

Západočeská univerzita v Plzni

Fakulta aplikovaných věd

Katedra kybernetiky

## **Bakalářská práce**

# **Analýza modelů srdeční činnosti s ohledem na možnosti využití při návrhu kardiostimulátoru**

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: Michal TRŠ

Osobní číslo: A14B0532P

Studijní program: B3918 Aplikované vědy a informatika

Studijní obor: Kybernetika a řídicí technika

Název tématu: Analýza modelů srdeční činnosti s ohledem na možnosti využití při návrhu kardiostimulátoru

Zadávací katedra: Katedra kybernetiky

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Seznamte se s problematikou srdeční činnosti, včetně patologické srdeční aktivity.
2. Seznamte se s metodami modelování srdeční činnosti.
3. Provedte analýzu vybraných modelů s ohledem na možnosti využití při návrhu kardiostimulátoru.
4. Provedte zhodnocení výsledků.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Rozsah kvalifikační práce: **30-40 stránek A4**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**  
Seznam odborné literatury:  
**Dodá vedoucí bakalářské práce.**

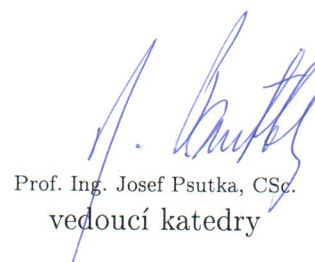
Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Lucie Houdová, Ph.D.**  
Nové technologie pro informační společnost

Datum zadání bakalářské práce: **1. listopadu 2016**

Termín odevzdání bakalářské práce: **21. května 2017**



Doc. RNDr. Miroslav Lávička, Ph.D.  
děkan



Prof. Ing. Josef Psutka, CSc.  
vedoucí katedry

V Plzni dne 1. listopadu 2016

# Čestné prohlášení

Předkládám tímto k posouzení a obhajobě bakalářskou práci zpracovanou na závěr studia na Fakultě aplikovaných věd Západočeské univerzity v Plzni.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů.

V Plzni dne 3. května 2018

.....  
vlastnoruční podpis

# Poděkování

Rád bych poděkoval Ing. Lucii Houdové, Ph.D. za ochotné vedení práce, cenné rady a čas, které mi věnovala při konzultacích. Dále bych chtěl poděkovat Mgr. RNDr. Janě Königsmarkové za pomoc a věnovaný čas při tvorbě Van der Polova modelu a Windkesselových modelů. Také Bc. Michaela Málkové za pomoc při hledání a překladu odborných článků a Janě Vichrové za odborné medicínské konzultace. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat svojí rodině a přátelům za podporu během studia.

# Anotace

Tématem práce je analýza metod modelování srdeční činnosti, které lze využít při návrhu kardiostimulátoru. Z tohoto důvodu je nutné pochopit fyziologii a činnost srdce a následně tyto znalosti využít při analýze modelů. V práci je řešen Van der Polův model, který je jedním z prvních modelů, snažících se o simulaci EKG signálu. Mnoho dalších modelů je právě z tohoto modelu odvozeno, nebo je jím inspirováno. Dalším zmíněným modelem je 3D model podle McSharryho, který má jedinečnou vlastnost ve vykreslení RR-intervalu do 3D prostoru a tak skýtá nevšední pohled na křivku EKG. Gaussův model EKG je blízký hlavně z důvodu použití známé Gaussovy křivky, kterou můžeme znát z ekonomiky a statistiky. Posledním modelem je pak Windkesselův model, který využívá ekvivalence elektrickým schématem a snaží se interpretovat změny tlaku v srdci pomocí návrhu elektrického obvodu. V práci je provedena analýza těchto modelů a jejich vzájemné porovnání s ohledem na využití při návrhu kardiostimulátoru.

## Klíčová slova

Modelování srdeční činnosti, bradykardie, kardiostimulátor, fyziologie srdce, patologické jevy srdeční činnosti

## Objectives

The aim of this thesis are methods of modeling cardiac activity which can be used to design a pacemaker. Due to this reason is necessary to understand the physiologie and cardiac activity and used this knowledge to analysis of the cardiac models. In this thesis is solved Van Der Pol model which is one of the first models trying to design ECG curve. Many other models are based or inspired by this model. Another mentioned model is 3D model by McSharry which has unique feature in plotting RR-intervals to 3D space and gives remarkable view on ECG curve. Gauss model of ECG is close due to usage of Gaussian function which can be known from economics or statistics. Last model is Windkessel model which uses equivalention of electric scheme and tries to interprete the differencies of the pressure in heart with design of the eletric circle. In the thesis is made the analysis of these models and their comparsion considering the design of the pacemaker.

