

**Богатство динамического поведения,
изменяющегося от периодичности
до нерегулярных, шумоподобных колебаний,
может легко наблюдаться
в физиологических системах регулирования
как в эксперименте, так и в клинике,
так что сложность динамики живых систем
должна быть скорее нормой,
чем исключением**



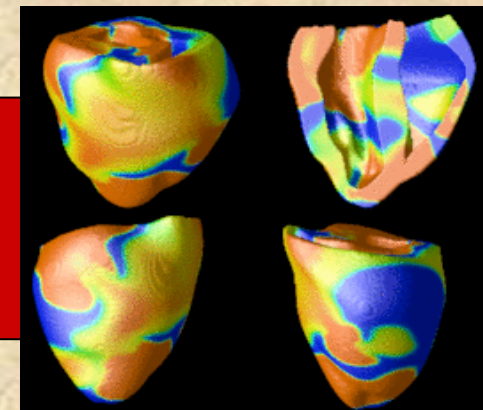
Московская МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ имени И.М. Сеченова



**Медленноволновые
микроальтернации ЭКГ - как
характеристика фликкер-шума и
системного (вероятностного?)
прогнозирования?**



**ОТДЕЛ КАРДИОЛОГИИ НИЦ
проф. Г.Г.Иванов**





Важнейшей задачей новых методов ЭКГ-диагностики является повышение надежности выделения предвестников ВСС

- **Внезапная смерть** представляет собой одну из главных и труднопреодолимых опасностей как для состояния больных, так и условно здоровых лиц
- * **Отсутствие каких-либо надежных предвестников внезапной смерти**, наряду с множеством возможных патогенетических факторов и мгновенным развитием этого состояния, приводят к тому, что **внезапную сердечную смерть крайне сложно предвидеть и предупредить**



ВСС -уравнение с многими неизвестными

АВТОНОМНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Heart Rate Variability
Heart Rate Turbulence

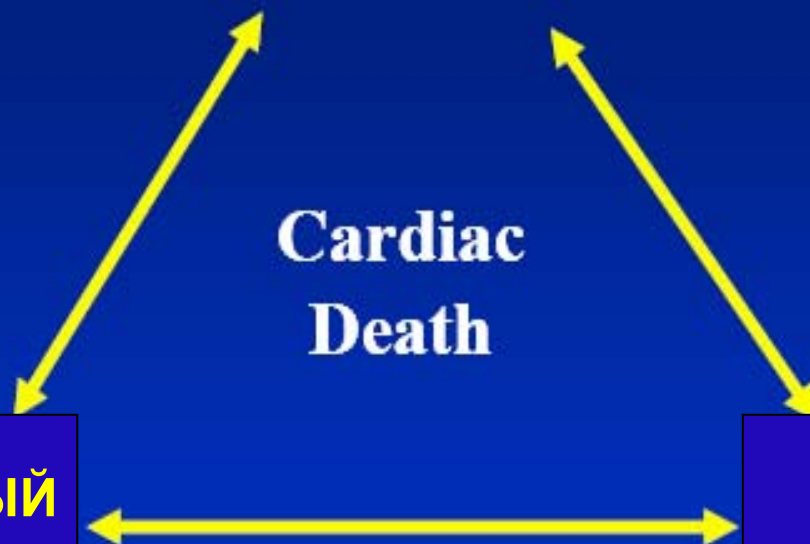
Cardiac
Death

МИОКАРДИАЛЬНЫЙ
СУБСТРАТ

EF,
QRS, LP, QTc,
T wave

УЯЗВИМОСТЬ
МИОКАРДА

NSVT, EP Inducibility,
TWA, QTV
Ischemia



Прогнозирование ЖТ/ФЖ (электрической нестабильности миокарда)

СУБСТРАТ

Задержка проведения
(LVP),
Фракция выброса ЛЖ,
дисперсия
эффективного
рефрактерного периода

МОДУЛЯТОР

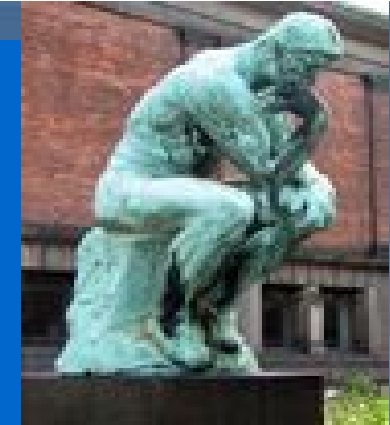
(уязвимость миокарда)

- Электролит. наруш.
- Вегетативн.наруш.
- QT изменения
- Альтернация T
- Эндокринный статус
- HR Turbulence

ТРИГГЕР

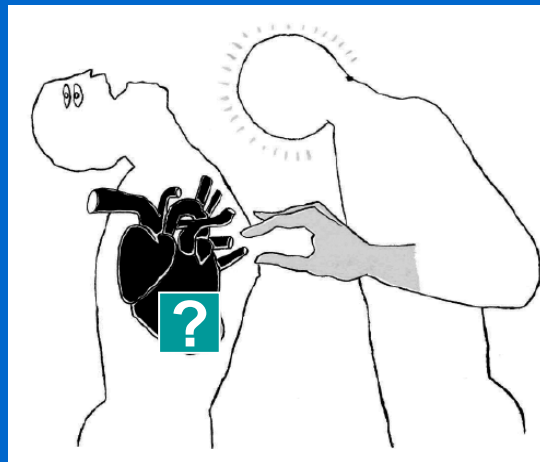
Частая ЖЭ :
>10 в час

ЖТ/ФЖ



- Один из важнейших вопросов клинической кардиологии сегодня, который делает необходимыми исследования ВСС, заключается в том, чтобы сказать:

“ Почему множество осложнений могут трансформировать электрически стабильный миокард в нестабильный в определенное время определенного дня, и не в иное время ?”
(Michael Rubart , Douglas P. Zipes)



АНАЛИЗ МИКРОПОТЕНЦИАЛОВ И МИКРОАЛЬТЕРНАЦИЙ - новое направление ЭКГ-ДИАГНОСТИКИ

- 1. ЭКГ высокого разрешения (*анализ ППД, ППЖ*)**
- 2. Дисперсионное картирование**
- 3. Альтернации Т зубца – T-wave Alternans (*TWA*)**

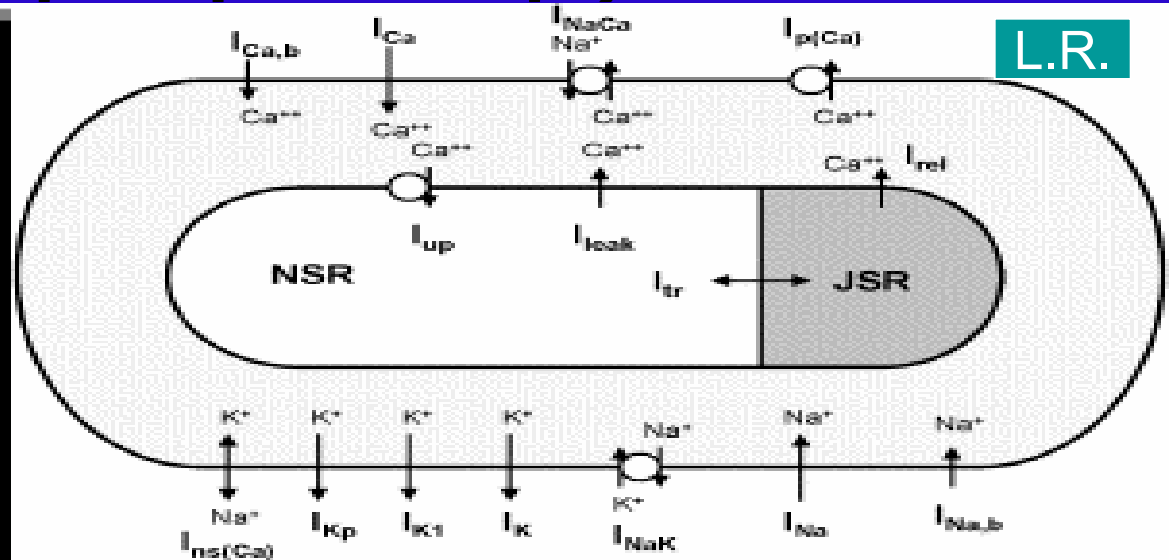
Метод дисперсионного картирования

МЕТОД ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ

Для того, чтобы рассчитывать микроскопические изменения электрической симметрии, необходима была модель электрического биогенератора сердца с малыми погрешностями.

Предложенная математическая модель позволяет получить устойчивый сигнал микроколебаний ЭКГ, отражающий не только микроальтернации Т-волны, но и микроколебания QRS-комплекса и Р-волны даже в состоянии покоя.

МЕТОД ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ (Прибор "Кардиовизор")

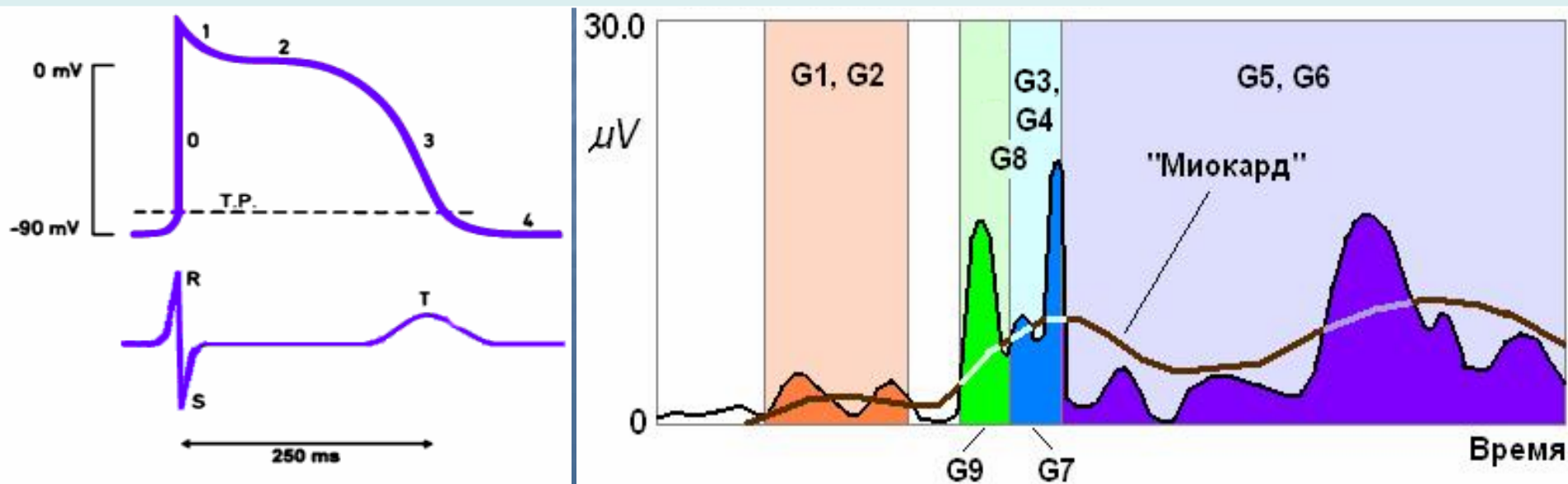


Метод дисперсионного картирования ЭКГ основан на использовании двух групп факторов, влияющих на формирование поверхностных кардиопотенциалов:

- нелинейных эффектов, возникающих при активации и деактивации ионных каналов мембраны сократительных кардиомиоцитов.
- электродинамических эффектов, возникающих при лавинных процессах протекания ионных токов через мембрану сократительных кардиомиоцитов.

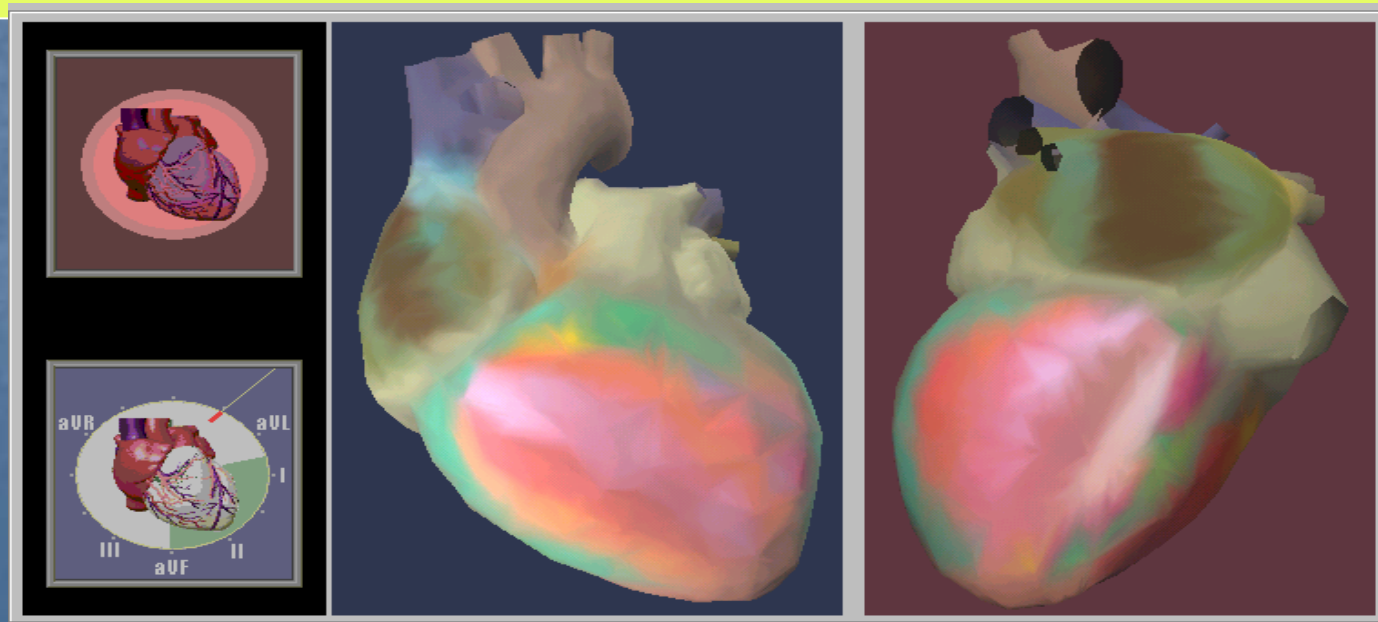
МЕТОД ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ

Этот алгоритм основан на новой модели возникновения поверхностной ЭКГ, вытекающей из описанной выше нелинейной модели трансмембранного ионного канала. Указанная новая модель биогенератора сердца учитывает электромагнитное излучение кардиомиоцитов в фазах 0 и 3 потенциала действия

