rutynowego zapisu 12-odprowadzeniowego EKG w celu identyfikacji grupy podwyższonego ryzyka stanowi ciekawy kierunek rozwoju wczesnej diagnostyki substratu arytmicznego AKPK i temu celowi może w przyszłości posłużyć rozwiązanie przedstawione w niniejszej pracy.



Rysunek 6.3.3: Statystyczna ocena procesu aktywacji — funkcję aktywacji można zsumować narastająco i ocenić w jakim czasie następuje zmiana 10–90% w danej elektrodzie.

6.3. Analiza zapisów osób chorych

Celem głównym prowadzonego aktualnie retrospektywnego badania klinicznego jest wykazanie różnicowania prędkości rozwoju AKPK w grupie zdiagnozowanych pacjentów oraz możliwości predykcji występowania arytmii na podstawie cech rytmu zatokowego w zapisie 12-odprowadzeniowego EKG z użyciem metod uczenia maszynowego oraz projekcji algorytmu rekonstrukcji EKG (Rys. 6.3.3). Prace nad dokumentacją tej grupy chorych i przygotowanie do publikacji klinicznej są w toku dyskusji z cenionymi specjalistami z dziedziny kardiologii (Narodowy Instytut Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie) i w trakcie spisywania wniosków w oparciu ich uwagi [290].

Podsumowując, należy zauważyć, że w badanym materiale zaobserwowano stabilność populacyjną cech funkcji aktywacji, co świadczy o stabilności metody. Ponadto dla wybranych przypadków patologii wydaje się, iż udało się uzyskać interpretacje kliniczne, które są zgodne ze stanem anatomicznym i funkcjonalnym zmian wywołanych przez badane schorzenie. Oba te fakty świadczą pozytywnie o możliwościach algorytmu rekonstrukcji i jego potencjale klinicznym. Gdyby również potwierdziła się korelacja pomiędzy zrekonstruowanymi, a rzeczywistymi morfologiami kardiomiocytów, kardiologowie otrzymaliby bardzo ciekawą metodą, pozwalającą na redukcję liczby inwazyjnych badań elektrofizjologicznych.

Rozdział 7

Podsumowanie i wnioski końcowe

Zaprezentowane podejście do metody modelowania czynności elektrycznej serca wraz z otrzymanymi wynikami stworzonego algorytmu rekonstrukcji sygnału EKG (dopasowanie zespołu QRS oraz załamek T) potwierdza prawdziwość i realizację głównych celów badawczych oraz też postawionych w tej rozprawie. Przedstawione rozwiązanie może być skuteczną i, co należy podkreślić, bezinwazyjną alternatywą do współcześnie stosowanych technik rekonstrukcji sygnałów elektrokardiograficznych (EKG) koncentrujących się głównie na metodach inwazyjnych, opartych na wynikach badań elektrofizjologicznych dokonywanych bezpośrednio z tkanki serca [21–23] czy mapowaniu potencjałów czynnościowych na podstawie znanych potencjałów z powierzchni klatki piersiowej (MPPC), wymagających szczególnego układu elektrod i nietypowego wzmacniacza [20]. Zrealizowane przeze mnie badania demonstrują jedynie możliwości zaprezentowanej techniki, ze względu na potrzebę pełnej analizy klinicznej, co wymaga dalszych badań.

7.1 Wnioski ogólne

Algorytm dekompozycji EKG z wykorzystaniem modelu głębokiego uczenia maszynowego, osadzony jest na fundamentach fizyki popartych szczegółowym badaniem literaturowym oraz na fizycznej naturze EKG i jej założeniach płynących z molekularnej teorii biopotencjałów [1]. Model ten umożliwia rozkład aktywności serca na dwa rozłączne procesy: przejście fali aktywacji

7.1. Wnioski ogólne

elektrycznej (P1) i odpowiedź kardiomiocytów (P2), co jest równoznaczne ze spełnieniem pierwszej postawionej tezy w tej pracy.

Opracowane przeze mnie rozwiązanie rozróżnia funkcje aktywności (P1) indywidualnie dla każdej elektrody, dzięki czemu możliwe jest śledzenie przejścia fali aktywności komorowej serca w ich polu czułości, co stanowi podejście alternatywne względem obecnie używanych metod rekonstrukcji sygnału czynności elektrycznej serca. Kluczowym aspektem wynikającym z powyższego osiągnięcia jest możliwość obserwacji dyssynchronii między prawą, a lewą komorą oraz ukazanie wpływu rozkładu anatomicznego położenia przegrody w populacji w odniesieniu do kierunku elektrody V3 u 52 zdrowych osób z grupy kontrolnej. W początkowym etapie badań przyjąłem, że funkcja aktywności może być opisana w pierwszym przybliżeniu klasyczną funkcją Gaussa poprzez zastosowanie podstawowych parametrów: A_i , μ_i , σ_i , gdzie i to numer konkretnej elektrody. Natomiast jak się okazało na późniejszym etapie badań przybliżenie to było zbyt trywialne i ogólne, ponieważ krzywe te przyjmować mogą różne formy: bimodalne, trimodalne czy nierównomierne. Nie stanowią one również klasycznego rozkładu prawdopodobieństwa i są proporcjonalne do masy mięśniowej aktywowanej w czasie t [65], z dokładnością do parametrów toru pomiarowego, od których również zależą.

Nawiązując do drugiej tezy niniejszej rozprawy, kolejnym ważnym osiągnięciem jest opis procesu syntezy sygnału EKG (rozdział 4.2.4) w oparciu o modelowanie potencjałów serca opisane w rozdziale „Podstawy teoretyczne modelowania potencjałów epikardium”: 4.2.2, który w dalszej części niniejszej pracy posłużył jako baza do stworzenia algorytmu rekonstrukcji sygnału EKG. Powiązanie ze sobą wspomnianych już procesów P1 i P2 umożliwiło wygenerowanie unipolarnego potencjału nasierdziowego $\Phi(\vec{r}, t)$ (potencjał elektryczny „widziany” przez konkretną elektrodę), który następnie w dużym uproszczeniu prowadzi do powstania konkretnego odprowadzenia elektrokardiograficznego jako gradientu potencjału - Rys. 4.2.11. Przedstawione podejście odzwierciedla asymetrię zarówno w źródle sygnału, jak i w procesie jego propagacji, jednakże w tym miejscu pragnę przypomnieć, że odprowadzenia przedsercowe nie są czysto unipolarne [158, 159] i uproszczone traktowanie odprowadzeń jako unipolarnych bywa mylące, co wprowadza systematyczne zniekształcenia do rejestrowanego sygnału.

Implementacja algorytmu syntetycznego EKG pozwala na wytworzenie dla dowolnych wartości A_i , μ_i , σ_i sygnału reprezentującego cechy (załamki czy zespoły) charakterystyczne dla klasycznego sygnału EKG — Rys. 3.2.4, co stanowi niepodważalny, choć pośredni dowód poprawności drugiej postawionej tezy oraz skuteczność metody syntezy EKG. Wybrane przykłady możemy zobaczyć na rysunkach: Rys. 4.2.13, Rys. 4.2.14, Rys. 4.2.15, Rys. 4.2.12, które przypominają znane z EKG zapisy. Synteza EKG może poprawić skuteczność edukacyjną przyszłych lekarzy poprzez na przykład możliwość wytworzenia różnych patologii w zapisie: uniesienie odcinka ST w drugim odprowadzeniu (Rys. 4.2.14), czy też odwrócone załamki T (Rys. 4.2.13). Kolejnym wnioskiem płynącym z uzyskanych wyników jest możliwość uzyskania złożonych sygnałów EKG (opisanych w rozdziale 4.2.4, por. Rys. 4.2.12 i Rys. 4.2.13) nawet dla ekspertów elektrofizjologii, których zależności tego typu nie były dotąd analizowane w elektrofizjologii. Zostało to potwierdzone w pracy Gradowskiego i Buchnera [90], którzy wykazali, że między odprowadzeniami występują silne zależności (nie są one niezależne statystycznie), w związku z tym nie wszystkie morfologie EKG uzyskane w modelu syntezy są realizowane w prawdziwym, przestrzennie rozciągniętym mięśniu sercowym. Z uwagi na ten fakt rozwój tego modelu wymagałby uwzględnienia tych korelacji, a bez oparcia w rzeczywistej anatomii mięśnia byłby to model coraz bardziej arbitralny.

7.2 Rekonstrukcja

Najważniejszym założeniem rekonstrukcji i jednocześnie pierwszą tezą postawioną na początku niniejszych rozważań jest możliwość bezpośredniego powiązania aktywacji elektrycznej masy mięśnia sercowego z wytworzonym w procesie polaryzacji ładunkiem powierzchniowym w otaczającej serca tkance, który jest „widziany” przez elektrody pomiarowe na powierzchni klatki piersiowej, co jest zgodne z trzecią tezą i zarazem ogólnym opisem struktur emergentnych przedstawionych w rozdziale „Podstawy teoretyczne modelowania potencjałów epikardium”: 4.2.2, w równaniach reakcji-dyfuzji. Poprawność powyższych tez została sprawdzona poprzez zastosowanie danych EKG symulowanych jak i rzeczywistych sygnałów klinicznych. Zaś możliwości praktyczne omówionej techniki pokazują realny wpływ

7.2. Rekonstrukcja

na rozwój diagnostyki medycznej w obszarze kardiologii, co pokazują zrealizowane badania oraz przytoczone przykłady w rozdziałach: 5 i 6.

W niniejszej pracy zostały przedstawione kroki jakie podjęto podczas implementacji metody, przez nieefektywne użycie dopasowania metody siłowej czy gotowych bibliotek służących do optymalizacji po innowacyjne podejście modelowania z użyciem głębokiego uczenia maszynowego, koncentrującego się na szybkozbieżnym wyszukiwaniu rozwiązania przy jednoczesnym minimalizowaniu błędu dopasowania. Wykonane badania w pierwszej fazie obejmowały próby stworzenia metody potwierdzającej możliwość odtworzenia sygnału EKG poprzez splot funkcji aktywności (krzywych Gaussa) z potencjałem czynnościowym kardiomiocytu, mając na celu weryfikację prawidłowo postawionych założeń. Cel ten został osiągnięty, co ukazują otrzymane wyniki oraz finalne rezultaty niniejszych rozważań z użyciem prawdziwych zapisów EKG pacjentów.

Dobór zapisów EKG dla testowej grupy pacjentów nie jest dobrze zróżnicowany pod względem płci, ich populacja wykazuje znaczną przewagę mężczyzn (72%), dysproporcja ta może przekładać się bezpośrednio na implikacje dla interpretacji wyników i walidacji algorytmu rekonstrukcji EKG. Natomiast biorąc pod uwagę fakt, iż dostępne w literaturze badania [281–285], które wskazują na przewagę tej grupy wśród zaburzeń kardiologicznych, wybrana reprezentacja zapisów jest dostatecznie dobra do sprawdzenia działania stworzonego modelu rekonstrukcji EKG. Musimy mieć na uwadze, iż pełna ocena diagnostyczna wymaga uzupełnienia wynikami na dużej pod względem liczebności grupie testowej pacjentów z potwierdzoną konkretną patologią kardiologiczną.

Dzięki zastosowaniu dwuetapowego podejścia do badań (teoretyczny i eksperymentalny), uzyskane wyniki zarówno w pierwszej ich części — zespół QRS oraz w drugiej (ich rozwinięciu) — załamek T, charakteryzują się niskim błędem rekonstrukcji dla dużej bazy zapisów EKG, co potwierdza prawidłowość przyjętej czwartej tezy i koncepcji użycia standardowej konfiguracji 12-elektrod dla stworzonej implementacji rekonstrukcji EKG.

Algorytm może być użyty do rekonstrukcji aktywności na dowolnym zapisie 12-odprowadzeniowym z zastosowaniem dedykowanego graficznego interfejsu użytkownika „PhysECG”, co stanowi podstawę do spełnienia piątej i szóstej tezy tej rozprawy.

7.2. Rekonstrukcja

Wybrane przypadki pacjentów zdrowych kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej jak i przypadków chorobowych: blok prawej odnogi pęczka Hisa, zawał ściany przedniej mięśnia sercowego, arytmogenna kardiomiopatia prawej komory, zaprezentowane w rozdziałach: „Wyniki”: 5 oraz „Dyskusja”: 6 pokazują, że wyniki uzyskane za pomocą rekonstrukcji EKG dla zespołu QRS i załamek T, są zgodne ze zmianami czynnościowymi dla zdrowych pacjentów jak i tych wywołanymi przez patologię układu sercowo-naczyniowego. Potwierdzają one jednoznacznie skuteczność oraz prawdziwość zastosowanej metodologii modelowania aktywności elektrycznej serca poprzez wykorzystanie głębokiego uczenia maszynowego. Ponadto wykonane badanie pilotażowe oraz wykonane próby dla zapisów osób chorych pokazują praktyczne wykorzystanie stworzonej metodyki. Ważnym wnioskiem jest stwierdzenie, iż dopasowanie (załamek T) potencjału czynnościowego kardiomiocytu dla dedykowanej elektrody znacząco poprawia skuteczność modelu do rekonstrukcji zapisów patologicznych. Technika ta otwiera znacznie szersze spektrum możliwości klinicznych do wykorzystania w przyszłości. Wymaga ona jednak jeszcze sporo pracy oraz udoskonalenia implementacji autoenkodera wariacyjnego, obejmującego możliwość użycia różnych modeli potencjałów czynnościowych kardiomiocytów podczas operacji rekonstrukcji sygnału EKG. Skutkiem tego będzie dokładniejsze dopasowanie potencjalnie trudnych morfologii EKG dzięki wykorzystaniu szerszego zakresu patologicznych APD. Wyzwaniem jest również uwzględnienie naturalnej zmienności cech potencjału czynnościowego w funkcji częstości rytmu.

W ramach podsumowania warto nadmienić, iż konieczne są dalsze prace rozwojowe modelu, w szczególności badania kliniczne — opisane w ostatniej części tego tekstu w rozdziale 8, pokazujące praktyczne wykorzystanie stworzonego algorytmu u pacjentów kardiologicznych oraz pozwalające na opracowanie nowych wskazań dotyczących wartości diagnostycznej na przykład dla załamek T — przytoczony przypadek AKPK [290] w rozdziale „Badanie pilotażowe — arytmogenna kardiomiopatia prawej komory”: 6.3.3.

Rozdział 8

Dalsze kierunki rozwoju badań

Kończąc niniejsze rozważania, warto również przedstawić potencjalne kierunki kolejnych badań zarówno tych klinicznych jak i rozwijających algorytm rekonstrukcji EKG. Zaprezentowana w niniejszej rozprawie metodologia modelowania czynności elektrycznej serca oraz otrzymane rezultaty końcowe przeprowadzonych badań stanowią innowacyjne podejście do tematu, wykazując obiecujący potencjał kliniczny w diagnostyce chorób sercowo-naczyniowych.

Pierwszym aspektem wymagającym dopracowania jest stworzenie mechanizmu automatyzacji rekonstrukcji sygnału EKG dla dużych zbiorów danych, w szczególności dotyczącego procesu repolaryzacji (rekonstrukcja załamka T). Pozwoli to na zwiększenie efektywności w kontekście przeprowadzanych analiz różnych przypadków pacjentów. Dodatkowo można by rozważyć możliwość udoskonalenia modelu poprzez dokładniejszy dobór okna dopasowania dla konkretnych obszarów zapisu EKG lub ich podział na poszczególne części. Takie podejście mogłoby umożliwić jednoczesną optymalizację dokładności dla odcinków depolaryzacyjnych i repolaryzacyjnych jak i kompleksową analizę morfologii EKG na przykład dla zapisów chorobowych, co częściowo jest już zaimplementowane (zespół QRS i załamek T). Warto wspomnieć też, że badania ujęte w tej pracy pokazują potrzebę dalszego rozwoju autenkodera wariacyjnego (VAE) - metody syntezy różnych odpowiedzi potencjałów komórek mięśnia sercowego w przypadku rekonstrukcji załamka T poprzez ujęcie kilku ich modeli matematycznych, na przykład tych opisanych w rozdziale 4.2.3. Element ten może zostać zrealizowany z użyciem VAE umiającego wygenerować różne potencjały czynnościowe

na podstawie wyuczonych opisów kardiomiocytów. Taka implementacja znacznie zwiększyć możliwość reprezentacji morfologii sygnału EKG i może zapewnić poprawę rekonstrukcji sygnałowej trudnych przypadków pacjentów, a w efekcie umożliwić opracowanie nowej diagnostyki. Istotnym zagadnieniem jest też przezwyciężenie tendencji autoenkodów do generowania próbek niskiej jakości, gdy punkty w przestrzeni utajonej znajdują się poza obszarem odpowiadającym rozkładowi normalnemu $N(0, I)$ lub na jego ich granicy [307, 308]. Sytuacja ta jest szczególnie widoczna podczas zbyt agresywnego dopasowywania modelu (jeśli w obszarze dozwolonym nie ma dobrego dopasowania — jakościowej rekonstrukcji danych w dozwolonym podzbiorze lub gdy funkcje aktywności są błędne), np. w przypadku sygnałów patologicznych, trudnych w rekonstrukcji, co miało miejsce w przeprowadzonych testach w tej pracy por. Rys. 5.3.12. Potencjalnym rozwiązaniem mogłoby być wprowadzenie mechanizmów detekcji próbek z przyjętym bezpiecznym, ustalonym marginesem granicy obszaru oraz generacji odpowiednich ostrzeżeń lub wyzerowanie wartości po jego przekroczeniu. Dodatkowo można rozważyć dodanie regularyzacji do modelu VAE, która usuwa liniowe korelacje pomiędzy wymiarami przestrzeni ukrytej. Mechanizm ten umożliwi nie tylko ich interpretację (jeden wymiar to np. amplituda, drugi APD, itd.), ale też wszystkie niepotrzebne będą eliminowane (zerują się), czego skutkiem jest redukcja stopni swobody, a w następstwie o wiele łatwiejsze dopasowanie miocytu do sygnału EKG.

Ciekawą alternatywą może okazać się również zastąpienie VAE modelem GAN (Generatywne Sieci Przeciwwstawne), gdzie nie ma potrzeby regularyzacji rozkładu, bo z samych założeń modelu jest on $N(0, I)$ [323]. GANy w zastosowaniu do obrazów dają lepsze wyniki niż VAE, co może przełożyć się także na omawiany w tej pracy przypadek dopasowania potencjałów czynnościowych $m_i(t)$ kardiomiocytów, natomiast minusem jest ich trudne trenowanie [324].

Drugim kluczowym kierunkiem dalszego rozwoju są badania kliniczne we współpracy ze specjalistami z zakresu kardiologii i elektrofizjologii człowieka w ramach współpracy z instytutami badawczymi do których należą: Szpital Wolski w Warszawie im. dr Anny Gostyńskiej, Narodowy Instytut Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie, Szpital Uniwersyteckie Centrum Kliniczne — Warszawski Uniwersytet Medyczny

(Szpital UCK WUM), Szpital Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku — Gdański Uniwersytet Medyczny (Szpital UCK GUMed) czy Instytut Kardiologii — Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum (UJ CM). Przedstawione w niniejszej rozprawie przykłady zapisów zdrowych i chorobowych oraz uzyskane na ich podstawie wyniki rekonstrukcji sygnału EKG są obiecujące pod tym względem.