## Keywords

Modeling of the heart activity, bradikardia, pacemaker, physiologie of the heart, the pathology of the heart activity

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b>	<b>1</b>
1.1	Obecný úvod . . . . .	1
<b>2</b>	<b>Anatomie, fyziologie a činnost srdce</b>	<b>2</b>
2.1	Převodní soustava srdeční . . . . .	2
2.2	Anatomie srdce . . . . .	4
2.3	Elektrická aktivita srdce a srdeční cyklus . . . . .	5
2.3.1	EKG křivka, interpretace a způsoby měření . . . . .	9
2.3.2	Patofyziologie srdce pro implantaci kardiostimulátoru . . . . .	12
<b>3</b>	<b>Modely srdeční činnosti</b>	<b>13</b>
3.1	Van der Polův model . . . . .	13
3.1.1	Modifikovaný FitzHugh–Nagumo (FHN) model pro pracovní srdeční buňky . . . . .	16
3.2	3D model EKG podle McSharryho . . . . .	19
3.3	Modelování EKG pomocí Gaussovy křivky . . . . .	20
3.4	Windkesselovy modely . . . . .	25
3.4.1	2-prvkový Windkesselův model . . . . .	25
3.4.2	3-prvkový Windkesselův model . . . . .	27
3.4.3	4-prvkový Windkesselův model . . . . .	28
3.4.4	Simulace Windkesselových modelů . . . . .	29
3.5	Další vybrané modely srdce a jeho činnosti . . . . .	32
3.6	Zhodnocení provedené analýzy . . . . .	33
<b>4</b>	<b>Závěr</b>	<b>34</b>
	<b>Literatura a použité zdroje</b>	<b>36</b>

# Seznam obrázků

2.1	Schéma srdce [28] . . . . .	4
2.2	Akční napětí v různých částech myokardu [6] . . . . .	5
2.3	Akční napětí pracovní komorové svaloviny [9] . . . . .	6
2.4	Průběh membránového napětí pacemakerové buňky SA uzlu [9] . . . . .	8
2.5	Unipolární EKG svody [6] . . . . .	10
2.6	Normální křivka EKG [9] . . . . .	11
3.1	Tvar vlny jako odezva na akční napětí: pomalá odezva (vlevo) a rychlá odezva (vpravo) [12] . . . . .	14
3.2	Konceptuální model tří spojených oscilátorů [12] . . . . .	14
3.3	Van der Polova rovnice - akční pacemakerové napětí . . . . .	18
3.4	Akční pacemakerové napětí - proudy iontů [6] . . . . .	18
3.5	Dynamický model EKG podle McSharryho [19] . . . . .	19
3.6	P vlna pomocí Gaussovy křivky . . . . .	21
3.7	T vlna pomocí Gaussovy křivky . . . . .	22
3.8	QRS - komplex pomocí Gaussovy křivky . . . . .	22
3.9	P vlna pomocí Gaussovy křivky - vlastní řešení . . . . .	23
3.10	T vlna pomocí Gaussovy křivky - vlastní řešení . . . . .	23
3.11	QRS - komplex pomocí Gaussovy křivky - vlastní řešení . . . . .	24
3.12	Blokové schéma Windkesselova 2-prvkového modelu . . . . .	26
3.13	Blokové schéma Windkesselova 3-prvkového modelu . . . . .	27
3.14	Blokové schéma Windkesselova 4-prvkového modelu . . . . .	28
3.15	Schémata 2-,3- a 4-prvkového Windkesselova modelu v prostředí Simulink . . . . .	29
3.16	Vstupní funkce 2-,3- a 4-prvkového Windkesselova modelu . . . . .	29
3.17	Frekvenční charakteristika 2-,3- a 4-prvkového Windkesselova modelu . . . . .	30
3.18	Přechodová funkce 2-,3- a 4-prvkového Windkesselova modelu . . . . .	30
3.19	Tlak 2-,3- a 4-prvkového Windkesselova modelu . . . . .	31



# 1 Úvod

## 1.1 Obecný úvod

Ve své bakalářské práci budu popisovat metody modelování srdeční činnosti a jejich využití při návrhu kardiostimulátoru. Motivací pro mě byl můj vlastní zdravotní stav a časté pobyty v nemocnici. Narodil jsem se s vrozenou srdeční vadou a díky této životní zkušenosti mě lákalo spojit kybernetický pohled s kardiologickými problémy. Práci se budu snažit koncipovat z technického hlediska s pochopením pro čtenáře se zdravotnickým vzděláním.

Cílem této práce je seznámit se s problematikou srdeční činnosti, včetně patologické srdeční aktivity, seznámit se s metodami modelování srdeční činnosti a provést analýzu vybraných modelů s ohledem na využití při návrhu kardiostimulátoru. V závěru práce porovnam vybrané modely a přístupy tvorby EKG a zhodnotím využitelnost pro návrh kardiostimulátoru.

Nejprve je nutné se seznámit s anatomií a fyziologií srdce, jeho fungováním a patologiemi. Konkrétně je vhodné zaměřit se na části srdce, jakým způsobem pracuje z hlediska proudění krve, přenosu elektrického napětí, jaké chemické látky způsobují srdeční stahy, nebo co ovlivňuje rychlost srdečního tepu a také vysvětlit, u kterých patologií srdce se indikuje implantabilní kardiostimulátor a proč. V závěru se budu také zabývat záznamem EKG (kardiografu), který je důležitou součástí diagnostiky srdeční činnosti a jeho patologií.