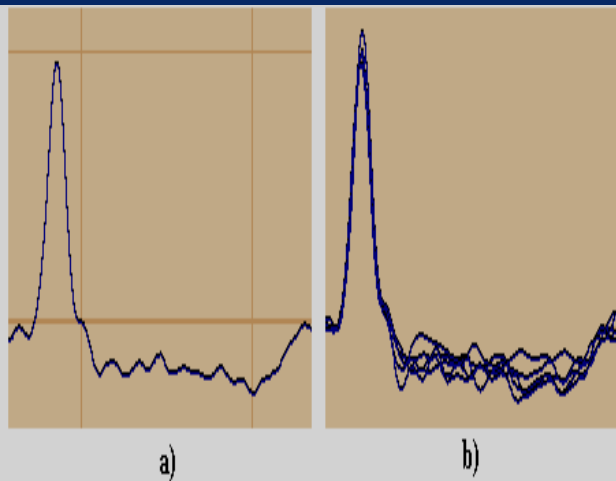


МЕТОД ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ

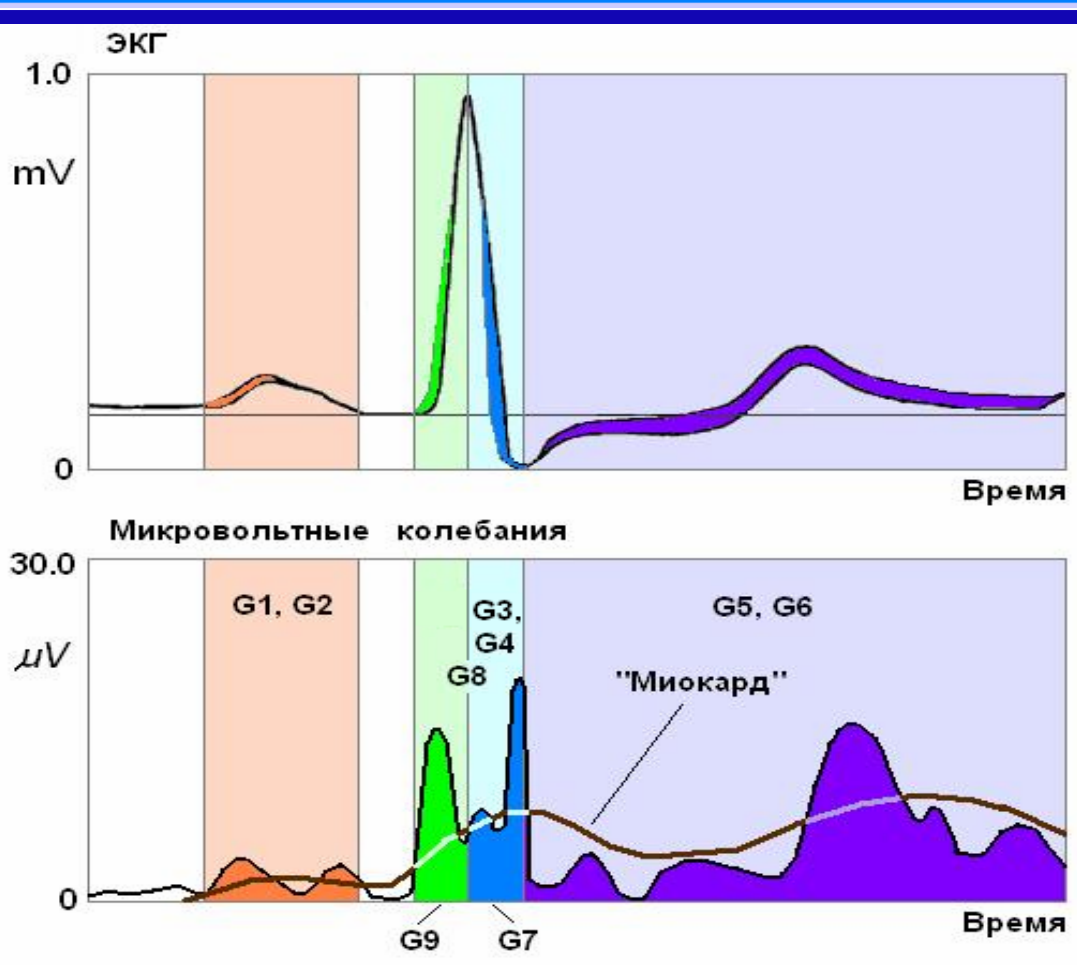
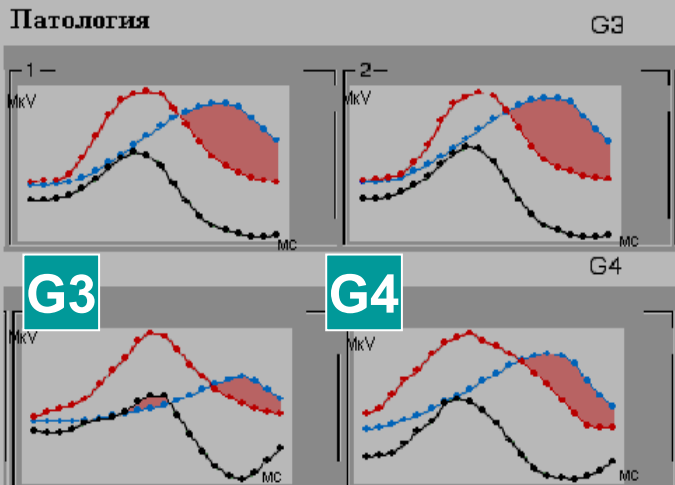
Традиционные биофизические модели сигналов электрической симметрии генерируют карту микроальтернаций ЭКГ, которая была в методе ДК ЭКГ названа «дисперсионной картой»



Анализ микроальтернаций – основа метода дисперсионного картирования

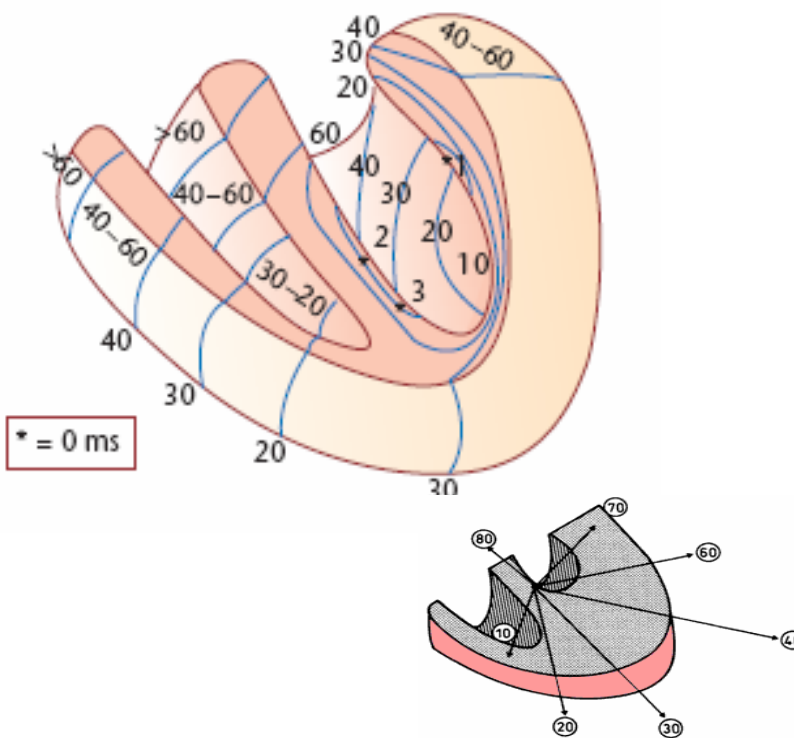
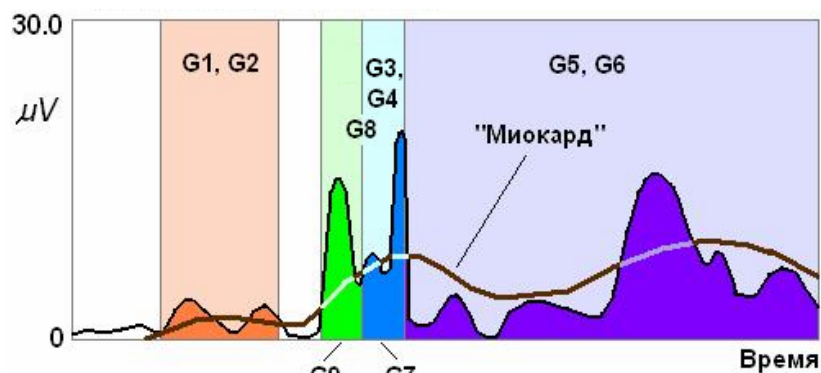


Пример рассчитанных дисперсионных функций для характеристик G3 и G4



Анализ микроальтернаций

Группы дисперсионных показателей микроальтернаций кардиоцикла



Гр	Показатели групп анализируемых дисперсий (мкВ x мс)	
G1	Депольяризация правого предсердия	P зубец
G2	Депольяризация левого предсердия	P зубец
G9	Электрич. симметрия (несинхронность начала депольяризации)	~ 0...40мс QRS
G7	Симметрия депольяризации желудочков	~ 30...70мс QRS
G3	Окончание депольяризации правого желудочка	~60-90 мс QRS
G4	Окончание депольяризации левого желудочка	~60-90 мс QRS
G8	Несинхронность депольяризации ЛЖ-ПЖ	0...90 мс QRS
G5	Репольяризация правого желудочка	интервал ST-T
G6	Репольяризация левого желудочка	интервал ST-T

G1-G9

MYOCARDIUM

Клинические субстраты, ассоциированные с ФЖ

- Ишемическая болезнь сердца
- Идиопатическая кардиомиопатия
- Гипертрофическая кардиомиопатия
- Синдром удлинённого интервала QT
- Дисплазия ПЖ
- Редко : синдром WPW

Начальное разграничение нормы и патологии при создании алгоритмов расчетов в приборе «Кардиовизор-6С» было проведено на основе стандартной процедуры обучения автоматического классификатора на контрольной группе здоровых лиц, а также группе лиц

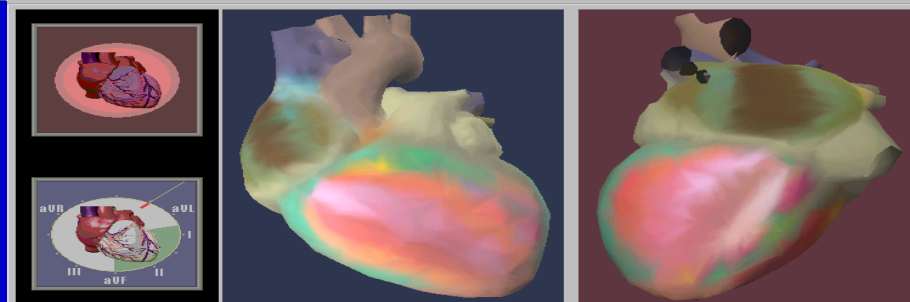
со строго верифицированными клиническими диагнозами

Индекс микроальтернаций "Миокард"

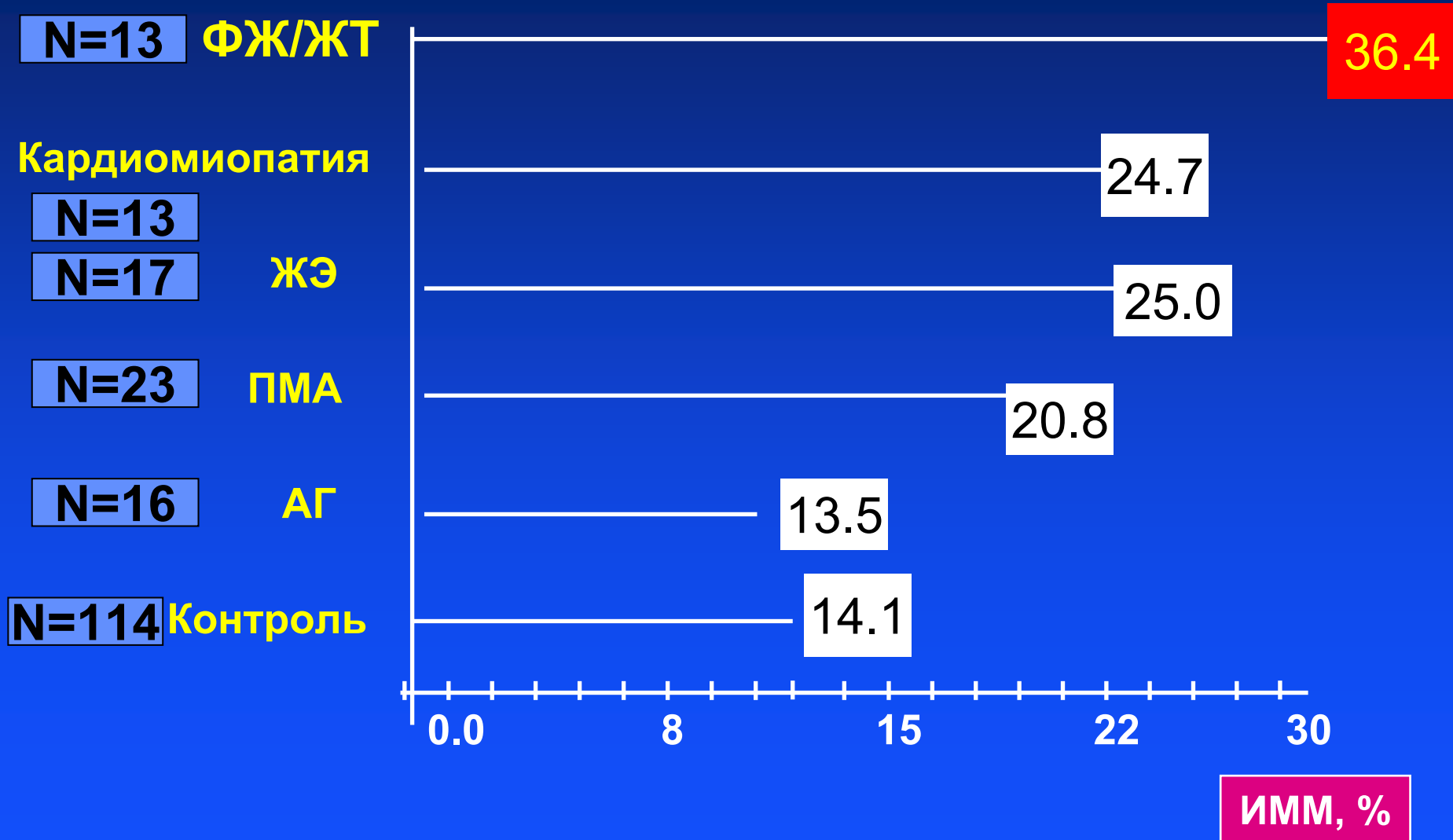
изменяется в относительном диапазоне от 0% до 100%

"норма"	"возможно"	"патология"
до 15%	16-21%	свыше 22%

Итоговое представление на квазиэпикарде



Показатели ИММ в обследованных группах



**Диагностическая ценность
индекса “МИОКАРД” (порог 15%)
в разграничении “НОРМА” и “ПАТОЛОГИЯ”**

на базе данных (373 ЭКГ)

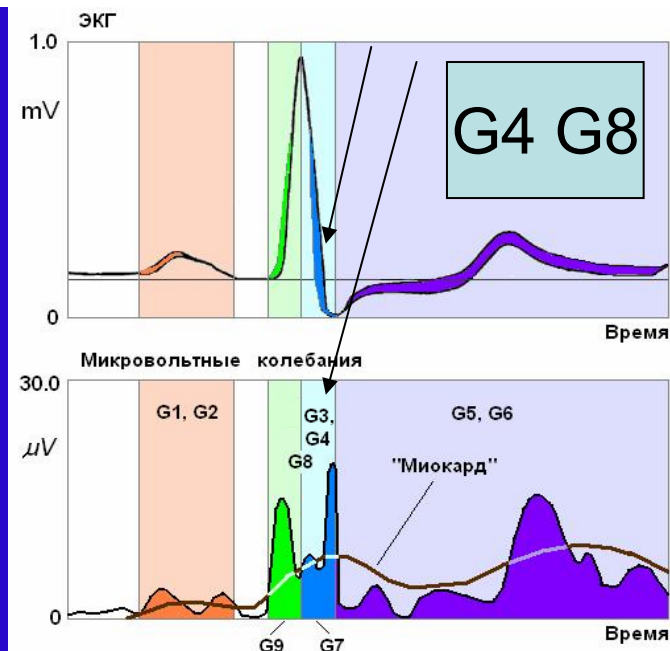
“The PTB Diagnostic ECG Database”

(национальный Институт Метрологии Германии)

Показатель и порог	Чувствитель- ность	Специфич- ность
Индекс МИОКАРД (порог 15%)	83,8%	72,7%.