Rozdzielenie aktywności komór, niezależnie na lewą i prawą na podstawie standardowego 12-odprowadzeniowego EKG z użyciem metody rekonstrukcji EKG wydaje się mieć wysoki potencjał diagnostyczny, natomiast wymaga to potwierdzenia poprzez badania kliniczne obejmujące geometrię serca [65].

Wyniki uzyskane dla RBBB pokazały iż ten przypadek wymaga bezpośredniego zestawienia uzyskanych wyników z izochronami z inwazyjnego badania elektrofizjologicznego typowego przypadku RBBB [311], połączonego z analizą funkcji aktywacji otrzymanych z użyciem stworzonego modelu dekompozycji EKG za względu na fakt, iż prędkość pobudzenia przez mięsień w poprzek włókien jest istotnie wolniejsza niż wzdłuż — występuje znaczne opóźnienie między rozdzielonymi falami aktywności [65]. W tym miejscu należy również wspomnieć, że ta niezgodność w czasie pomiędzy aktywacją między sąsiednimi włóknami kardiomiocytów stanowi istotny czynnik, który wzmacnia progresję przerostu mięśnia sercowego. Według aktualnego stanu wiedzy, zaprezentowana w niniejszej pracy metoda jest jedyną, która umożliwia bezpośrednie powiązanie fragmentacji sąsiednich objętości mięśniowych z powierzchniowego EKG [65]. Wymaga to zestawienia uzyskanych wyników poprzez porównanie z innymi metodami obrazowania, takimi jak: inwazyjne badanie EP, które dostarcza referencyjnych izochron pobudzenia komorowego [311].

Analiza wstępna drugiego analizowanego przypadku chorobowego, zawału przedniej ściany mięśnia sercowego, wskazuje najistotniejsze zmiany morfologiczne w odprowadzeniu V3, gdzie sygnał rejestrowany przez tę elektrodę charakteryzuje się zmniejszoną amplitudą oraz większą szerokością funkcji aktywności względem pozostałych, co więcej możemy zaobserwować wpływ zmian w ścianie przedniej serca również w innych odprowadzeniach, które nie są związane z lokalizacją zawału [65]. Dokładne wyjaśnienie i potwierdzenie tej zależności wymaga opinii lekarzy kardiologów i przeprowadzenia analizy zapisów EKG

8. Dalsze kierunki rozwoju badań

pochoǳących z szerokiej populacji pacjentów ze zdefiniowaną i potwierǳoną lokalizacją zawału mięśnia sercowego [65], co zapewni odpowiednio dużą mocą statystyczną.

Ostatnim kierunkiem badań rozwojowych może być zastosowanie modelu rekonstrukcji EKG w AKPK w kontekście oceny arytmogenności, co jest obecnie dużym wyzwaniem klinicznym ponieważ nie istnieje metoda wczesnego wykrycia tego schorzenia, współcześnie arytmia diagnozowana jest dopiero w momencie jej wystąpienia [316–318]. Prace rozwojowe na podstawie zapisu 12-odprowadzeniowego EKG w celu identyfikacji grupy podwyższonego ryzyka stanowią ciekawy kierunek wczesnej diagnostyki substratu arytmicznego AKPK. Dalsze prace powinny obejmować analizę korelacji między cechami depolaryzacji, a zmianami morfologii repolaryzacji. Opracowany model daje ważną możliwość obserwacji aktywności elektrycznej serca z rozróżnieniem na prawą i lewą komorę oraz pozwala na dokładne określenie momentu pojawienia się pobudzenia pod każdą elektrodą, pomiar czasu propagacji fali depolaryzacji i ocenę jej dyspersji. Celem docelowego badania klinicznego może być wykazanie różnicowania prędkości rozwoju AKPK w grupie zdiagnozowanych pacjentów oraz możliwości predykcji arytmii na podstawie cech rytmu zatokowego w EKG z użyciem uczenia maszynowego wraz z algorytmem rekonstrukcji EKG (Rys. 6.3.3).

Bibliografia

- [1] T. Buchner, Molekularna teoria biopotencjału, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, 2022. ix, xi, 14, 21, 30, 35, 48, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 79, 83, 84, 90, 94, 96, 105, 110, 185
- [2] R. A. Byrne, X. Rossello, J. J. Coughlan, E. Barbato, C. Berry, A. Chieffo, M. J. Claeys, i in., 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care 13 (1) (2023) 55–161. doi:10.1093/ehjacc/zuad107. 7, 8
- [3] G. A. Roth, D. Abate, K. H. Abate, S. M. Abay, C. Abbafati, N. Abbasi, H. Abbastabar, i in., Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017, The lancet 392 (10159) (2018) 1736–1788. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7. 7
- [4] M. M. Hussain, U. Rafi, A. Imran, M. U. Rehman, S. K. Abbas, Risk factors associated with cardiovascular disorders: Risk factors associated with cardiovascular disorders, Pakistan BioMedical Journal (2024) 03–10doi:10.54393/pbmj.v7i02.1034. 7
- [5] T. Stracina, M. Ronzhina, R. Redina, M. Novakova, Golden standard or obsolete method? Review of ECG applications in clinical and experimental context, Frontiers in Physiology 13 (2022) 867033. doi:10.3389/fphys.2022.867033. 8, 12

BIBLIOGRAFIA

- [6] R. Gudaghe, S. Goswami, S. Deora, Apical Hypertrophic Cardiomyopathy - A Diagnosis Often Missed, *Journal of Indian College of Cardiology* 14 (3) (2024) 104–107. doi:10.4103/jicc.jicc_38_23. 8, 13, 15, 20
- [7] A. H. Kashou, P. A. Noseworthy, i. i. Beckman, Thomas J., Impact of computer-interpreted ECGs on the accuracy of healthcare professionals, *Current Problems in Cardiology* 48 (11) (2023) 101989. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101989. 8, 15
- [8] L. Li, V. A. Zimmer, J. A. Schnabel, X. Zhuang, Medical image analysis on left atrial LGE MRI for atrial fibrillation studies: A review, *Medical Image Analysis* 77 (2022) 102360. doi:10.1016/j.media.2022.102360. 8, 12, 15, 16, 18
- [9] N. G. Keenan, D. J. Pennell, CMR of ventricular function, *Echocardiography* 24 (2007) 185–193. doi:10.1111/j.1540-8175.2007.00375.x. 8, 12, 15, 16, 18
- [10] R. G. Schwartz, J.-P. Iskandar, P. Soman, Advances in clinical care with contemporary cardiac SPECT, *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* 55 (2) (2024) S64–S80. doi:10.1016/j.jmir.2024.02.024. 8
- [11] M. Cluitmans, D. H. Brooks, R. MacLeod, O. Dössel, M. S. Guillem, P. M. van Dam, J. Svehlikova, B. He, J. Sapp, L. Wang, L. Bear, Validation and Opportunities of Electrocardiographic Imaging: From Technical Achievements to Clinical Applications, *Frontiers in Physiology* 9 (wrzesień 2018). doi:10.3389/fphys.2018.01305. 8, 12, 15, 16, 17, 57, 100
- [12] B. Ose, Z. Sattar, A. Gupta, C. Toquica, C. Harvey, A. Noheria, Artificial Intelligence Interpretation of the Electrocardiogram: A State-of-the-Art Review, *Current Cardiology Reports* 26 (6) (2024) 561–580. doi:10.1007/s11886-024-02062-1. 8
- [13] S. Niemczyk, J. Fiegler-Rudol, M. Migas, K. Wągrowaska, D. Hochuł, J. Talaska, T. Klimczak, M. Netkowska, Artificial intelligence in ECG analysis - future or present?, *Emergency Medical Service* 11 (2) (2024) 105–109. doi:10.36740/EmeMS202402106. 8

BIBLIOGRAFIA

- [14] L. Holmstrom, H. Chugh, K. Nakamura, Z. Bhanji, M. Seifer, A. Uy-Evanado, K. Reinier, D. Ouyang, S. S. Chugh, An ECG-based artificial intelligence model for assessment of sudden cardiac death risk, *Communications Medicine* 4 (1) (luty 2024). doi:10.1038/s43856-024-00451-9. 8, 9, 27
- [15] M. Z. Kolk, S. Ruipérez-Campillo, A. A. Wilde, R. E. Knops, S. M. Narayan, F. V. Tjong, Prediction of sudden cardiac death using artificial intelligence: Current status and future directions, *Heart Rhythm* (wrzesień 2024). doi:10.1016/j.hrthm.2024.09.003. 8, 9, 51
- [16] M. Z. Kolk, B. Deb, S. Ruipérez-Campillo, N. K. Bhatia, P. Clopton, A. A. Wilde, S. M. Narayan, R. E. Knops, F. V. Tjong, Machine learning of electrophysiological signals for the prediction of ventricular arrhythmias: systematic review and examination of heterogeneity between studies, *EBioMedicine* 89 (2023). doi:10.1016/j.ebiom.2023.104462. 9, 27
- [17] A. L. Aro, K. Reinier, C. Rusinaru, A. Uy-Evanado, N. Darouian, D. Phan, W. J. Mack, J. Jui, E. Z. Soliman, L. G. Tereshchenko, i in., Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study, *European heart journal* 38 (40) (2017) 3017–3025. doi:10.1093/eurheartj/ehx331. 9, 20, 27
- [18] J. L. Salinet, I. Uzelac, J. G. S. Paredes, V. Silva, Í. S. R. de Oliveira, T. Cerqueira, I. A. Cestari, M. Mazzeto, 3D Electrical Mapping of the Heart, Springer International Publishing, 2023, rozdz. 13, s. 237–253. doi:10.1007/978-3-031-38743-2_13. 9, 15, 20
- [19] K. Kozlíková, Electrocardiographic Body Surface Isochrone Maps with Threshold Potential-Variability in Young Healthy Men, w: 14th International Conference on Measurement, IEEE, 2023, s. 10–13. doi:10.23919/MEASUREMENT59122.2023.10164366. 9, 15, 16, 18, 20
- [20] S. Meng, N. Sunderland, J. Chamorro-Servent, L. R. Bear, N. A. Lever, G. B. Sands, I. J. LeGrice, A. M. Gillis, J. Zhao, D. M. Budgett, B. H. Smaill, Intracardiac Inverse Potential

BIBLIOGRAFIA

- Mapping Using the Method of Fundamental Solutions, *Frontiers in Physiology* 13 (5 2022). doi:10.3389/fphys.2022.873049. 9, 15, 20, 185
- [21] M. Zi, S. Abraham, A. D'souza, D. Hutchings, S. Prehar, X. Wang, E. J. Cartwright, A Minimally Invasive Approach for Cardiac Electrophysiology Studies in Mice, *International Journal of Drug Discovery and Pharmacology* 2 (2023) 72–84. doi:10.53941/ijddp.0201006. 9, 20, 185
- [22] K. E. Odening, A.-M. Gomez, D. Dobrev, F. i in., ESC working group on cardiac cellular electrophysiology position paper: relevance, opportunities, and limitations of experimental models for cardiac electrophysiology research, *EP Europace* 23 (11) (2021) 1795–1814. doi:10.1093/europace/euab142. 9, 185
- [23] B. Żuchowski, P. Guzik, Podstawy elektrofizjologii serca – Badanie Elektrofizjologiczne (EPS), *Anestezjologia i Ratownictwo* 5 (2011) 118–123. 9, 185
- [24] B. J. Boukens, M. G. Hoogendijk, A. O. Verkerk, A. Linnenbank, P. V. Dam, C. A. Remme, J. W. Fiolet, T. Opthof, V. M. Christoffels, R. Coronel, Early repolarization in mice causes overestimation of ventricular activation time by the QRS duration, *Cardiovascular Research* 97 (2013) 182–191. doi:10.1093/cvr/cvs299. 10
- [25] A. Zweerink, D. J. Friedman, I. Klem, P. M. van de Ven, i. i. Caitlin Vink, Size Matters: Normalization of QRS Duration to Left Ventricular Dimension Improves Prediction of Long-Term Cardiac Resynchronization Therapy Outcome, *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 11 (2018) e006767. doi:10.1161/CIRCEP.118.006767. 10
- [26] P. R. Rijnbeek, G. van Herpen, M. L. Bots, el al., Normal values of the electrocardiogram for ages 16-90years, *Journal of Electrocardiology* 47 (6) (2014) 914–921. doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.07.022. 10
- [27] K. ten Tusscher, A. V. Panfilov, Modelling of the ventricular conduction system, *Progress in biophysics and molecular biology* 96 (1-3) (2008) 152–170. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2007.07.026. 10

BIBLIOGRAFIA

- [28] A. G. Kléber, Q. Jin, Coupling between cardiac cells-An important determinant of electrical impulse propagation and arrhythmogenesis, *Biophysics Reviews* 2 (3) (2021) 031301. doi: 10.1063/5.0050192. 10
- [29] C. H. Fry, R. P. Gray, P. S. Dhillon, R. I. Jabr, E. Dupont, P. M. Patel, N. S. Peters, Architectural correlates of myocardial conduction: Changes to the topography of cellular coupling, intracellular conductance, and action potential propagation with hypertrophy in guinea-pig ventricular myocardium, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 7 (2014) 1198–1204. doi:10.1161/CIRCEP.114.001471. 11
- [30] D. Adamopoulos, G. Rovas, N. Johner, H. Müller, J. F. Deux, L. A. Crowe, J. P. Vallée, F. Mach, N. Stergiopoulos, D. Shah, Left atrial wall shear stress correlates with fibrosis in patients with atrial fibrillation, *Nature Cardiovascular Research* 4 (2025) 677–688. doi:10.1038/s44161-025-00651-z. 11
- [31] G. D. Gargiulo, True Unipolar ECG Machine for Wilson Central Terminal Measurements, *BioMed Research International* 2015 (2015). doi:10.1155/2015/586397. 11
- [32] P. Leinveber, J. Halamek, K. Curila, F. Prinzen, J. Lipoldova, M. Matejkova, R. Smisek, F. Plesinger, A. Nagy, M. Novak, I. Viscor, V. Vondra, P. Jurak, Ultra-high-frequency ECG volumetric and negative derivative epicardial ventricular electrical activation pattern, *Scientific Reports* 14 (12 2024). doi:10.1038/s41598-024-55789-w. 11
- [33] A. L. Goldberger, Z. D. Goldberger, A. Shvilkin, Goldberger's Clinical Electrocardiography-E-Book: A Simplified Approach, Elsevier Health Sciences, 2023. 12, 35, 44, 45
- [34] D. M. Mirvis, A. L. Goldberger, *Electrocardiography*, Heart disease 1 (2001) 82–128. 12
- [35] D. Mukherjee, *ECG Cases: Pocket*, Borm Bruckmeier Publishing, 2006. 12
- [36] M. Kurpesa, Przydatność monitorowania EKG metodą Holtera do oceny ryzyka pacjentów z chorobami układu krążenia, *Choroby Serca i Naczyń* 2 (3) (2005) 149–156. 12

BIBLIOGRAFIA

- [37] H. Xia, I. Asif, X. Zhao, Cloud-ECG for real time ECG monitoring and analysis, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 110 (2013) 253–259. doi:10.1016/j.cmpb.2012.11.008. 12
- [38] J. Kim, E. Kim, Y. Kyung, H. Ko, A Study on ECG Monitoring Embedded Systems, w: *ICTC 2022 - 13th International Conference on Information and Communication Technology Convergence*, IEEE Computer Society, United States, 2022, s. 1671–1673. doi:10.1109/ICTC55196.2022.9952978. 12
- [39] M. A. Serhani, H. T. E. Kassabi, H. Ismail, A. N. Navaz, ECG monitoring systems: Review, architecture, processes, and key challenges, *Sensors (Switzerland)* 20 (3 2020). doi:10.3390/s20061796. 12
- [40] H. Pereira, S. Niederer, C. A. Rinaldi, Electrocardiographic imaging for cardiac arrhythmias and resynchronization therapy, *Europace* 22 (2020) 1447–1462. doi:10.1093/europace/euaa165. 12, 18
- [41] A. T. Reisner, G. D. Clifford, R. G. Mark, The physiological basis of the electrocardiogram, *Advanced methods and tools for ECG data analysis* 1 (2006) 25. 12
- [42] C. Cajavilca, J. Varon, Willem Einthoven: The development of the human electrocardiogram, *Resuscitation* 76 (2008) 325–328. doi:10.1016/j.resuscitation.2007.10.014. 12
- [43] N. Faruk, A. Abdulkarim, I. Emmanuel, Y. Y. Folawiyo, i. i. Kayode S. Adewole, A comprehensive survey on low-cost ECG acquisition systems: Advances on design specifications, challenges and future direction, *Biocybernetics and Biomedical Engineering* 41 (2021) 474–502. doi:10.1016/j.bbe.2021.02.007. 12
- [44] New Choice Health, EKG Cost and EKG Procedures Information, dane z 2025 r.; zakres cen w różnych szpitalach USA (2025).
URL <https://www.newchoicehealth.com/ekg-cost> 12

BIBLIOGRAFIA

- [45] H. Walbert, EBM vs. GOÄ: So rechnet man ein Langzeit-EKG ab, *MMW-Fortschritte der Medizin* 166 (14) (2024) 34–34. doi:10.1007/s15006-024-4055-4. 12
- [46] C. Caiati, A. Stanca, M. E. Lepera, Case report: Diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy that escaped clinical and echocardiographic investigations for twenty years: Reasons and clinical implications, *Frontiers in cardiovascular medicine* 10 (2023) 1157599. doi:10.3389/fcvm.2023.1157599. 13, 15, 20, 180, 181
- [47] S. Mensah, M. Awad, A. A. Halak, H. Watson, S. Berzingi, S. Ibrahim-Shaikh, T. Ahmad, Lyme Carditis: A Rare Case of Heart Failure in the Absence of Ischemic Heart Disease, *American Journal of Case Reports* 25 (2024). doi:10.12659/AJCR.944138. 13, 15, 20
- [48] P. Rouskas, S. Katranas, T. Zegkos, T. Gossios, D. Parcharidou, G. Tziomalos, N. Filippou, D. Tsalikakis, M. Didagelos, V. Kamperidis, i in., Apical hypertrophic cardiomyopathy: Diagnosis, natural history, and management, *Cardiology in Review* 33 (1) (2025) 58–63. doi:10.1097/CRD.0000000000000579. 14, 20
- [49] R. L. Lux, Electrocardiographic mapping. Noninvasive electrophysiological cardiac imaging, *Circulation* 87 (3) (1993) 1040–1042. doi:10.1161/01.CIR.87.3.1040. 14, 30
- [50] M. J. Cluitmans, R. L. Peeters, R. L. Westra, P. G. Volders, Noninvasive reconstruction of cardiac electrical activity: update on current methods, applications and challenges, *Neth Heart J* 23 (6) (2015) 301–311. doi:10.1007/s12471-015-0690-9. 14, 57
- [51] M. Meo, P. Bonizzi, L. R. Bear, M. Cluitmans, E. Abell, M. Haïssaguerre, O. Bernus, R. Dubois, Body surface mapping of ventricular repolarization heterogeneity: an ex-vivo multiparameter study, *Frontiers in physiology* 11 (2020) 933. doi:10.3389/fphys.2020.00933. 14
- [52] R. Coronel, F. J. Wilms-Schopman, T. Opthof, M. J. Janse, Dispersion of repolarization and arrhythmogenesis, *Heart Rhythm* 6 (4) (2009) 537–543. doi:10.1016/j.hrthm.2009.01.013. 15, 180

