

Оценка влияния длительности фронта и среза дефибрилляционного монополярного трапецеидального импульса на его энергетическую эффективность на модели кардиомиоцита *ten Tusscher-Panfilov*

Аннотация

На модели кардиомиоцита *ten Tusscher-Panfilov* 2006, находящейся под воздействием имитационной фибрилляции, были построены зависимости пороговой энергии гарантированной дефибрилляции трапецеидального импульса с пологими фронтами и срезом от его длительности при различных длительностях фронта и среза. Согласно гипотезе гарантированной дефибрилляции, длительность текущего рефрактерного периода всех миоцитов миокарда после воздействия дефибрилляционным импульсом должна быть не менее длительности периода волн фибрилляции. Это может привести к прекращению распространения волн фибрилляции по миокарду. Результаты компьютерного моделирования показали, что пороговая энергия гарантированной дефибрилляции уменьшается только при увеличении длительности фронта трапецеидального импульса вплоть до пороговой энергии энергетически оптимального импульса полусинусоидальной формы. Увеличение длительности среза импульса уменьшает разброс значений пороговой энергии дефибрилляции в диапазоне энергетически эффективных длительностей импульса. При этом диапазон энергетически эффективных длительностей импульса сдвигается в сторону увеличения их значений.

Введение

Широкое использование дефибрилляции для устранения фибрилляции желудочков и предсердий требует детального изучения основных параметров импульса, влияющих на его энергетическую эффективность, в частности на изменения его формы и длительности.

Данной работе предшествовало исследование воздействия прямоугольных импульсов электрического тока на модель кардиомиоцита желудочков сердца человека *ten Tusscher-Panfilov* 2006 в среде моделирования *BeatBox* [1]. Полученные результаты заложили основу для дальнейших поисковых работ.

Основная методика исследования базируется на предложенной авторами статьи гипотезе гарантированной дефибрилляции.

Предположение о том, что гарантированная дефибрилляция является еще одним из механизмов воздействия дефибрилляционного импульса, кроме механизма долговременного увеличения длительности рефрактерного периода кардиомиоцитов, сформулировано в работе [2]. Согласно данной гипотезе, длительность текущего рефрактерного периода всех миоцитов миокарда после воздействия дефибрилляционным импульсом должна быть не менее длительности периода волн фибрилляции. Это может привести к прекращению распространения волн фибрилляции по миокарду.

В работе [3] было установлено, что длительность энергетически оптимальных прямоугольных импульсов, обеспечивающих гарантированную дефибрилляцию, превышает длительность энергетически оптимальных прямоугольных импульсов возбуждения кардиомиоцита. В работе [4] установлено соответствие результатов, полученных для полусинусоидального импульса при моделировании гарантированной дефибрилляции, результатам, полученным в экспериментах на животных, выполненных В.-К. К. Гасюнасом [5].

Результаты указанных выше исследований позволили предположить, что моделирование гарантированной дефибрилляции можно использовать при поиске энергетически оптимальных форм дефибрилляционного импульса.

Материалы и методы

Исследование проводили на модели миоцита желудочков сердца человека *ten Tusscher-Panfilov* 2006 [6], находящейся под воздействием имитационной фибрилляции, в среде моделирования *BeatBox* [7] под операционной системой *Fedora*. Фибрилляцию имитировали подачей деполяризующих стимулов возбуждения амплитудой 80 мкА/см^2 и длительностью $0,5 \text{ мс}$ с частотой 240 мин^{-1} (предельной частотой возбуждения, воспринимаемой моделью кардиомиоцита [1]).