Диагностическая ценность показателей G3, G4 и T_{макс} при разграничении групп ОИМ с и без ФЖ/Ж

(на базе данных национального Института Метрологии Германии)



G4	Окончание деполяризации левого желудочка	~60-90 мс QRS
G8	Несинхронность деполяризации ЛЖ-ПЖ	0...90 мс QRS

Показатель и порог	Чувствительность	Специфичность
G4 > 250, мкВ x мс	62	84
G8 > 300, мкВ x мс	62	90
T максимум > 16 мкВ	69	53

В настоящее время метод дисперсионного картирования может эффективно использоваться для

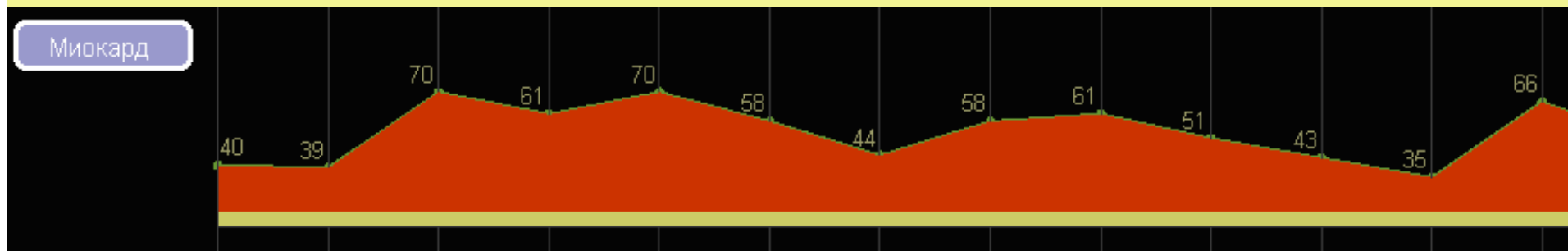
- 1) Скрининга и диспансеризации, наблюдением за состоянием здоровых лиц, в спортивной медицине и при реабилитации**
- 2) Выявления изменений и динамики нарушений де- и реполяризационных свойств, получения новой дополнительной информации о состоянии электрофизиологического статуса миокарда**
- 3) Повышают диагностические возможности метода – тестирование с дополнительным использованием функциональных нагрузочных проб и динамическое наблюдение**

Возможности режима мониторинга ИММ и его клиническое значение ИММ пока не исследованы

Первые данные мониторинга ИММ

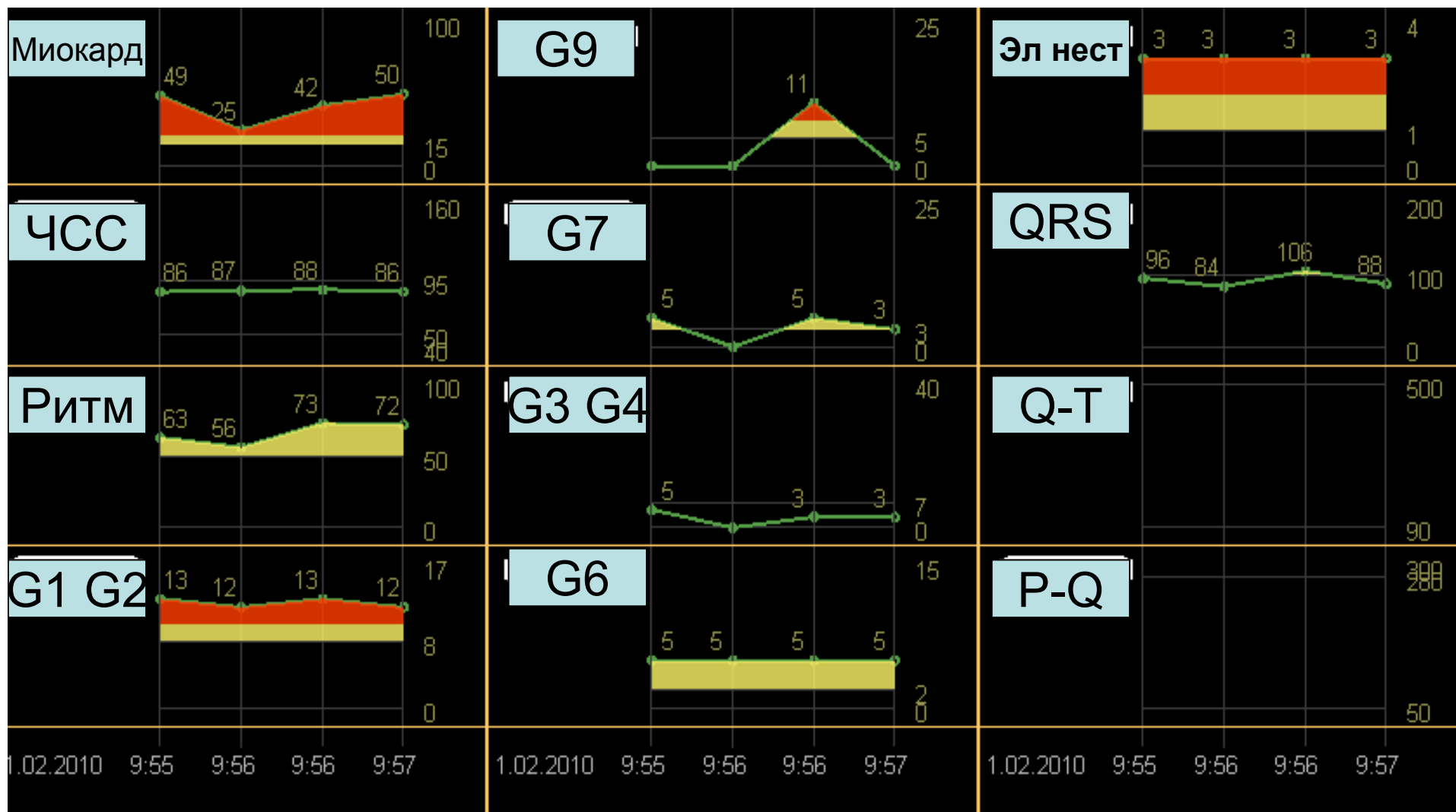
Уже выявленная роль флуктуаций в огромном числе процессов делает исследования вариативности достаточно важной проблемой

В этой связи актуальным представляется исследование диагностических возможностей при мониторинге микроальтернационных характеристик по данным показателей ДК.

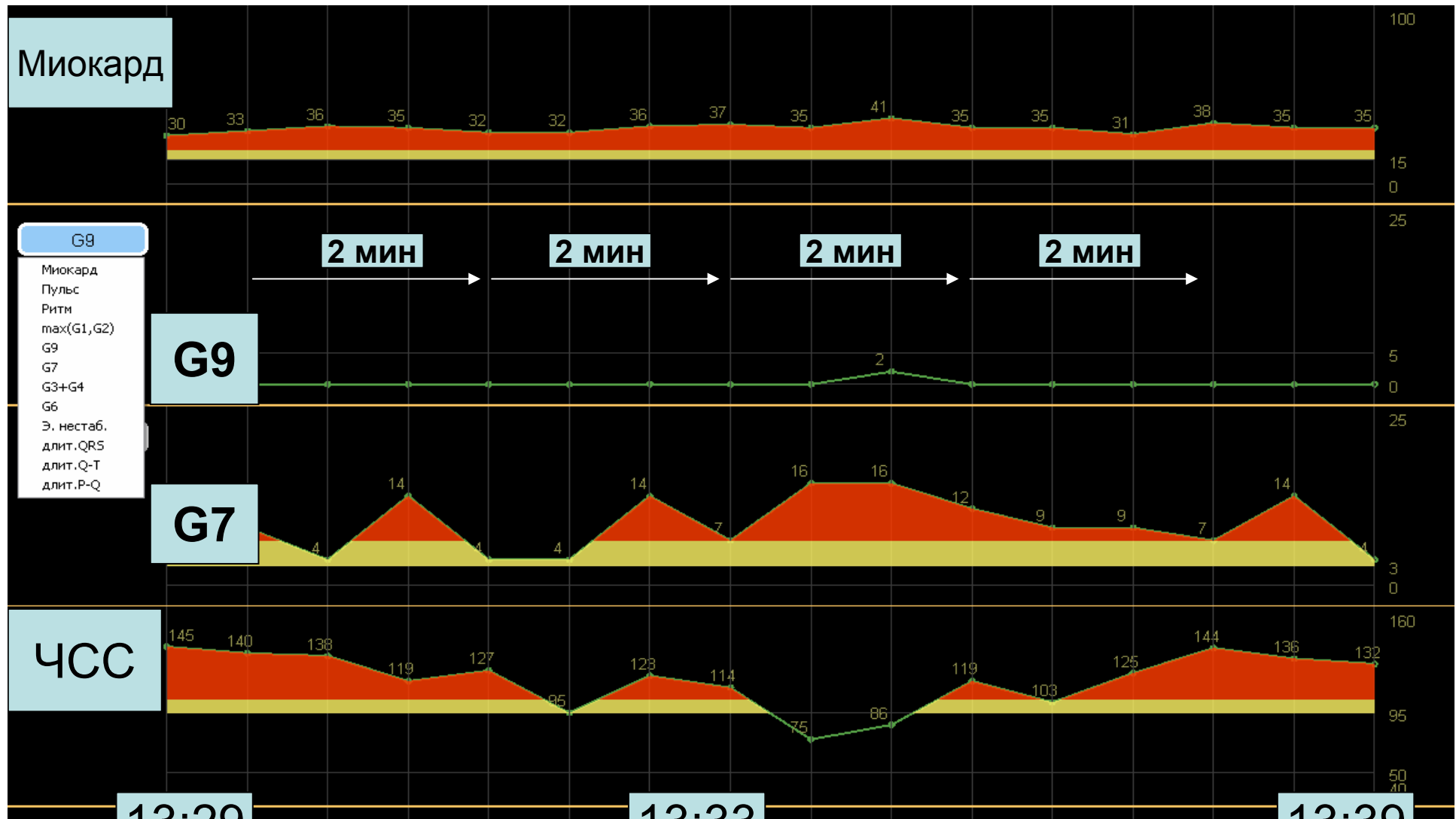


Разработанное программное обеспечение помимо однократного измерения позволяет мониторировать флуктуации всех показателей дисперсионного картирования в квазиреальном времени (по данным усреднения 30 сек фрагментов)

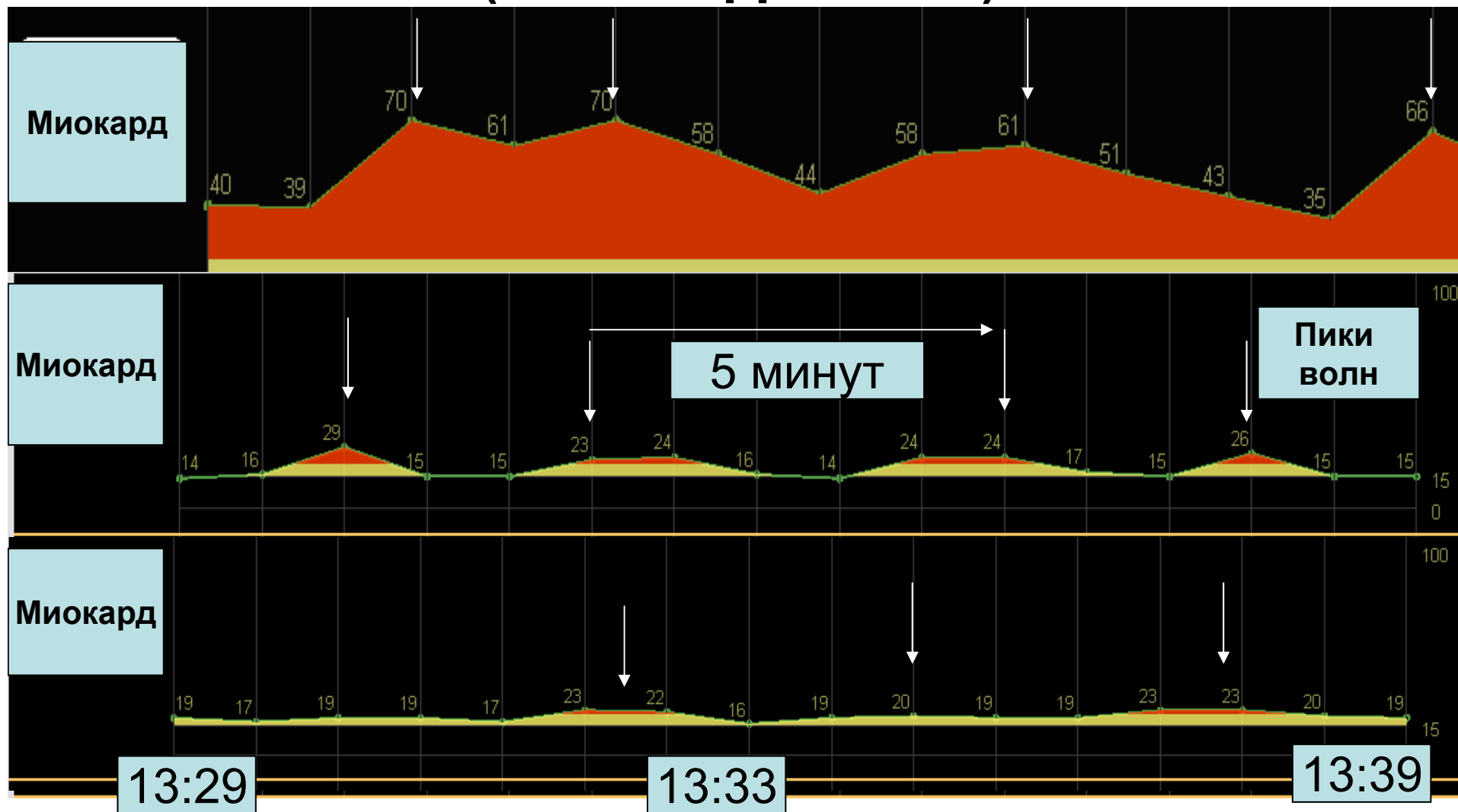
Мониторинг трендов показателей ДК по 12 каналам



