

## АНАЛИЗ ЭКГ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ НА ОСНОВЕ ТЕОРИИ ХАОСА

© 2002 г. Л.В. Мезенцева, С.И. Каштанов, В.А. Востриков, М.А. Звягинцева, И.Л. Кошарская

Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, 103009, Москва, Большая Никитская, 6, кор. 4;

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 119435, Москва, Большая Пироговская, 2

Поступила в редакцию 14.02.2000 г.

После доработки 18.09.2000 г.

Для оценки степени хаотичности фибрилляции желудочков сердца человека и различных животных использованы методы теории хаоса. Для проверки гипотезы о существовании зависимости между уровнем хаоса и видом живого организма вычисляли и сравнивали показатели степени хаотичности фибрилляции желудочков. Сравнительный анализ проводили, используя 32 фрагмента записей ЭКГ пяти больных с приступами внезапной фибрилляции желудочков и 215 эпизодов фибрилляции, вызванной у 17 животных. Показано, что процесс фибрилляции у человека и животных имеет различную степень упорядоченности и различные количественные значения хаотической компоненты. Наибольшие значения уровня хаоса отмечены у собак, наименьшие – у человека. Кролики и крысы занимали промежуточное положение. Предполагается, что структурно-функциональная организация миокарда имеет фрактальный характер.

**Ключевые слова:** фибрилляция желудочков, теория хаоса, корреляционная размерность хаоса, индекс кратности.

Взгляд на фибрилляцию желудочков (ФЖ) как на хаос в сердце не нов. Однако если ранее термин «хаотический» использовался экспериментаторами и клиницистами для качественной характеристики нерегулярных осцилляций ЭКГ некоординированных сокращений умирающего сердца, то в настоящее время этот термин используется для количественной характеристики этих явлений в контексте нелинейной теории динамических систем [1–3]. В наших предыдущих исследованиях для оценки уровня хаоса при ФЖ использовалась величина энтропии и было показано, что этот параметр возрастает по мере углубления ФЖ и убывает непосредственно перед ее спонтанным прекращением [4]. Другая важная характеристика хаотических процессов – размерность аттрактора хаотической системы также широко используется для количественной оценки степени дезорганизации электрической активности сердца. Наши исследования, выполненные на различных животных (крысы, кролики, собаки), показали, что размерность хаоса является важным информативным параметром, характеризующим особенности структурно-функциональной организации миокарда [5]. Наибольший уровень хаотической

компоненты был характерен для собак, наименьший – для крыс. Кролики занимали промежуточное положение между крысами и собаками. Настоящая работа посвящена дальнейшему развитию методов анализа степени нерегулярности процесса ФЖ, основанных на теории динамического хаоса. Цель работы состояла в изучении показателей уровня хаоса при ФЖ у человека и их сравнение с аналогичными показателями у различных видов экспериментальных животных (крысы, кролики и собаки).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа использовали 32 фрагмента записей ЭКГ во 2-ом стандартном отведении (длительностью 10–20 с) пяти больных с приступами внезапной ФЖ, а также 215 эпизодов ФЖ, вызванной у 17 животных: 111 – у семи крыс линии Вистар массой 250–300 г, 56 – у пяти кроликов-шиншилл массой 2100 – 2500 г, 48 – у пяти собак массой 8000 – 16000 г. ФЖ у наркотизированных животных вызывали пачкой электрических импульсов длительностью 5 мс, наносимых в ранимый период сердечного цикла (восходящая часть зубца Т ЭКГ) через электроды, расположенные на миокарде левого желудочка. Амплитуду стимулов постепенно увеличивали до достижения порога фибрилляции желудочков (ПФЖ). Электрическую актив-

Сокращения: ФЖ – фибрилляция желудочков, ПФЖ – порог фибрилляции желудочков.

ность сердца регистрировали в исходном состоянии (синусовый ритм) и на фоне ФЖ с помощью регистратора Lifepack-7 (люди, собаки) и кардиополиграфа мингограф-82 фирмы Siemens (крысы, кролики).