BIBLIOGRAFIA

- [53] B. J. Kenny, K. N. Brown, ECG T Wave, updated 2022 dec 22 Edition, StatPearls Publishing, 2025. 15
- [54] J. N. de Alencar, V. F. de Andrade Matos, M. K. Scheffer, S. P. Felicioni, M. F. N. De Marchi, M. Martínez-Sellés, ST segment and T wave abnormalities: A narrative review, *Journal of Electrocardiology* 85 (2024) 7–15. doi:10.1016/j.jelectrocard.2024.05.085. 15
- [55] C. H. Roney, C. D. Cantwell, J. D. Bayer, N. A. Qureshi, P. B. Lim, J. H. Tweedy, P. Kanagaratnam, N. S. Peters, E. J. Vigmond, F. S. Ng, Spatial Resolution Requirements for Accurate Identification of Drivers of Atrial Fibrillation, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 10 (5) (2017) e004899. doi:10.1161/CIRCEP.116.004899. 15
- [56] A. Gziut, E. Płońska-Gościński, K. Mizia-Stec, G. Piotrowski, i in., Ocena lewej komory w badaniu echokardiograficznym Left ventricular function — assessment by echocardiography, *Kardiologia polska* 72 (2014) 19–23. doi:10.5603/KP.2014.XXXX. 16
- [57] K. Smarż, T. Jaxa-Chamiec, T. Bednarczyk, B. Bednarz, Z. Eysymontt, M. Gałaszczek, A. Jegier, I. Korzeniowska-Kubacka, A. Mamcarz, A. Mawlichanów, i in., Electrocardiographic exercise testing in adults: performance and interpretation. An expert opinion of the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)* 77 (3) (2019) 399–408. doi:10.5603/KP.a2018.0241. 16
- [58] S.-K. Chua, L.-C. Chen, L.-M. Lien, H.-M. Lo, Z.-Y. Liao, S.-P. Chao, C.-Y. Chuang, C.-Z. Chiu, Comparison of arrhythmia detection by 24-hour Holter and 14-day continuous electrocardiography patch monitoring, *Acta Cardiologica Sinica* 36 (3) (2020) 251. doi:10.6515/ACS.202005_36(3).20190903A. 16
- [59] J. Bergquist, L. Rupp, B. Zenger, J. Brundage, A. Busatto, R. S. MacLeod, Body Surface Potential Mapping: Contemporary Applications and Future Perspectives, *Hearts* 2 (2021) 514–542. doi:10.3390/hearts2040040. 16, 17
- [60] R. R. M. Serrano, S. Velasco-Bosom, A. Dominguez-Alfaro, M. L. Picchio, D. Mantione, D. Mecerreyes, G. G. Malliaras, High Density Body Surface Potential Mapping with

BIBLIOGRAFIA

- Conducting Polymer-Eutectogel Electrode Arrays for ECG imaging, *Advanced Science* 11 (7 2024). doi:10.1002/advs.202301176. 16
- [61] M. Kania, R. Maniewski, R. Zaczek, M. Kobylecka, A. Zbieć, L. Królicki, G. Opolski, High-Resolution Body Surface Potential Mapping in Exercise Assessment of Ischemic Heart Disease, *Annals of Biomedical Engineering* 47 (2019) 1300–1313. doi:10.1007/s10439-019-02231-2. 17
- [62] M. Kloosterman, M. J. Boonstra, R. W. Roudijk, M. Bourfiss, I. van der Schaaf, B. K. Velthuis, T. M. Eijssvogels, F. P. Kirkels, P. M. van Dam, P. Loh, Body surface potential mapping detects early disease onset in plakophilin-2-pathogenic variant carriers, *Europace* 25 (7 2023). doi:10.1093/europace/euad197. 17
- [63] L. Zelieska, M. Šašov, P. Hanák, M. Tyšler, Parameters of Body Surface Potential Maps Reflecting the Dynamics of Ventricular Activation, 2023 14th International Conference on Measurement (2023) 14–17doi:10.23919/MEASUREMENT59122.2023.10164477. 17
- [64] H. Watkins, H. Ashrafian, C. Redwood, Dziedziczne kardiomiopatie, *Kardiologia po Dyplomie* 10 (9) (2011) 12–29. 17
- [65] S. Wildowicz, T. Gradowski, P. Figura, I. Olczak, J. Sobiech, T. Buchner, Physically motivated projection of the electrocardiogram—A feasibility study, *Biocybernetics and Biomedical Engineering* 45 (2025) 199–211. doi:10.1016/j.bbe.2025.03.001. 17, 21, 35, 41, 49, 59, 100, 101, 102, 103, 104, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 136, 140, 152, 166, 167, 168, 169, 176, 177, 178, 179, 180, 186, 193, 194, 240, 246, 253
- [66] C. Ramanathan, R. N. Ghanem, P. Jia, K. Ryu, Y. Rudy, Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia, *Nature Medicine* 10 (4) (2004) 422–428. doi:10.1038/nm1011. 18
- [67] R. W. Roudijk, M. J. Boonstra, R. Brummel, W. Kassenberg, i. i. Lennart J. Blom, Comparing Non-invasive Inverse Electrocardiography With Invasive Endocardial and Epicardial Electroanatomical Mapping During Sinus Rhythm, *Frontiers in Physiology* 12 (10 2021). doi:10.3389/fphys.2021.730736. 18

BIBLIOGRAFIA

- [68] A. S. Revishvili, E. Wissner, D. S. Lebedev, C. Lemes, i. i. Sebastian Deiss, Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system, *Europace* 17 (2015) 1282–1288. doi:10.1093/europace/euu339. 18
- [69] M. Chmelevsky, M. Budanova, S. Zubarev, D. Potyagaylo, T. Treshkur, D. Lebedev, Clinical Evaluation of Noninvasive ECGI Epi-Endocardial Mapping Accuracy, *Computing in Cardiology* 2018-September (9 2018). doi:10.22489/CinC.2018.387. 18
- [70] K. Sedova, J. E. Azarov, P. M. Van Dam, L. Necasova, J. Kukla, M. Sramko, L. Kryze, J. Kautzner, CineECG repolarization gradients predict acute hemodynamic response in CRT patients, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 36 (2) (2025) 338–346. doi:10.1111/jce.16525. 18
- [71] P. Fruelund, P. {Van Dam}, i. i. Jacob Melgaard, Novel non-invasive ECG imaging method based on the 12-lead ECG for reconstruction of ventricular activation: A proof-of-concept study, *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 10, copyright © 2023 Fruelund, Van Dam, Melgaard, Sommer, Lundbye-Christensen, Søgaard, Zaremba, Graff and Riahi. (feb 2023). doi:10.3389/fcvm.2023.1087568. 18
- [72] E. A. Perez-Alday, J. A. Thomas, M. Kabir, G. Sedaghat, N. Rogovoy, E. van Dam, i. i. Peter van Dam, Torso geometry reconstruction and body surface electrode localization using three-dimensional photography, *Journal of Electrocardiology* 51 (1) (2018) 60–67. doi:10.1016/j.jelectrocard.2017.08.035. 18
- [73] E. T. Locati, C. Pappone, F. Heilbron, P. M. van Dam, CineECG provides a novel anatomical view on the normal atrial P-wave, *European Heart Journal Digital Health* 3 (2) (2022) 169–180. doi:10.1093/ehjdh/ztac007. 18
- [74] M. J. Boonstra, T. F. Oostendorp, R. W. Roudijk, M. Kloosterman, F. W. Asselbergs, P. Loh, P. M. Van Dam, Incorporating structural abnormalities in equivalent dipole layer based ECG simulations, *Frontiers in Physiology* 13 (2022) 1089343. doi:10.3389/fphys.2022.1089343. 18

BIBLIOGRAFIA

- [75] Y. Rudy, B. D. Lindsay, Electrocardiographic imaging of heart rhythm disorders. From bench to bedside, *Cardiac Electrophysiology Clinics* 7 (2015) 17–35. doi:10.1016/j.ccep.2014.11.013. 18
- [76] P. S. Cuculich, Y. Wang, B. D. Lindsay, M. N. Faddis, R. B. Schuessler, R. J. Damiano Jr, L. Li, Y. Rudy, Noninvasive characterization of epicardial activation in humans with diverse atrial fibrillation patterns, *Circulation* 122 (14) (2010) 1364–1372. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.945709. 18
- [77] K. Ratnayaka, J. P. Kanter, A. Z. Faranesh, E. K. Grant, L. J. Olivieri, R. R. Cross, I. F. Cronin, K. S. Hamann, A. E. Campbell-Washburn, K. J. O'Brien, T. Rogers, M. S. Hansen, R. J. Lederman, Radiation-free CMR diagnostic heart catheterization in children, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 19 (9 2017). doi:10.1186/s12968-017-0374-2. 18
- [78] S. Moscatelli, I. Leo, V. Lisignoli, S. Boyle, C. Bucciarelli-Ducci, A. Secinaro, C. Montanaro, Cardiovascular Magnetic Resonance from Fetal to Adult Life—Indications and Challenges: A State-of-the-Art Review, *Children* 10 (5 2023). doi:10.3390/children10050763. 18
- [79] M. Salerno, B. Sharif, H. Arheden, A. Kumar, L. Axel, D. Li, S. Neubauer, Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance, *Circulation: Cardiovascular Imaging* 10 (6 2017). doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.003951. 18
- [80] G. Caixal, F. Alarcon, T. F. Althoff, M. Nunez-Garcia, i. i. Eva Maria Benito, Accuracy of left atrial fibrosis detection with cardiac magnetic resonance: Correlation of late gadolinium enhancement with endocardial voltage and conduction velocity, *Europace* 23 (2021) 380–388. doi:10.1093/europace/euaa313. 18, 19
- [81] V. Hombach, N. Merkle, P. Bernhardt, V. Rasche, W. Rottbauer, Znaczenie prognostyczne obrazowania metodą kardiologicznego rezonansu magnetycznego: uaktualnienie informacji na 2010 rok, *Folia Cardiologica* 6 (1) (2011) 17–27. 19
- [82] E. R. Jenista, D. C. Wendell, C. F. Azevedo, I. Klem, R. M. Judd, R. J. Kim, H. W. Kim, Revisiting how we perform late gadolinium enhancement CMR: insights gleaned over 25 years of clinical practice (12 2023). doi:10.1186/s12968-023-00925-0. 19

BIBLIOGRAFIA

- [83] A. Bujnowski, K. Osiński, P. Przystup, J. Wtorek, Non-Contact Monitoring of ECG in the Home Environment-Selecting Optimal Electrode Configuration, *Sensors* 22 (23) (2022). doi:10.3390/s22239475. 21, 50
- [84] J. Xue, Does a Reduced ECG Lead Set Contain the Full 12-Lead ECG Information for Interpretation, w: 2024 Computing in Cardiology Conference (CinC), t. 51, Computing in Cardiology, 2024, s. 1–4. doi:10.22489/cinc.2024.473. 21, 50
- [85] U. Jain, A. Butchy, M. Leasure, V. Covalsky, D. McCormick, G. Mintz, Redundancy and Novelty Between ECG Leads Based on Linear Correlation, w: Proceedings of the 16th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies (BIOSTEC 2023) - BIOSIGNALS, INSTICC, SciTePress, 2023, s. 359–365. doi:10.5220/0011815700003414. 21, 50
- [86] M. Holderith, T. Schanze, Cross-Correlation based comparison between the conventional 12-lead ECG and an EASI derived 12-lead ECG, *Current Directions in Biomedical Engineering* 4 (2018) 621–624. doi:10.1515/cdbme-2018-0149. 21, 50
- [87] A. A. Butchy, U. Jain, M. T. Leasure, V. A. Covalsky, G. S. Mintz, Importance of Electrode Selection and Number in Reconstructing Standard Twelve Lead Electrocardiograms, *Biomedicines* 11 (6) (2023) 1526. doi:10.3390/biomedicines11061526. 21, 49, 50, 51, 133
- [88] G. H. Smith, D. J. Van den Heever, W. Swart, The reconstruction of a 12-lead electrocardiogram from a reduced lead set using a focus time-delay neural network, *Acta Cardiologica Sinica* 37 (1) (2021) 47. doi:10.6515/ACS.202101_37(1).20200712A. 21, 50
- [89] H. Yoo, Y. Yum, Y. Kim, J.-H. Kim, H.-J. Park, H. J. Joo, Restoration of missing or low-quality 12-lead ECG signals using ensemble deep-learning model with optimal combination, *Biomedical Signal Processing and Control* 83 (2023) 104690. doi:https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.104690. 21, 50

BIBLIOGRAFIA

- [90] T. Gradowski, T. Buchner, Deep learning model for ECG reconstruction reveals the information content of ECG leads, *Bio-Algorithms and Med-Systems* 21 (1) (2025) 13–23. doi:10.5604/01.3001.0055.1381. 21, 50, 51, 107, 187
- [91] M. J. Janse, A. G. Kleber, Electrophysiological changes and ventricular arrhythmias in the early phase of regional myocardial ischemia., *Circulation Research* 49 (5) (1981) 1069–1081. doi:10.1161/01.RES.49.5.1069. 24
- [92] E. F. B. Frederic H. Martini, Judi L. Nath, *Fundamentals of Anatomy & Physiology*, 11. Edition, Pearson, 2017. 28
- [93] A. Chruscik, K. Kauter, L. Windus, E. Whiteside, L. Dooley, *Fundamentals of anatomy and physiology*, University of Southern Queensland, 2021. 28
- [94] D. U. Silverthorn, *Human Physiology: An Integrated Approach*, 8. Edition, Pearson, 2020. 28, 30
- [95] Q. Xu, X. Chen, C. Zhao, Y. Liu, J. Wang, X. Ao, W. Ding, Cell cycle arrest of cardiomyocytes in the context of cardiac regeneration, *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 12 (2025) 1538546. doi:10.3389/fcvm.2025.1538546. 30
- [96] A. Sirker, A. M. Shah, Biochemistry and physiology of cardiac muscle, *Medicine* 38 (7) (2010) 340–343. doi:https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2010.03.013. 30, 35, 36, 37
- [97] H. F. Salem, R. R. Beheiry, M. S. Kilany, S. A. El Sayed, Structural study on the heart ventricles of the domestic dogs (*Canis familiaris*) with special references to cardiomyocyte ultrastructure., *Slovenian Veterinary Research/Slovenski Veterinarski Zbornik* 58 (2021). doi:10.26873/SVR-1427-2021. 31
- [98] M. S. Nielsen, C. J. van Opbergen, T. A. van Veen, M. Delmar, The intercalated disc: a unique organelle for electromechanical synchrony in cardiomyocytes, *Physiological reviews* 103 (3) (2023) 2271–2319. doi:10.1152/physrev.00021.2022. 31

BIBLIOGRAFIA

- [99] A. G. Kleber, J. E. Saffitz, Role of the intercalated disc in cardiac propagation and arrhythmogenesis, *Frontiers in physiology* 5 (2014) 404. doi:10.3389/fphys.2014.00404. 31
- [100] S. Niederer, N. Smith, At the heart of computational modelling, *The Journal of Physiology* 590 (6) (2012) 1331–1338. doi:10.1113/jphysiol.2011.225045. 31
- [101] H. Huang, W. Huang, Regulation of Endothelial Progenitor Cell Functions in Ischemic Heart Disease: New Therapeutic Targets for Cardiac Remodeling and Repair, *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9 (5 2022). doi:10.3389/fcvm.2022.896782. 31
- [102] W. F. Boron, E. L. Boulpaep, *Medical Physiology E-Book: Medical Physiology E-Book*, Elsevier Health Sciences, 2016. 31, 32, 33
- [103] J. E. Hall, M. E. Hall, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*, Elsevier Health Sciences, 2020. 32, 34
- [104] R. Klabunde, *Cardiovascular physiology concepts*, Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 32, 33
- [105] L. S. Costanzo, *Physiology*, Elsevier, 2018. 32, 33, 83
- [106] C.-H. Luo, Y. Rudy, A Dynamic Model of the Cardiac Ventricular Action Potential I. Simulations of Ionic Currents and Concentration Changes Key Words * cardiac action potential model * Ca²⁺ transients * sarcoplasmic reticulum * Ca²⁺ release, *Circulation Research* 74 (6) (1994) 1071–1096. doi:10.1161/01.RES.74.6.1071. 32, 82, 85, 86, 88, 89, 98, 237, 238, 239, 259, 260
- [107] M. Clerx, P. Collins, E. de Lange, P. G. Volders, Myokit: A simple interface to cardiac cellular electrophysiology, *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 120 (1-3) (2016) 100–114. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.008. 32, 56, 89, 96, 97, 98, 101, 237, 238, 239
- [108] L. H. Opie, *Heart physiology: from cell to circulation*, Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 33

BIBLIOGRAFIA

- [109] Q. He, Y. Feng, Y. Wang, Transient outward potassium channel: a heart failure mediator, *Heart failure reviews* 20 (2015) 349–362. doi:10.1007/s10741-015-9474-y. 33
- [110] L. J. H. David E. Mohrman, *Cardiovascular Physiology*, 9. Edition, McGraw-Hill Medical, 2018. 34, 41
- [111] S. Standring, *Gray's Anatomy E-Book*, Elsevier Health Sciences, 2021. 34, 41
- [112] T. Buchner, On the physical nature of biopotentials, their propagation and measurement, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 525 (2019) 85–95. doi:10.1016/j.physa.2019.03.056. 35, 60, 62, 117
- [113] N. Hammoudi, D. Lebeche, *Calcium Signaling in Cardiovascular Physiology and Pathology, Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease* (2015) 57–81doi:10.1007/978-3-319-15961-4_4. 35, 42, 44
- [114] R. Szelenberger, Poszukiwanie w płytkach krwi molekularnych markerów określających predyspozycje człowieka do wystąpienia Ostrego Zespołu Wieńcowych, Praca doktorska, Uniwersytet Łódzki (2022). 36
- [115] R. A. Byrne, X. Rossello, J. J. Coughlan, i. i. Barbato, Emanuele, E. S. D. Group, 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* 44 (38) (2023) 3720–3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191. 36
- [116] E. Deja, M. Sikora, A. Tretyn, Sygnatura wapniowa: generowanie i specyfika cytoplazmatycznego sygnału wapniowego, *Postępy Biologii Komórki* 32 (2005) 495–510. 36
- [117] C. Morbach, F. Sahiti, T. Tiffe, V. Cejka, i. i. Felizitas A. Eichner, Myocardial work - correlation patterns and reference values from the population-based STAAB cohort study, *PLoS ONE* 15 (10 2020). doi:10.1371/journal.pone.0239684. 36