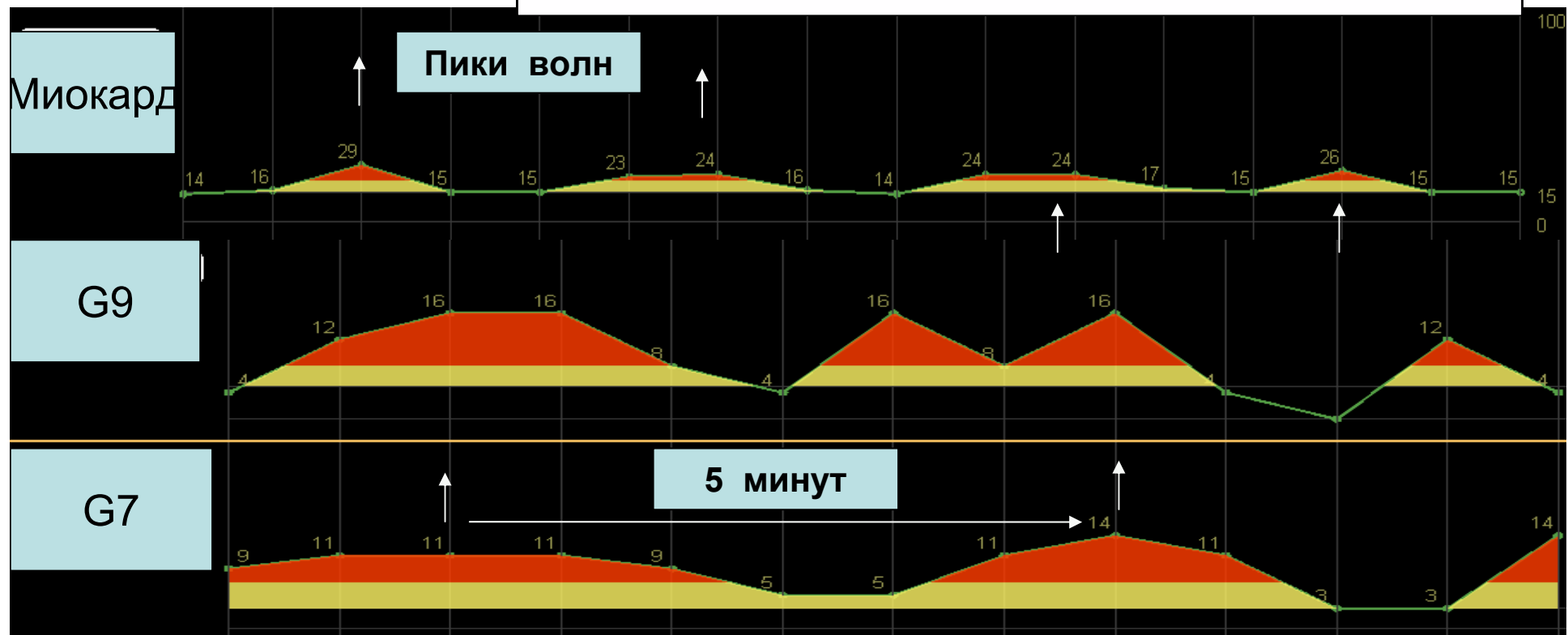
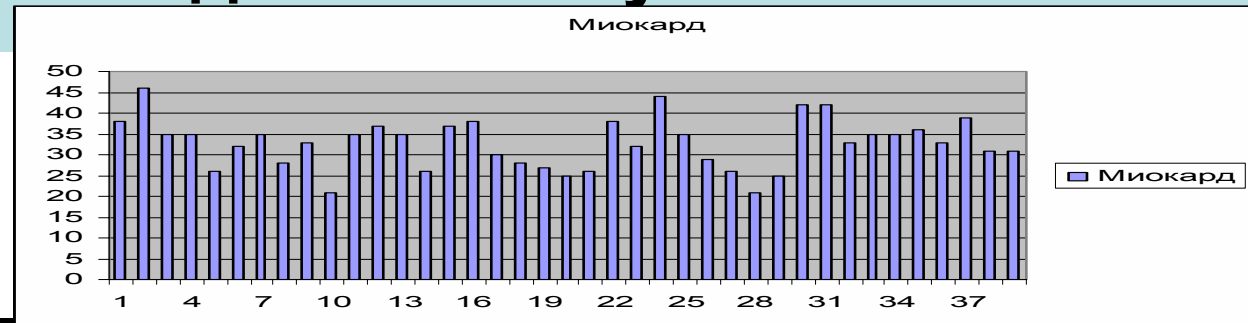
Имеется возможность выбора мониторируемых показателей по 4 каналам (10 мин фрагмент)



Пример различных вариантов изменений показателя “Миокард” при мониторинге (10 мин фрагмент)



При визуальном анализе выявлены периодические медленные колебания значений микроальтернаций с длиной волны от 2-5 до 6-15 минут



Мониторинг микроальтернаций у больных ИБС

Мониторинг микроальтернаций у больных ИБС

В исследование были включены данные
обследования 47 больных с
острым инфарктом миокарда, обследованных
в 1-3 сутки заболевания у которых выполнено 74
мониторирования длительностью от 20 до 90
МИН.
(средний возраст - $54,5 \pm 8,6$ лет),

Предварительные данные использования мониторинга микроальтернаций

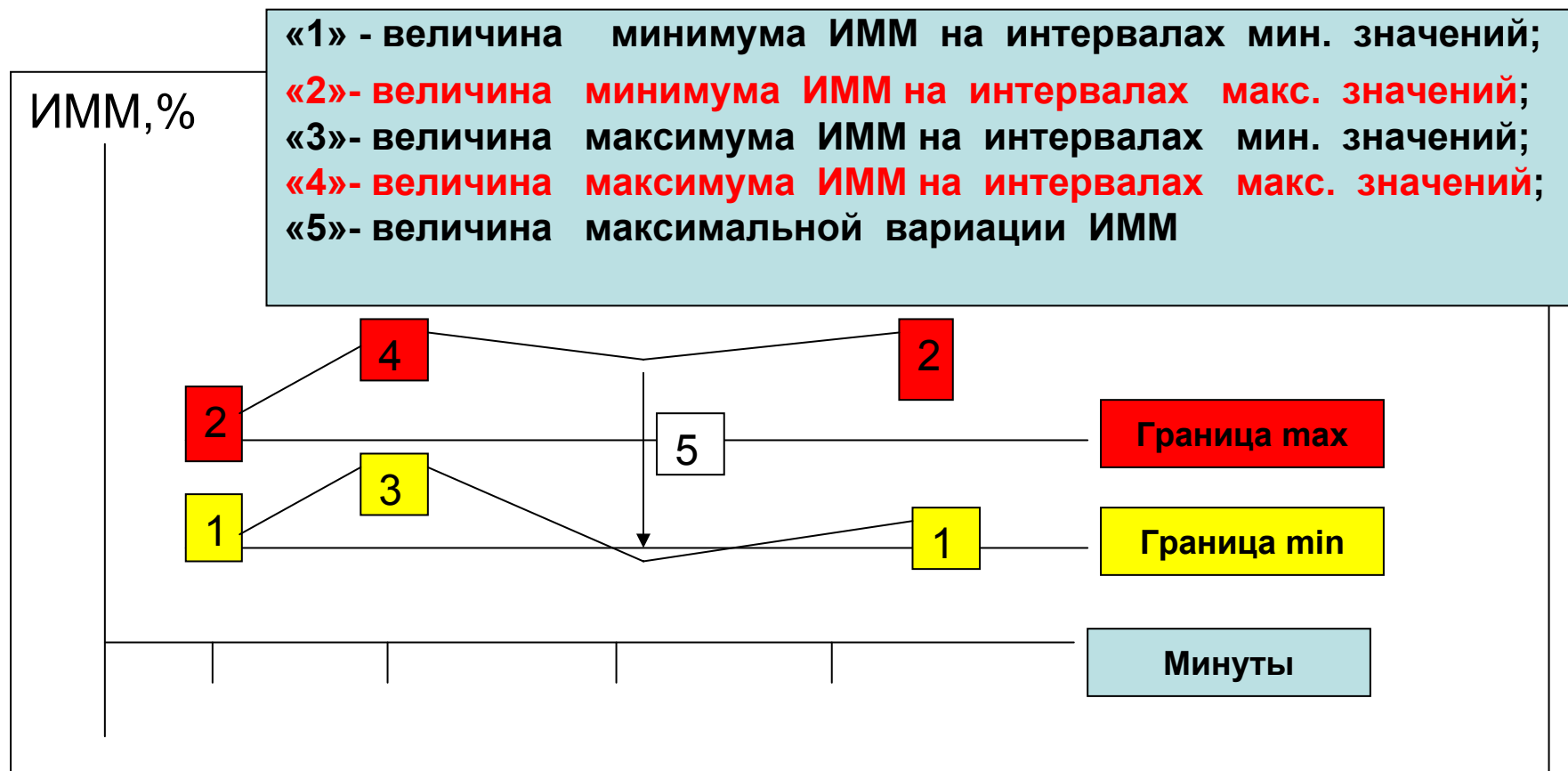
1-я группа представлена 39 обследованиями у больных с ОИМ без осложнений,

2-я группа - 35 обследований у больных с осложненным течением (отек легких, гипотензия или летальный исход),

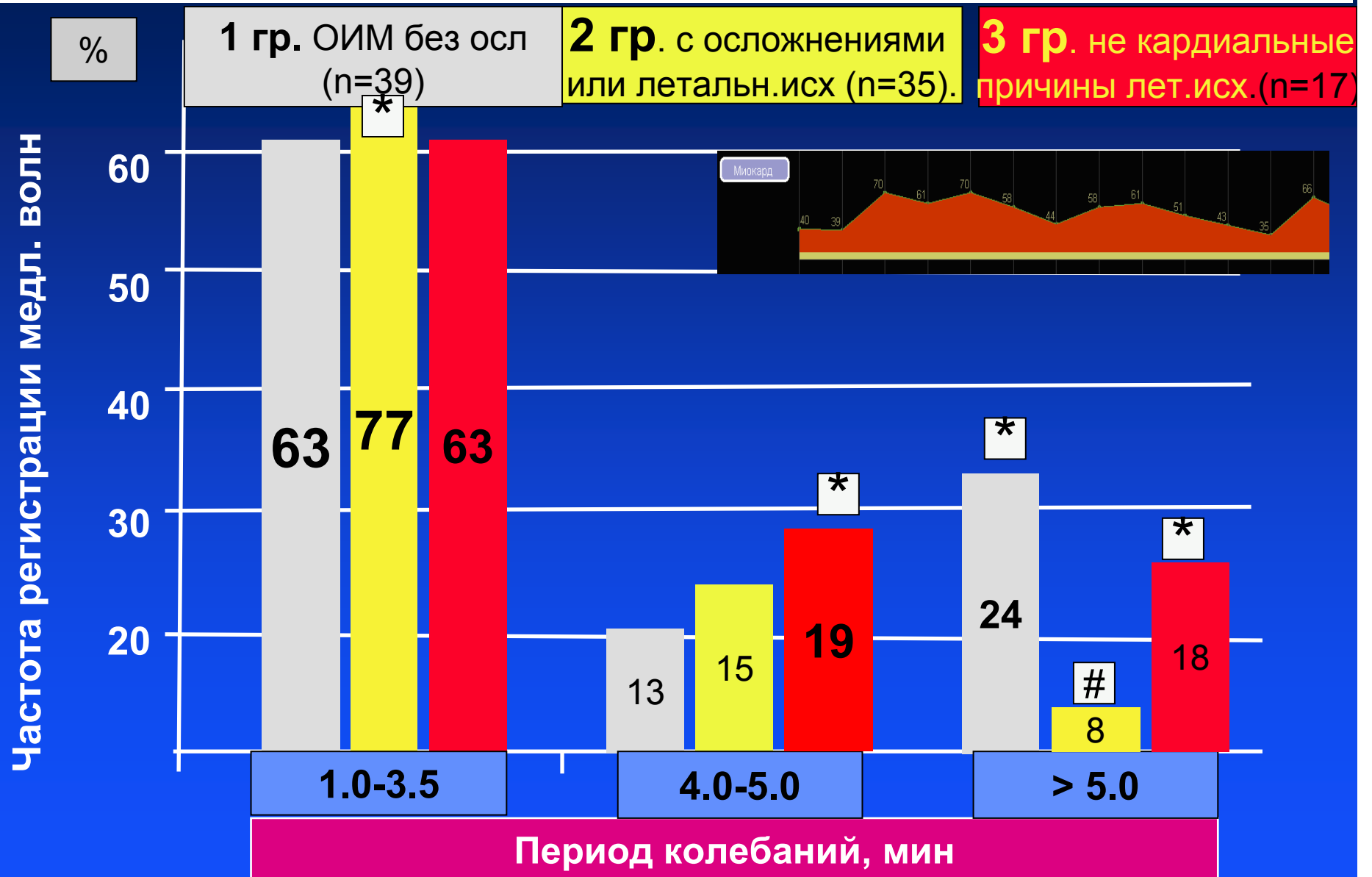
3-я группа - 17 обследований - умершие больные с некардиальной причиной (*2-х сторонняя пневмония, рецидивирующая ТЭЛА, инсульт, анемия и др.*). В группе у большей части больных проводилась искусственная вентиляция легких на протяжении от 1 до 7 суток

Анализ во всех группах проводился без индивидуальной оценки влияния проводимой базовой поливалентной терапии.

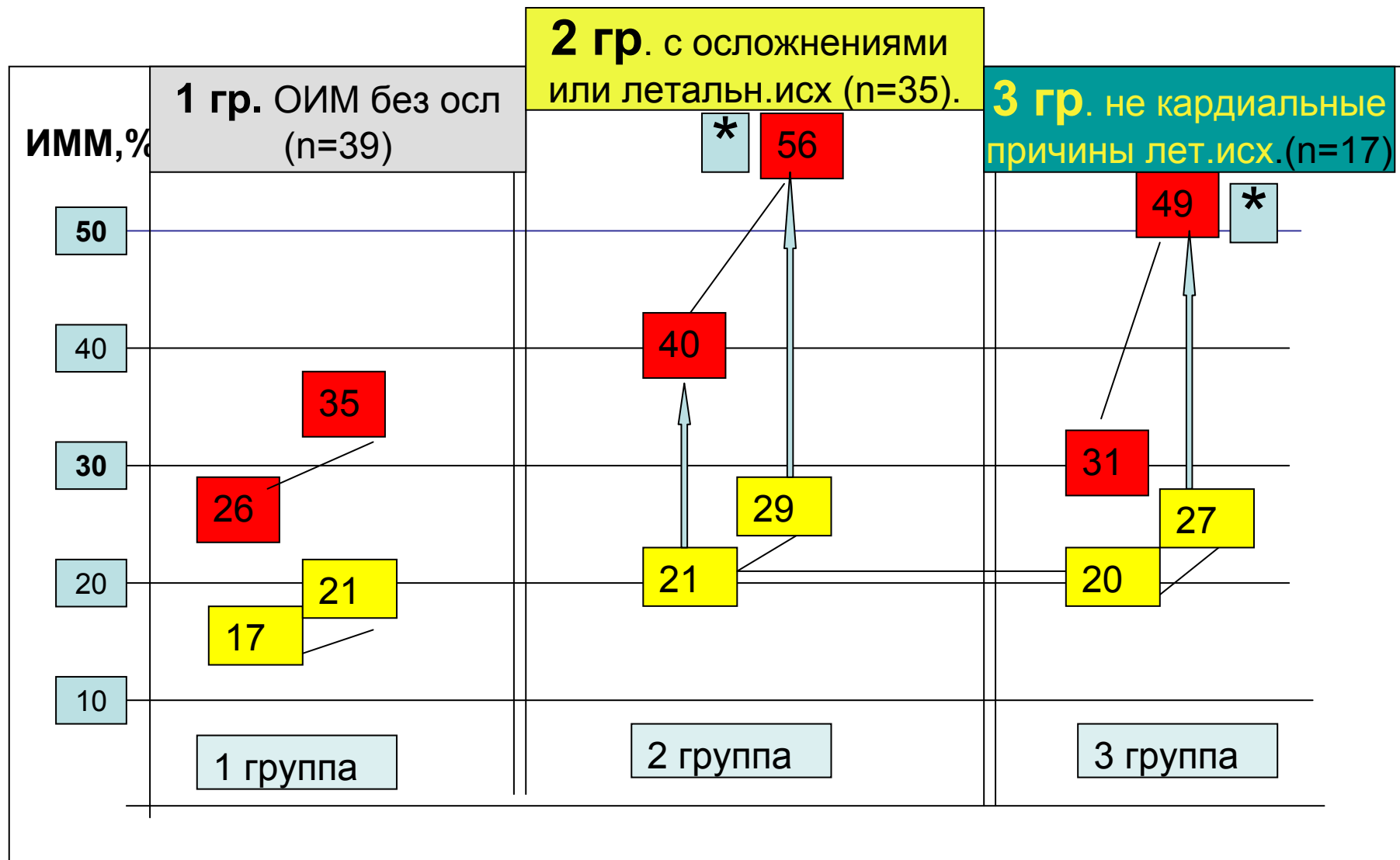
Для описания выявленных медленноволновых колебаний ИММ проведен качественный анализ колебаний средних значений на основе статистических оценок некоторых характерных значений колебаний индекса микроальтернаций «МИОКАРД». Верхняя граница полосы нормальных значений обозначена на рисунке как «Граница max», а нижняя – как «Граница min».