Исследовали зависимость пороговой энергии гарантированной дефибрилляции для деполяризующих монополярных трапецеидальных импульсов с пологими фронтами и срезом фиксированной длительности в зависимости от длительности всего импульса. Выбор для исследования этой формы импульса мотивирован ее преимуществом при реализации в дефибрилляторе по сравнению с классическим квазисинусоидальным импульсом [8]. Спад вершины импульсов задавали равным $0,2$. Импульс дефибрилляции воздействовал на модель кардиомиоцита непосредственно после воздействия импульса возбуждения. Длительность импульса задавали с точностью до 1 мс , его амплитуду – с точностью до $0,1 \text{ мкА/см}^2$. Пороговую амплитуду импульса определяли визуально по выводимой в процессе моделирования временной диаграмме изменения трансмембранного потенциала, когда обеспечивалось подавление возбуждения модели кардиомиоцита от следующего импульса возбуждения (рис. 1). Коэффициент энергии для заданной амплитуды импульса вычислялся в процессе моделирования как сумма коэффициентов энергии для каждого шага времени моделирования (сумма квадратов текущих значений тока, умноженных на шаг времени моделирования). Значение шага времени моделирования задавали равным $0,005 \text{ мс}$. Поскольку амплитуда тока для модели кардиомиоцита имеет размерность $[\text{мкА/см}^2]$, коэффициент энергии имеет размерность $[\text{мкА}^2 \cdot \text{мс/см}^4]$. Обоснование использования коэффициента энергии в качестве параметра, характеризующего энергетическую эффективность импульса, представлено в работе [9].

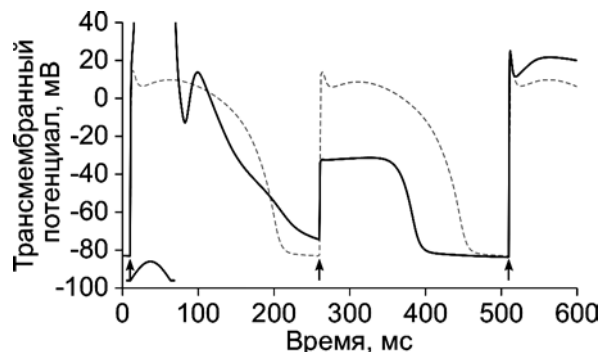


Рис. 1. Временная диаграмма трансмембранного потенциала модели кардиомиоцита под воздействием дефибрилляционного полусинусоидального импульса энергетически оптимальной длительности 53 мс с задержкой относительно стимула возбуждения $0,5 \text{ мс}$ и пороговой амплитудой $73,2 \text{ мкА/см}^2$ (пунктирная линия показывает реакцию модели кардиомиоцита на воздействие стимулов имитационной фибрилляции, стрелки указывают моменты действия этих стимулов)

Для сравнения с трапецеидальным импульсом использовались зависимость пороговой энергии гарантированной дефибрилляции при воздействии деполяризующего монополярного импульса полусинусоидальной формы.

Данные моделирования и другие материалы, относящиеся к работе, размещены на онлайн-ресурсе ResearchGate [10].

Результаты и обсуждение

На рис. 2 представлены результаты моделирования дефибрилляционных трапецеидальных импульсов с пологим фронтом с длительностью фронта t_ϕ из ряда 0,01; 5; 10; 15; 20; 25 мс и длительностью среза t_c , равной 0,01 мс, на рис. 3 – результаты моделирования дефибрилляционных трапецеидальных импульсов с пологим срезом с длительностью фронта t_ϕ , равной 0,01 мс, и длительностью среза t_c из ряда 0,01; 4; 8; 12; 16; 20 мс, в табл. 1 приведены параметры энергетически оптимальных импульсов.

Согласно результатам моделирования, пороговая энергия гарантированной дефибрилляции уменьшается только при увеличении длительности фронта импульса. При длительности фронта 15, 20 и 25 мс пороговая энергия гарантированной дефибрилляции энергетически оптимальных трапецеидальных импульсов с пологим фронтом эквивалентна пороговой энергии полусинусоидального импульса, однако при длительнос-

тях фронта 20 и 25 мс резко снижается диапазон энергетически эффективных длительностей импульса. При длительностях фронта не более 15 мс пороговая энергия гарантированной дефибрилляции плавно растет с увеличением длительности импульса в диапазоне энергетически эффективных длительностей. При длительности фронта 15 мс диапазон значений относительной пороговой энергии гарантированной дефибрилляции составляет 1,01...1,1 в диапазоне длительностей импульса 28...77 мс и 1,01...1,2 – в диапазоне длительностей импульса 25...81 мс.