BIBLIOGRAFIA

- [118] H. Laine, C. Katoh, M. Luotolahti, H. Yki-Järvinen, I. Kantola, J. Knuuti, J. Räsänen, J. Hartiala, Myocardial oxygen consumption is unchanged but efficiency is reduced in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy, *Circulation* 100 (24) (1999) 2425–2430. doi:10.1161/01.CIR.100.24.2425. 36
- [119] D. M. Bers, Cardiac excitation–contraction coupling, *Nature* 415 (6868) (2002) 198–205. doi:10.1038/415198a. 37, 44
- [120] C. D. Yu, Q. J. Xu, R. B. Chang, Vagal sensory neurons and gut-brain signaling, *Current Opinion in Neurobiology* 62 (2020) 133–140, brain, gut, and immune system interactions. doi:10.1016/j.conb.2020.03.006. 37
- [121] G. Cooper, i in., Load and length regulation of cardiac energetics, *Annual review of physiology* 52 (1990) 505–522. doi:10.1146/annurev.ph.52.030190.002445. 37
- [122] M. Brignole, A. Moya, F. J. de Lange, i. i. Deharo, Jean-Claud, 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope, *European Heart Journal* 39 (21) (2018) 1883–1948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037. 37
- [123] S. Stec, M. Mazurak, A century of electrocardiographic progress: A tribute to Willem Einthoven on the 100th anniversary of his Nobel Prize on Medicine and Physiology, *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)* 82 (10) (2024) 1035 – 1037. doi:10.33963/v.ph.j.102046. 38
- [124] A. D. Waller, A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat, *The Journal of physiology* 8 (1887) 229. doi:10.1113/jphysiol.1887.sp000257. 38
- [125] E. Besterman, R. Creese, Waller–pioneer of electrocardiography, *British Heart Journal* 42 (1) (1979) 61. doi:10.1136/hrt.42.1.61. 38
- [126] S. E. Piotrowska, M. Majchrzycki, Surface Electromyography–A Review, *Issue Rehabil Orthop Neurophysiol Sport Promot* 6 (2014) 19–28. 38

BIBLIOGRAFIA

- [127] J. Henderson, Servants of Medicine: Augustus Waller—Father and Son Physiologists, *Journal of the Royal Society of Medicine* 98 (4) (2005) 185–186. doi:10.1177/014107680509800420. 38
- [128] A. M. Salam, The invention of electrocardiography machine, *Heart Views* 20 (4) (2019) 181–183. doi:10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_102_19. 38, 39, 237
- [129] S. S. Barold, Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago, *Cardiac electrophysiology review* 7 (2003) 99–104. doi:10.1023/a:1023667812925. 38, 39, 42, 237
- [130] A. Dupre, S. Vincent, P. A. Iaizzo, Basic ECG theory, recordings, and interpretation, *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices* (2005) 191–201doi:10.1007/978-1-59259-835-9_15. 39, 47, 237
- [131] X.-L. Yang, G.-Z. Liu, Y.-H. Tong, H. Yan, Z. Xu, Q. Chen, X. Liu, H.-H. Zhang, H.-B. Wang, S.-H. Tan, The history, hotspots, and trends of electrocardiogram, *Journal of geriatric cardiology: JGC* 12 (4) (2015) 448. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.04.018. 39, 41, 50
- [132] B. E. Jin, H. Wulff, J. H. Widdicombe, J. Zheng, D. M. Bers, J. L. Puglisi, A simple device to illustrate the Einthoven triangle, *Adv Physiol Educ* 36 (2012) 319–324. doi:10.1152/advan.00029.2012. 39
- [133] R. Bousseljot, D. Kreiseler, A. Schnabel, PTB diagnostic ECG database, *PhysioNet*. Version 1.0.0. Published: Sept. 25, 2004 (2004). doi:10.13026/C28C71. 40, 43, 135, 136, 137, 138, 139, 144, 152, 167, 168, 174, 237, 241, 242, 246, 249
- [134] A. L. Goldberger, L. A. N. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. G. Mark, J. E. Mietus, G. B. Moody, C.-K. Peng, H. E. Stanley, *PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals*, *Circulation* 101 (23) (2000) e215–e220. 40, 43, 237

BIBLIOGRAFIA

- [135] D. E. Becker, Fundamentals of electrocardiography interpretation, *Anesthesia progress* 53 (2) (2006) 53. doi:10.2344/0003-3006(2006)53[53:F0EI]2.0.CO;2. 41
- [136] R. Vincent, From a laboratory to the wearables: a review on history and evolution of electrocardiogram, *Iberoamerican Journal of Medicine* 4 (4) (2022) 248–255. doi:10.53986/ibjm.2022.0038. 41
- [137] M. A. Rahman, M. R. Robel, B. Patil, S. H. Saleem, S. S. Borkhatariya, M. Bhaskaran, S. Sriram, Miniaturized 3-Lead Electrocardiogram System Based on Einthoven Triangle for Wireless Cardiac Care Monitoring, *Advanced Intelligent Systems* 6 (1) (2024) 2300659. doi:10.1002/aisy.202300659. 41
- [138] Spjkrul, Conduction system of the heart, *Textbook of Cardiology Wiki*, CC BY-NC-SA 4.0, dostęp: 2025-06-14 (2011).
URL <https://www.textbookofcardiology.org/wiki/File:Conductionsystem.svg?uselang=en> 41, 42, 237
- [139] J. Kudr, M. Kubanek, V. Adam, Golden Standard or Obsolete Method? Review of ECG Applications in Research and Clinical Practice, *Frontiers in Physiology* 13 (2022) 867033. doi:10.3389/fphys.2022.867033. 42, 44, 45
- [140] A. Kennedy, D. D. Finlay, D. Guldenring, R. Bond, K. Moran, J. McLaughlin, The Cardiac Conduction System: Generation and Conduction of the Cardiac Impulse, *Critical Care Nursing Clinics of North America* 28 (3) (2016) 269–279, Cardiac Arrhythmias. doi:https://doi.org/10.1016/j.cnc.2016.04.001. 43, 44, 45, 46
- [141] A. S. Amin, H. L. Tan, A. A. Wilde, Cardiac ion channels in health and disease, *Heart Rhythm* 7 (1) (2010) 117–126. doi:https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.08.005. 43, 45, 46
- [142] D. Price, How to read an electrocardiogram (ECG). Part 1: Basic principles of the ECG. The normal ECG, *South Sudan Medical Journal* 3 (2) (2010) 26–31. 43

BIBLIOGRAFIA

- [143] S. Bidstrup, M. S. Olesen, J. H. Svendsen, J. B. Nielsen, Role of PR-interval in predicting the occurrence of atrial fibrillation, *Journal of atrial fibrillation* 6 (4) (2013) 956. doi:10.4022/jafib.956. 45
- [144] P. Svorc, P. Svorc, General Anesthesia and Electrocardiographic Parameters in in vivo Experiments Involving Rats, *Physiological Research* 71 (2022) 177–192. doi:10.33549/physiolres.934848. 45
- [145] B. J. Boukens, D. L. Kristensen, R. Filogonio, i. i. Laura B.T. Carreira, The electrocardiogram of vertebrates: Evolutionary changes from ectothermy to endothermy, *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 144 (2019) 16–29, physics meets medicine - at the heart of active matter. doi:https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.08.005. 45
- [146] R. Baranowski, D. Wojciechowski, D. Kozłowski, P. Kukla, M. Kurpesa, J. Lelakowski, M. Maciejewska, B. Sredniawa, J. K. Wranicz, Compendium for performing and describing the resting electrocardiogram. Diagnostic criteria describe rhythm, electrical axis of the heart, QRS voltage, automaticity and conduction disorders. Experts' group statement of the Working Group on Noninvasive Electrocardiology and Telemedicine of the Polish Cardiac Society, *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)* 74 (2016) 493–500. doi:10.5603/KP.2016.0070. 45, 46
- [147] M. Olszak-Waśkiewicz, L. Kubik, M. Dziuk, E. Sidło, K. Kucharczyk, R. Kaczanowski, Original article The association between SCN5A, KCNQ1 and KCNE1 gene polymorphisms and complex ventricular arrhythmias in survivors of myocardial infarction, *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)* 66 (8) (2008) 845–853. doi:10.33963/v.kp.80441. 46
- [148] I. Dykiert, K. Florek, K. Kraik, P. Gać, R. Poręba, M. Poręba, Tpeak-Tend ECG Marker in Obesity and Cardiovascular Diseases: A Comprehensive Review, *Scientifica* 2024 (1) (2024) 4904508. doi:10.1155/2024/4904508. 46
- [149] C. Antzelevitch, Tpeak-tend interval as a marker of arrhythmic risk in early repolarization syndrome., *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 30 (10) (2019). doi:10.1111/jce.14118. 46

BIBLIOGRAFIA

- [150] T. M. Rosenthal, P. F. Stahls, F. M. Abi Samra, M. L. Bernard, S. Khatib, G. M. Polin, J. Q. Xue, D. P. Morin, T-peak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population with systolic cardiomyopathy, *Heart Rhythm* 12 (8) (2015) 1789–1797. doi:10.1016/j.hrthm.2015.04.035. 46
- [151] J. Duan, Q. Wang, B. Zhang, C. Liu, C. Li, L. Wang, Accurate detection of atrial fibrillation events with RR intervals from ECG signals, *Plos one* 17 (8) (2022) e0271596. doi:10.1371/journal.pone.0271596. 46
- [152] M. Reed, C. Robertson, P. Addison, Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias, *QJM: An International Journal of Medicine* 98 (2) (2005) 87–95. doi:10.1093/qjmed/hci018. 46
- [153] M. Tsipouras, D. Fotiadis, D. Sideris, An arrhythmia classification system based on the RR-interval signal, *Artificial Intelligence in Medicine* 33 (3) (2005) 237–250. doi:10.1016/j.artmed.2004.03.007. 46
- [154] F. N. Wilson, F. D. Johnston, F. F. Rosenbaum, P. S. Barker, On Einthoven's triangle, the theory of unipolar electrocardiographic leads, and the interpretation of the precordial electrocardiogram, *American Heart Journal* 32 (1946) 277–310. doi:10.1016/0002-8703(46)90791-0. 47
- [155] S. Sattar, R. Mumtaz, M. Qadir, S. Mumtaz, i. i. Khan, Muhammad Ajmal, Cardiac Arrhythmia Classification Using Advanced Deep Learning Techniques on Digitized ECG Datasets, *Sensors* 24 (8) (2024). doi:10.3390/s24082484. 48, 49, 238
- [156] A. J. B. Valdés, Analysing Wilson's and Goldberger's Central Terminals: Theoretical Redesign of a Novel Central Terminal for Precordial Leads, *Preprints* (August 2023). doi:10.20944/preprints202308.1149.v1. 48, 238
- [157] F. N. Wilson, F. D. Johnston, A. Macleod, P. S. Barker, Electrocardiograms that represent the potential variations of a single electrode, *American Heart Journal* 9 (4) (1934) 447 – 458. doi:10.1016/S0002-8703(34)90093-4. 49

BIBLIOGRAFIA

- [158] Y. Okamoto, S. Mashima, The zero potential and Wilson's central terminal in electrocardiography, *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 47 (2) (1998) 291 – 295. doi:10.1016/S0302-4598(98)00201-3. 49, 77, 105, 186
- [159] G. D. Gargiulo, A. L. McEwan, P. Bifulco, M. Cesarelli, C. Jin, J. Tapson, A. Thiagalingam, A. van Schaik, Towards true unipolar ECG recording without the Wilson central terminal (preliminary results), *Physiological Measurement* 34 (9) (2013) 991. doi:10.1088/0967-3334/34/9/991. 49, 77, 101, 105, 186
- [160] S. Knecht, F. Waldmann, R. Kuhn, D. Mannhart, M. Kuhne, C. Sticherling, P. Badertscher, R. Wildhaber, Technical characterization of the single-lead electrocardiogram signal from four different smartwatches and its clinical implications, *EP Europace* 25 (1) (2023) euad122.568. doi:10.1093/europace/euad122.568. 51, 53
- [161] M. Basza, B. Krzowski, P. Balsam, M. Grabowski, G. Opolski, Łukasz Kołtowski, An Apple Watch a day keeps the doctor away?, *Cardiology Journal* 28 (2021) 801–803. doi:10.5603/CJ.2021.0140. 51, 53
- [162] G. Liu, Y. Li, L. Chen, J. Jiang, J. Tian, P. Feng, Design and validation of a novel multiple sites signal acquisition and analysis system based on pressure stimulation for human cardiovascular information, *Scientific Reports* 15 (12 2025). doi:10.1038/s41598-025-97812-8. 51, 52
- [163] Y.-S. Jhang, S.-T. Wang, M.-H. Sheu, S.-H. Wang, S.-C. Lai, Integration Design of Portable ECG Signal Acquisition With Deep-Learning Based Electrode Motion Artifact Removal on an Embedded System, *IEEE Access* 10 (2022) 57555–57564. doi:10.1109/ACCESS.2022.3178847. 52
- [164] O. Adeolu, B. Abayomi, Design and Development of an Android-based Remote Cardiac Monitoring Device for Continuous Real-time ECG Signal Acquisition, Transmission, and Analysis, *Journal of Engineering Research and Reports* 26 (2024) 42–58. doi:10.9734/jerr/2024/v26i41112. 52

BIBLIOGRAFIA

- [165] G. Rodewald, Autoenkodery. Podstawy budowy wydajnych modeli uczenia maszynowego, Zeszyty Naukowe Warszawskiej Wyższej Szkoły Informatyki (2022). doi:10.26348/**znwwsi.26.21.52**
- [166] M. Milivojević, A. Gavrovska, Cognitive Cardiac Assessment Using Low-Cost Electrocardiogram Acquisition System, Electronics 14 (12) (2025). doi:10.3390/**electronics14122468.52**
- [167] D. Makowski, T. Pham, Z. J. Lau, J. C. Brammer, F. Lespinasse, H. Pham, C. Schölzel, S. H. A. Chen, NeuroKit2: A Python toolbox for neurophysiological signal processing, Behavior Research Methods 53 (4) (2021) 1689–1696. doi:10.3758/**s13428-020-01516-y.56**, 128, 136
- [168] W. T. Miller, D. B. Geselowitz, Simulation studies of the electrocardiogram. I. The normal heart, Circ. Res. 43 (2) (1978) 301–315. doi:10.1161/01.**RES.43.2.301.57**
- [169] W. Kaufman, F. D. Johnston, The electrical conductivity of the tissues near the heart and its bearing on the distribution of the cardiac action currents, American Heart Journal 26 (1) (1943) 42–54. doi:10.1016/**S0002-8703(43)90050-X.57**
- [170] F. N. Wilson, A. G. Macleod, P. S. Barker, The distribution of the action currents produced by heart muscle and other excitable tissues immersed in extensive conducting media, J. Gen. Physiol. 16 (3) (1933) 423–456. doi:10.1085/**jgp.16.3.423.57**
- [171] E. Frank, General theory of heart-vector projection, Circ. Res. 2 (3) (1954) 258–270. doi:10.1161/01.**RES.2.3.25.57**
- [172] B. J. Roth, The electrical conductivity of tissues, CRC Press LLC, Boca Raton, 2000. 57
- [173] A. C. Barnard, I. M. Duck, M. S. Lynn, The application of electromagnetic theory to electrocardiology. I. Derivation of the integral equations, Biophys. J. 7 (5) (1967) 443–462. doi:10.1016/**S0006-3495(67)86598-6.57**
- [174] A. V. Oosterom, Genesis of the T wave as based on an equivalent surface source model, Journal of Electrocardiology 34 (2001) 217–227. doi:10.1054/**JELC.2001.28896.57**

BIBLIOGRAFIA

- [175] M. Potse, A. Vinet, T. Opthof, R. Coronel, Validation of a simple model for the morphology of the T wave in unipolar electrograms, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 297 (2) (2009) 792–801. doi:10.1152/ajpheart.00064.2009. 57
- [176] M. Potse, Mathematical modeling and simulation of ventricular activation sequences: implications for cardiac resynchronization therapy, *J Cardiovasc Transl Res* 5 (2) (2012) 146–158. doi:10.1007/s12265-011-9343-6. 57
- [177] T. F. Oostendorp, P. F. van Dessel, R. Coronel, C. Belterman, A. C. Linnenbank, I. H. van Schie, A. van Oosterom, P. Oosterhoff, P. M. van Dam, J. M. de Bakker, Noninvasive detection of epicardial and endocardial activity of the heart, *Neth Heart J* 19 (11) (2011) 488–491. doi:10.1007/s12471-011-0206-1. 57
- [178] D. Geselowitz, On the theory of the electrocardiogram, *Proc. IEEE* 77 (6) (1989) 857–876. doi:10.1109/5.29327. 57
- [179] Y. Rudy, The forward problem of electrocardiography revisited, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 8 (3) (2015) 526–528. doi:10.1161/CIRCEP.115.003056. 57
- [180] L. Li, J. Camps, B. Rodriguez, V. Grau, Solving the Inverse Problem of Electrocardiography for Cardiac Digital Twins: A Survey, *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* 18 (2025) 316–336. doi:10.1109/RBME.2024.3486439. 57, 100
- [181] E. W. Heckert, W. R. Cook, S. Krause, The clinical value of vectorcardiography, *The American Journal of Cardiology* 7 (1961) 657–660. doi:10.1016/0002-9149(61)90449-0. 57
- [182] J. Malmivuo, R. Plonsey, *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford University Press, 1995. doi:10.1093/acprof:oso/9780195058239.001.0001. 57, 77, 78, 79
- [183] K. A. Sedova, P. M. van Dam, M. Blahova, L. Necasova, J. Kautzner, Localization of the ventricular pacing site from BSPM and standard 12-lead ECG: a comparison study, *Scientific Reports* 13 (1) (2023). doi:10.1038/s41598-023-36768-z. 58

BIBLIOGRAFIA

- [184] R. Frosted, C. Paludan-Müller, O. B. Vad, M. S. Olesen, H. Bundgaard, P. van Dam, A. H. Christensen, CineECG analysis provides new insights into Familial ST-segment Depression Syndrome, *EP Europace* 25 (5) (2023) euad116. doi:10.1093/europace/euad116. 58
- [185] Y. Coudière, Y. Bourgault, M. Rioux, Optimal monodomain approximations of the bidomain equations used in cardiac electrophysiology, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* 24 (6) (2014) 1115–1140. doi:10.1142/S0218202513500784. 59
- [186] K. P. Vincent, M. J. Gonzales, A. K. Gillette, C. T. Villongco, S. Pezzuto, J. H. Omens, M. J. Holst, A. D. McCulloch, High-order finite element methods for cardiac monodomain simulations, *Frontiers in physiology* 6 (2015) 217. doi:10.3389/fphys.2015.00217. 59
- [187] J. Lian, G. Li, J. Cheng, B. Avitall, B. He, Body surface Laplacian mapping of atrial depolarization in healthy human subjects, *Medical and Biological Engineering and Computing* 40 (6) (2002) 650–659. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.02199.x. 59
- [188] M. S. Zaman, J. Dhamala, P. Bajracharya, i. i. John L. Sapp, Fast Posterior Estimation of Cardiac Electrophysiological Model Parameters via Bayesian Active Learning, *Frontiers in Physiology* 12 (10 2021). doi:10.3389/fphys.2021.740306. 59
- [189] M. Franz, Current status of monophasic action potential recording: theories, measurements and interpretations, *Cardiovascular Research* 41 (1) (1999) 25–40. doi:10.1016/S0008-6363(98)00268-5. 60, 61, 77, 79, 100, 101, 166, 167
- [190] R. C. Barr, M. Ramsey, M. S. Spach, Relating Epicardial to Body Surface Potential Distributions by Means of Transfer Coefficients Based on Geometry Measurements, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* BME-24 (1) (1977) 1–11. doi:10.1109/TBME.1977.326201. 60, 77, 104
- [191] J. Strzałkowski, P. Polak, T. Buchner, Capacitive coupling between the heart and tissue and its mathematical representation in future problems, *Bio-Algorithms and Med-Systems* 20 (1) (2024) 159–168. doi:10.5604/01.3001.0054.9268. 60, 104