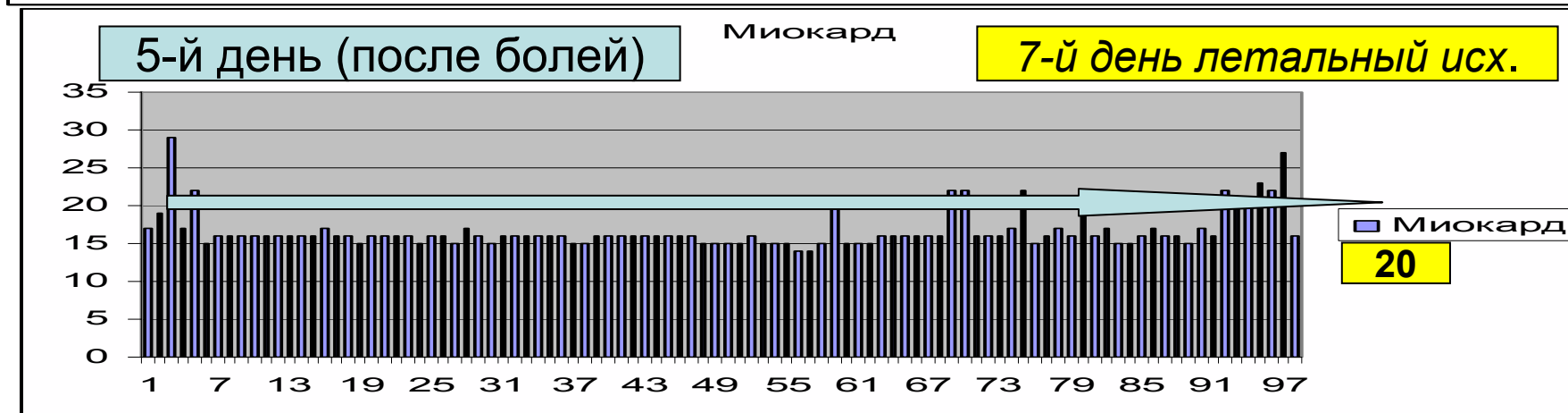
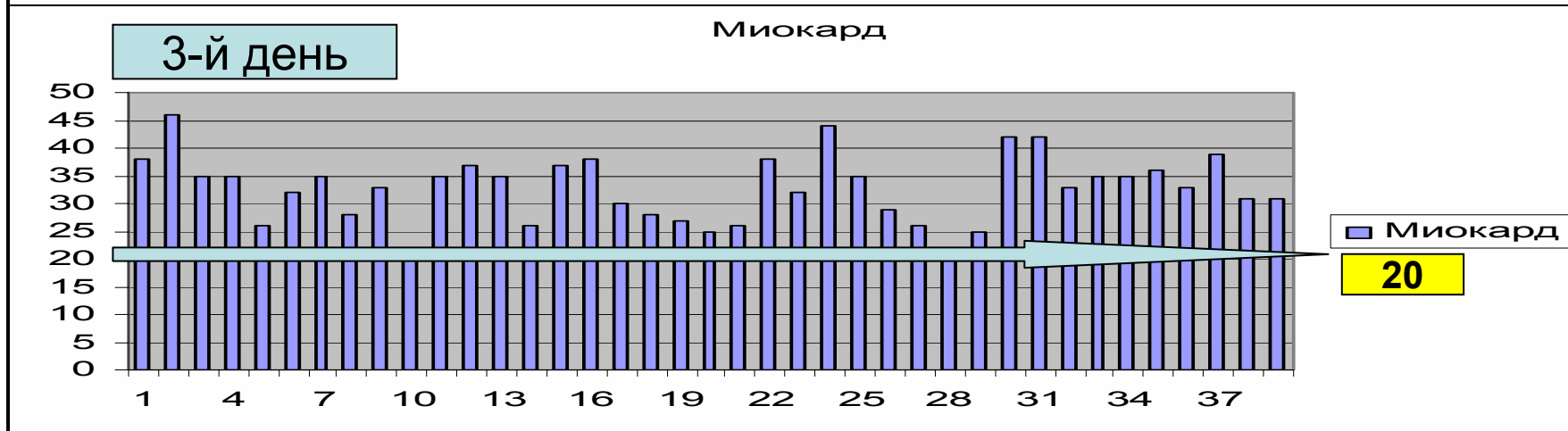
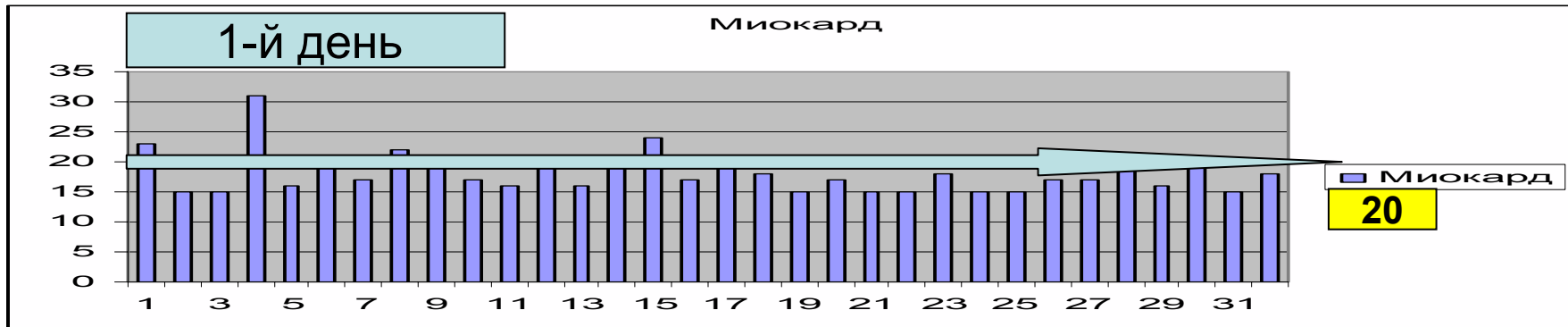
Частота регистрации медленных волн ИММ (в %)



Максимальные и минимальные значения верхнего и нижнего диапазонов колебаний ИММ в группах больных ОИМ



Больной Сид-кий (07-02-2010)



*Таким образом, показана
определенная зависимость
характера медленноволновых
колебаний показателя ИММ от
тяжести течения заболевания*

Возможные предположения о генезе медленноволновых колебаний ИММ

Можно отметить, что РАНЕЕ

- выявлена связь медленных волн сердечного ритма с колебаниями содержания в крови катехоламинов и кортикостероидов.
- отмечена связь между медленными волнами сердечного ритма и активностью системы гипофиз-надпочечники

Параллельное изучение влияния гормонов коры надпочечника показало, что

- фаза действия адреналина составляет -- 6.7 мин,
- норадреналина -7.7 мин,
- 17-ОКС - 9 мин,
- гипофиз-надпочечник - 100 мин

Клинические примеры
мониторинга ИММ
(можно пропустить 9 сл)

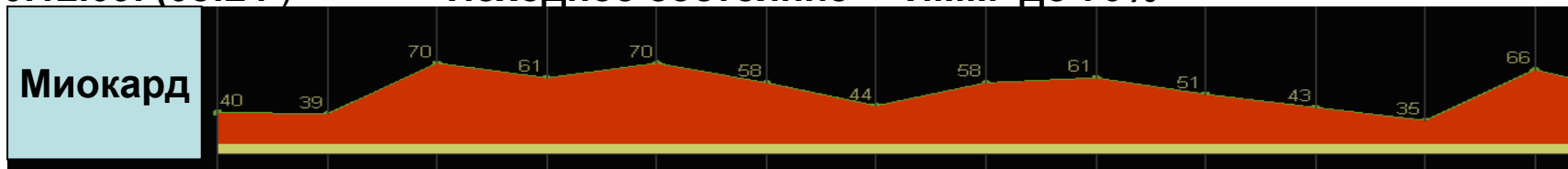
**Примеры мониторинга
показателей микроальтернаций ЭКГ по
данным дисперсионного картирования**

- у больных с острым ИМ**
- при купировании болевого синдрома**
- при введении допамина**
- пароксизмом МА при кардиоверсии**

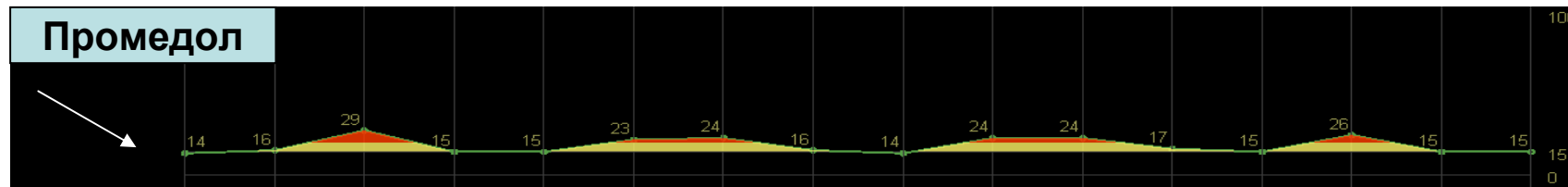
Эффект промедола и дроперидола при обезболивании ОИМ

(Б-ной С., 75 лет Диагноз: ОИМ)

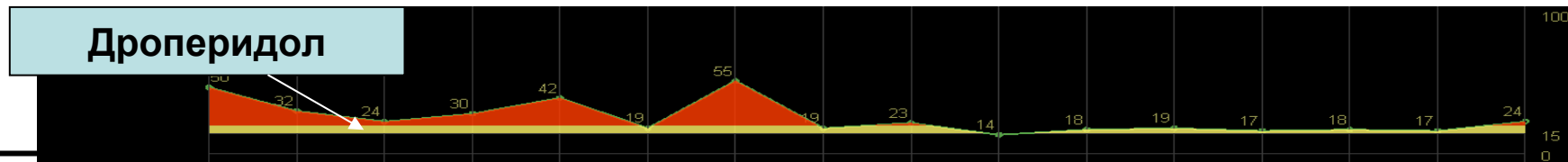
30.12.09. (08:24) Исходное состояние ИММ до 70%



30.12.09. (11:35) После в/в введения промедола 2%-1.0 мл ИММ снизился до 20-25%, резко увеличилось число медленных волн с периодом 2-4 мин

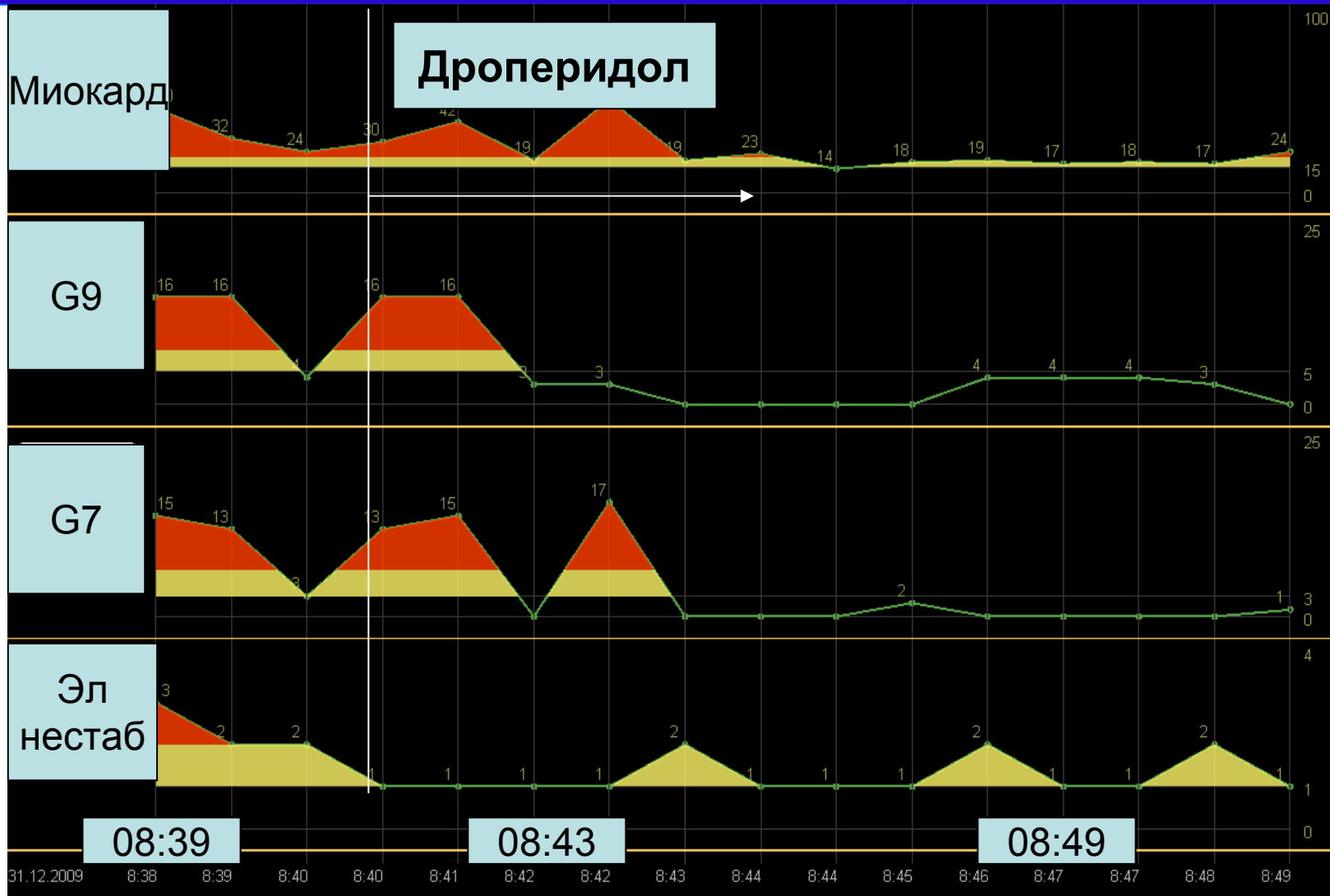


31.12.09. Повторный болевой приступ с депрессией ST. В течение 10 мин после в/в введения Дроперидола – резкое снижение ИММ с 55% до 15-29%