Когда амплитуда стимула достигала ПФЖ, возникала ФЖ, причем внутренняя структура этого процесса отличалась большим разнообразием: даже визуально можно было отличить фрагменты ЭКГ с различной степенью упорядоченности, начиная от процесса, подобного тахикардии, и до нерегулярного чередования низкоамплитудных возбуждений различной длительности. Для дальнейшего анализа записи электрической активности сердца с бумажного носителя вводили в компьютер с помощью сканера HT-800 Turbo фирмы Mustek, разрешение 800 точек на дюйм. Далее осуществлялась дискретизация графических файлов с помощью специально разработанной нами программы. Частота дискретизации – до 1000 Гц, на одну волну фибриллярных осцилляций приходилось 30–50 точек. Для анализа использовали фрагменты по 1000 точек. Достаточно короткие фрагменты выбирали с целью исключения влияния нестационарности процесса, а точность анализа графической информации обеспечивалась программно-математическими методами редактирования графических файлов. С использованием методики работы с графическими файлами мы сформировали компьютерную базу данных DBVF (Data Base Ventricular Fibrillation), включающую не только результаты текущих экспериментов, но и архивные записи ФЖ, накопленные в нашей лаборатории начиная с 60-х годов\*.

Для анализа внутренней структуры процесса ФЖ использовали следующие численные показатели: корреляционную размерность хаоса  $PD2i$ ; энтропию; индекс кратности  $W = T/t_{cp}$ , служащий оценкой степени дробления периода исходного ритма, где  $T$  – длительность периода синусового ритма, предшествующего ФЖ (среднее значение),  $t_{cp}$  – средний интервал между последовательными осцилляциями ФЖ. Кроме этого для каждого фрагмента измеряли частоту ФЖ.

Корреляционную размерность хаоса  $D2$ , впервые полученную в работе [6] для характеристики хаотического поведения, генерируемого нелинейными динамическими системами, определяли как

$$C(l, n) = l \exp(D2), \quad (1)$$

где  $C(l, n)$  – кумулятивная функция накопленных разностей всех векторов, определяющих состояние системы;  $n$  – число этих разностей;  $l$  – размер области (длина интервала наблюдения). Более поздние модификации этого алгоритма –

алгоритм поточечной корреляционной размерности (pointwise scaling dimension), предложенный в работе [7], а также алгоритм  $PD2i$ , предложенный в работе [8]. Последний – наиболее подходит для анализа нестационарных процессов, так как при построении векторов, используемых при определении  $C(l, n)$ , определяются значения регистрируемой величины, следующие через интервал  $\tau$ . Затем вычисляется разница между векторами  $i$  и  $j$ , пробегающими все значения измеряемой величины для исследуемого фрагмента, при условии, что текущий  $i$ -вектор фиксируется, а  $j$ -векторы сравниваются с этим единственным вектором. Так как этот исходный вектор выбирается последовательно для каждой точки исследуемой временной серии, вычисляемая таким образом размерность представляет собой функцию времени, что позволяет проследить хаотическую динамику процесса. Для оценки степени хаотичности процесса ФЖ мы использовали точечные оценки корреляционной размерности хаоса  $PD2i$ , получаемые с помощью алгоритма Скиннера.

Анализ зависимости корреляционных сумм от размерности вложения показал, что неоднозначность в определении корреляционной размерности, связанная с нелинейностью, имеет место при  $n < 500$ . На рис. 1 показана зависимость корреляционного интеграла  $C(l, n)$  от  $n$ . При  $n = 100$  зависимость носит нелинейный характер (рис. 1а). При  $n = 200$  и  $n = 300$  нелинейность сохраняется (рис. 1б, в). Но при  $n = 1000$  зависимость практически линейная (рис. 1г). Поэтому для оценки корреляционной размерности хаоса мы использовали фрагменты ЭКГ с  $n = 1000$ . В этом случае использование корреляционной размерности как показателя степени нерегулярности ЭКГ заведомо корректно.

В качестве меры степени дезорганизации процесса использовали также величину энтропии  $\mathcal{E}$ , которую рассчитывали по формуле:

$$\mathcal{E} = -k \int f(x, t) \ln f(x, t) dx, \quad (2)$$

где  $f(x, t)$  – плотность вероятности того или иного состояния системы в данный момент времени  $t$ , оцениваемая по гистограмме распределения амплитуд;  $k$  – коэффициент пропорциональности (мы полагали  $k = 1$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Как оказалось, в целом картина хаотической динамики ЭКГ у человека сходна с результатами экспериментальных исследований на животных, однако внутренняя структура процесса ФЖ у разных животных и человека характеризуется различной степенью упорядоченности

\* Желаящие воспользоваться базой данных DBVF могут обращаться к авторам настоящей статьи.