BIBLIOGRAFIA

- [192] Y. Rudy, The forward problem of electrocardiography revisited (2015). doi:10.1161/CIRCEP.115.003056. 60
- [193] N. Dehghani, C. Bédard, S. S. Cash, E. Halgren, A. Destexhe, Comparative power spectral analysis of simultaneous electroencephalographic and magnetoencephalographic recordings in humans suggests non-resistive extracellular media, Journal of Computational Neuroscience 29 (3) (2010) 405–421. doi:10.1007/s10827-010-0263-2. 60
- [194] A. E. Pereda, Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses, Nature Reviews Neuroscience 15 (4) (2014) 250–263. doi:10.1038/nrn3708. 61
- [195] A. Pietak, M. Levin, Exploring instructive physiological signaling with the bioelectric tissue simulation engine, Front Bioeng Biotechnol 4 (2016) 55. doi:10.3389/fbioe.2016.00055. 61
- [196] G. Haldnes, I. Ostby, K. H. Pettersen, S. W. Omholt, G. T. Einevoll, Electrodifusive model for astrocytic and neuronal ion concentration dynamics, PLoS Comput. Biol. 9 (12) (2013) e1003386. doi:10.1371/journal.pcbi.1003386. 61
- [197] L. N. Katz, Concerning a new concept of the genesis of the electrocardiogram, American Heart Journal 13 (1937) 17–35. doi:10.1016/S0002-8703(37)90918-9. 61
- [198] G. Scharf, C. Scharf, Electrophysiology of living organs from first principles (2010). arXiv:1006.3453, doi:10.48550/arXiv.1006.3453. 61
- [199] D. R. Merrill, M. Bikson, J. G. Jefferys, Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols, Journal of Neuroscience Methods 141 (2005) 171–198. doi:10.1016/J.JNEUMETH.2004.10.020. 62
- [200] Y. G. Lim, J. S. Lee, S. M. Lee, H. J. Lee, K. S. Park, Capacitive Measurement of ECG for Ubiquitous Healthcare, Annals of Biomedical Engineering 42 (11) (2014) 2218–2227. doi:10.1007/s10439-014-1069-6. 62

BIBLIOGRAFIA

- [201] M. Khalili, H. GholamHosseini, A. Lowe, M. M. Y. Kuo, Motion artifacts in capacitive ECG monitoring systems: a review of existing models and reduction techniques, *Medical & Biological Engineering & Computing* (lipiec 2024). doi:10.1007/s11517-024-03165-1. 62
- [202] C. Bédard, H. Kröger, A. Destexhe, Model of low-pass filtering of local field potentials in brain tissue, *Physical Review E-Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* 73 (5) (2006) 051911. doi:10.1103/PhysRevE.73.051911. 62
- [203] R. Feynman, R. Leighton, M. Sands, E. Hafner, *The Feynman Lectures on Physics*; Vol. I, t. 33, AAPT, 1965. 62
- [204] T. Buchner, M. Zajdel, K. Peczański, P. Nowak, Finite velocity of ECG signal propagation: preliminary theory, results of a pilot experiment and consequences for medical diagnosis, *Scientific Reports* 13 (1) (marzec 2023). doi:10.1038/s41598-023-29904-2. 62, 79
- [205] M. Born, E. Wolf, *Principles of Optics: Electromagnetic Theory of Propagation, Interference and Diffraction of Light*, 7. Edition, Cambridge University Press, 1999. 63
- [206] D. J. Griffiths, *Introduction to Electrodynamics*, 5. Edition, Cambridge University Press, 2023. 63
- [207] D. B. Geselowitz, On Bioelectric Potentials in an Inhomogeneous Volume Conductor, *Biophysical Journal* 7 (1967) 1–11. doi:10.1016/S0006-3495(67)86571-8. 63
- [208] D. Geselowitz, On the magnetic field generated outside an inhomogeneous volume conductor by internal current sources, *IEEE Transactions on Magnetics* 6 (2) (1970) 346–347. doi:10.1109/TMAG.1970.1066765. 63
- [209] Y. Rudy, Noninvasive ECG imaging (ECGI): Mapping the arrhythmic substrate of the human heart, *International Journal of Cardiology* 237 (2017) 13–14. doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.104. 63
- [210] J. C. Maxwell, On Physical Lines of Force, *Philosophical Magazine* 21 (140) (1861) 281–291. doi:10.1080/14786446108643033. 64

BIBLIOGRAFIA

- [211] A. Constantin, D. Henry, Solitons and Tsunamis, ZEITSCHRIFT FUR NATURFORSCHUNG A 64 (1-2) (2009) 65–68. doi:10.1515/zna-2009-1-211. 65
- [212] E. M. Izhikevich, R. FitzHugh, FitzHugh-Nagumo model, Scholarpedia 1 (9) (2006) 1349. doi:10.4249/scholarpedia.1349. 65
- [213] R. J. Field, Chaos in the Belousov-Zhabotinsky reaction, Modern Physics Letters B 29 (34) (2015) 1530015. doi:10.1142/S021798491530015X. 65
- [214] S. Vaidyanathan, Adaptive control of the FitzHugh-Nagumo chaotic neuron model, International Journal of PharmTech Research 8 (6) (2015) 117–127. 67
- [215] K. Grudziński, J. J. Zebrowski, Modeling cardiac pacemakers with relaxation oscillators, Physica A: Statistical Mechanics and its Applications 336 (1-2) (2004) 153–162. doi:10.1016/j.physa.2004.01.020. 67
- [216] A. Sabri, X. Xu, D. Krapf, M. Weiss, Elucidating the Origin of Heterogeneous Anomalous Diffusion in the Cytoplasm of Mammalian Cells, Phys. Rev. Lett. 125 (2020) 058101. doi:10.1103/PhysRevLett.125.058101. 67
- [217] C. Sheng, D. Cao, J. Shen, Efficient Spectral Methods for PDEs with Spectral Fractional Laplacian, Journal of Scientific Computing 88 (1) (2021) 4. doi:10.1007/s10915-021-01491-2. 67
- [218] A. Bueno-Orovio, D. Kay, K. Burrage, Fourier spectral methods for fractional-in-space reaction-diffusion equations, BIT Numerical Mathematics 54 (4) (2014) 937–954. doi:10.1007/s10543-014-0484-2. 67, 69
- [219] F. H. Fenton, E. M. Cherry, Models of cardiac cell, Scholarpedia 3 (8) (2008) 1868. doi:10.4249/scholarpedia.1868. 73
- [220] V. G. Fast, A. G. Kléber, Role of wavefront curvature in propagation of cardiac impulse, Cardiovascular Research 33 (2) (1997) 258–271. doi:10.1016/s0008-6363(96)00216-7. 73, 74, 100

BIBLIOGRAFIA

- [221] J. M. Starobin, C. P. Danford, V. Varadarajan, A. J. Starobin, V. N. Polotski, Critical scale of propagation influences dynamics of waves in a model of excitable medium, *Nonlinear Biomedical Physics* 3 (2009) 1–7. doi:10.1186/1753-4631-3-4. 73, 74
- [222] W. Malas, M. Ikram, M. Ruge, P. K. Mehta, S. Chen, Left atrial mural endocarditis in the absence of significant structural heart disease, *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice* 2 (2021) 100009. doi:10.1016/j.ahjo.2021.100009. 74
- [223] A. R. Pérez-Riera, R. Barbosa-Barros, M. Shenasa, Electrocardiographic Markers of Sudden Cardiac Death (Including Left Ventricular Hypertrophy), *Cardiac Electrophysiology Clinics* 9 (4) (2017) 605–629. doi:10.1016/j.ccep.2017.07.011. 74
- [224] L. R. Bear, L. K. Cheng, I. J. LeGrice, G. B. Sands, N. A. Lever, D. J. Paterson, B. H. Smaill, Forward Problem of Electrocardiography: Is It Solved?, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 8 (3) (2015) 677–684. doi:10.1161/CIRCEP.114.001573. 76, 77
- [225] M. Fatemi, G. Le Gal, J.-J. Blanc, J. Mansourati, Y. Etienne, The Use of Epicardial Electrogram as a Simple Guide to Select the Optimal Site of Left Ventricular Pacing in Cardiac Resynchronization Therapy, *Cardiology Research and Practice* 2011 (2011) 1–8. doi:10.4061/2011/956062. 76
- [226] V. Mor-Avi, S. Akselrod, Spectral analysis of canine epicardial electrogram. Short-term variations in the frequency content induced by myocardial ischemia, *Circulation Research* 66 (6) (1990) 1681–1691. doi:10.1161/01.RES.66.6.1681. 76
- [227] D. Western, B. Hanson, P. Taggart, Measurement bias in activation-recovery intervals from unipolar electrograms, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 308 (4) (2015) H331–H338. doi:10.1152/ajpheart.00478.2014. 77, 101
- [228] J. M. de Bakker, Electrogram recording and analyzing techniques to optimize selection of target sites for ablation of cardiac arrhythmias, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 42 (2019) 1503–1516. doi:10.1111/pace.13817. 77, 101

BIBLIOGRAFIA

- [229] W. T. Miller, D. B. Geselowitz, A model of the surface ECG based on the volume conductor theory, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* BME-25 (2) (1978) 124–128. doi: 10.1109/TBME.1978.326253. 78
- [230] J. Malmivuo, R. Plonsey, *Theoretical Methods for Analyzing Volume Sources and Volume Conductors*, Oxford University Press, 1995, rozdz. 11, s. 185–226. doi: 10.1093/acprof:oso/9780195058239.003.0011. 79, 104
- [231] K. Pęczalski, J. Sobiech, T. Buchner, T. Kornack, E. Foley, D. Janczak, M. Jakubowska, D. Newby, N. Ford, M. Zajdel, Synchronous recording of magnetocardiographic and electrocardiographic signals, *Scientific Reports* 14 (1) (2024) 4098. doi: 10.1038/s41598-024-54126-5. 79
- [232] K. H. ten Tusscher, D. Noble, P.-J. Noble, A. V. Panfilov, A model for human ventricular tissue, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 286 (4) (2004) H1573–H1589. doi: 10.1152/ajpheart.00794.2003. 82, 85, 87, 90, 91, 92, 98, 133, 172, 173, 174, 239, 246, 247, 259, 260
- [233] C. J. Schwiening, A brief historical perspective: Hodgkin and Huxley, *The Journal of physiology* 590 (2012) 2571. doi: 10.1113/jphysiol.2012.230458. 83
- [234] A. D. Krahn, A. A. Wilde, H. Calkins, A. La Gerche, J. Cadrin-Tourigny, J. D. Roberts, H.-C. Han, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, *JACC: Clinical Electrophysiology* 8 (4) (2022) 533–553. doi: 10.1016/j.jacep.2021.12.002. 85
- [235] J. Tomek, A. Bueno-Orovio, E. Passini, X. Zhou, A. Mincholé, O. Britton, C. Bartolucci, S. Severi, A. Shrier, L. Virag, i in., Development, calibration, and validation of a novel human ventricular myocyte model in health, disease, and drug block, *eLife* 8 (2019) e48890. doi: 10.7554/eLife.48890. 85, 92, 93, 95, 98, 239, 260, 261
- [236] J. Tomek, A. Bueno-Orovio, B. Rodriguez, ToR-ORd-dynCl: an update of the ToR-ORd model of human ventricular cardiomyocyte with dynamic intracellular chloride, *BioRxiv* (2020) 2020-06doi: 10.1101/2020.06.01.127043. 85, 94, 95, 98, 133, 172, 173, 174, 238, 239, 247, 259, 260, 261

BIBLIOGRAFIA

- [237] D. J. Beuckelmann, M. Näbauer, E. Erdmann, Characteristics of calcium-current in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 23 (1991) 929–937. doi:10.1016/0022-2828(91)90135-9. 86, 259, 260
- [238] E. Grandi, F. S. Pasqualini, J. L. Puglisi, D. M. Bers, A Novel Computational Model of the Human Ventricular Action Potential and Ca transient, *Biophysical Journal* 96 (2009) 664a–665a. doi:10.1016/J.BPJ.2008.12.3513. 86, 261
- [239] G. M. Faber, Y. Rudy, Action potential and contractility changes $[Na^+]_i$ overloaded cardiac myocytes: A simulation study, *Biophysical Journal* 78 (2000) 2392–2404. doi:10.1016/S0006-3495(00)76783-X. 88
- [240] S. Vecchietti, E. Grandi, S. Severi, I. Rivolta, C. Napolitano, S. G. Priori, S. Cavalcanti, In silico assessment of Y1795C and Y1795H SCN5A mutations: implication for inherited arrhythmogenic syndromes, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292 (1) (2007) 56–65. doi:10.1152/ajpheart.00270.2006.-The. 88
- [241] C. M. Lloyd, J. L. Lawson, P. J. Hunter, P. F. Nielsen, A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes, https://models.cellml.org/workspace/luo_rudy_1994/, downloaded on 28 August 2025 (2025). 89, 96, 98, 238, 239
- [242] T. J. Hund, J. P. Kucera, N. F. Otani, Y. Rudy, Ionic charge conservation and long-term steady state in the Luo–Rudy dynamic cell model, *Biophysical journal* 81 (6) (2001) 3324–3331. doi:10.1016/S0006-3495(01)75965-6. 89, 90
- [243] F. G. Donnan, The theory of membrane equilibria, *Zeitschrift für Elektrochemie* 17 (1911) 572. 90
- [244] C. Antzelevitch, J. Fish, Electrical heterogeneity within the ventricular wall, *Basic research in cardiology* 96 (6) (2001) 517–527. doi:10.1007/s003950170002. 90, 259, 260

BIBLIOGRAFIA

- [245] C. M. Lloyd, J. L. Lawson, P. J. Hunter, P. F. Nielsen, A Model For Human Ventricular Tissue - epicardial cell variant, <https://models.cellml.org/exposure/c7f7ced1e002d9f0af1b56b15a873736/>, downloaded on 28 August 2025 (2025). 92, 96, 98, 239
- [246] O. Alvarez, R. Latorre, The enduring legacy of the "constant-field equation" in membrane ion transport, *Journal of General Physiology* 149 (2017) 911–920. doi:10.1085/jgp.201711839. 93
- [247] P. Pathmanathan, J. M. Cordeiro, R. A. Gray, Comprehensive uncertainty quantification and sensitivity analysis for cardiac action potential models, *Frontiers in Physiology* 10 (2019). doi:10.3389/fphys.2019.00721. 94, 259
- [248] K. H. ten Tusscher, A. V. Panfilov, Cell model for efficient simulation of wave propagation in human ventricular tissue under normal and pathological conditions, *Physics in Medicine and Biology* 51 (2006) 6141–6156. doi:10.1088/0031-9155/51/23/014. 94, 260
- [249] A. O. Verkerk, R. Wilders, Effects of Acute Hypernatremia on the Electrophysiology of Single Human Ventricular Cardiomyocytes: An In Silico Study, *Reviews in Cardiovascular Medicine* 25 (6) (2024) 194. doi:10.31083/j.rcm2506194. 94
- [250] C. M. Lloyd, J. L. Lawson, P. J. Hunter, P. F. Nielsen, A model for human ventricular tissue (Epicardial Cell) - ToR-ORd, <https://models.cellml.org/workspace/5e1/rawfile/bfc578e28020f362fa4592938f464ea02f169949/>, downloaded on 28 August 2025 (2025). 95, 96, 98, 238, 239
- [251] G. Plank, A. Loewe, A. Neic, C. Augustin, Y. L. Huang, i. i. Matthias A.F. Gsell, The openCARP simulation environment for cardiac electrophysiology, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 208 (9 2021). doi:10.1016/j.cmpb.2021.106223. 96, 99
- [252] D. Durrer, R. T. van Dam, G. E. Freud, M. J. Janse, F. L. Meijler, R. C. Arzbaecher, Total excitation of the isolated human heart, *Circulation* 41 (6) (1970) 899–912. doi:10.1161/01.CIR.41.6.899. 100, 110

BIBLIOGRAFIA

- [253] M. Orini, P. Taggart, N. Srinivasan, M. Hayward, P. D. Lambiase, Interactions between Activation and Repolarization Restitution Properties in the Intact Human Heart: In-Vivo Whole-Heart Data and Mathematical Description, *PLoS One* 11 (9) (2016) e0161765. doi: 10.1371/journal.pone.0161765. 100
- [254] B. Hanson, P. Sutton, N. Elameri, M. Gray, H. Critchley, J. S. Gill, P. Taggart, Interaction of Activation-Repolarization Coupling and Restitution Properties in Humans, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2 (2) (2009) 162–170. doi:10.1161/circep.108.785352. 100
- [255] Z. Qu, F. Xie, A. Garfinkel, J. N. Weiss, Origins of Spiral Wave Meander and Breakup in a Two-Dimensional Cardiac Tissue Model, *Annals of Biomedical Engineering* 28 (7) (2000) 755–771. doi:10.1114/1.1289474. 100
- [256] J. N. Weiss, A. Garfinkel, H. S. Karagueuzian, Z. Qu, P.-S. Chen, Chaos and the Transition to Ventricular Fibrillation: A New Approach to Antiarrhythmic Drug Evaluation, *Circulation* 99 (21) (1999) 2819–2826. doi:10.1161/01.cir.99.21.2819. 100
- [257] R. I. Jabr, F. S. Hatch, S. C. Salvage, A. Orłowski, P. D. Lampe, C. H. Fry, Regulation of gap junction conductance by calcineurin through Cx43 phosphorylation: implications for action potential conduction, *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* 468 (11-12) (2016) 1945–1955. doi:10.1007/s00424-016-1885-7. 100, 101
- [258] S. Weinberg, S. Iravanian, L. Tung, Representation of collective electrical behavior of cardiac cell sheets, *Biophysical journal* 95 (3) (2008) 1138–1150. doi:10.1529/biophysj.107.128207. 104
- [259] M. Boulakia, M. A. Fernández, J.-F. Gerbeau, N. Zemzemi, Numerical simulation of electrocardiograms, Springer Milan, Milano, 2012, rozdz. 4, s. 77–106. doi:10.1007/978-88-470-1935-5_4. 104
- [260] J. Malmivuo, R. Plonsey, 12-Lead ECG System, Oxford University Press, 1995, rozdz. 15, s. 277–289. doi:10.1093/acprof:oso/9780195058239.003.0015. 104