Je vhodné popsat různé druhy modelů založené především na diferenciálních a analytických rovnicích. Postupně bude popsán Van der Polův model, který je založen na třech relaxačních oscilátorech a je to zároveň nejstarší model, který se pokouší matematicky popsat elektrickou aktivitu srdečního svalu. Dále se bude jednat o 3D model EKG podle McSharryho, jehož největší výhodou je zobrazení jednoho srdečního cyklu vykresleného ve 3D na kružnici. To nám dává možnost pozorovat změny v jednotlivých částech EKG křivky a hlubšímu porozumění patologiím. Dalším matematickým přístupem je využití Gaussovy křivky, jejíž použitím lze také docílit k vytvoření křivky popisující srdeční činnost. Na závěr použiji Windkesselův model, který se od ostatních liší použitím běžných elektrických součástek, které při správném zapojení dokáží věrně simulovat tlak v srdci. Nejedná se zde o matematický, nebo mechanický přístup, ale čistě elektrický způsob modelování aktivity srdce.

# 2 Anatomie, fyziologie a činnost srdce

Anatomie je věda zabývající makroskopickou a mikroskopickou stavbou organismů. Anatomie člověka se zabývá orgány těla a jejich soustavami.

Fyziologie je věda zabývající se funkcemi lidského organismu. V následující části je nutné si vysvětlit principy činnosti lidského srdce.

## 2.1 Převodní soustava srdeční

Převodní soustava srdeční je soustava specializovaných kardiomyocytů (srdečních buněk) se samovolnou produkcí vzruchů, vedení vzruchové aktivity a zjištění synchronizace mechanické aktivity srdce. Kardiomyocyty převodní soustavy srdeční, zajišťující stejné cíle, jsou velmi podobné nezralým buňkám prenatálního myokardu, z nichž se vlastní kardiomyocyty soustavy teprve vyvíjejí, tak kardiomyocyty, které se funkčně specializovaly, což je dělá unikátními. Lze proto říci, že převodní soustava srdeční je soustavou unikátních buněk umožňujících fyziologickou čerpací funkci srdce. Vazivová tkáň, která tvoří značnou část převodní soustavy, slouží jako izolační obal a může být i podpůrnou sítí některých struktur, jako například atrioventrikulárního uzlu (AV). Převodní soustava je velmi regulovaná jak nervově tak informačními molekulami.

Ze sinoatriálního (SA) uzlu se vzruchová aktivita šíří převážně pracovním myokardem (pracovní částí srdečního svalu) pravé síně do oblasti AV uzlu. V AV uzlu dochází k fyziologickému zpoždění přenosu, které je nutné pro synchronizaci elektro-mechanické činnosti síní a komor. Během ní dochází k systole (stahu myokardu) síní a dokončení diastoly (uvolnění) komor včas tak, aby mohla začít další systola komor. Spojení síňového a komorového myokardu zajišťuje Hissův svazek, který vychází z AV uzlu a skrz srdeční skelet se dělí na levé a pravé Tawarovo raménko. Raménka pak dopravují vzruch do oblasti srdečního hrotu. Levé raménko se dělí dále na přední a zadní fascikulus (svazeček). Zadní svazeček směřuje k zadní části svalu mitrální chlopně. Raménka se člení do sítě Purkyňových vláken. Elektrická aktivita pak probíhá prostřednictvím Purkyňových vláken a pracovní komorovou svalovinou. Směr vzruchové cesty je od hrotu ke geometrickému středu srdce, kde začínají obě hlavní tepny a jsou zde upnuty atrioventrikulární chlopně. Svalovina pravé síně je aktivována přímo z uzlu SA nebo AV.

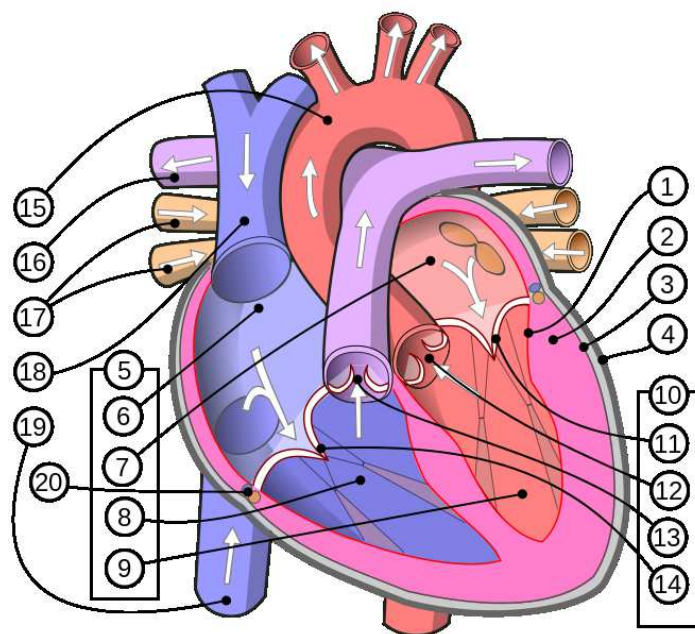
- V srdci nalezneme dva druhy buněk - pracovní a pacemakerové (schopné samovolné tvorby vzruchů). Na povrchu buněk nalezneme sarkolemu (membránu), na které dochází k tvorbě membránového napětí prostřednictvím pohybu nabitých iontů  $K^+$ ,  $Na^+$  a  $Ca^{2+}$  směrem do buňky a z ní.
- Při změně akčního napětí dochází k výměně iontů, které svými proudy ovlivňují přenos akčního napětí srdcem.