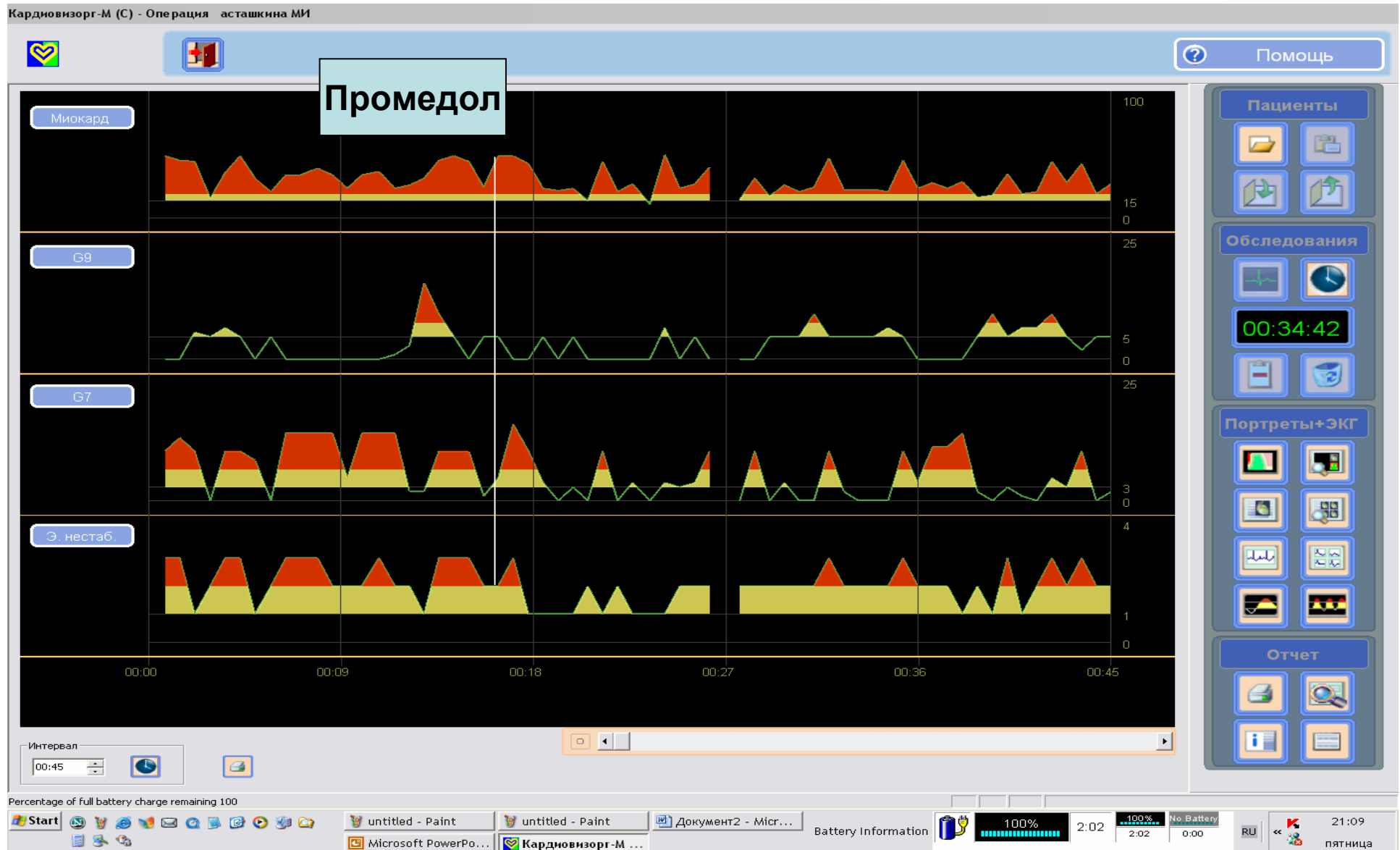


ЭФФЕКТ ДРОПЕРИДОЛА

Введение дроперидола при болях у больного ОИМ –
снижение микроальтернационных характеристик

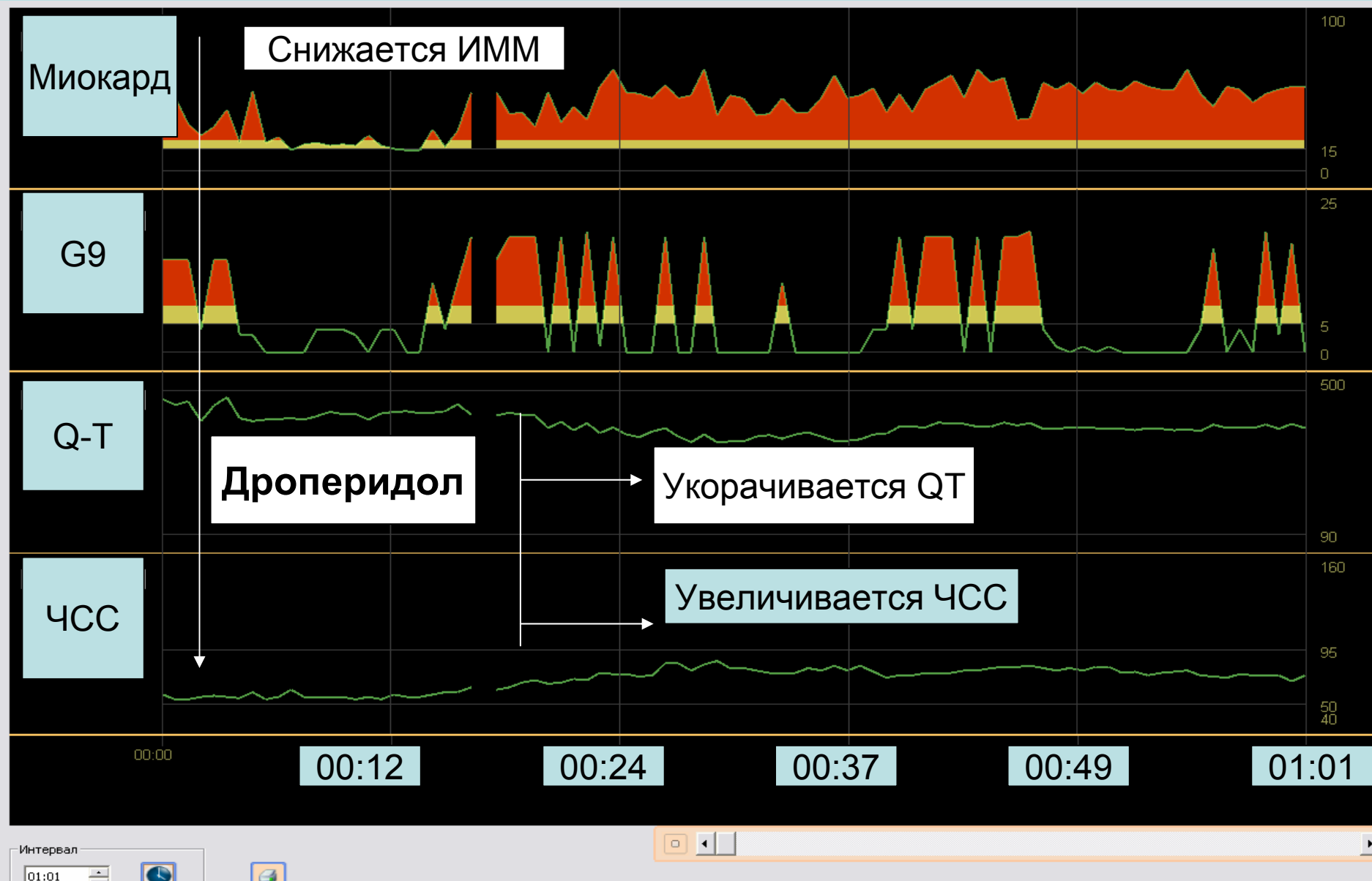


После в-в введения промедола изменяется характеристика показателей ДК



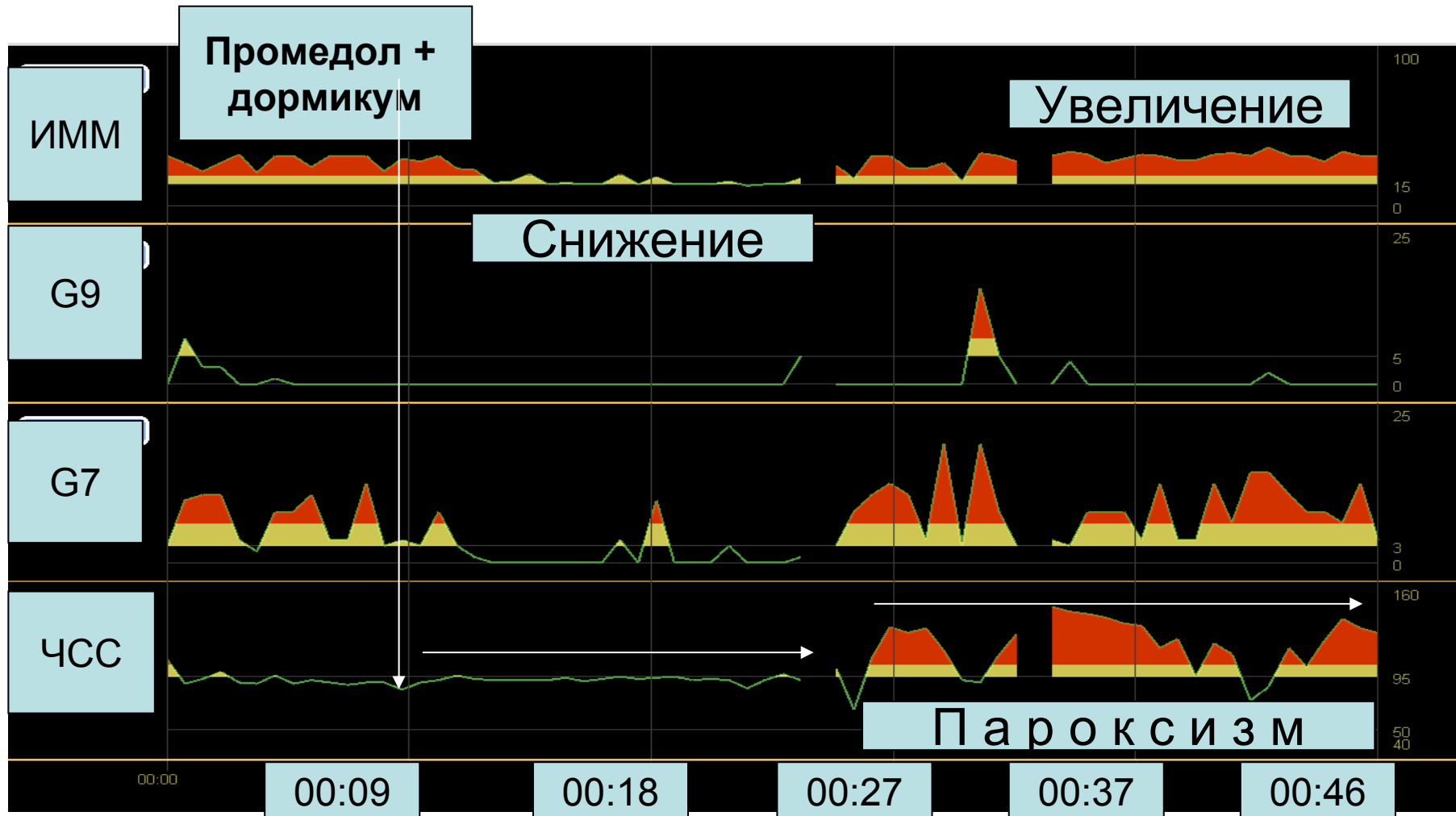
Эффект дроперидола

Б-ной С. 75 лет Рецидивируют боли и явления левожелудочковой недостаточности на фоне повышения АД



Больная А. 83 г

Болевой приступ (промедол + дормикум)
и развитие пароксизма суправентрикул.ЧСС до 150



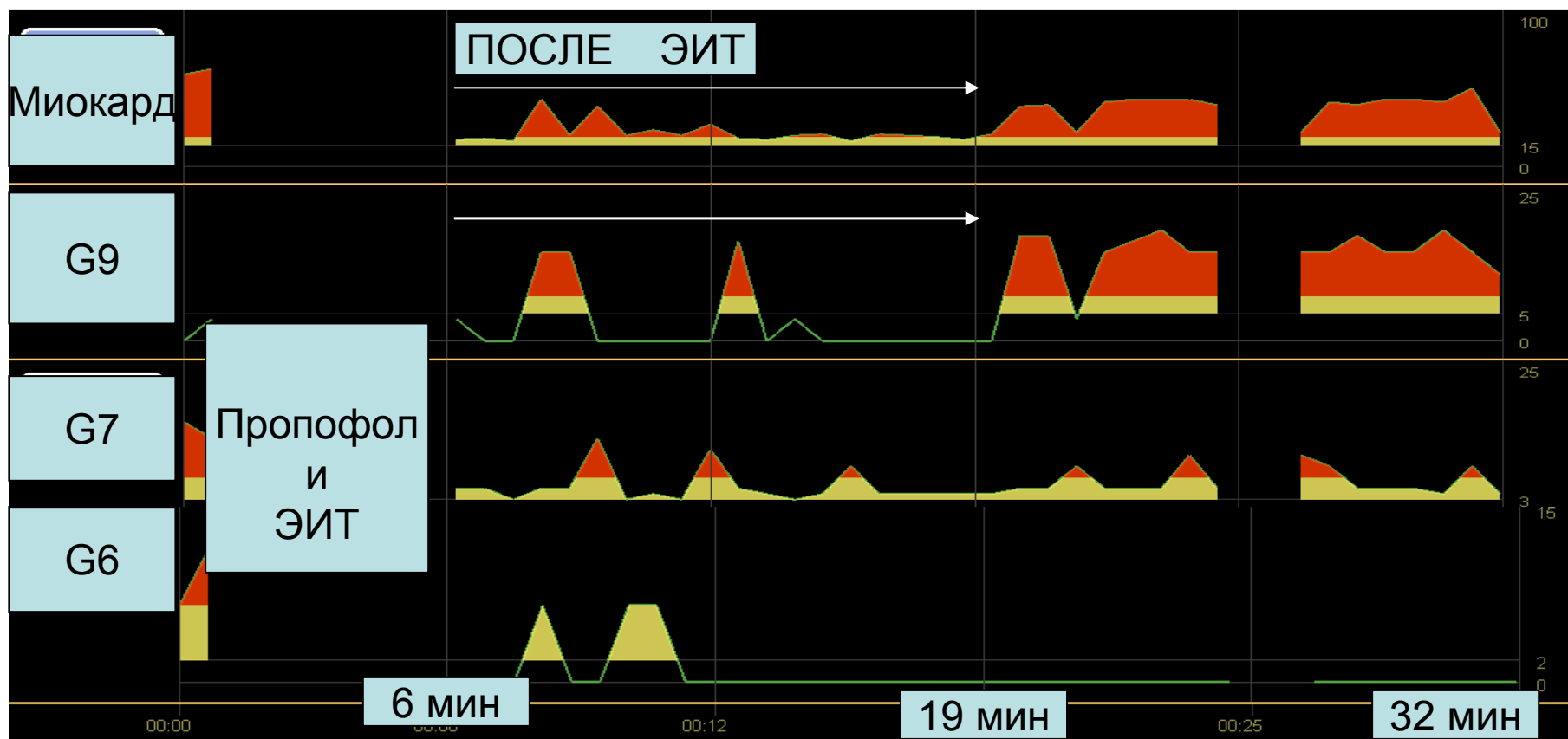
Б-ная с ОИМ и гипотензией

Эффект допамина

мониторинг 1 час 22 мин



Большая Р-ва. ЭИТ (пропофол) до ЭИТ и после ЭИТ



В заключение

В настоящее время полученные предварительные результаты ставят больше вопросов, чем дают ответов

1. При визуальном анализе выявлены тренды периодических медленноволновых колебаний значений микроальтернаций с длиной волны от 2-5 до 6-15 минут

По нашим предварительным данным, выявляемые тренды медленных колебаний показателей ДК не коррелировали с паттернами сердечного ритма

2. У больных с различными формами ИБС установлено наличие определенных ассоциаций изменений показателей ДК с характером и тяжестью поражения миокарда, проводимой терапией

3. Возможно, что выявленные медленные колебания являются отражением баланса между коронарным кровообращением и метаболическими потребностями миокарда

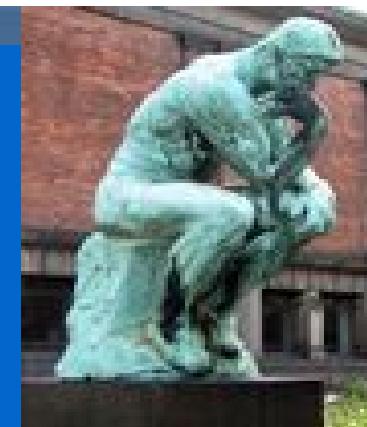
В заключение

Предстоит глубже понять связь показателей ДК ЭКГ с электрофизиологической основой описанных выше изменений, их ассоциацию со всем спектром возможной гетерогенности регионарных нарушений перфузии миокарда и метаболического баланса.