BIBLIOGRAFIA

- [261] M. Wilke, A three-step, “brute-force” approach toward optimized affine spatial normalization, *Frontiers in Computational Neuroscience* 18 (2024). doi: 10.3389/fncom.2024.1367148. 112
- [262] D. A. Zhevnenko, F. P. Meshchaninov, V. S. Kozhevnikov, E. S. Shamin, O. A. Telminov, E. S. Gornev, Research and development of parameter extraction approaches for memristor models, *Micromachines* 12 (10 2021). doi: 10.3390/mi12101220. 112
- [263] P. Virtanen, R. Gommers, T. E. Oliphant, M. Haberland, T. Reddy, D. Cournapeau, E. Burovski, P. Peterson, W. Weckesser, J. Bright, i in., *SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python*, *Nature methods* 17 (3) (2020) 261–272. 116
- [264] SciPy Developers, *scipy.optimize.curve_fit* — SciPy Documentation, https://docs.scipy.org/doc/scipy/reference/generated/scipy.optimize.curve_fit.html, dostęp: 2025-10-10 (2025). 116
- [265] U. Knief, W. Forstmeier, Violating the normality assumption may be the lesser of two evils, *Behavior research methods* 53 (6) (2021) 2576–2590. doi:10.3758/s13428-021-01587-5. 116, 117
- [266] H. P. Gavin, The Levenberg-Marquardt algorithm for nonlinear least squares curve-fitting problems, Department of Civil and Environmental Engineering Duke University August 3 (2019) 1–23. 117
- [267] M. C. Chirodea, O. C. Novac, C. M. Novac, N. Bizon, M. Oproescu, C. E. Gordan, Comparison of Tensorflow and PyTorch in Convolutional Neural Network - based Applications, w: 2021 13th International Conference on Electronics, Computers and Artificial Intelligence (ECAI), 2021, s. 1–6. doi:10.1109/ECAI52376.2021.9515098. 121, 122
- [268] A. Paszke, S. Gross, F. Massa, A. Lerer, J. Bradbury, i. i. Chanan, Gregory, PyTorch: an imperative style, high-performance deep learning library, w: *Proceedings of the 33rd International Conference on Neural Information Processing Systems*, Curran Associates Inc., Red Hook, NY, USA, 2019, s. 8024–8035. doi:10.48550/arXiv.1912.01703. 121, 122

BIBLIOGRAFIA

- [269] Z. B. Alawi, A Comparative Survey of PyTorch vs TensorFlow for Deep Learning: Usability, Performance, and Deployment Trade-offs, arXiv preprint arXiv:2508.04035 (2025). doi: 10.48550/arXiv.2508.04035. 121, 122
- [270] O.-C. Novac, M. C. Chirodea, C. M. Novac, N. Bizon, M. Oproescu, O. P. Stan, C. E. Gordan, Analysis of the application efficiency of TensorFlow and PyTorch in convolutional neural network, Sensors 22 (22) (2022) 8872. doi:10.3390/s22228872. 121
- [271] J. Bégain, F. Racapé, S. Feltman, A. Pushparaja, Compressai: a pytorch library and evaluation platform for end-to-end compression research, arXiv preprint arXiv:2011.03029 (2020). doi:10.48550/arXiv.2011.03029. 121
- [272] X. Mao, C. Shen, Y.-B. Yang, Image restoration using very deep convolutional encoder-decoder networks with symmetric skip connections, Advances in neural information processing systems 29 (2016). doi:10.48550/arXiv.1603.09056. 123
- [273] P. S. Arun, B. Francis, V. P. Gopi, NL-CoWNet: A Deep Convolutional Encoder-Decoder Architecture for OCT Speckle Elimination Using Nonlocal and Subband Modulated DT-CWT Blocks, IEEE Transactions on Artificial Intelligence 6 (3) (2025) 700–709. doi: 10.1109/TAI.2024.3491935. 123
- [274] J. Lee, Y. Yu, H. Seo, Restoration of multi-channel signal loss using autoencoder with recursive input strategy, Scientific Reports 15 (1) (2025) 13729. doi:10.1038/s41598-025-98374-5. 123
- [275] L. Li, Y. Fang, J. Wu, J. Wang, Autoencoder Based Residual Deep Networks for Robust Regression Prediction and Spatiotemporal Estimation (2018). arXiv:1812.11262, doi: 10.48550/arXiv.1812.11262. 124
- [276] P. Wagner, N. Strodthoff, R.-D. Bousseljot, W. Samek, T. Schaeffter, PTB-XL, a large publicly available electrocardiography dataset (2022). doi:10.13026/KFZX-AW45. 127, 128, 249

BIBLIOGRAFIA

- [277] Neuropsychology and Human Behaviour Laboratory, NeuroKit2: The Python toolbox for neurophysiological signal processing, [Computer software] (2024).
URL <https://neuropsychology.github.io/NeuroKit> 128, 134, 136
- [278] D. P. Kingma, M. Welling, Auto-Encoding Variational Bayes, CoRR abs/1312.6114, corpusID:216078090 (2013). 132
- [279] B. Gow, T. Pollard, L. A. Nathanson, A. Johnson, i. i. Moody, Benjamin, MIMIC-IV-ECG: Diagnostic electrocardiogram matched subset (version 1.0)., PhysioNet 6 (2023) 13–14, RRID:SCR_007345. doi:10.13026/4nqg-sb35. 134
- [280] A. E. Johnson, L. Bulgarelli, L. Shen, A. Gayles, i. i. Shammout, Ayad, MIMIC-IV, a freely accessible electronic health record dataset, Scientific data 10 (1) (2023) 1. doi:10.1038/s41597-022-01899-x. 134
- [281] S. R. Generozo, F. S. Tallo, M. Pires-Oliveira, i. i. Braga Filho, Carlos Eduardo, Sociodemographic profile of patients treated by the Hemodynamics and Interventional Cardiology Service from Hospital São Paulo-Brazil, Revista da Associação Médica Brasileira 71 (2) (2025) e20250127. doi:10.1590/1806-9282.20250127. 140, 175, 188
- [282] I. Y. Elgendy, Z. K. Wegermann, S. Li, D. Mahtta, i. i. Grau-Sepulveda, Maria, Sex differences in management and outcomes of acute myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock, Cardiovascular Interventions 15 (6) (2022) 642–652. doi:10.1016/j.jcin.2021.12.033. 140, 175, 188
- [283] C. Magnussen, T. J. Niiranen, F. M. Ojeda, F. Gianfagna, S. Blankenberg, E. Vartiainen, S. Sans, G. Pasterkamp, M. Hughes, S. Costanzo, i in., Sex-specific epidemiology of heart failure risk and mortality in Europe: results from the BiomarCaRE Consortium, JACC: Heart Failure 7 (3) (2019) 204–213. doi:10.1016/j.jchf.2018.08.008. 140, 175, 188
- [284] S. Mayor, Men develop atrial fibrillation 10 years earlier than women, finds study, BMJ 359 (2017). doi:10.1136/bmj.j4802. 140, 175, 188

BIBLIOGRAFIA

- [285] S. Westerman, N. Wenger, Gender differences in atrial fibrillation: a review of epidemiology, management, and outcomes, *Current cardiology reviews* 15 (2) (2019) 136–144. doi:10.2174/1573403X15666181205110624. 140, 175, 188
- [286] P. Fayers, Alphas, betas and skewy distributions: two ways of getting the wrong answer, *Advances in health sciences education* 16 (3) (2011) 291–296. doi:10.1007/s10459-011-9283-6. 144
- [287] J. M. de la Rubia, Standardized distance from the mean to the median as a measure of skewness, *Open Journal of Statistics* 13 (3) (2023) 359–378. doi:10.4236/ojs.2023.133018. 144
- [288] C. Elendu, D. C. Amaechi, T. C. Elendu, E. K. Omeludike, C. E. Alakwe-Ojimba, B. Obidigbo, O. L. Akpovona, Y. P. O. Sucari, S. K. Saggi, K. Dang, i in., Comprehensive review of ST-segment elevation myocardial infarction: Understanding pathophysiology, diagnostic strategies, and current treatment approaches, *Medicine* 102 (43) (2023) e35687. doi:10.1097/MD.00000000000035687. 144
- [289] H. Pardee, An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction, *Archives of Internal Medicine* 26 (2) (1920) 244–257. doi:10.1001/archinte.1920.00100020113007. 150, 158, 243, 245
- [290] T. Buchner, T. Gradowski, S. Wildowicz, E. K. Biernacka, K. Borowiec, O. Woźniak, Al w diagnostyce AKPK, w 31. Konferencja Asocjacji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny PTK "Kasprowisko 2025", prezentacja konferencyjna (2025). 165, 181, 183, 189
- [291] P. Jurak, J. Halamek, J. Meluzin, F. Plesinger, i. i. Postranecka, Tereza, Ventricular dyssynchrony assessment using ultra-high frequency ECG technique, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: an International Journal of Arrhythmias and Pacing* 49 (09 2017). doi:10.1007/s10840-017-0268-0. 166
- [292] U. C. Nguyễn, J. H. J. Rijks, F. Plesinger, L. M. Rademakers, i. i. Luermans, Justin, Ultra-High-Frequency ECG in Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy:

BIBLIOGRAFIA

- From Technical Concept to Clinical Application, *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 11 (3) (2024) 76. doi:10.3390/jcdd11030076. 166
- [293] V. Kappadan, A. Sohi, U. Parlitz, S. Luther, i. i. Uzelac, Optical mapping of contracting hearts, *The Journal of Physiology* 601 (8) (2023) 1353–1370. doi:10.1113/jp283683. 167
- [294] C. O'Shea, J. Winter, S. N. Kabir, M. O'Reilly, S. P. Wells, O. Baines, L. C. Sommerfeld, J. Correia, M. Lei, P. Kirchhof, i in., High resolution optical mapping of cardiac electrophysiology in pre-clinical models, *Scientific Data* 9 (1) (2022) 135. doi:10.1038/s41597-022-01253-1. 167
- [295] P. H. Waddingham, J. O. Mangual, M. Orini, N. Badie, A. Muthumala, S. Sporton, L. C. McSpadden, P. D. Lambiase, A. W. C. Chow, Electrocardiographic imaging demonstrates electrical synchrony improvement by dynamic atrioventricular delays in patients with left bundle branch block and preserved atrioventricular conduction, *EP Europace* 25 (2) (2022) 536–545. doi:10.1093/europace/euac224. 167
- [296] M. K. Elliott, J. Blauer, V. S. Mehta, B. S. Sidhu, J. Gould, T. Jackson, B. Sieniewicz, S. Niederer, S. Ghosh, C. A. Rinaldi, Comparison of electrical dyssynchrony parameters between electrocardiographic imaging and a simulated ECG belt, *Journal of Electrocardiology* 68 (2021) 117–123. doi:10.1016/J.JELECTROCARD.2021.08.003. 167
- [297] A. A. Verstappen, R. Hautvast, P. Jurak, F. A. Bracke, L. M. Rademakers, Ventricular dyssynchrony imaging, echocardiographic and clinical outcomes of left bundle branch pacing and biventricular pacing, *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 24 (3) (2024) 140–146. doi:10.1016/j.ipej.2024.04.007. 167
- [298] J. L. Isaksen, J. Ghouse, C. Graff, i. i. Morten S. Olesen, Electrocardiographic T-wave morphology and risk of mortality, *International Journal of Cardiology* 328 (2021) 199–205. doi:10.1016/J.IJCARD.2020.12.016. 167
- [299] C. Krijger Juárez, A. S. Amin, J. A. Offerhaus, C. R. Bezzina, B. J. Boukens, Cardiac Repolarization in Health and Disease, *JACC: Clinical Electrophysiology* 9 (1) (2023) 124–138. doi:10.1016/j.jacep.2022.09.017. 167

BIBLIOGRAFIA

- [300] J. Xue, Y. Chen, X. Han, W. Gao, Electrocardiographic morphology changes with different type of repolarization dispersions, *Journal of Electrocardiology* 43 (6) (2010) 553–559. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.07.011. 167
- [301] J. García-Niebla, P. Llontop-García, J. I. Valle-Racero, i. i. Serra-Autonell, Guillem, Technical mistakes during the acquisition of the electrocardiogram, *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 14 (4) (2009) 389–403. doi:10.1111/j.1542-474X.2009.00328.x. 169
- [302] C. Walsh-Irwin, C. Y. Jurgens, Proper skin preparation and electrode placement decreases alarms on a telemetry unit, *Dimensions of Critical Care Nursing* 34 (3) (2015) 134–139. doi:10.1097/DCC.000000000000108. 169
- [303] J. Lönnblad, G. Nilsson, M. Folke, B. Hök, M. Lindén, Y. Bäcklund, Artefacts in continuous ECG recordings—provoking and preventing manoeuvres, *Scandinavian Cardiovascular Journal* 39 (3) (2005) 167–171. doi:10.1080/14017430510009203. 170
- [304] S. Thalkar, D. Upasani, Various techniques for removal of power line interference from ECG signal, *Int. J. Sci. Eng. Res* 4 (12) (2013) 12–23. 170
- [305] J. Sobiech, T. Buchner, Rhythmic physical exercise as a protocol to study synchronization phenomenon, *Biocybernetics and Biomedical Engineering* 45 (3) (2025) 380–389. doi:10.1016/j.bbe.2025.05.007. 170
- [306] Z. F. Mohd Apandi, R. Ikeura, S. Hayakawa, S. Tsutsumi, An analysis of the effects of noisy electrocardiogram signal on heartbeat detection performance, *Bioengineering* 7 (2) (2020) 53. doi:10.3390/bioengineering7020053. 170
- [307] G. Floto, S. Kremer, M. Nica, The tilted variational autoencoder: Improving out-of-distribution detection, *International Conference on Learning Representations ICLR 2023* (2023). 172, 192

BIBLIOGRAFIA

- [308] Y. Feng, D. J. X. Ng, A. Easwaran, Improving Variational Autoencoder based Out-of-Distribution Detection for Embedded Real-time Applications, *ACM Transactions on Embedded Computing Systems* 20 (5s) (2021) 1–26. doi:10.1145/3477026. 172, 192
- [309] T. Ikeda, Right Bundle Branch Block: Current Considerations, *Current cardiology reviews* 17 (1) (2021) 24–30. doi:10.2174/1573403x16666200708111553. 177
- [310] S. Calle, F. Timmermans, J. De Pooter, Defining left bundle branch block according to the new 2021 European Society of Cardiology criteria, *Netherlands Heart Journal* 30 (11) (2022) 495–498. doi:10.1007/s12471-022-01697-5. 177
- [311] T. Irie, R. Yu, J. S. Bradfield, M. Vaseghi, E. F. Buch, O. Ajijola, C. Macias, O. Fujimura, R. Mandapati, N. G. Boyle, i in., Relationship between sinus rhythm late activation zones and critical sites for scar-related ventricular tachycardia: systematic analysis of isochronal late activation mapping, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 8 (2) (2015) 390–399. doi:10.1161/CIRCEP.114.002637. 178, 193
- [312] M. F. Van Oosterhout, F. W. Prinzen, T. Arts, J. J. Schreuder, W. Y. Vanagt, J. P. Cleutjens, R. S. Reneman, Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall, *Circulation* 98 (6) (1998) 588–595. doi:10.1161/01.cir.98.6.588. 178
- [313] M. Kloosterman, K. P. Loh, T. A. B. van Veen, Left bundle branch block-induced cardiomyopathy: A distinctive form of cardiomyopathy that might require a dedicated form of treatment, *Heart Rhythm* 21 (8) (2024) 1380–1381. doi:10.1016/j.hrthm.2024.04.049. 178
- [314] H. V. Pipberger, S. M. Bialek, J. K. Perloff, H. W. Schnaper, Correlation of clinical information in the standard 12-lead ECG and in a corrected orthogonal 3-lead ECG, *American Heart Journal* 61 (1961) 34–43. doi:10.1016/0002-8703(61)90514-2. 179
- [315] G. Tse, J. M. Yeo, Conduction abnormalities and ventricular arrhythmogenesis: The roles of sodium channels and gap junctions, *IJC Heart & Vasculture* 9 (2015) 75–82. doi:10.1016/j.ijcha.2015.10.003. 181

BIBLIOGRAFIA

- [316] M. Carrington, R. Providência, C. A. A. Chahal, F. Ricci, A. E. Epstein, S. Gallina, A. Fedorowski, R. Sutton, M. Y. Khanji, Monitoring and diagnosis of intermittent arrhythmias: Evidence-based guidance and role of novel monitoring strategies, *European Heart Journal Open* 2 (6) (2022) oeac072. doi:10.1093/ehjopen/oeac072. 182, 194
- [317] T. Hendriks, M. Rosenqvist, P. Wester, H. Sandström, R. Hörnsten, Intermittent short ECG recording is more effective than 24-hour Holter ECG in detection of arrhythmias, *BMC cardiovascular disorders* 14 (1) (2014) 41. doi:10.1186/1471-2261-14-41. 182, 194
- [318] M. D. Solomon, J. Yang, S. H. Sung, M. L. Livingston, G. Sarlas, J. C. Lenane, A. S. Go, Incidence and timing of potentially high-risk arrhythmias detected through long term continuous ambulatory electrocardiographic monitoring, *BMC cardiovascular disorders* 16 (1) (2016) 35. doi:10.1186/s12872-016-0210-x. 182, 194
- [319] P. Parikh, C. Grigoriadis, A. Dunn, V. Norlock, M. K. Wadhwa, Diagnostic Yield of 24-Hour Holter vs 7-Day and 14-Day ePatch Extended Wear Holter, *Journal of the American College of Cardiology* 81 (8_Supplement) (2023) 149–149. doi:10.1016/S0735-1097(23)00593-4. 182
- [320] F. Barocelli, N. Pasini, A. Bettella, A. Crocamo, E. Ambrosini, F. L. Gurgoglione, E. Canu, L. Torlai Triglia, F. Russo, A. Guidorossi, i in., Arrhythmogenic Cardiomyopathy and Biomarkers: A Promising Perspective?, *Journal of Clinical Medicine* 14 (19) (2025) 7046. doi:10.3390/jcm14197046. 182
- [321] S. S. Mahmood, T. J. Wang, The epidemiology of congestive heart failure: the Framingham Heart Study perspective, *Global heart* 8 (1) (2013) 77. doi:10.1016/j.gheart.2012.12.006. 182
- [322] F. Formiga, J. Nunez, M. J. Castillo Moraga, M. Cobo Marcos, M. I. Egocheaga, C. F. Garcia-Prieto, A. Trueba-Saiz, A. Matalí Gilarranz, J. M. Fernández Rodríguez, Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: a systematic narrative review of the evidence, *Heart Failure Reviews* 29 (1) (2024) 179–189. doi:10.1007/s10741-023-10360-z. 182

BIBLIOGRAFIA

- [323] I. J. Goodfellow, J. Pouget-Abadie, M. Mirza, B. Xu, D. Warde-Farley, S. Ozair, A. Courville, Y. Bengio, Generative Adversarial Nets, w: Z. Ghahramani, M. Welling, C. Cortes, N. Lawrence, K. Weinberger (Eds.), Advances in Neural Information Processing Systems, t. 27, Curran Associates, Inc., 2014, s. 2672–2680. doi:10.5555/2969033.2969125. 192
- [324] S. Bond-Taylor, A. Leach, Y. Long, C. G. Willcocks, Deep Generative Modelling: A Comparative Review of VAEs, GANs, Normalizing Flows, Energy-Based and Autoregressive Models, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence 44 (11) (2022) 7327–7347. doi:10.1109/TPAMI.2021.3116668. 192
- [325] European Space Agency (ESA), GMV Innovating Solutions Sp. z o.o., Centrum Badań Kosmicznych PAN, Hertz Systems LTD Sp. z o.o, GNSSW-MLMSC: Software Defined Radio (SDR) GNSS receiver for microsatellites and small launchers, Dostęp online, European Space Agency (ESA) (2018).
URL <https://navisp.esa.int/project/details/39/show> 257
- [326] European Space Agency (ESA), GMV Innovating Solutions Sp. z o.o., Centrum Badań Kosmicznych PAN, GNSSWLEO-GNSSW receiver demonstration on GOMX-5, Dostęp online, European Space Agency (ESA) (2020).
URL <https://navisp.esa.int/project/details/104/show> 257
- [327] A. Bidaux-Sokolowski, A. Kobylkiewicz, S. Wildowicz, GNSS - Multiple Platform Adaptability, SatMagazine (2020) 70–72 September 2020 Edition.
URL <http://www.satmagazine.com/story.php?number=1587324680> 257
- [328] G. Olofsson, A. Kobylkiewicz, S. Wildowicz, R. Wawrzaszek, E. Bezerra, R. Sarnadas, i in., GOMX-5 APPS - The advanced payload processors for the GOMX-5 IOD mission, w: Proceedings of the 4S Symposium 2022, ESA, Vilamoura, Portugal, 2022, s. 1–12.
URL <https://airdrive.eventsair.com/eventsairwesteuprod/production-atpi-public/b49c08700d2f4bf9acbdd3bea4c7a857> 257
- [329] G.-R. Li, B. Yang, J. Feng, R. F. Bosch, M. Carrier, S. Nattel, Transmembrane I Ca contributes to rate-dependent changes of action potentials in human ventricular myocytes, American