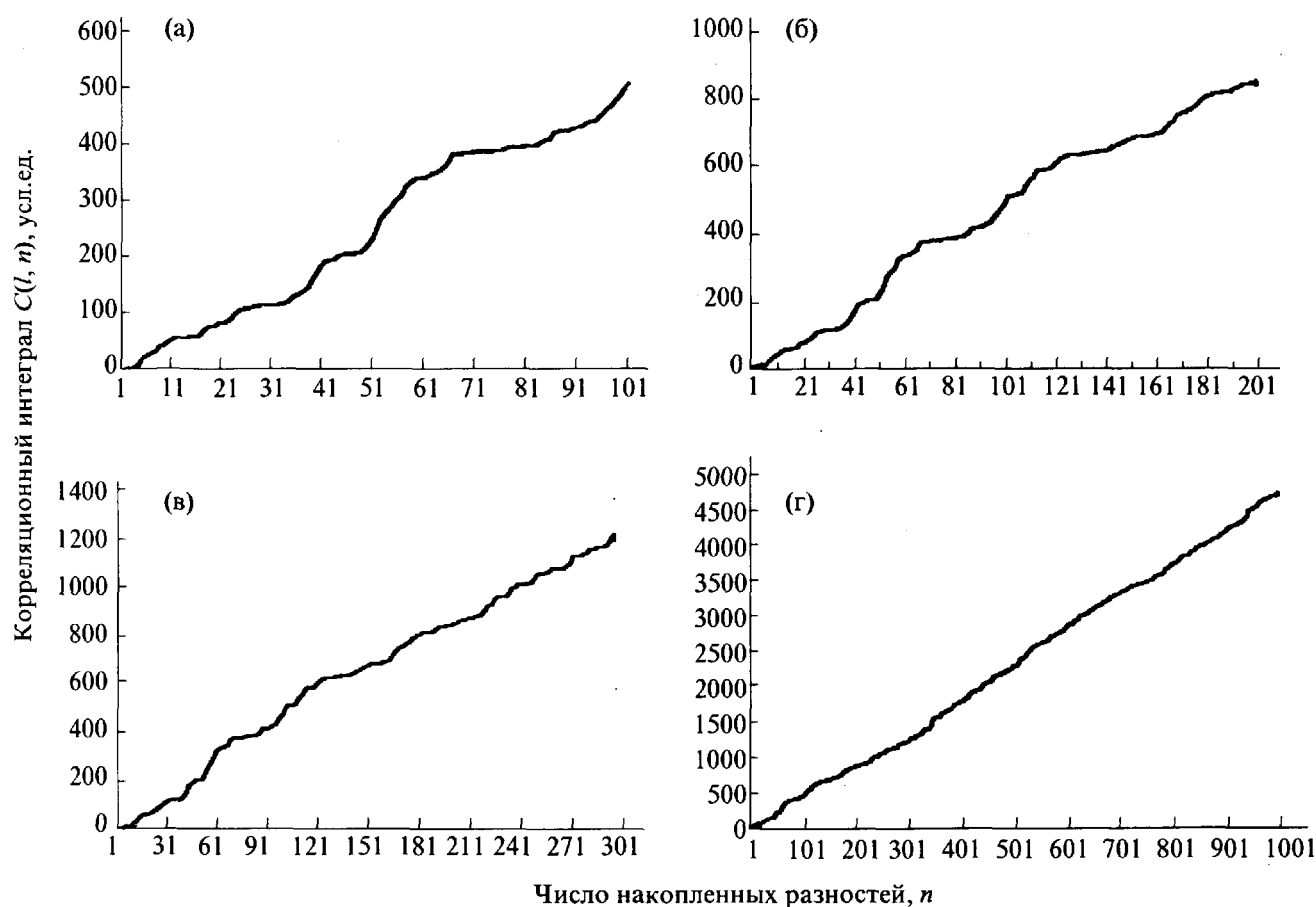


Рис. 1. Зависимости корреляционного интеграла  $C(l, n)$  от числа накопленных разностей ( $n$ ) при следующих значениях  $l$ : (а) – 100; (б) – 200; (в) – 300; (г) – 1000.