- Během diastolické depolarizace dochází k proudu  $Na^+$  a  $Ca^{2+}$  iontů směrem do buňky a sníženého proudu  $K^+$  směrem z buňky.
- Fáze plató je typická svým dlouhým trváním a během ní dochází k otevření vrátek pro draslíkový proud, které ale při fázi pomalé repolarizace ovlivňuje napětí velmi málo. Hlavním proudem fáze plató je pak vápníkový Ca-dependentní proud. Fáze plató je ochranný mechanismus těla před dalšími kontrakcemi, protože buňky v tuto dobu nereagují na další podráždění.
- Při repolarizaci se uzavírá vápníkový proud a hlavním proudem, který ovlivňuje napětí membrány je draslík.
- $Na^+$  zodpovídá za depolarizaci u akčního napětí s rychlou depolarizací. Při výrazném poklesu extracelulární koncentrace  $Na^+$  je srdce nevzrušivé.
- $K^+$  zodpovídá za klidové membránové napětí a při výrazném zvýšení extracelulární koncentrace dochází k poklesu negativity klidového napětí, ztrátě vzrušivosti a zástavě srdce v distole.
- $Ca^{2+}$  zodpovídá za depolarizaci u akčního napětí s pomalou depolarizací a za trvání akčního napětí, které prodlužuje. Zprostředkovává synchronizaci excitace a kontrakce. Při poklesu extracelulární koncentrace vede ke snížení síly srdeční kontrakce, vzestup zvyšuje sílu kontrakce - výrazný vzestup může vést až k zástavě srdce v systole.
- Z pohledu vzniku vzruchu dělíme srdeční rytmus na sinový, pokud je vznik v SA uzlu, atrioventrikulární, pokud je primárním zdrojem AV uzel, nodální pokud vychází vzruch z Hissova svazku, případně idioventrikulární, pokud je problematické určit zdroj vzruchu.

V části 2.2 a 2.3 se s touto problematikou seznámíme podrobněji.

## 2.2 Anatomie srdce

Srdce je svalový orgán se čtyřmi dutinami, který nepřetržitě pracuje jako pumpa. Přecherpává krev přes cévní systém do všech částí těla a umožňuje tím výměnu látek ve tkáních. Nalezneme jej za sternem (hrudní kost) uložené mezi dvěma plícemi. Z kybernetického hlediska je srdce I/O systém. Srdce můžeme rozdělit na pravou a levou polovinu. Každá polovina se skládá ze síně a komory. Uprostřed srdce mezi komorami a síněmi se nachází silná svalová stěna zvaná síňo-komorové septum (přepážka), které rozděluje srdce na dvě poloviny. Pravá polovina slouží jako vstup pro odkysličenou krev z těla a po přečerpání krve ze síně do komory je krev transportována plicnicí do plic, kde dochází k jejímu okysličení. Levá polovina srdce pak slouží k příjmu okysličené krve z plic a distribuci okysličené krve do těla, což z ní dělá výstupní část I/O systému. Komora levé poloviny srdce má silnější stěnu, protože pro distribuci do celého těla je třeba silnější stah, než v případě plicního oběhu krve. V srdci se nachází čtyři srdeční chlopně (poloměsíčitě aortální v aortě a pulmonální v plicnici, trikuspidální mezi síní a komorou v pravé části srdce a mitrální v levé části srdce), které zajišťují průtok krve mezi plicním a systémovým oběhem, a to pouze v jednom směru. [1] [2] [3]



Obrázek 2.1: Schéma srdce [28]

1 – endokard; 2 – myokard; 3 – epikard; 4 – perikard; 5 – srdeční dutiny; 6 – pravá síň; 7 – levá síň; 8 – pravá komora; 9 – levá komora; 10 – srdeční chlopně; 11 – mitrální chlopeň; 12 – aortální chlopeň; 13 – pulmonální chlopeň; 14 – trikuspidální chlopeň; 15 – oblouk aorty; 16 – pravá plicní tepna; 17 – pravé plicní žíly; 18 – horní dutá žíla; 19 – dolní dutá žíla; 20 – síňo-komorové septum

## 2.3 Elektrická aktivita srdce a srdeční cyklus

Srdeční buňky (kardiomyocyty) dokáží produkovat elektrické impulsy, které jsou rozváděny po celém srdci. Tyto buňky dělíme do dvou kategorií, na buňky, které dokáží samovolně generovat vzruchy a šíří je po celém srdci (pacemakerové kardiomyocyty), a na buňky pracovního myokardu, které mají za úkol zajistit mechanickou práci srdce (kontrakce, stahy).

Základní vlastností srdečního svalu je schopnost repolarizace a depolarizace elektrické aktivity srdečních buněk. Klidová polarizace (klidové membránové napětí) je vlastnost všech buněk. Vnitřek buňky je na povrchu buňky negativní, řádově o desítky mV (-50 [mV] až -90 [mV]). Polarizace buňky je dána nerovnoměrným rozložením iontů uvnitř a vně buňky (konkrétně  $Na^+$ ,  $K^+$  a  $Ca^{2+}$ )

Tři fáze srdečního cyklu, které jsou pečlivě načasované, vytvářejí postupné bití srdce. Celý cyklus trvá asi čtyři pětiny sekundy a při zvýšené zátěži se tep může i dvakrát zrychlit.

- **Diastola**

První fází je vstup neokysličené krve do pravé síně a okysličená krev putuje do levé síně. Krev poté dále protéká do komor. Na konci této fáze jsou komory naplněny zhruba z 80% své kapacity.