Снижение пороговой энергии при сглаживании фронта трапецеидального импульса подтверждается экспериментами на животных [11]. Сглаживание фронта осуществлялось за счет включения в разрядную цепь дефибриллятора индуктора 20 мГн с сопротивлением 6 Ом. Следует отметить, что индуктор мало влияет на длительность фронта при высоких сопротивлениях нагрузки, на которых энергетическая эффективность дефибрилляционного импульса особенно важна по причине ограниченности максимального напряжения на накопителе энергии дефибриллятора.

Хотя длительность среза не влияет на энергетическую эффективность импульса, с ее увеличением уменьшается разброс значений пороговой энергии гарантированной дефибрилляции в диапазоне энергетически эффективных длительностей им-

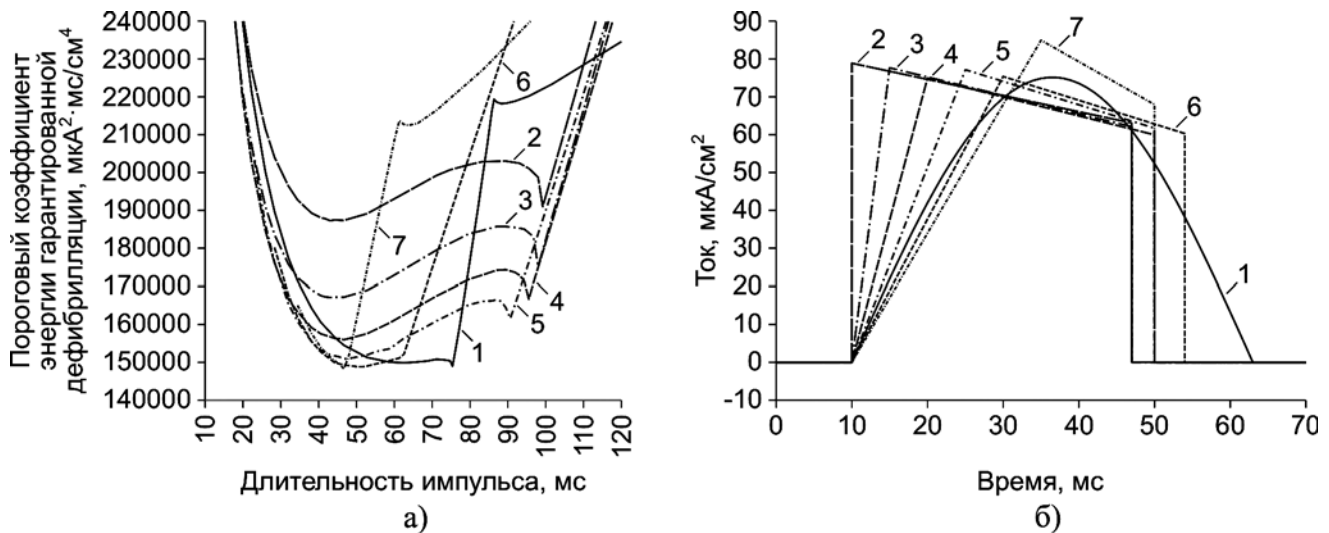


Рис. 2. Дефибрилляционные полусинусоидальный импульс и трапецеидальные импульсы с пологим фронтом при различных длительностях фронта t_ϕ и длительности среза $t_c = 0,01$ мс (1 – полусинусоидальный импульс; 2 – $t_\phi = 0,01$ мс; 3 – $t_\phi = 5$ мс; 4 – $t_\phi = 10$ мс; 5 – $t_\phi = 15$ мс; 6 – $t_\phi = 20$ мс; 7 – $t_\phi = 25$ мс): а) диаграммы зависимости пороговой энергии гарантированной дефибрилляции от длительности импульса; б) формы импульсов энергетически оптимальной длительности