с различными численными значениями хаотической компоненты. Это иллюстрирует рис. 2, на котором представлены фрагменты исходных записей ЭКГ при ФЖ у крысы (рис. 2а) и собаки (рис. 2б), а также гистограммы распределения относительных амплитуд и скатерграммы, служащие геометрической иллюстрацией хаотической динамики данных фрагментов (рис. 2в-е). Поскольку фрагменты ФЖ различных животных различаются по абсолютным значениям амплитудно-частотных характеристик ЭКГ, мы попытались ввести унифицированный способ оценки параметров, не зависящий от уровня сигнала ЭКГ, для того, чтобы иметь возможность сравнить характеристики процесса ФЖ у различных животных и человека. С этой целью для построения гистограмм мы использовали не абсолютные значения амплитуд  $A(i)$ , а их относительные приращения, равные  $dA$ , где  $d = A(i+1) - A(i)$ ;  $A$  – среднее значение амплитуды импульсов анализируемого фрагмента. Из рис. 2в-е можно видеть, что наибольший уровень хаотической компоненты у собаки (восьмиразрядная гистограмма), более низкий у крысы (пятиразрядная гистограмма). Это же можно оценить визуально по характеру

соответствующих скатерграмм. Расчет количественных характеристик степени упорядоченности анализируемых фрагментов ФЖ подтверждает визуальные оценки. Наибольшие значения показателей уровня хаоса отмечались у собаки: энтропия  $\mathcal{E} = 1,73$ , индекс кратности  $W = 3,7$ , размерность хаоса  $PD2i = 3,1$ . Более низкие значения показателей уровня хаоса отмечались для крысы:  $\mathcal{E} = 1,42$ ,  $W = 2,4$ ,  $PD2i = 2,5$ . Подобная картина была характерна для всех экспериментов, что отражено в таблице, содержащей сравнительные значения количественных характеристик ФЖ у различных животных и человека, полученные по результатам анализа 215 эпизодов ФЖ у 17 животных и пяти больных с приступами внезапной ФЖ.

Энтропия процесса, характеризующая степень его нерегулярности, резко возрастала при переходе от нормального ритма к ФЖ, причем степень нерегулярности процесса была тем больше, чем больше была фрактальная размерность хаоса. Значения этого параметра для человека также были более низкими, чем для собак. Наиболее отличались значения показателей хаотической компоненты для человека и