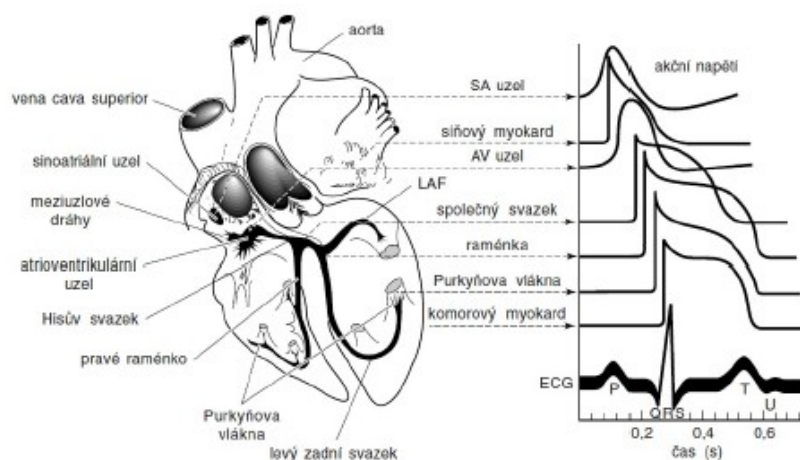
- **Systola síní**

Impulzy ze sinoatriálního uzlu iniciují další fázi cyklu, během které dochází ke kontrakci síně. To umožňuje k přečerpání krve ze síní do komor.

- **Systola komor**

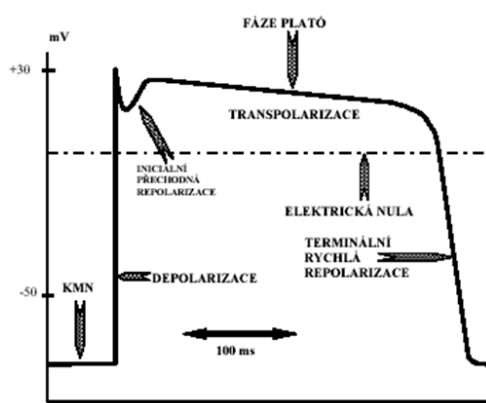
Během třetí fáze srdečního cyklu dochází ke kontrakci komor. Chlopně na výpustích komor se otevírají a krev je vypuzena do plicní tepny a do srdečnice. Po skončení této fáze opět nastává diastola. [1] [9]

### Srdeční buňky, membránové napětí a vznik vzruchu



Obrázek 2.2: Akční napětí v různých částech myokardu [6]

Myokard je součástí skupiny vzrušivých tkání. Kardiomyocyty jsou vzrušivé buňky myokardu. Kardiomyocyty dělíme na pracovní a specializované. Pracovní kardiomyocyty nalezneme v síních a komorách, kde zajišťují sílu srdečního stahu a odpovídají za srdeční činnost. Pracovní kardiomyocyty tvoří většinu svalových buněk srdce. Specializované kardiomyocyty jsou součástí převodní soustavy srdeční, produkují samovolné vzruchy, rozvádí vzruch po myokardu podle vzorce a synchronizují elektrické a mechanické aktivity jednotlivých částí srdce. Sarkolema (plazmatická membrána) kardiomyocytů má membránové napětí (MN). Membránové napětí existuje ve dvou stavech: ve stavu klidového membránového napětí (KMN) a akčního napětí (AN). Směr změny napětí na membráně, kdy dochází ke zmenšení záporného MN až do kladných hodnot, se označuje jako depolarizační směr. Opačný směr, který směřuje ke KMN, je směr repolarizační. Po fázi iniciální přechodné repolarizace nastupuje období, kdy se MN dlouhou dobu (stovky ms) téměř nemění, nazýváme fáze plató, neboli pomalá repolarizace. Tato fáze je ukončena plynulým přechodem do konečné terminální rychlé repolarizace, která hodnotu MN vrátí zpět na KMN.[9]



Obrázek 2.3: Akční napětí pracovní komorové svaloviny [9]

Kardiomyocyty, které jsou schopné tvorby samovolných vzruchů, označujeme jako pacemakerové buňky a tyto buňky se obvykle shlukují. Výrazné shluky těchto buněk nalezneme především v sinoatriálním (SA) uzlu, atrioventrikulárním (AV) uzlu a také v některých Purkyňových vlákních (PV) v srdečních komorách. Za fyziologických okolností vzniká hlavní vzruch v SA uzlu, který je přirozeným fyziologickým pacemakerem a zdrojem srdečního rytmu. Sinoatriální uzel najdeme v místě vstupu horní duté žíly do pravé síně v blízkosti crista terminalis. Samotné vzruchy se pak v srdci šíří díky gap junctions (nízkooporovým můstkům). Vznik vzruchů v srdci se označuje jako srdeční automacie. Srdce dokáže pracovat pouze za neustálého přísunu kyslíku. Anaerobní kapacita srdce je u dospělého člověka asi 1%. K nedostatku kyslíku jsou nejcitlivější pracovní kardiomyocyty.