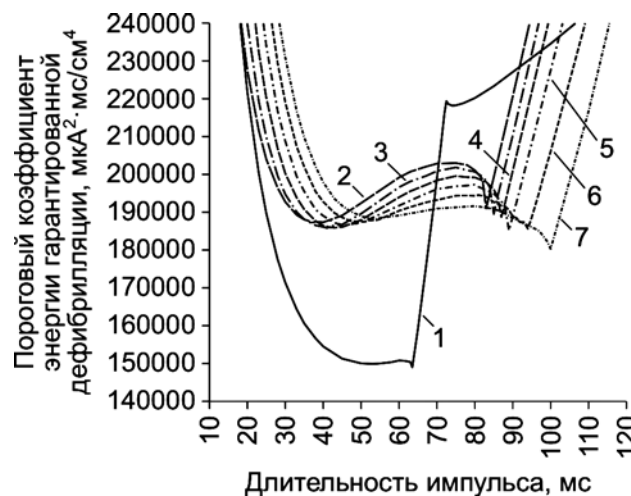


Рис. 3. Диаграммы зависимости пороговой энергии гарантированной дефибрилляции от длительности дефибрилляционных полусинусоидального импульса и трапецеидальных импульсов с пологим срезом при различных длительностях среза и длительности фронта $t_\phi = 0,01$ мс (1 – полусинусоидальный импульс; 2 – $t_c = 0,01$ мс; 3 – $t_c = 4$ мс; 4 – $t_c = 8$ мс; 5 – $t_c = 12$ мс; 6 – $t_c = 16$ мс; 7 – $t_c = 20$ мс)

Параметры энергетически оптимальных дефибрилляционных импульсов: полусинусоидального, трапецеидального с пологим фронтом и трапецеидального с пологим срезом

Длительность фронта t_f , мс	Длительность среза t_c , мс	Длительность импульса, мс	Пороговый коэффициент энергии, $\text{мкА}^2 \cdot \text{мс} / \text{см}^4$	Относительная пороговая энергия
Полусинусоидальный импульс				
–	–	53	149910	1,00
Трапецеидальный импульс с пологим фронтом				
0,01	0,01	37	187274	1,25
5	0,01	37	167158	1,12
10	0,01	40	155968	1,04
15	0,01	40	150948	1,01
20	0,01	44	148843	0,99
25	0,01	40	148312	0,99
Трапецеидальный импульс с пологим срезом				
0,01	0,01	37	187274	1,25
0,01	4	41	185847	1,24
0,01	8	43	185909	1,24
0,01	12	46	186630	1,24
0,01	16	51	187521	1,25
0,01	20	54	188246	1,26

Таблица 2

Параметры энергетически оптимальных дефибрилляционных импульсов: полусинусоидального и трапецеидального с пологими фронтом и срезом

Длительность фронта t_f , мс	Длительность среза t_c , мс	Длительность импульса, мс	Пороговый коэффициент энергии, $\text{мкА}^2 \cdot \text{мс} / \text{см}^4$	Относительная пороговая энергия
Полусинусоидальный импульс				
–	–	53	149910	1,00
Трапецеидальный импульс с пологими фронтом и срезом				
15	0,01	40	150948	1,01
15	16	53	150750	1,01
15	20	53	151476	1,01