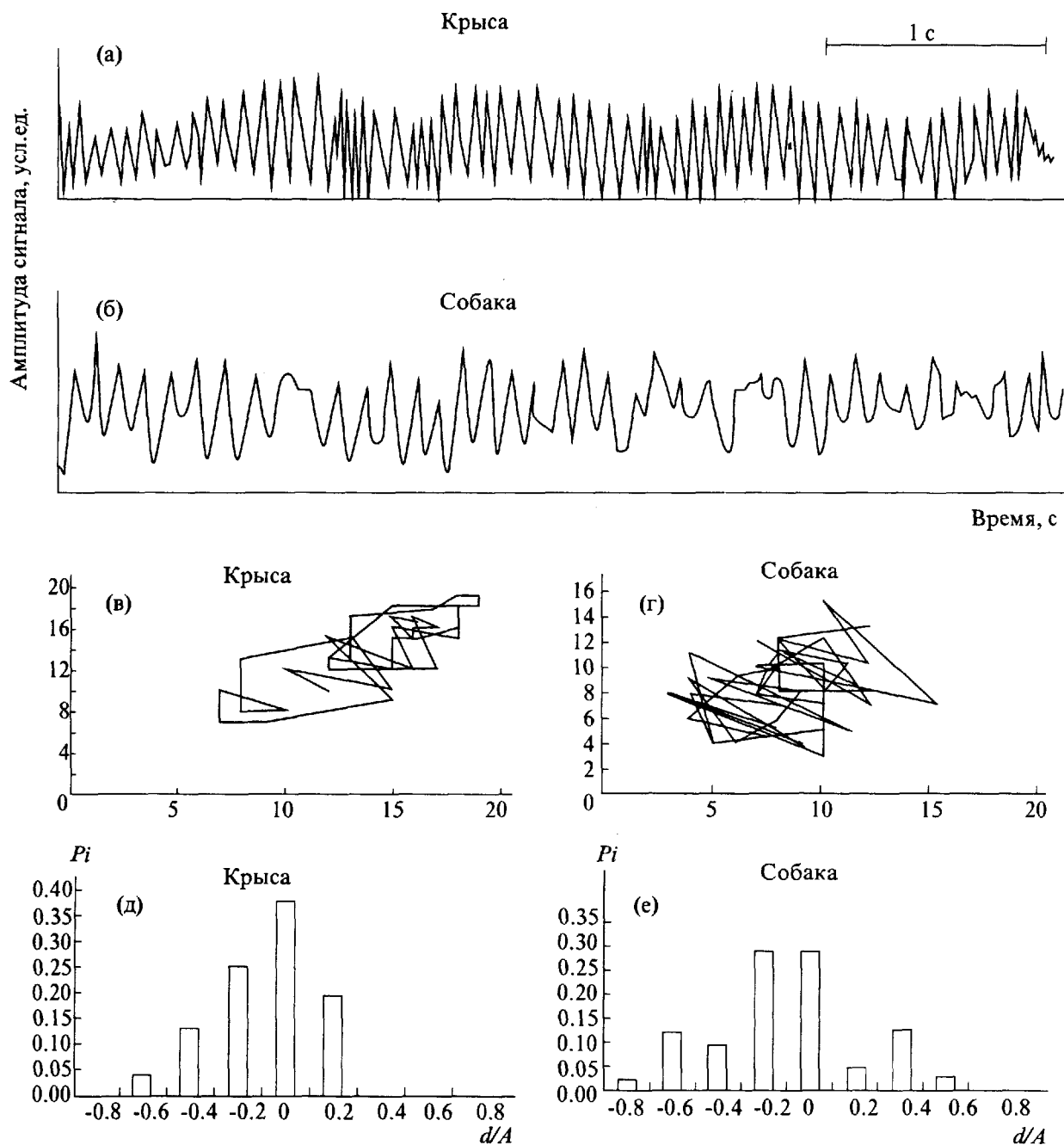


Рис. 2. Сравнительные характеристики степени нерегулярности ЭКГ при ФЖ у разных животных и человека. Исходные записи ЭКГ при ФЖ у крысы (а), собаки и человека (б). Скатерграммы фрагментов ФЖ крысы (в), собаки и человека (г) (усл.ед.). Гистограммы распределения относительных приращений амплитуд (д,е). По оси абсцисс – относительные приращения амплитуд  $d/A$ , где  $d = A(i+1) - A(i)$ ,  $A$  – средняя по фрагменту амплитуда импульсов. По оси ординат – вероятности  $P_i$  тех или иных значений  $d/A$ .

собаки. По всем показателям разница достоверна,  $P \leq 0,001$ . Значения показателей хаотической компоненты для кроликов и крыс были, как правило, меньше, чем для собак, но больше, чем для человека, однако различия этих показателей для кроликов и крыс не достоверны.

В общем случае процесс ФЖ содержит в себе как детерминированную, так и хаотиче-

скую компоненту, поэтому исследуемые нами показатели были разделены на два вида: показатели детерминированной компоненты и показатели хаотической компоненты. Показатели детерминированной компоненты сердечного ритма: частота ФЖ и период исходного нормального ритма, предшествующего ФЖ, также приведены в таблице. Наибольшая частота ФЖ

Количественные показатели ФЖ (хаотическая и детерминированная компоненты) у человека и различных животных

| Объект исследования | Хаотическая компонента |                   |                  | Детерминированная компонента       |                |
|---------------------|------------------------|-------------------|------------------|------------------------------------|----------------|
|                     | Энтропия               | Размерность хаоса | Индекс кратности | Период нормального ритма до ФЖ, мс | Частота ФЖ, Гц |
| Человек             | 1,3–1,8                | 2,1–2,8           | 2,2–2,9          | 360–440                            | 6,2–7,6        |
|                     | $1,5 \pm 0,3$          | $2,6 \pm 0,3$     | $2,7 \pm 0,3$    | $393 \pm 27$                       | $6,9 \pm 0,8$  |
| Собаки              | 1,6–2,1                | 3,0–3,5           | 3,3–4,5          | 280–490                            | 8,1–13,2       |
|                     | $1,9 \pm 0,3$          | $3,2 \pm 0,2$     | $4,0 \pm 0,3$    | $362 \pm 32$                       | $10,6 \pm 2,1$ |
| Кролики             | 1,5–2,2                | 2,7–3,1           | 2,1–2,9          | 250–270                            | 8,4–11,2       |
|                     | $1,7 \pm 0,4$          | $2,9 \pm 0,21$    | $2,8 \pm 0,35$   | $260 \pm 15$                       | $10,0 \pm 1,1$ |
| Крысы               | 1,4–2,1                | 2,5–2,9           | 2,2–3,7          | 170–220                            | 10,1–20,1      |
|                     | $1,6 \pm 0,4$          | $2,7 \pm 0,2$     | $3,0 \pm 0,2$    | $190 \pm 20$                       | $16,0 \pm 1,8$ |

Примечание. Первые строки – минимальные и максимальные значения показателей ФЖ. Вторые строки – средние значения  $\pm$  стандартное отклонение.