BIBLIOGRAFIA

- Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 276 (1) (1999) H98–H106. doi:10.1152/ajpheart.1999.276.1.H98. 259
- [330] P. Pathmanathan, R. A. Gray, Validation and trustworthiness of multiscale models of cardiac electrophysiology, *Frontiers in Physiology* 9 (2018) 106. doi:10.3389/fphys.2018.00106. 260
- [331] T. O'Hara, L. Virág, A. Varró, Y. Rudy, Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation, *PLoS computational biology* 7 (5) (2011) e1002061. doi:10.1371/journal.pcbi.1002061. 261

Spis rysunków

3.1.1	Serce, przekrój czołowy. Obraz wygenerowany na podstawie ogólnodostępnych źródeł internetowych, CC BY-SA 4.0.	29
3.1.2	Potencjał czynnościowy kardiomiocytu — model Luo-Rudy [106] wygenerowany przy użyciu narzędzia Myokit [107].	32
3.2.1	Trójkąt Einthovena, rysunek poglądowy. Schemat rozmieszczenia elektrod kończynowych wraz z podstawowymi odprowadzeniami EKG. Szkic wykonany na podstawie dostępnej literatury [128–130].	39
3.2.2	Zapis 12-odprowadzeniowego EKG zdrowego mężczyzny w wieku 58 lat o długości około 7 sekund. Spoczynkowy sygnał elektrycznej aktywności serca pochodzi z ogólnodostępnej bazy danych PTB (wersja: ptb-diagnostic-ecg-database-1.0.0) [133,134] zawierającej 549 różnych zapisów EKG. Dane zostały zwizualizowane (przesuw 25 mm/s) z wykorzystaniem skryptu w języku Python.	40
3.2.3	Układ bodźcotwórczo-przewodzący z odniesieniem do potencjału czynnościowego, zróżnicowanego pod względem kształtów odpowiedzi elektrycznej kardiomiocytów, z zaznaczeniem odpowiadających im segmentów EKG. Obraz dzięki uprzejmości ECGpedia.org (CC BY-NC-SA 4.0) [138].	42
3.2.4	Zbliżenie na fragment morfologii sygnału EKG. Rysunek przedstawia najważniejsze załamki, odcinki oraz odstępy. Rysunek wykonany przy pomocy skryptu Python z użyciem zapisu z ogólnodostępnej bazy danych PTB (wersja: ptb-diagnostic-ecg-database-1.0.0) [133,134].	43

SPIS RYSUNKÓW

3.2.5	Schemat przedstawia rozmieszczenie odprowadzeń Goldbergera oraz podstawowych elektrod kończynowych. Licencja CC BY, rysunek wykonany na podstawie [155, 156].	48
3.2.6	Schemat przedstawia rozmieszczenie odprowadzeń przedsercowych V_i Wilsona. Licencja CC BY, rysunek wykonany na podstawie [155].	49
4.2.1	Szereg czasowy w środku domeny obliczeniowej, uzyskany przy użyciu modelu 4.2.4.	70
4.2.2	Fala spiralna uzyskana przy użyciu modelu 4.2.4.	71
4.2.3	Portret fazowy w centrum domeny obliczeniowej, uzyskany przy użyciu modelu 4.2.4.	72
4.2.4	Rozkład przestrzenny w linii poziomej przechodzącej przez środek domeny obliczeniowej, uzyskany przy użyciu modelu 4.2.4.	72
4.2.5	Diagram modelu Luo-Rudy pojedynczej komórki komorowej uwzględniający model Markowa prądu sodowego.	88
4.2.6	Przykład różnych potencjałów czynnościowych kardiomiocytu dla modelu Luo-Rudy'ego [106]. Przykład wygenerowany przy użyciu narzędzia Myokit [107] oraz biblioteki CellML [241] CC BY 3.0. Zestaw danych uzyskany przez iloraz parametru $ib.gb$ oznaczony jako p , dla domyślnej wartości w Myokit wynoszącej 0,03921, z współczynnikiem w zakresie od 1,5 do 2,5.	89
4.2.7	Przykład potencjałów czynnościowych dla modelu ten Tusscher	92
4.2.8	Przykład różnych potencjałów czynnościowych kardiomiocytu dla modelu ToR-ORd-dynCI [236]. Przykład wygenerowany przy użyciu narzędzia Python na podstawie dostępnej biblioteki CellML [250] CC BY 3.0. Zestaw uzyskany przez zmianę parametru BCL (Basic Cycle Length — długość cyklu podstawowego) określonego jako — p dla wartości: 285ms, 1000ms, 3000ms, 10000ms w symulacji.	95

SPIS RYSUNKÓW

4.2.9	Zestawienie wizualizacji różnych potencjałów czynnościowych kardiomiocytu dla omówionych modeli: Luo-Rudy [106], ten Tusscher [232], ToR-ORd [235,236]. Przykład wygenerowany przy użyciu narzędzia Myokit [107] oraz bibliotek CellML [241,245,250] dla wartości domyślnych symulacji, CC BY 3.0.	98
4.2.10	Zobrazowanie zastosowania operacji matematycznej splotu, pozwalającą na złożenie dwóch funkcji w trzecią. Rysunek przedstawia uproszczoną koncepcję syntezy i analizy realizowanej za pomocą równania 4.2.15.	102
4.2.11	Schemat rekonstrukcji unipolarnego potencjału elektrody z potencjału kardiomiocytu na podstawie matematycznej operacji splotu. Tworzenie syntetycznego EKG z potencjału unipolarnego następuje na podstawie równań z rozdziału „Odprowadzenia EKG”: 3.2.3.	105
4.2.12	Przykład syntezy zapisu EKG w oparciu o zastosowanie równania 4.2.15, dla losowo przyjętych wartości A_i , μ_i , σ_i . Projekcja zapisu odprowadzeń kończynowych Einthovena (I, II, III) przygotowana w środowisku JavaScript (JS) na potrzeby demonstracyjne.	107
4.2.13	Przykład syntezy zapisu EKG w oparciu o zastosowanie równania 4.2.15, dla losowo przyjętych wartości A_i , μ_i , σ_i . Projekcja zapisu odprowadzeń kończynowych Einthovena (I, II, III) przygotowana w środowisku JavaScript (JS) na potrzeby demonstracyjne.	108
4.2.14	Przykład syntezy zapisu EKG w oparciu o zastosowanie równania 4.2.15, dla losowo przyjętych wartości A_i , μ_i , σ_i . Projekcja zapisu odprowadzeń kończynowych Einthovena (I, II, III) przygotowana w środowisku JavaScript (JS) na potrzeby demonstracyjne.	108
4.2.15	Przykład syntezy zapisu EKG w oparciu o zastosowanie równania 4.2.15, dla losowo przyjętych wartości A_i , μ_i , σ_i . Projekcja zapisu odprowadzeń kończynowych Einthovena (I, II, III) przygotowana w środowisku JavaScript (JS) na potrzeby demonstracyjne.	109
4.3.1	Schemat blokowy zaimplementowanej metody „Brute Force”.	113
4.3.2	Przykład rekonstrukcji sygnału EKG z użyciem metody siłowej — „Brute Force”.	115

SPIS RYSUNKÓW

4.3.3	Dopasowanie krzywych (sinusoidalnej i wykładniczej) do zbioru punktów z wykorzystaniem funkcji „curve_fit” z biblioteki SciPy.	117
4.3.4	Zmodyfikowany i uproszczony schemat blokowy ulepszonej wersji implementacji z użyciem funkcji „curve_fit” z biblioteki SciPy.	118
4.3.5	Dopasowanie parametrów krzywej Gaussa z użyciem „SciPy.curve_fit”.	119
4.3.6	Dopasowanie syntetycznego sygnału EKG przy pomocy „SciPy.curve_fit”.	120
4.3.7	Architektura modelu głębokiego uczenia zastosowanego do wygenerowania zbioru rozkładu czasów aktywacji $k(t)$ mięśnia sercowego z dowolnego wcześniej zarejestrowanego 12-odprowadzeniowego EKG [65].	123
4.3.8	Przepływ sygnału w modelu od wejścia (sygnał EKG) do wyjścia (funkcje aktywności) przez podsieć kodera (lewa gałąź) i dekodera (prawa gałąź). Każdy prostokąt reprezentuje tensor o wymiarze liczba kanałów $\times$ liczba próbek lub spłaszczony wektor w wąskim gardle. Pełne pionowe strzałki oznaczają bloki resztkowe, przerywane strzałki oznaczają bloki projekcji (warstwa splotowa z jądrem o rozmiarze 7, a następnie warstwa normalizacji wsadowej i funkcja ReLU w koderze oraz pojedyncza warstwa splotowa z jądrem o rozmiarze 1 w dekodrze), a przerywane poziome strzałki oznaczają transformację wąskiego gardła (w pełni połączona warstwa + normalizacja wsadowa + ReLU) [65].	125
4.3.9	Struktura bloków resztkowych zastosowanych w architekturze modelu głębokiego uczenia: blok próbkowania w dół (używany w podsieci kodera) po lewej stronie i blok próbkowania w górę (używany w podsieci dekodera) po prawej stronie. Skróty i symbole: BN — normalizacja wsadowa, ReLU — prostowana jednostka liniowa, Conv n — warstwa splotowa o długości jądra n , $C \times 2$ i $C \div 2$ — odpowiednio podwojenie lub zmniejszenie o połowę liczby cech, AvgPool 2 — warstwa uśredniająca z jądrem 2, Upsample 2 — interpolacja w górę najbliższego sąsiada o współczynnik 2, $\oplus$ — dodawanie elementów [65].	126

SPIS RYSUNKÓW

4.3.10	Minimalizacja całki funkcji aktywności — pierwsza metoda regularyzacji. Po lewej stronie rozkład czasów bez zastosowania minimalizacji, po prawej z jej wykorzystaniem.	129
4.3.11	Wygładzanie — druga metoda regularyzacji. Po lewej stronie rozkład czasów aktywacji bez zastosowania regularyzacji, po prawej z wykorzystaniem metody.	130
4.3.12	Schemat blokowy algorytmu rekonstrukcji załamka T.	132
5.1.1	Widok okna graficznego interfejsu użytkownika „PhysECG” używanego do rekonstrukcji zapisów elektrokardiograficznych. W górnej części widnieje zapis EKG, poniżej po lewej stronie funkcje aktywności wraz z projekcją wstęgi po prawej. Z kolei na dole znajduje się wizualizacja dopasowania poszczególnych odprowadzeń, oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Po prawej stronie potencjał czynnościowy dla każdej elektrody.	136
5.1.2	Zestawienie całej grupy zdrowych pacjentów (kobiet i mężczyzn) bazy danych „PTB Diagnostic ECG Database” [133].	139
5.1.3	Rozróżnienie płci zdrowych pacjentów bazy danych „PTB Diagnostic ECG Database” [133], po lewej stronie histogram kobiet, po prawej mężczyzn. . . .	139
5.2.1	Pacjent nr #117, mężczyzna, 37 lat. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej i jej rekonstrukcji. Oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich wzajemnej różnicy.	142
5.2.2	Funkcje aktywności dla pacjenta #117 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia w funkcji czasu. Maksimum po lewej stronie w pobudzeniach przedsercowych zidentyfikowano jako aktywność prawej komory, a maksimum po prawej stronie jako aktywność lewej komory. Projekcja wstęgi po prawej stronie.	142
5.2.3	Pacjent nr #169, kobieta, lat 54. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej i jej rekonstrukcji. Oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono.	143

SPIS RYSUNKÓW

5.2.4	Funkcje aktywności dla pacjenta #169 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego rytmu serca w funkcji czasu. Przykład zapisu z V3 zdominowanym przez aktywność lewej komory — lewy szczyt wyższy niż prawy. Projekcja wstęgi po prawej stronie.	143
5.2.5	Zestawienie błędu MSE całej grupy zdrowych pacjentów (kobiet i mężczyzn) bazy danych „PTB Diagnostic ECG Database” [133].	144
5.2.6	Najgorszy uzyskany wynik rekonstrukcji EKG. Pacjent nr #242, kobieta, 28 lat. Pobudzenie zatokowe w projekcji 12-odprowadzeniowej i jej rekonstrukcji. Oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich różnicy.	145
5.2.7	Funkcje aktywności dla pacjenta #242 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie.	145
5.2.8	Drugi odstający wynik dopasowania uzyskany przy pomocy stworzonego modelu rekonstrukcji EKG. Pacjent nr #284, mężczyzna, 48 lat. Pobudzenie zatokowe w projekcji 12-odprowadzeniowej i jej rekonstrukcji, niska amplituda sygnału odprowadzenia V4. Oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich wzajemnej różnicy.	146
5.2.9	Funkcje aktywności dla pacjenta #284 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie.	146
5.2.10	Najlepszy uzyskany wynik rekonstrukcji EKG. Pacjent nr #252, mężczyzna, 54 lat. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej i jej rekonstrukcji. Oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich różnicy.	147

SPIS RYSUNKÓW

- 5.2.11 Funkcje aktywności dla pacjenta #252 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia w funkcji czasu. Maksimum po lewej stronie w pobudzeniach przedsercowych zidentyfikowano jako aktywność prawej komory, a maksimum po prawej stronie jako aktywność lewej komory. Projektcja wstęgi po prawej stronie. 147
- 5.2.12 Pacjent nr #213, mężczyzna, lat 58, objawy bloku prawej odnogi pęczka Hisa. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej i jego rekonstrukcji. Zmierzony zapis EKG jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono. 149
- 5.2.13 Funkcje aktywności dla pacjenta #213 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego rytmu serca w funkcji czasu. Projektcja wstęgi po prawej stronie. 149
- 5.2.14 Pacjent #037 mężczyzna, lat 50, zawał mięśnia sercowego ściany przedniej, trzeci dzień od incydentu, objawy fali Pardee [289] w odprowadzeniach V1-V4, przyjmowane leki. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej i jego rekonstrukcja. Zmierzony zapis EKG jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono. 150
- 5.2.15 Rozkłady czasów aktywacji dla pacjenta #037 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia serca w funkcji czasu. Projektcja wstęgi po prawej stronie. Należy zauważyć, że skala pionowa w górnym rzędzie jest zmniejszona w stosunku do rysunków Rys. 5.2.2, Rys. 5.2.4 i Rys. 5.2.13. 150
- 5.2.16 Pacjent #232 kobieta, lat 70, przerost mięśnia sercowego. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej i jego rekonstrukcja. Zmierzony zapis EKG jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono. 151

5.2.17	Rozkłady czasów aktywacji dla pacjenta #232 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia serca w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie. Należy zauważyć, że funkcje aktywności są znacząco szersze w stosunku do rysunków Rys. 5.2.2, Rys. 5.2.4, Rys. 5.2.13 i Rys. 5.2.15.	151
5.3.1	Pacjent nr #117, mężczyzna, 37 lat. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej. Rekonstrukcja zespołu QRS oraz załamek T. Pobudzenie sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich wzajemnej różnicy.	153
5.3.2	Potencjały czynnościowe komórki mięśnia sercowego dla pacjenta nr #117 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego sygnału EKG (zespół QRS i załamek T). Czarna krzywa reprezentuje kardiomiocyt bazowy $m(t)$, użyty do wyznaczenia funkcji aktywności.	153
5.3.3	Funkcje aktywności dla pacjenta #117 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie.	154
5.3.4	Pacjent nr #169, kobieta, lat 54. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej. Rekonstrukcja zespołu QRS oraz załamek T. Oryginalny sygnał EKG zaznaczony na czarno, a jego rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich wzajemnej różnicy.	154
5.3.5	Potencjały czynnościowe komórki mięśnia sercowego dla pacjenta nr #169 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego sygnału EKG (zespół QRS i załamek T). Czarna krzywa reprezentuje kardiomiocyt bazowy $m(t)$, użyty do wyznaczenia funkcji aktywności.	155
5.3.6	Funkcje aktywności dla pacjenta #169 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie.	155

5.3.7	Pacjent nr #213, mężczyzna, lat 58, objawy bloku prawej odnogi pęczka Hisa. Pobudzenie zatokowe o typowej morfologii w projekcji 12-odprowadzeniowej. Rekonstrukcja zespołu QRS oraz załamka T. Oryginalny sygnał jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono. Obszar zacieniowany na czerwono odpowiada ich wzajemnej różnicy.	157
5.3.8	Potencjały czynnościowe komórki mięśnia sercowego dla pacjenta nr #213 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego sygnału EKG (zespół QRS i załamek T). Czarna krzywa reprezentuje kardiomiocyt bazowy $m(t)$, użyty do wyznaczenia funkcji aktywności.	157
5.3.9	Funkcje aktywności dla pacjenta #213 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego rytmu serca w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie.	158
5.3.10	Pacjent #037 mężczyzna, lat 50, zawał mięśnia sercowego ściany przedniej, trzeci dzień od incydentu, objawy fali Pardee [289] w odprowadzeniach V1-V4, przyjmowane leki. Rekonstrukcja zespołu QRS oraz załamka T. Zmierzony sygnał EKG jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono.	158
5.3.11	Potencjały czynnościowe komórki mięśnia sercowego dla pacjenta nr #037 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego sygnału EKG (zespół QRS i załamek T). Czarna krzywa reprezentuje kardiomiocyt bazowy $m(t)$, użyty do wyznaczenia funkcji aktywności.	159
5.3.12	Rozkłady czasów aktywacji dla pacjenta #037 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia serca w funkcji czasu. Projekcja wstęgi po prawej stronie. Należy zauważyć, że skala pionowa w górnym rzędzie jest zmniejszona w stosunku do rysunków Rys. 5.3.3, Rys. 5.3.6 i Rys. 5.3.9.	159
5.3.13	Pacjent #232 kobieta, lat 70, przerost mięśnia sercowego. Pobudzenie zatokowe w projekcji 12-odprowadzeniowej. Rekonstrukcja zespołu QRS oraz załamka T. Prawidłowy wynik jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono.	160