Pacemakerové kardiomyocyty nedokáží udržet konstantní KMN a samovolně se depolarizují až do vzniku akčního napětí a svojí frekvenci vzájemně synchronizují. V oblasti uzlů mají pacemakerové kardiomyocyty nízkou hodnotu klidového napětí až  $-60$  [mV], a proto je označujeme jako málo polarizované. Prototypem elektrofyziologických vlastností spontánně aktivních buněk je popis elektrofyziologického chování pacemakerových kardiomyocytů sinoatriálního uzlu.

KMN má hodnotu  $-80$  [mV]. Po iniciaci začne prudce klesat (snižuje se záporná hod-

nota MN) a startuje AN. Na počátku dochází k rychlému zvýšení AN směrem k elektrické nule. Tuto část nazýváme jako depolarizaci. Depolarizace nekončí v nule, ale dochází k tzv. překmitu do kladných hodnot MN (až o +30 [mV]) a hrotovitě klesá asi o 10 [mV]. Hrotovité klesnutí napětí označuje "iniciální přechodová repolarizace" a po desítkách ms dochází k navýšení napětí na původní hodnotu. Následuje fáze pomalé transpolarizace (plató). Fáze plató probíhá do kladné oblasti MN (překmitu). Plató je hlavní příčinou dlouhého trvání AN myokardu. V závěru plató zrychluje v repolarizačním směru a přechází v terminální rychlou repolarizaci k původní hodnotě KMN. Délka AN (150 - 180 [ms]) je závislá na frekvenci a lokalizaci, odkud je AN měřeno.

- **Depolarizace pracovních komorových kardiomyocytů**

Příčinou depolarizace je otevření kanálového systému rychlého sodíkového proudu (INa). Kanály INa mají na membráně velké zastoupení. INa je specifický vodič  $Na^+$ . Proud tekoucí kanálem se označuje rychlý sodíkový proud do buňky. Kanál má aktivační a inaktivační vrátka. Při KMN jsou inaktivační vrátka otevřena a aktivační zóna uzavřena. Depolarizací na -65 [mV] se aktivuje vrátkovací systém. Napěťový signál je detekován senzorem a ten otevře kanál do vodivého stavu. Tím může  $Na^+$  prostupovat do buňky. Po otevření kanálů INa dojde k prudkému zvýšení vodivosti sarkomey pro sodík. Platí pravidlo, že aktuální napětí určuje iont, pro který je membrána nejvíce vodivá. Procesy aktivace a inaktivace probíhají různou rychlostí. Časová konstanta aktivace roste s třetí mocninou, zatímco časová konstanta inaktivace roste jen s první mocninou. Z tohoto důvodu je nárůst INa velmi strmý a inaktivace probíhá pomaleji. Depolarizace trvá několik desetin ms, repolarizace pak asi 1,6 [ms]. Rychlý sodíkový proud přetrvává asi 1 - 2 [ms] a zajišťuje depolarizaci AN. Pokud je depolarizace AN zajišťována pomocí INa, pak se nazývá sodíková depolarizace. Pokud depolarizace ovlivňuje primárně proud  $Ca^{2+}$ , pak se jedná o Ca-dependentní depolarizaci. Vápníková depolarizace je pomalejší, než sodíková a označuje se jako 'pomalé akční napětí'. Depolarizace probíhá v rozmezí -80 [mV] až +30 [mV] a je řízená vrátkovacím systémem pro proudy ICaL, IK, INa atd.. Dostatečně rychlá depolarizace pak chrání před zánikem vzruchu. Významná je závislost rychlosti sodíkové depolarizace na membránovém napětí, z něhož depolarizace startuje.

- **Fáze plató**

Pokud z buňky proudí kationty a prostředí se ochuzuje o kladný náboj, narůstá záporná polarizace membrány. Dochází k uplatnění draslíkových proudů IK. Za podmínek KMN vytéká z kardiomyocytu jen draslíkový proud. Po depolarizaci se aktivují další draslíkové proudy, které vrátkují do otevřeného stavu. Proudovou komponentou plató fáze je vápníkový proud, který se aktivuje napěťově při depolarizaci AN. Během fáze plató teče proud kationtů IK z buňky a má tendenci membránu repolarizovat. Při napětí pomalé repolarizace je intenzita IK velmi malá a průběh fáze plató ovlivňuje minimálně.

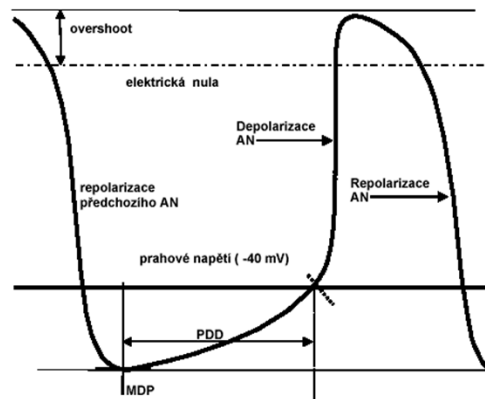
Srdeční sval má ochranný mechanismus, který brání tomu, aby nedocházelo k 'sumované kontrakci'. K čerpání dochází jen tehdy, když se pravidelně střídají období stahu a ochabnutí. Během fáze plató srdeční buňky nereagují na další podráždění. Tím se zajistí, že trvání AN je srovnatelné s trváním stahu a srdce je tak ochráněné proti předčasným stahům.