характерна для крыс (16,0 Гц), наименьшая – для человека (6,9 Гц). Однако если у крыс период исходного нормального ритма почти вдвое короче, чем у человека, в результате чего частота ФЖ также почти вдвое превышает частоту ФЖ у человека, то у собак частота ФЖ превышает почти в полтора раза частоту ФЖ у человека, а период исходного нормального ритма, предшествующего ФЖ, может быть одним и тем же как для человека, так и для собак. Таким образом, анализ показал, что внутренняя структура процесса ФЖ у человека и животных характеризуется различной степенью упорядоченности с различными численными значениями детерминированной и хаотической компонент.

Для того, чтобы понять механизмы возникновения этих различий, мы проанализировали величины индексов кратности  $W$ . В предыдущих исследованиях мы показали [5], что интервалы между последовательными возбуждениями при фибрилляции группируются в комплексы, длительности которых кратны периоду  $T$ , предшествующему ФЖ, и в общем случае процесс ФЖ представляет собой неустойчивое чередование комплексов возбуждений с различными кратностями  $M/N$ :  $1/2$ ,  $1/3$ ,  $1/4$ ,  $2/3$ ,  $3/5$  и т.д. Здесь  $N$  – число интервалов ФЖ, приходящихся на  $M$  интервалов исходного нормального ритма. Степень нерегулярности процесса ФЖ зависит от вклада различных кратностей  $M/N$  в общую структуру процесса и от того, насколько стабильна картина чередования этих кратностей. Для количественной оценки этих явлений мы использовали индекс кратности  $W$ , характеризующий степень дробления периода исходного ритма, равный среднему числу интервалов ФЖ, приходящихся на один

период исходного ритма. Значения индекса кратности  $W$  для человека и различных животных также приведены в таблице. Сравнительный анализ значений индекса кратности  $W$  подтверждает результаты расчета размерностей хаоса  $PD2i$  и энтропии: наибольший уровень хаоса наблюдается у собак, у них же и наибольшее значение величины индекса кратности. Наименьший уровень хаоса и наименьшее значение индекса кратности отмечается для человека. Это иллюстрирует гистограмма распределения показателей хаотической компоненты ( $PD2i$ ,  $W$  и  $\mathcal{E}$ ) для человека и собаки, представленная на рис. 3.

Для выявления взаимосвязи между показателями уровня хаоса и частотными характеристиками ФЖ мы провели сравнительный анализ этих показателей у человека и собаки при одних и тех же значениях периода исходного нормального ритма. Результаты представлены на рис. 4. Можно видеть, что как у человека, так и у собаки с ростом периода исходного нормального ритма индекс кратности и размерность хаоса возрастают. Кроме того, при одних и тех же значениях периода исходного нормального ритма эти показатели для собаки также всегда превышали аналогичные показатели для человека.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На прямой вопрос «является ли фибрилляция хаосом?» Д. Каплан и Р. Кохен [2] отвечают: «Хотя мы не можем прямо доказать, что процесс фибрилляции не является хаосом, наши результаты свидетельствуют в пользу того, что это не хаотический, а скорее переходный процесс». Наши исследования также подтверждают предположение о том, что процесс фибрилля-

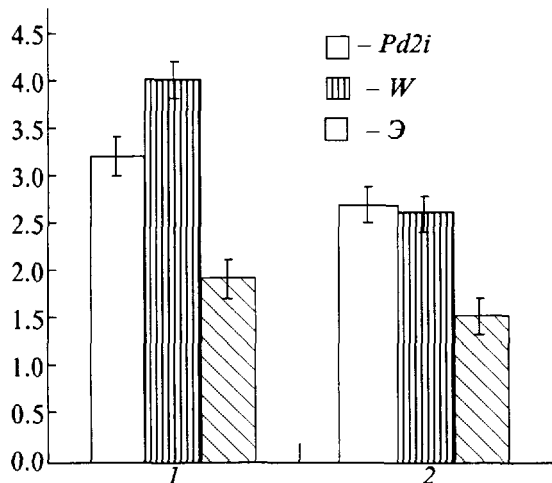


Рис. 3. Гистограммы распределения показателей хаотической динамики (размерности хаоса ( $Pd2i$ ), энтропии ( $\mathcal{E}$ ) и индекса кратности ( $W$ )) для: 1 – собаки; 2 – человека.