5.3.14	Potencjały czynnościowe komórki mięśnia sercowego dla pacjenta nr #232 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego sygnału EKG (zespół QRS i załamek T). Czarna krzywa reprezentuje kardiomiocyt bazowy $m(t)$, użyty do wyznaczenia funkcji aktywności.	160
5.3.15	Rozkłady czasów aktywacji dla pacjenta #232 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia serca w funkcji czasu. Projektacja wstęgi po prawej stronie. Należy zauważyć, że funkcje aktywności są znacząco szersze, a skala pionowa w górnym rzędzie jest zmniejszona w stosunku do rysunków Rys. 5.3.3, Rys. 5.3.6, Rys. 5.3.9 i Rys. 5.3.12.	161
5.3.16	Pacjent #242 kobieta, lat 28. Pobudzenie zatokowe w projekcji 12-odprowadzeniowej. Rekonstrukcja zespołu QRS oraz załamka T. Prawidłowy wynik jest zaznaczony na czarno, a rekonstrukcja na czerwono.	161
5.3.17	Potencjały czynnościowe komórki mięśnia sercowego dla pacjenta nr #242 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego sygnału EKG (zespół QRS i załamek T). Czarna krzywa reprezentuje kardiomiocyt bazowy $m(t)$, użyty do wyznaczenia funkcji aktywności.	162
5.3.18	Rozkłady czasów aktywacji dla pacjenta #242 dla każdej elektrody, dla zrekonstruowanego pobudzenia serca w funkcji czasu. Projektacja wstęgi po prawej stronie.	162
6.1.1	Pozycja i wysokość pierwszego i drugiego pik w elektrodach przedsercowych w projekcji pozycyjno-amplitudowej dla zestawu testowego z bazy danych PTB [133]. Kolor pomarańczowy reprezentuje pik dominujący, natomiast niebieski pik wtórny. Należy zauważyć, że położenie dominującego pik w V3 jest równomiernie rozłożone między pierwszą, a drugą pozycją, co wynika z rozrzutu populacyjnego rotacji serca względem osi pionowej ciała [65]. . . .	168
6.1.2	Skuteczność modelu ten Tusscher [232] dla patologicznego zapisu EKG pacjenta nr #213 — objawy bloku prawej odnogi pęczka Hisa. Zrzut ekranu aplikacji „PhysECG” pozwalającej na kompleksową rekonstrukcję zapisów EKG. . . .	173

SPIS RYSUNKÓW

- 6.1.3 Skuteczność modelu ToRORd-dynCl [236] dla patologicznego zapisu EKG pacjenta nr #213 — objawy bloku prawej odnogi pęczka Hisa. Zrzut ekranu aplikacji „PhysECG” pozwalającej na kompleksową rekonstrukcję zapisów EKG. 173
- 6.1.4 Skuteczność modelu ten Tusscher [232] dla patologicznego zapisu EKG pacjenta nr #037 — zawał mięśnia sercowego ściany przedniej. Zrzut ekranu aplikacji „PhysECG” pozwalającej na kompleksową rekonstrukcję zapisów EKG. 174
- 6.1.5 Skuteczność modelu ToRORd-dynCl [236] dla patologicznego zapisu EKG pacjenta nr #037 — zawał mięśnia sercowego ściany przedniej. Zrzut ekranu aplikacji „PhysECG” pozwalającej na kompleksową rekonstrukcję zapisów EKG. 174
- 6.3.1 Przykład uzyskanego poprzez rekonstrukcję sygnału EKG potencjału unipolarnego, widocznego niezależnie dla każdej elektrody pomiarowej. 180
- 6.3.2 Przykład zaburzeń przewodzenia widoczny dla poszczególnych elektrod pomiarowych (LA i RA). Odwrócenie załamka T dla odprowadzenia I. 181
- 6.3.3 Statystyczna ocena procesu aktywacji — funkcję aktywacji można zsumować narastająco i ocenić w jakim czasie następuje zmiana 10–90% w danej elektrodzie. 182

Spis tabel

4.2.1 Parametry symulacji.	68
4.2.2 Parametryzacja matematyczna P1 i P2.	76
4.2.3 Porównanie modelu Millera-Geselowitza i molekularnego modelu biopotencjału.	80
4.3.1 Klasy diagnostyczne dla bazy danych pacjentów „PTB-XL”. Suma stwierdzeń przekracza liczbę rekordów ze względu na potencjalnie wiele etykiet na rekord [276].	128
5.1.1 Przypadki diagnostyczne dla 268 pacjentów dostępne w bazie „PTB Diagnostic ECG Database”. Dla 22 pacjentów nie podano klasyfikacji w materiale źródłowym [133].	138
6.1.1 Zestawienie błędu MSE z rozróżnieniem na zespół QRS i załamek T dla wybranych rekonstrukcji sygnału EKG.	171
8.0.1 Porównanie parametrów elektrofizjologicznych różnych modeli potencjału czynnościowego.	259

Lista dodatków

Analiza porównawcza modeli potencjałów czynnościowych kardiomiocytów i ich dokładności	259
---	-----

Osiągnięcia naukowe

Publikacje

1. **Wildowicz Sebastian**, Gradowski Tomasz, Figura Paulina, Olczak Igor, Judyta Sobiech, Teodor Buchner: „Physically motivated projection of the electrocardiogram — A feasibility study” [65], Biocybernetics and Biomedical Engineering, 2025, vol. 45, nr 2, s.199–211. doi:10.1016/j.bbe.2025.03.001

Zgłoszenia patentowe

1. Buchner Teodor, **Wildowicz Sebastian**, Gradowski Tomasz, Sobiech Judyta: „Wspomagany komputerowo sposób analizy zmiennego w czasie sygnału bioelektrycznego i urządzenie do analizy zmiennego w czasie sygnału bioelektrycznego, program komputerowy, produkt programu komputerowego oraz odczytywalny komputerowo nośnik danych”, Wynalazek, Zgłoszenie potwierdzone, Numer zgłoszenia (w pierwszym kraju zgłoszenia powyżej): P.447212, Data zgłoszenia (w pierwszym kraju zgłoszenia powyżej): 21-12-2023

Udział w grantach

1. „Lepsza ochrona pacjentów kardiologicznych przed arytmia dzięki poprawie kryteriów oceny elektrofizjologicznej końcowej fazy załamka T”, grant numer: 1820/16/Z01/POB4/2021. Czas trwania grantu: 01.2021–12.2022.

Konferencje

1. Kasprowisko 2021: „On possibility of reconstruction of bipolar ECG signal” — Judyta Sobiech, **Sebastian Wildowicz**, Teodor Buchner; współautorstwo referatu 14–17.04.2021 Zakopane, Polska
2. XXV Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej PTK 2021: „Załamek T i zespół QRS w świecie molekularnej teorii EKG” — Teodor Buchner, **Sebastian Wildowicz**, Judyta Sobiech; współautorstwo referatu 21–23.10.2021 Kazimierz Dolny, Polska
3. ECMI 2023: From ecg to energy storage: „Univerality of impedance and lack of kinetic theory” — Teodor Buchner, Maryla Zajdel, **Sebastian Wildowicz**, Tomasz Gradowski; współautorstwo referatu 26–30.06.2023 Wrocław, Polska
4. PCBBE 2023: „Bipolar Leads in ECG Conceal the Dark Side of the Moon” — Teodor Buchner, **Sebastian Wildowicz**, Tomasz Gradowski, Judyta Sobiech, Kazimierz Pęczalski, i in.; współautorstwo referatu 27–29.09.2023 Łódź, Polska
5. XXVII Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej PTK 2023: „Obrazowanie EKG ujawnia genezę zjawisk zwierciadlanych” — **Sebastian Wildowicz**, Tomasz Gradowski, Judyta Sobiech, Teodor Buchner; współautorstwo referatu 26–28.10.2023 Żyrardów, Polska
6. Kasprowisko 2024: „Preclinical Validation of PhysECG Reconstruction algorithm” — **Sebastian Wildowicz**, Tomasz Gradowski, Judyta Sobiech, Paulina Figura, Igor Olczak, Teodor Buchner; wygłoszenie referatu 9–12.04.2024, Zakopane, Polska
7. Data Science Summit 2024: „Jak model ML pomaga w rekonstrukcji fali aktywności serca” — Teodor Buchner, **Sebastian Wildowicz**, Tomasz Gradowski, Igor Olczak; wystąpienie online, 13–14.06.2024 Warszawa, Polska
8. Dynamics Day Bremen 2024: „Physical Processes That Shape Electric Image of Cardiac Muscle” — **Sebastian Wildowicz**, Teodor Buchner, Tomasz Gradowski, Igor Olczak, Paulina Figura, Judyta Sobiech; wygłoszenie referatu 29.07–2.08.2024 Bremen, Niemcy

OSIĄGNIĘCIA NAUKOWE

9. CinC (Computing in Cardiology) 2024: „PhysECG: Heart Activity Reconstruction Algorithm Based on Physical Principles” — **Sebastian Wildowicz**, Tomasz Gradowski, Paulina Figura, Judyta Sobiech, Igor Olczak, Teodor Buchner; poster 8–11.09.2024 Karlsruhe, Niemcy
10. XXVIII Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej PTK 2024: „Zawartość informacyjna EKG i MKG” — Judyta Sobiech, **Sebastian Wildowicz**, Kazimierz Pęczalski, Tomasz Gradowski, Natalia Jurek, i in.; współautorstwo referatu 24–26.10.2024 Poznań, Polska
11. I Sympozjum Innowacji Medycznych „Rewolucja w EKG — nowa szansa dla pacjentów” 2024: „Co zobaczyliśmy w EKG w XXI wieku? Szukamy nowego języka diagnostyki kardiologicznej” — Teodor Buchner, Tomasz Gradowski, **Sebastian Wildowicz**, Igor Olczak, i in.; współautorstwo referatu 13.12.2024 Gdańsk, Polska
12. Kasprowisko 2025: „T wave reconstruction using PhysECG algorithm” — **Sebastian Wildowicz**, Igor Olczak, Tomasz Gradowski and Teodor Buchner; wygłoszenie referatu 9–12.04.2025 Zakopane, Polska
13. Kasprowisko 2025: „AI w diagnostyce AKPK” — Teodor Buchner, Tomasz Gradowski, **Sebastian Wildowicz**, Elżbieta Katarzyna Biernacka, Karolina Borowiec, Olgierd Woźniak; współautorstwo referatu 9–12.04.2025 Zakopane, Polska
14. ECGI Summit 2025: „Three Perspectives on the Interelectrode Correlations in the Electrocardiogram” — Igor Olczak, **Sebastian Wildowicz**, Teodor Buchner, Tomasz Gradowski, Paulina Figura; poster 11–13.06.2025 Kraków, Polska
15. ECGI Summit 2025: „Heart Activity Reconstruction Method Incorporating Gender Differences in Electrocardiogram Decomposition” — **Sebastian Wildowicz**, Tomasz Gradowski, Teodor Buchner, Igor Olczak, Paulina Figura; poster 11–13.06.2025 Kraków, Polska
16. NBC PCBBE 2025: „Information content of the electrocardiogram” — **Sebastian Wildowicz**, Tomasz Gradowski, Igor Olczak, Izabela Ghafour, Aleksandra Bedetek, Maciej Standerski, i in.; współautorstwo referatu 16–18.06.2025 Warszawa, Polska

OSIĄGNIĘCIA NAUKOWE

17. PTBF2025: „How machine learning allows to reconstruct cardiomyocyte action potential from the surface of the body” — **Sebastian Wildowicz**, Tomasz Gradowski, Elżbieta Katarzyna Biernacka, Karolina Borowiec, i in.; współautorstwo referatu zaproszonego 23–26.06.2025 Warszawa, Polska
18. XXIX Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej PTK 2025: „Nowe metody prezentacji elektrokardiogramu prowadzą do nowych interpretacji” — Teodor Buchner, Tomasz Gradowski, **Sebastian Wildowicz**, Igor Olczak, Karolina Borowiec, Joanna Wdowczyk, i in.; współautorstwo referatu 9–11.10.2025 Łódź, Polska

Inne osiągnięcia popularno-naukowe

Udział w projektach we współpracy z European Space Agency (ESA)

1. GNSSW-LEON4: „Software Defined Radio (SDR) receivers for space applications” — European Space Agency, GMV Innovating Solutions Sp. z o.o., Centrum Badań Kosmicznych PAN; GNSS Software Engineer 02.01.2018–01.06.2019
2. GNSSW-MLMSC: „GNSS receiver for microsatellites and small launchers” [325] — European Space Agency, GMV Innovating Solutions Sp. z o.o., Centrum Badań Kosmicznych PAN, Hertz Systems LTD Sp. z o.o.; GNSS Software Engineer 13.07.2018–06.12.2021
3. GNSSWLEO: „GNSSW receiver demonstration on GOMX-5” [326] — European Space Agency, GMV Innovating Solutions Sp. z o.o., Centrum Badań Kosmicznych PAN; GNSS Software Engineer 01.06.2020–01.05.2022

Artykuły popularno-naukowe

1. Bidaux-Sokolowski Ambroise, Kobyłkiewicz Artur, **Wildowicz Sebastian**: „GNSS — Multiple Platform Adaptability” [327], SatMagazine, September 2020 Edition s.70–72

Konferencje międzynarodowe

1. GR740 User Days 2019: „GNSS Software Receiver” — Gouveia Laura, Bidaux-Sokolowsky Ambroise, **Sebastian Wildowicz**, Silveira Daniel; współautorstwo referatu 28.11.2019 European Space Agency (ESA-ESTEC) — Noordwijk, Holandia
2. 4S Symposium 2022: „GOMX-5 APPS — The advanced payload processors for the GOMX-5 IOD mission” [328] — Gustav Olofsson, Arne Samuelsson, Artur Kobyłkiewicz, **Sebastian Wildowicz**, Karol Gliwa, Roman Wawrzaszek, Eduardo Bezerra, Roland Weigand, David Merodio Codinachs, Rui Sarnadas, i in.; współautorstwo referatu 17–20.05.2022, Vilamoura, Portugalia

Dodatek: Analiza porównawcza modeli potencjałów czynnościowych kardiomiocytów i ich dokładności

Postępy badań doświadczalnych nad dynamiką złożonego układu biologicznego jakim jest ludzki kardiomiocyt dostarczają paliwa dla modelowania matematycznego. Częstokroć publikowanego wspólnie z wynikami pomiarów elektrofizjologicznych materiału publikacyjnego, pokazuje potrzebę wprowadzania zmian oraz sugeruje ich kierunek. Wykonywanie szeregu badań i analiz udokumentowanych w licznych artykułach naukowych [236, 244, 247, 329] umożliwiło rozwój oraz postępującą poprawę dokładności modelowania potencjałów epikardialnych. Szczególnie wyróżniają się tu dane eksperymentalne dostarczane przez badania takie jak prace Li i współpracowników [329] oraz Antzelevitch i Fish [244], które dostarczyły niezbędnych danych do walidacji i rozwoju modeli numerycznych. Wspomnieć tu należy również o fakcie odkrycia heterogenności transmurannej, która została uwzględniona w zaawansowanych modelach takich jak ten Tusscher [232]. Kluczowe wyniki badań zastawiono w formie poniższej tabeli porównawczej Tab. 8.0.1:

Tabela 8.0.1: Porównanie parametrów elektrofizjologicznych różnych modeli potencjału czynnościowego.

Parametr	Dane eksperymentalne	Luo-Rudy	ten Tusscher	ToR-ORd
V_{rest} (mV)	-85 ± 5	-84.6	-86.2	-87.1
Amplituda (mV)	120 ± 10	~ 120	~ 125	~ 123
APD_{90} (ms)	300 ± 50	250 – 280	300 – 320	~ 280

Porównanie różnych opisów matematycznych potencjału czynnościowego względem otrzymanych wyników wykazało iż, model Luo-Rudy [106], będąc pierwszym szczegółowym modelem, wykazuje pewne odchylenia od obserwacji eksperymentalnych, szczególnie w zakresie czasów trwania potencjału czynnościowego. Czas trwania potencjału czynnościowego (APD_{90}) w modelu Luo-Rudy wynosi około 250–280 ms przy częstotliwości stymulacji 1 Hz, podczas gdy dane eksperymentalne z ludzkich kardiomiocytów [237] wskazują

na wartości w zakresie 280–350 ms. Ta różnica może wynikać z faktu, że model Luo-Rudy był pierwotnie oparty na danych z kardiomiocytów zwierzęcych, a następnie dostosowywany do charakterystyk ludzkich. Z kolei model ten Tusscher [232] wykazuje znacznie lepsze odwzorowanie czasów trwania potencjału czynnościowego, z wartościami APD90 w zakresie 300–320 ms, co bliżej odpowiada danym eksperymentalnym. Dodatkowo, model ten uwzględnia heterogenność transmuraną, reprodukując różnice między typami komórek, zjawisko to zostało zaobserwowane przez Antzelevitch i Fish [244]. Najnowsze modele, w tym ToR-ORd i ToRORd-dynCl, wykazują najdokładniejsze odwzorowanie danych rzeczywistych, z wartościami APD90 około 280 ms przy 1 Hz, co mieści się w zakresie obserwacji. Jak już było to wspomniane modele ten zostały poddane systematycznej walidacji względem szerokiego spektrum danych eksperymentalnych, co zapewnia im wysoką wiarygodność [235, 236].

Kolejnym istotną cechą jest zdolność modeli do reprodukcji adaptacji częstotliwościowej potencjału czynnościowego, co stanowi kluczowy test ich dokładności, gdyż zjawisko to odgrywa fundamentalną rolę w funkcjonowaniu serca w warunkach fizjologicznych i patologicznych [330]. Praca zespołu Beuckelmann i wsp. [237] wskazuje, że ludzkie kardiomiocyty wykazują złożoną zależność częstotliwościową, z skróceniem APD przy zwiększonej częstotliwości stymulacji. Zdolność tą można ocenić poprzez współczynnik korelacji między przewidywaniami modelu, a danymi eksperymentalnymi:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (APD_{model,i} - \overline{APD_{model}})(APD_{exp,i} - \overline{APD_{exp}})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (APD_{model,i} - \overline{APD_{model}})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (APD_{exp,i} - \overline{APD_{exp}})^2}} \quad (8.0.1)$$

W uproszczony sposób podstawowe cechy tego zjawiska są reprodukowane przez model Luo-Rudy [106] ze względu na mechanizmy leżące u podstaw jego opisu matematycznego. Model ten w pełni nie oddaje złożoności regulacji prądów jonowych obserwowanej w rzeczywistych komórkach [106]. Natomiast model ten Tusscher [248] wykazuje znacznie lepszą reprodukcję adaptacji, szczególnie w zakresie zmian prądów potasowych I_{Kr} i I_{Ks} , które odgrywają kluczową rolę w mechanizmach repolaryzacji zależnych od częstotliwości pobudzeń. Model ten lepiej odwzorowuje również różnice w adaptacji częstotliwościowej między różnymi typami komórek mięśnia sercowego [248]. Ponadto istnieją też zaawansowane

modele, takie jak O'Hara-Rudy [331] i Grandi [238], które wprowadzają bardziej szczegółowy opis dynamiki wapniowej, co umożliwia dokładniejsze modelowanie mechanizmów adaptacji częstotliwościowej zależnych od Ca^{2+} . Nie można tu zapomnieć o modelu ToR-ORd oraz ToRORd-dynCl [235, 236], wykazujące najwyższą zgodność z danymi eksperymentalnymi w testach walidacyjnych, co znajduje potwierdzenie w szerokim zakresie protokołów adaptacji częstości stymulacji [235].