Важно улучшить наше понимание причин медленноволновых процессов микрофлуктуационных показателей ДК и диапазона их изменений

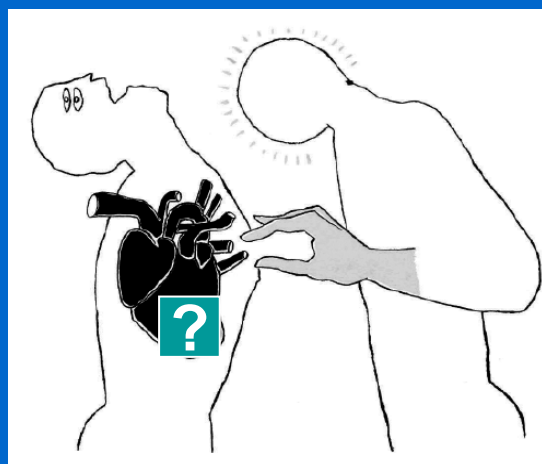
Это откроет новые возможности для повышения неинвазивной диагностики нарушений электрофизиологических свойств миокарда

И так ,еще раз.....



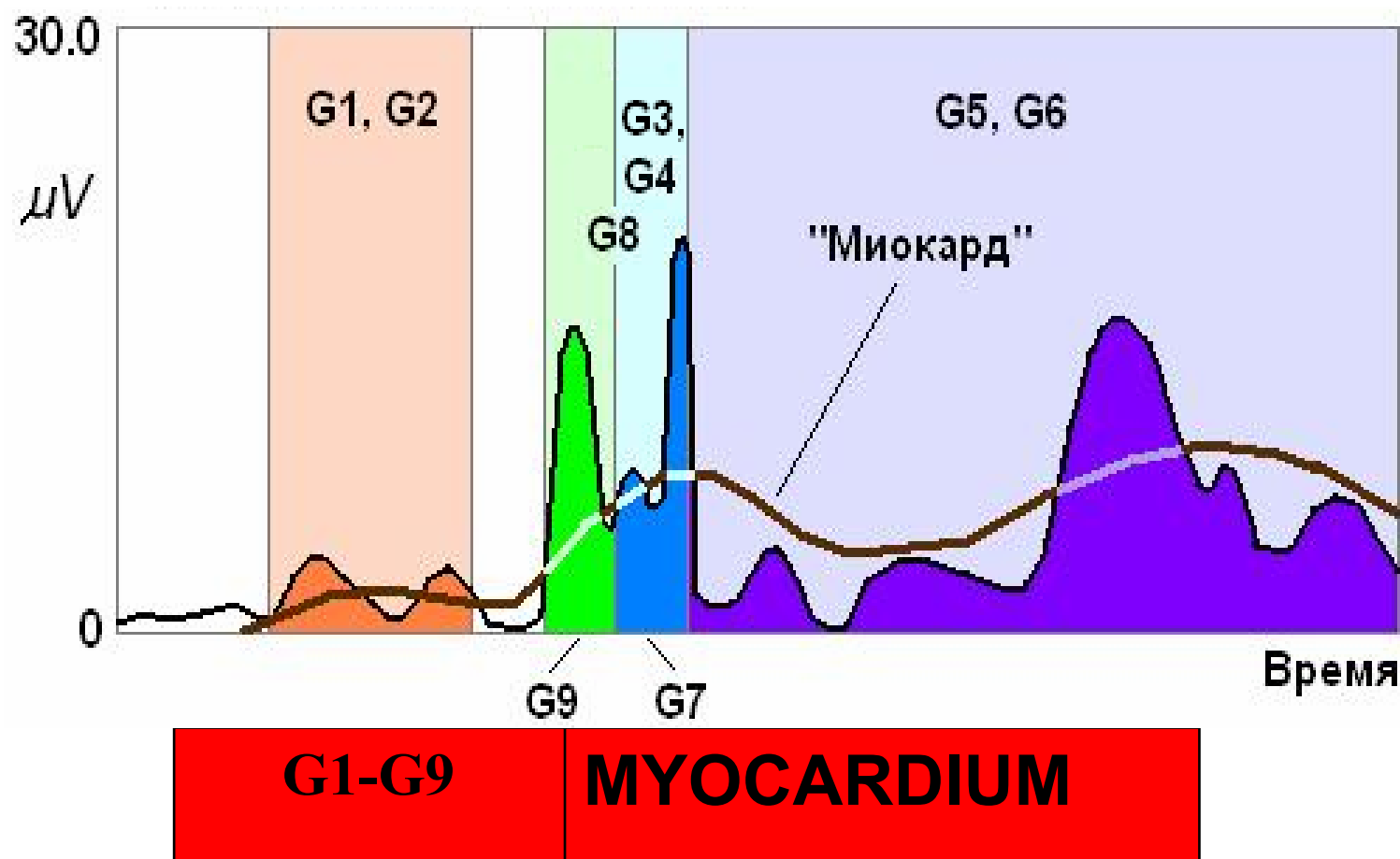
- Один из важнейших вопросов клинической кардиологии сегодня, который делает необходимыми исследования ВСС, заключается в том, чтобы сказать:

“ Почему множество осложнений могут трансформировать электрически стабильный миокард в нестабильный в определенное время определенного дня, и не в иное время ?”
(Michael Rubart , Douglas P. Zipes)



Фликкер-шум

Так как ИММ многокомпонентна по своей структуре (G1-G9 - группы дисперсионных показателей) возможно, что медленноволновые колебания ИММ являются вариантом фликкер-шума??



Флуктуации в работе сердца.

Сердцебиения человека содержат компоненту флуктуаций со спектром вида $1/f\gamma$,
Причем у людей в возрасте до 40 лет показатель формы спектра $\gamma \approx 1,05$, а после 60 лет $\gamma \approx 1,27$. Наблюдаются также флуктуации кровяного давления и физиологические флуктуации температуры тела человека.

По данным литературы..... при изучении трансмембранного тока было замечено, что наблюдаются небольшие непредсказуемые колебания тока, которые, видимо, отражают открывание и закрывание отдельных каналов.

В проведенных нами работе показано наличие медленноволновых процессов микрофлуктуационных показателей ДК которые могут предположительно относиться к категории “фликкер-шума”

Характеристика “фликкер-шума”

Рис. 1. Частотный спектр белого шума (f - частота)

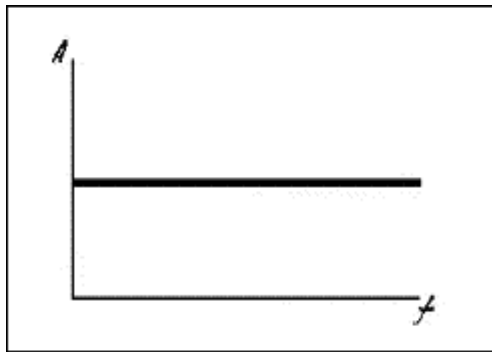


Рис. 2. Частотный спектр фликкер-шума

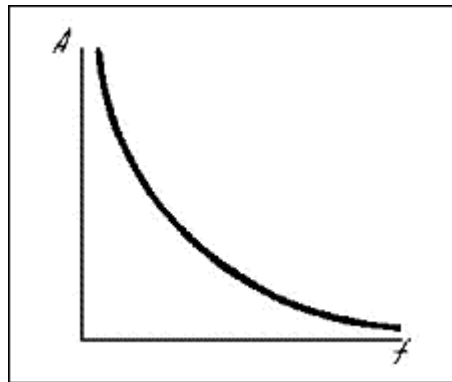
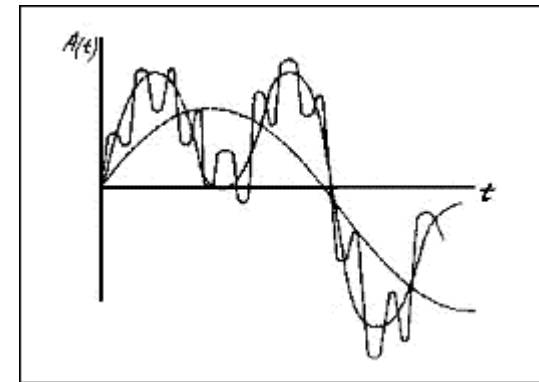


Рис. 2. Для фликкер-шума характерно то, что на любых стрелках времени колебания имеют подобный характер



Известно, что к $1/f$ процессам относится широкий класс совершенно несходных явлений, например:

- изменения скоростей химических и биохимических реакций,
- вариации разности потенциалов на нейромембранах,
- электрический шум (флуктуации возбудимости) в перехватах Ранвье нервного волокна,
- осцилляции активности одиночных нейронов и альфа-волн гол. мозга

Фликкер-шум ("flicker" - "мерцание") занимает Промежуточное положение между белым и коричневым шумом занимает

Во фликкер-шуме между предыдущими и последующими значениями существует вполне определенная, хотя и не абсолютно жесткая связь. Вероятностное распределение $1/f$ -шума качественно отличается от гауссова.

В отличие от белого шума, имеющего равномерную спектральную плотность на всех частотах, шум типа $1/f$ **имеет повышенную плотность на низких частотах**

Системы, генерирующие фликкер-шумы, имеющие множество накапливающих энергию элементов, обладают следующими свойствами (А. Г Пархомов)

- **Зависимостью** величины эффекта от **частоты** их повторений типа $1/f$: “**слабые**” события происходят часто, а “**сильные**” редко
- Высокой чувствительностью к **внешним воздействиям** при условии, что таких воздействий перед этим не было достаточно долго.
- **Последствием** : продолжительность отклика на внешнее воздействие может превышать продолжительность воздействия, после чего наступает “затишье” с пониженным уровнем флуктуаций и пониженной чувствительностью к воздействиям
- “**Обратной**” **зависимостью** силы отклика на повторяющееся воздействие
- **Неодинаковостью отклика** одинаково устроенных систем на одинаковые воздействия

Зачем это.....?

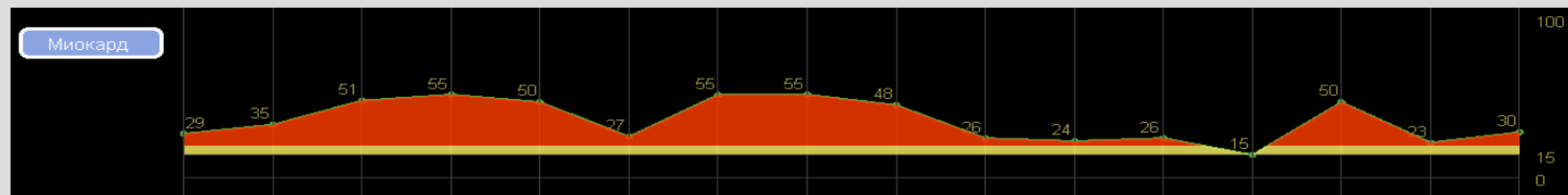
Возможно, что выявленные новые феномены - явятся значительным шагом в области вероятностного прогнозирования изменений электрофизиологических характеристик миокарда и отдаленных исходов при заболевании миокарда

А что если.....?

Зная свойства систем, генерирующих фликкер-шум, можно попытаться понять сложный и неоднозначный характер их отклика на внешние воздействия, а так же условия, при которых может быть проведен анализ детекции слабых воздействий

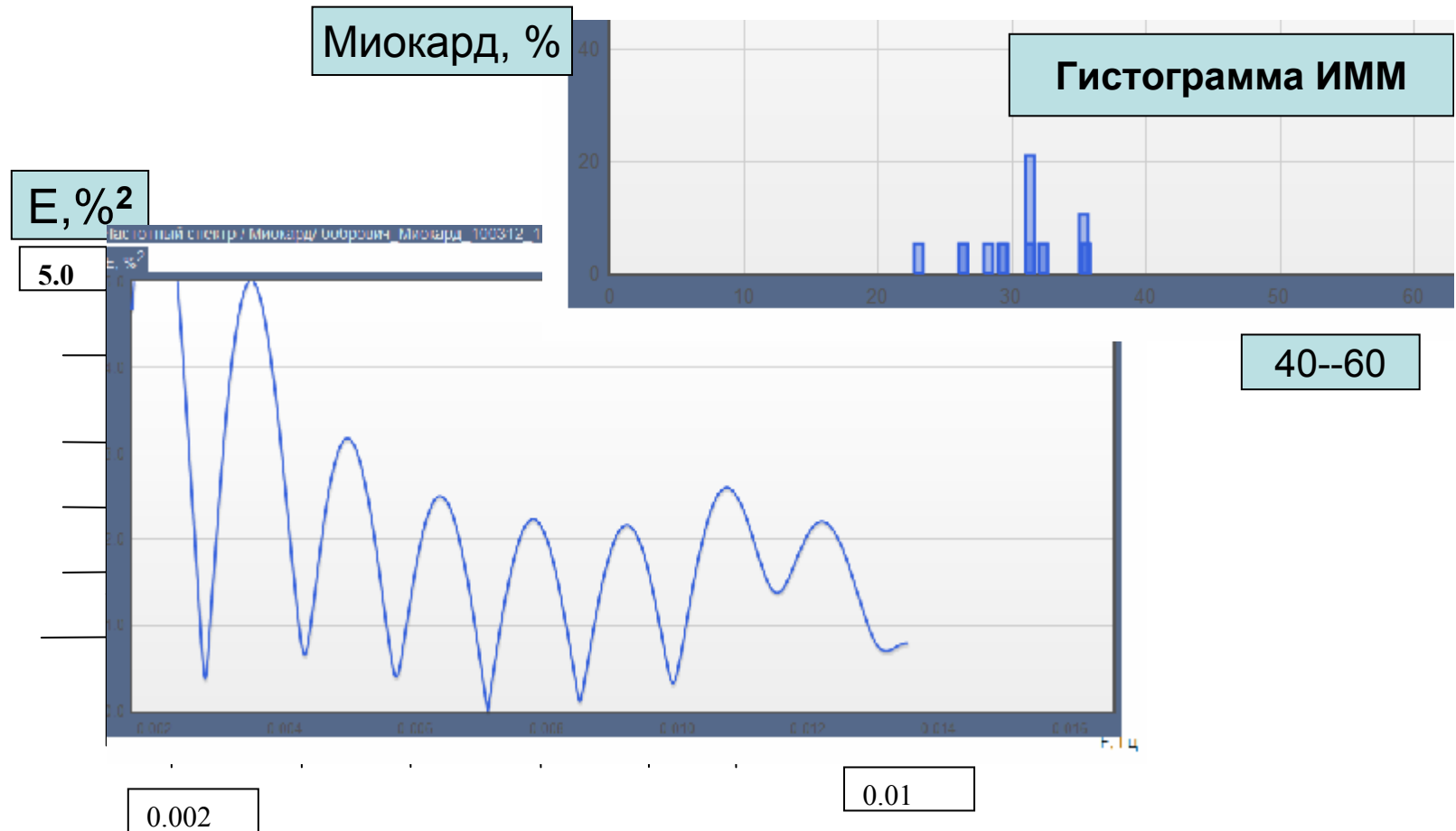
Применительно к задаче анализа микроальтернаций ЭКГ-сигнала (по данным метода дисперсионного картирования) может быть проведена попытка анализа и выделения электрофизиологических неблагоприятных состояний миокарда как с точки зрения метаболического обеспечения, так и электрической нестабильности миокарда

Во фликкер-шуме между предыдущими и последующими значениями существует вполне определенная, хотя и не абсолютно жесткая связь



1/f-Систему можно представить как совокупность элементов, в каждом из которых происходит постоянное накопление энергии, подводящее элемент к неустойчивому состоянию. В некоторый момент состояние элемента резко меняется, накопленная энергия высвобождается (происходит "разряд"), после чего начинается новый цикл накопления-разрядки типа 1/f