ции содержит в себе больше закономерностей, чем случайностей. Переход миокарда от нормы к фибрилляции происходит через широкий спектр различных нарушений ритма с определенными кратными соотношениями между периодами. Количественной характеристикой этих соотношений является индекс кратности  $W$ , который, как оказалось, является такой же информативной характеристикой уровня хаоса в системе миокарда при ФЖ, как энтропия и корреляционная размерность хаоса. Полученные нами результаты согласуются с исследованиями авторов работы [9], которые показали, что спектральные характеристики процесса ФЖ помимо основной гармоники содержат дополнительные пики небольшой амплитуды, частоты которых находятся в определенных кратных соотношениях с частотой основного максимума спектра. В некоторых случаях дополнительные пики группировались в кратные соотношения 1:2:4, в других случаях 1:2:3. Количественным выражением этих закономерностей, по-видимому, является индекс кратности. Наши исследования показали, что именно этот показатель определяет уровень хаоса в системе миокарда при ФЖ и является стабильной характеристикой степени дезорганизации электрической активности миокарда того или иного вида живых организмов. Обнаруженные нами различия в характеристиках уровня хаоса при ФЖ у человека и различных животных, по-видимому, также свидетельствуют в пользу предположения о наличии связи между нелинейной фрактальной структурой проводящей системы сердца и нелинейностью функционирования этой структуры. Эту гипотезу выдвинул Голдбергер [9], объяснивший смещение частоты спектра мощности при ФЖ фрактальной геометрией про-

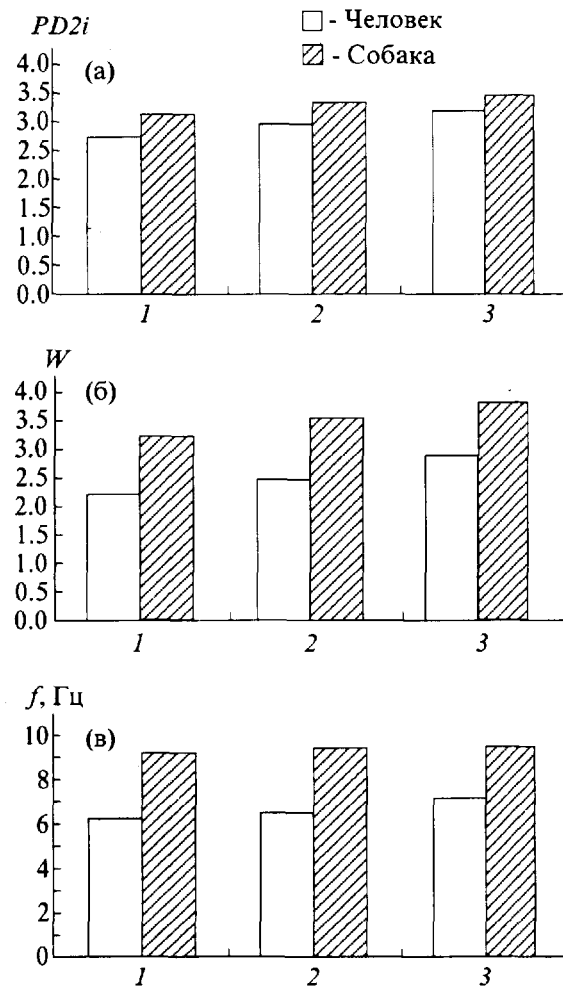


Рис. 4. Количественные показатели ФЖ: (а) – размерность хаоса ( $Pd2i$ ); (б) – индекс кратности ( $W$ ); (в) – частота ФЖ ( $f$ , Гц) у человека и собаки при одних и тех же значениях периода исходного нормального ритма  $T$  (мс): 1 – 360; 2 – 390; 3 – 440.

водящей системы сердца. При этом под фрактальной геометрией проводящей системы подразумевается иерархическая структура Гис-Пуркинье системы, которая включает в себя точки ветвления элементов волокон, различающихся по длине и скорости проведения электрических импульсов (рис. 5). Импульс, попадающий в точку ветвления, порождает новые импульсы в более низких иерархических уровнях, тем самым, возникает дробление этого импульса. И так до каждой последующей точки бифуркации. Электрический импульс на поверхности миокарда  $V(t)$  представляет собой суперпозицию этих индивидуальных импульсов  $v(t - t(j))$ , т.е.

$$V(t) = \sum_{j=1}^N v(t - t(j)). \quad (3)$$

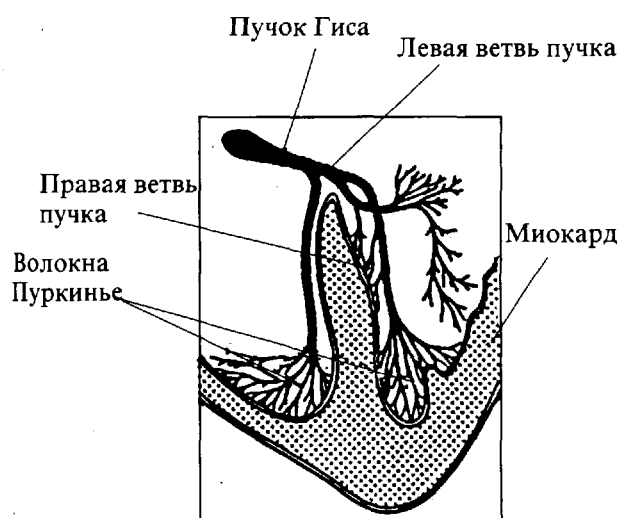


Рис. 5. Фрактальная геометрия проводящей системы сердца.