- **Terminální rychlá repolarizace**

Napětí během fáze plató postupně klesá k elektrické nule (stovky ms). Následně se během velmi krátké doby repolarizace urychlí a plynule přejde v terminální (konečnou) rychlou repolarizaci, která MN vrátí na hodnotu KMN. Kalcium uvnitř buňky blízko membrány způsobí inaktivaci I<sub>CaL</sub> kanálů. Různé zrychlující proud IK zesiluje během urychlující se repolarizace a když dojde k významné inaktivaci I<sub>CaL</sub>, stává se významnou a intenzivní elektrogenní složkou AN.

- **Spontánní tvorba vzruchů v sinoatriální oblasti**

Repolarizace předcházejícího AN posune MN pacemakerové buňky na -60 [mV], což je hodnota maximálního diastolického napětí (MDN). Na rozdíl od KMN pracovních buněk, není MDN stabilním napěťovým útvarem a po dosažení maximální hodnoty plynule přechází v pomalou diastolickou depolarizaci (PDD). PDD tedy představuje snižování záporné hodnoty MN. Po dosažení PDD na hodnotu -40 [mV] dojde k aktivaci I<sub>CaL</sub> kanálu. PDD zrychluje v depolarizaci vápníkového AN. Depolarizace Ca-dependentního akčního napětí přesáhne elektrickou nulu jen do +10 [mV] a spojitě přechází do repolarizace. Po dosažení MN na hodnotu MDN se celý cyklus znovu opakuje, viz obrázek.



Obrázek 2.4: Průběh membránového napětí pacemakerové buňky SA uzlu [9]

Ve stěně síňového myokardu je vysoká koncentrace kardiomyocytů, které fungují jako mechanoreceptory, měřící naplnění pravé síně a možné hromadění krve před srdcem v důsledku zvýšení krevního návratu v systémovém oběhu, a posílají informace zpět do centrálního nervového systému. S ohledem na nízké diastolické 'klidové napětí' buněk (MDN), jsou pacemakerové kardiomyocyty řazeny k 'málo polarizovaným srdečním buňkám'. Je pro ně typická tzv. diastolická labilita a nejsou tedy schopny udržet stabilní KMN. Pro správnou funkci tvorby vzruchu musí být sladěná synchronizace AV a SA uzlu, aby docházelo ke správné tvorbě vzruchů v myokardu. V případě, že selže tvorba vzruchu v SA uzlu, může dojít k zastoupení AV uzlem. Pokud selže i ten, pak částečnou tvorbu dokáže generovat i Purkyňova vlákna a Hissův svazek. Problém ale je, že zatímco SA uzel dokáže generovat puls o frekvenci 60-80 [tepů/min], u AV uzlu je maximální dosažitelná frekvence jen 40-60 [tepů/min], což už může být považováno za mírnou bradykardii. U Hissova svazku a Purkyňových vláken už mluvíme pouze o 20-40 [tepů/min], což už hraničí s přežitím.



- **Autonomní inervace srdce**

Srdce je autonomně inervováno sympatikem a parasympatikem (nervy), které prostupují myokard. Sympatikus inervuje celé srdce, parasympatikus řídí u člověka jen činnost síňové části převodní soustavy srdeční. Mediátorem (zprostředkovatelem přenosu signálu) sympatiku je noradrenalin, mediátorem parasympatiku je acetylcholin. V srdci působí sympatikus pomocí  $\beta$ -adrenergických receptorů, parasympatikus pak pomocí M-receptorů. Více informací o autonomní inervaci srdce naleznete v [1] a [9].

- **Pozitivně a negativně chronotropní vlivy**

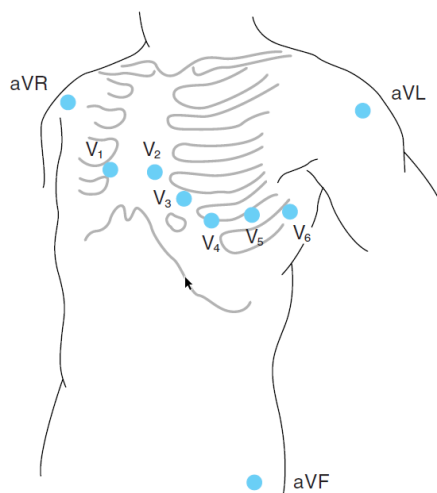
Chronotropní vlivy, jsou vlivy, které dokáží ovlivnit frekvenci srdečního tepu. Sympatikus je tzv. pozitivně chronotropní, tedy zvyšuje frekvenci primárního pacemakeru SA uzlu. Negativně chronotropní je parasympatikus, který srdeční frekvenci dokáže snižovat. Pozitivně chronotropní může být například zvýšená teplota, která zrychluje průběh PDD (pomalou diastolickou depolarizaci), naopak negativně chronotropní může být snížení teploty, což se využívá například u operací, kdy se zchlazením těla může docílit zpomalení různých fyzikálně-chemických procesů v těle. Tato metoda se využívá například při operacích na otevřeném srdci. [9]

### 2.3.1 EKG křivka, interpretace a způsoby měření

Elektrokardiografie (EKG) je časový záznam EKG křivek (elektrokardiogram) z elektrokardiografu. Tento přístroj zaznamenává zevní registraci srdečního elektrického napětí. Záznam EKG se z lidského těla zaznamenává pomocí elektrod přiložených na kůži v přesně předepsaných místech (svodech). Pro lepší vodivost (snížení odporu elektrod) je kůže odmaštěna a potřena slabou vrstvou EKG gelu.