Обработка дисперсионных индексов ИММ



Гистограмма мощности существенно асимметрична,
имеет характерный длинный хвост

Средние значения показателей спектра 1/f в обследованных группах больных ИБС

	Течение ОИМ без осложнений N=58		Осложн и смерть n=24	
	Уровень 0.002 Гц	Уровень 0.01Гц	Уровень 0.002 Гц	Уровень 0.01Гц
Исход	1.89_±	1.05 _±	3.79_±	2.90_±
Через 1 день	2.49_±	1.29 _±	3.35_±	2.89_±
	Из 59 случаев 1/f была >3 в 17%		Из 59 случаев 1/f была >3 в 83%	

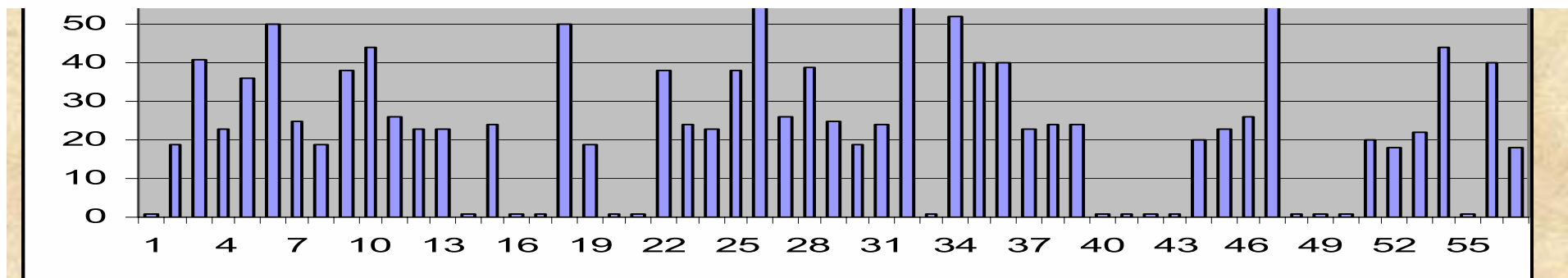
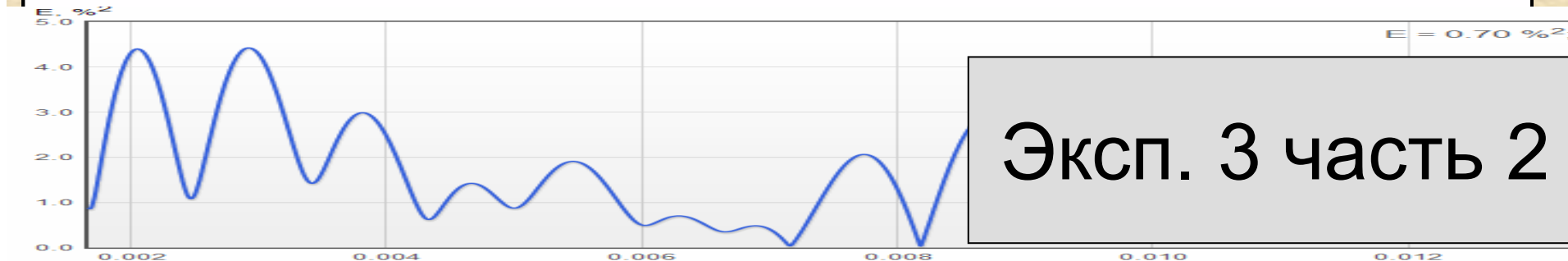
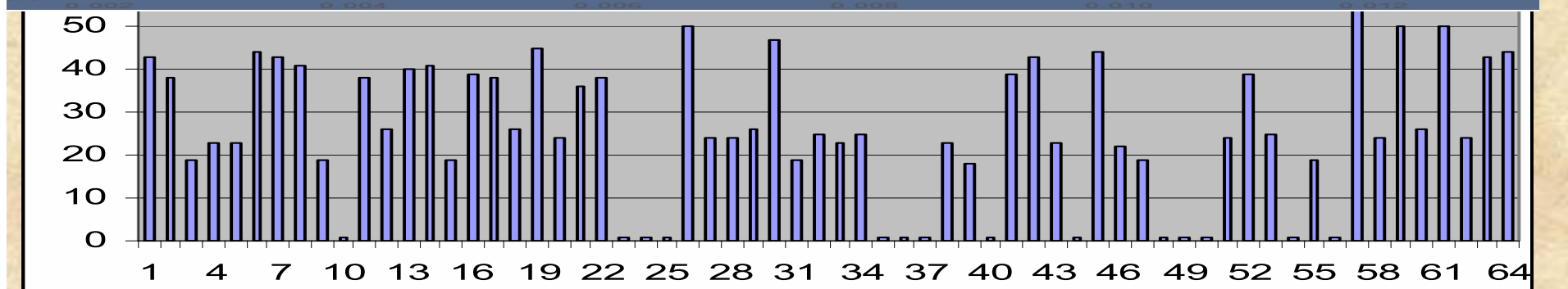
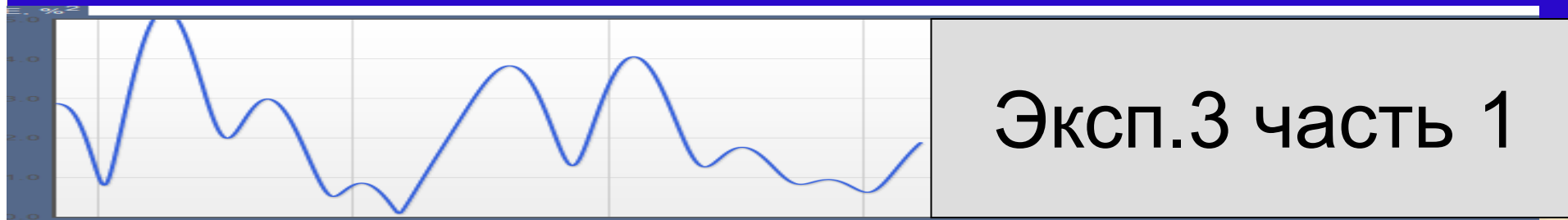
И так ,еще раз.....

- Важной особенностью этой системы является то, что ее элементы находятся во "взведенном", неравновесном состоянии, причем некоторая часть их близко подходит к критической точке, после достижения которой происходит "разряд". Для этих элементов достаточно очень слабого толчка, чтобы разряд произошел преждевременно.

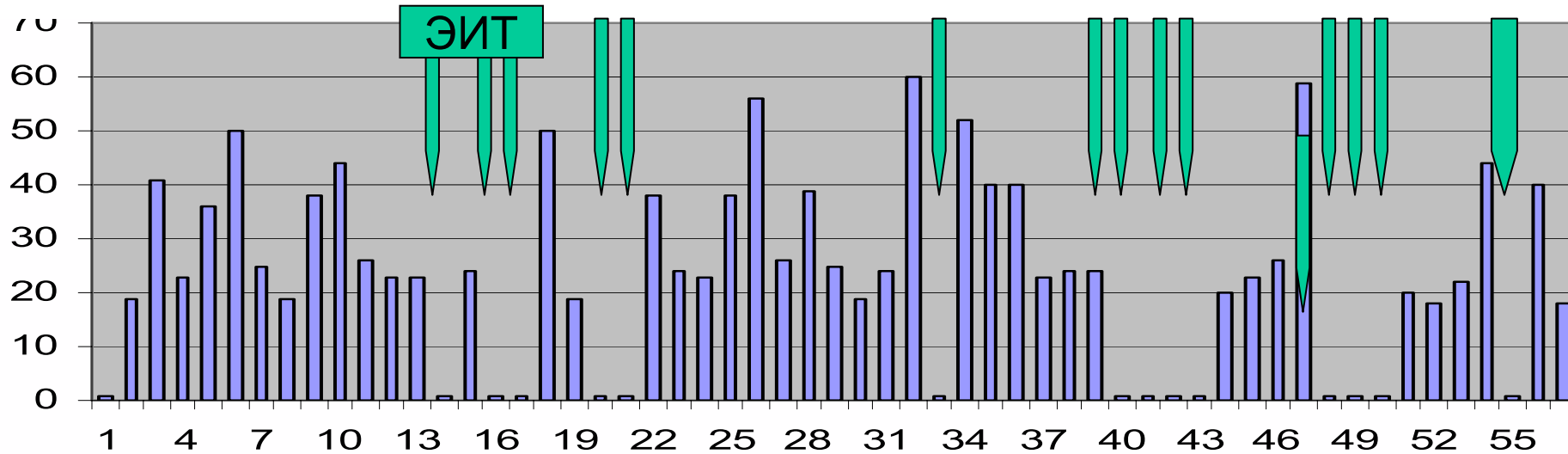
- Следовательно, стохастические системы с фликкер-шумом могут ответить максимальной реакцией на минимальное возмущение. Необходимым условием для того, чтобы 1/f-система имела высокую чувствительность к внешним воздействиям является достаточно большое количество активных элементов

Сходную картину мы наблюдали в эксперименте при
воздействии ЭИТ..... verte

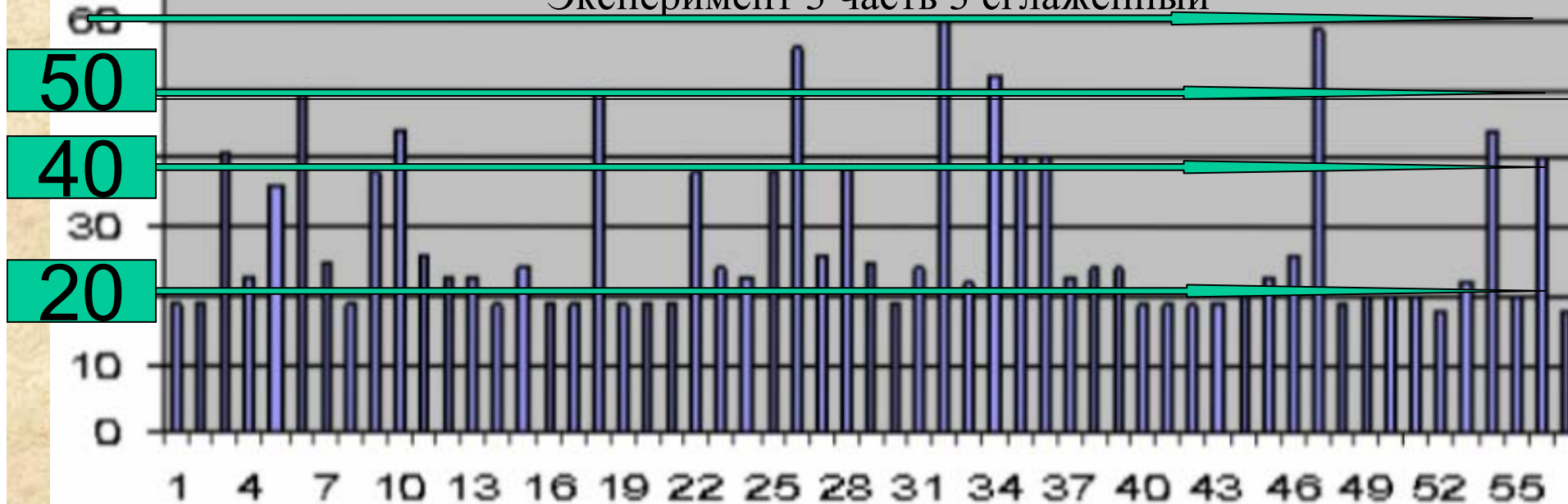
Эксперимент 3 (1/f и динамика ИММ)



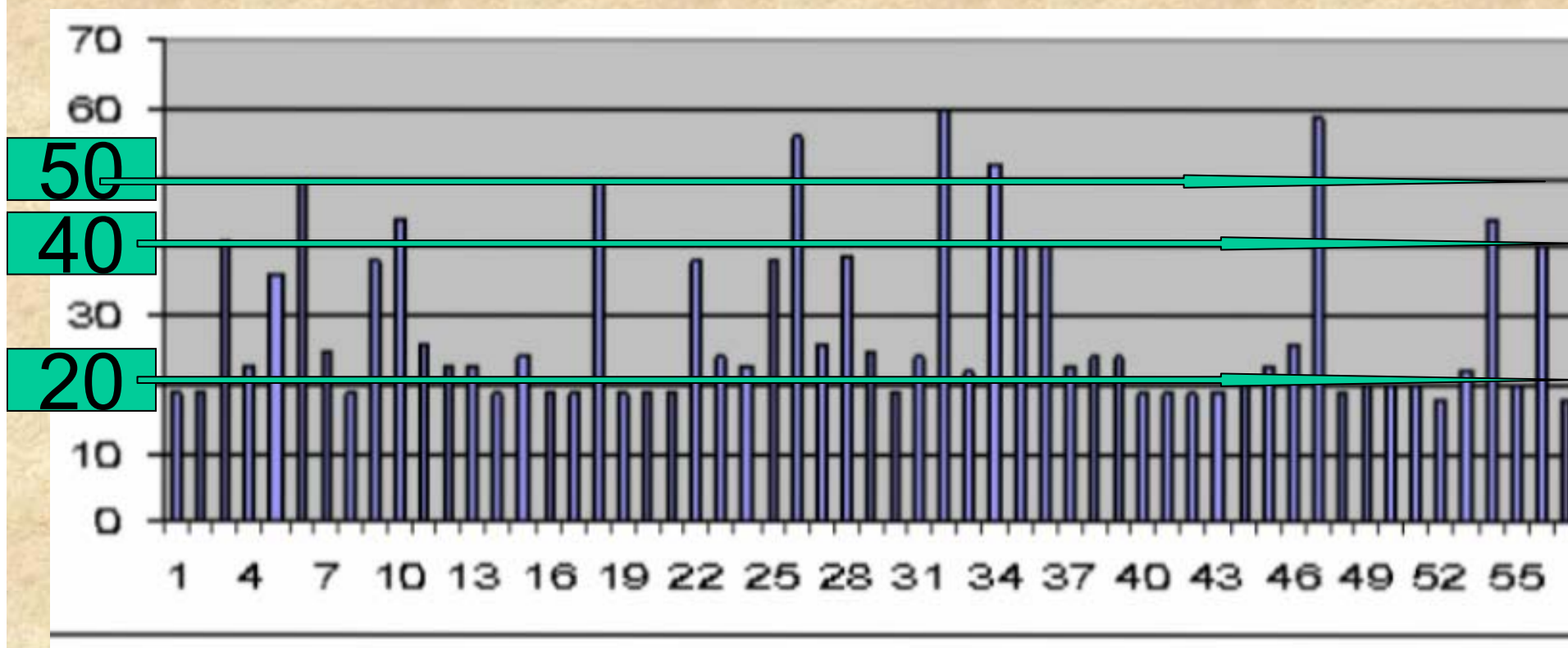
Эксперимент 3 часть 3 (НЕ сглаженный)



Эксперимент 3 часть 3 сглаженный



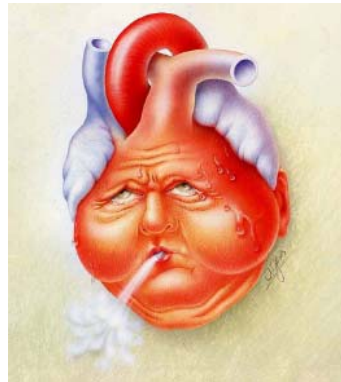
Кроме того, мы отметили, что часто имеет место ступенчатое изменение уровней ИММ как в динамике, так и после электроимпульсных воздействий (оптимальные с точки зрения энергетического обеспечения - квазистабильные состояния???)



Таким образом, показана определенная зависимость характеристики $1/f$ и тяжести течения заболевания

Поможет ли это в развитии вероятностного прогнозирования ?

**“Смерть имеет очень много дверей,
через которые выходит жизнь”
(Beaumont and Fletcher)**



Благодарим за внимание
Благодарим за внимание