Согласно Голдбергеру, при фибрилляции желудочков нормальная иерархическая последовательность процессов деполяризации сменяется хаотической, причем параметры хаотической динамики определяются особенностями фрактальной геометрии проводящей системы. В пользу этого свидетельствуют также данные о различных показателях электрофизиологической и морфологической гетерогенности миокарда у различных животных [11]. Наши исследования, в результате которых мы обнаружили различия в характеристиках уровня хаоса при ФЖ у человека и различных животных (крысы, кролики и собаки), согласуются с этими

данными. Они, по-видимому, отражают различия в характеристиках степени гетерогенности миокарда и особенности фрактальной геометрии проводящей системы сердца разных видов живых организмов. Эти явления также согласуются с представлениями о бифуркациях, происходящих в системе миокарда при переходе от устойчивого состояния с нормальным синусовым ритмом к неустойчивому состоянию ФЖ, представляющему собой суперпозицию гармоник с различными кратными соотношениями частот [10]. По-видимому, ФЖ – это путь в хаос через гармонические колебания.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ravelly F., Antolini R. // *Biol. Cybern.* 1992. V. 67, № 1. P. 57–65.
2. Kaplan D.T., Cohen R.J. // *Mathematical Approaches to Cardiac Arrhythmias*. N.Y., 1990. P. 367–374.
3. Kasmacher-Leidinger H., Schmid-Schonbein H. // *J. Electrocardiol.* 1994. V. 27, № 4. P. 287–299.
4. Мезенцева Л.В., Каштанов С.И., Звягинцева М.А. // *Биофизика*. 1999. Т. 44, вып. 6. С. 1131–1136.
5. Мезенцева Л.В., Каштанов С.И., Звягинцева М.А., Кошарская И.Л., Востриков В.А. // *Вестн. новых медицинских технологий* (в печати).
6. Grassberger P., Procaccia I. // *Phys. Rev. Lett.* 1983. V. 50, № 5. P. 346–349.
7. Farmer J.D., Ott E., Yorke J.A. // *Physica. D.* 1983. 7D. P. 153–180.
8. Skinner J.E., Carpeggiani C., Landisman C.E., Fulton K.W. // *Circ. Res.* 1991. V. 68. P. 966–976.
9. Goldberger A.L., Bhargava V., West B.J., Mandell A.J. // *Biophys. J.* 1985. V. 48. P. 525–528.
10. Smith J.M., Cohen R.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1984. V. 81, № 1. P. 233–237.
11. Кобрин В.И. // *Успехи физиол. наук*. 1993. № 4. С. 47–59.

## Analysis of the ECG during Ventricular Fibrillation of Humans and Animals in Terms of the Chaos Theory

L.V. Mezentseva, S.I. Kashtanov, V.A. Vostrikov, M.A. Zvyagintseva, and I.L. Kosharskaya

Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Bol'shaya Nikitskaya 6, korp. 4, Moscow, 103009 Russia

Sechenov Moscow Medical Academy, ul. Bol'shaya Pirogovskaya 2, Moscow, 119435 Russia

The methods of the chaos theory were used to estimate the degree of irregularity of ventricular fibrillation in human and experimental animals. To verify the hypothesis that the degree of chaos depends on the species of the living organisms, the parameters characterizing the degrees of irregularity of ventricular fibrillation were estimated and compared. The comparative analysis was performed using 32 fragments of electrocardiographic records from five patients with sudden ventricular fibrillation bouts and 215 episodes of induced fibrillation in 17 animals. It was shown that fibrillation in human and animals has a different degree of regularity and different values of the chaotic component. The highest values of chaos were recorded in dogs, the lowest degree of chaos was observed in human. Rabbits and rats are intermediate, between dogs and humans. The fractality of the structure-function organization of myocardium is discussed.

**Key words:** ventricular fibrillation, chaos theory, correlation dimension, period-splitting index