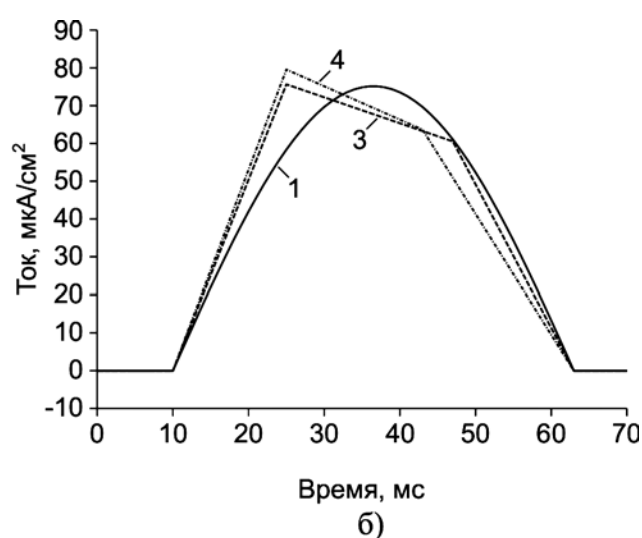
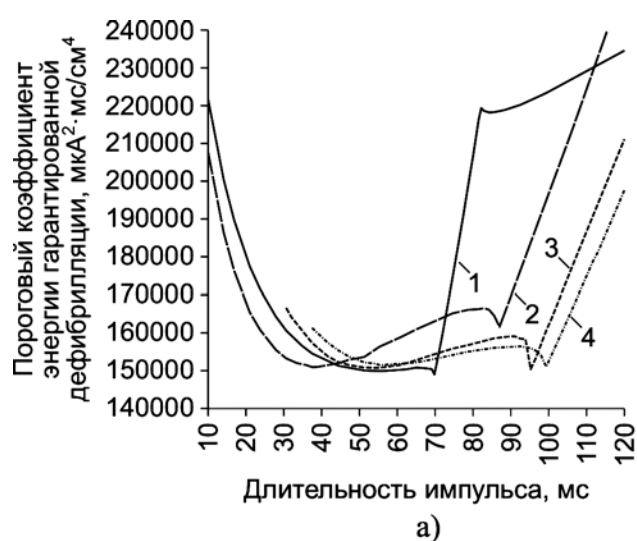


Рис. 4. Дефибрилляционный полусинусоидальный импульс и трапецеидальные дефибрилляционные импульсы с пологими фронтами и срезами с длительностью фронта $t_f = 15$ мс и различными длительностями среза (1 – полусинусоидальный импульс; 2 – $t_c = 0,01$ мс; 3 – $t_c = 16$ мс; 4 – $t_c = 20$ мс): а) диаграммы зависимости пороговой энергии гарантированной дефибрилляции от длительности импульса; б) формы энергетически оптимальных импульсов

пульса. Кроме того, диапазон энергетически эффективных длительностей сдвигается в сторону увеличения их значений. На рис. 4 представлены результаты моделирования дефибрилляционных трапецеидальных импульсов с пологими фронтами и срезом с длительностью фронта t_{ϕ} 15 мс и длительностями среза t_c из ряда 0,01; 16; 20 мс, в табл. 2 приведены параметры энергетически оптимальных импульсов.

При длительности среза 15 и 20 мс формы энергетически оптимальных импульсов близки к форме энергетически оптимального полусинусоидального импульса. При длительности среза 20 мс диапазон значений относительной пороговой энергии гарантированной дефибрилляции составляет 1,01...1,05 на диапазоне длительностей импульса 43...87 мс и 1,01...1,1 на диапазоне длительностей импульса 39...89 мс. Для сравнения: у полусинусоидального импульса диапазон значений относительной пороговой энергии гарантированной дефибрилляции составляет 0,99...1,05 на диапазоне длительностей импульса 37...64 мс и 0,99...1,1 на диапазоне длительностей импульса 33...65 мс. Сдвиг и расширение диапазона энергетически эффективных длительностей в сторону увеличения их значений могут позволить при реализации в дефибрилляторе увеличить энергетическую эффективность дефибрилляционных импульсов при высоких значениях сопротивления грудной клетки.

При моделировании полусинусоидального дефибрилляционного импульса было определено значение его энергетически оптимальной длительности, равное 53 мс, а по результатам экспериментов на животных она составила 5 мс [4]. Поэтому, чтобы привести длительности, полученные в результате моделирования, к длительностям импульсов для проведения наружной дефибрилляции, их, по-видимому, нужно разделить на 10,6.

Заключение

Результаты компьютерного моделирования показали, что пороговая энергия гарантированной дефибрилляции уменьшается только при увеличении длительности фронта трапецеидального импульса вплоть до пороговой энергии энергетически оптимального импульса полусинусоидальной формы. Увеличение длительности среза импульса уменьшает разброс значений пороговой энергии дефибрилляции в диапазоне энергетически эффективных длительностей импульса. При этом диапазон энергетически эффективных длительностей импульса сдвигается в сторону увеличения их значений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2019-1705 от 22 ноября 2019 г., уникальный идентификатор проекта RFMEFI60519X0187).

Список литературы:

1. Gorbunov B. B. Study of the impact of rectangular current pulses on the ten Tusscher-Panfilov model of human ventricular myocyte // Journal of Biomedical Science and Engineering. 2017. Vol. 10. № 7. PP. 355-366.
2. Gorbunov B. B., Vostrikov V. A., Nesterenko I. V., Telyshev D. V. Areas of effectiveness of defibrillating pulse in the energy/phase diagram for the fibrillation cycle on the cardiomyocyte model // International Journal of Bioelectromagnetism. 2018. Vol. 20. № 1. PP. 1-4.
3. Gorbunov B. B., Vostrikov V. A., Galyastov A. A., Telyshev D. V. The dependence of the fibrillation cycle fraction on which the defibrillation pulse is effective on the pulse energy / 2020 IEEE Conference of Russian Young Researchers in Electrical and Electronic Engineering (EIconRus), St. Petersburg and Moscow, Russia. 2020. PP. 2486-2489.
4. Gorbunov B. B., Vostrikov V. A., Galyastov A. A., Nesterenko I. V., Telyshev D. V., Denisov M. V. Guaranteed defibrillation on a cardiomyocyte model / 2020 Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBREIT), Yekaterinburg, Russia. 2020. PP. 0058-0061.

5. Гасюнас В.-К.К. Значение вида дефибриллирующих импульсов в терапевтическом и повреждающем действии тока на сердце / Автореф. дис. ... канд. биолог. наук. – Вильнюс, 1973. 28 с.
6. Ten Tusscher K. H., Panfilov A. V. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model // American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. 2006. Vol. 291. № 3. PP. H1088-H1100.
7. Antonioletti M., Biktashev V. N., Jackson A., Kharche S. R., Stary T., Biktasheva I. V. BeatBox – HPC Simulation Environment for Biophysically and Anatomically Realistic Cardiac Electrophysiology // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 5. P. e0172292.
8. Горбунов Б.Б., Востриков В.А., Нестеренко И.В., Тельшев Д.В. Сравнительное моделирование дефибрилляционных биполярных импульсов: квазисинусоидального и трапецеидального с пологими фронтами и срезом // Медицинская техника. 2020. № 1. С. 43-46.
9. Vostrikov V. A., Gorbunov B. B., Selishchev S. V. Construction of energy-optimal smooth monophasic defibrillation pulse waveforms using cardiomyocyte membrane model // Journal of Biomedical Science and Engineering. 2015. Vol. 8. № 9. PP. 625-631.
10. Gorbunov B. B., Vostrikov V. A., Nesterenko I. V., Selishchev S. V., Telyshev D. V. Evaluation of the influence of the rise and fall duration of a defibrillation monophasic trapezoidal pulse on its energy efficiency on a ten Tusscher-Panfilov cardiomyocyte model: Supplementary resources / <https://www.researchgate.net/publication/342392614> (дата обращения: 2020).
11. Kidwai B. J., McIntyre A., Anderson J., Adgey A. A. Optimization of transthoracic ventricular defibrillation-biphasic and triphasic shocks, waveform rounding, and synchronized shock delivery // Journal of Electrocardiology. 2002. Vol. 35. № 3. PP. 235-244.

Борис Борисович Горбунов,
ведущий инженер,

Институт биомедицинских систем,
Национальный исследовательский
университет «МИЭТ»,
г. Зеленоград, г. Москва,

Вячеслав Александрович Востриков,
д-р мед. наук, медицинский соисполнитель,
ООО «Зеленоградский инновационно-

технологический центр медицинской техники»,
г. Зеленоград, г. Москва,

Игорь Валерьевич Нестеренко,
ведущий инженер,

Сергей Васильевич Селищев,
д-р физ.-мат. наук, профессор,
директор,

Институт биомедицинских систем,
Национальный исследовательский
университет «МИЭТ»,
г. Зеленоград, г. Москва,

Дмитрий Викторович Тельшев,
канд. техн. наук, доцент,
директор,

Институт бионических систем
и инжиниринга,

Первый Московский государственный
медицинский университет

им. И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет),
г. Москва,

e-mail: boris.b.gorbunov@org.miet.ru