Neinvasivní metodou pořízení EKG je například metoda končetinových svodů (klasické EKG), jícnové EKG, ambulantní monitorování (Holter) a další.

EKG se snímá pomocí aktivní neboli explorativní elektrody s indierentní elektrodou na nulovém napětí (unipolární snímání) nebo pomocí dvou aktivních elektrod (bipolární snímání). V objemovém vodiči je v každém okamžiku součet napětí ve vrcholech rovnostranného trojúhelníka se zdrojem proudu ve středu roven nule. Takový trojúhelník (Einthovenův) se srdcem ve středu lze aproximovat umístěním elektrod na obě paže a levou dolní končetinu. To jsou tři v elektrokardiografii užívané standardní končetinové svody. Připojením těchto elektrod na stejnou svorku se získá indierentní elektroda, která zůstává na přibližně nulovém napětí. Depolarizace pohybující se v objemovém vodiči směrem k aktivní elektrodě vytváří pozitivní výchylku, depolarizace šířící se opačným směrem vytváří negativní výchylku. Nejčastější metodou využívanou ve zdravotnictví je metoda dvanáctisvodového EKG, které se skládá ze tří částí: bipolární končetinové svody(I., II., III.), unipolární končetinové svody(VR - pravá paže, VL - levá paže, VF - levá noha) a unipolární hrudní svody (V1-V6), viz. 2.5. Jako křivka EKG se standardně uvádí záznam z I. bipolárního svodu. [6]



Obrázek 2.5: Unipolární EKG svody [6]

Základní křivka, kterou měříme přístrojem při neměnnosti elektrického pole se označuje jako izoelektrická linie (elektrická nula). Pomalejší změny napětí nazýváme vlny, rychlejší pak kmity.

Nejprve se objevuje kladná P vlna. Ta se vrací k izoelektrické linii a na ní určitou dobu zůstává. Po vlně P následuje iniciální část komorového komplexu QRS. První je negativní kmit Q, následovaný pozitivním kmitem R, na který při změně pod úroveň izoelektrické linie navazuje kmit S. Terminální částí komorového komplexu je pak pozitivní vlna T. Za vlnou T někdy vzniká vlna U, která je ale velmi citlivá na plazmatické koncentrace  $K^+$ .

Z hlediska fyziologického v čase, který předchází P vlnu, dochází ke vzniku vzruchu v SA uzlu a není na křivce vidět. P vlna je vždy přítomná, zpravidla pozitivní a představuje depolarizaci síní. Během P-Q intervalu dochází k přechodu vzruchové aktivity ze síní na komory. Trojice kmitů QRS je konstantním útvarem EKG a zobrazuje depolarizaci komor. Interval Q-S pak referuje o kvalitě přenosu vzruchu po komorách. Pozitivní vlna T, vždy přítomná v EKG, je obrazem repolarizace komor. Repolarizaci síní můžeme zobrazit málovoltážovou vlnou Ta. Vlna je ale skryta za významný QRS komplex, viz obrázek 2.6. [9]

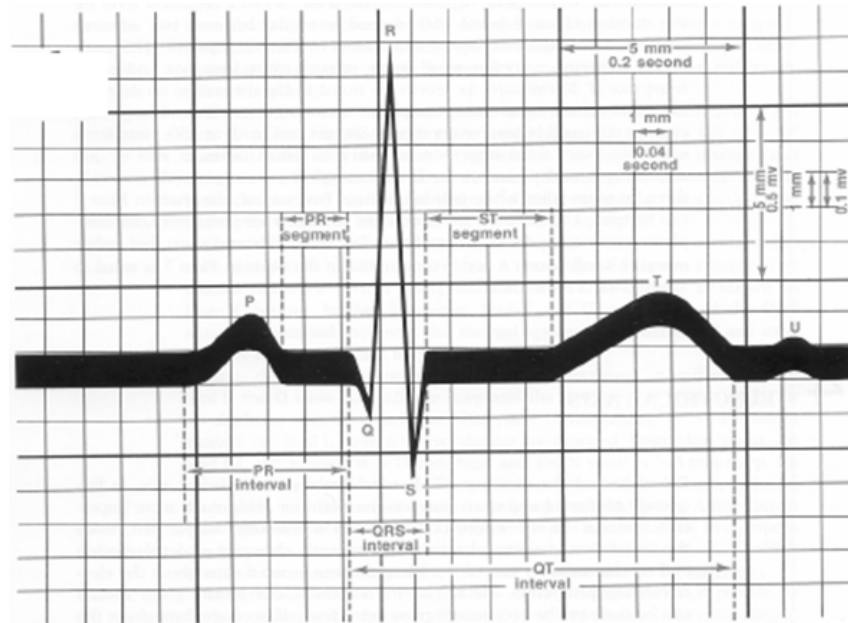
Z časového hlediska je nejdůležitější interval P-Q a interval Q-S. Interval P-Q označuje dobu síňo-komorového převodu a interval Q-S dobu rozvodu vzruchu po komorách. Doba trvání ovlivňuje srdeční frekvence, působení autonomního nervstva, informačních molekul, trénovanosti jedince a další faktory.

Pro hlubší pochopení jednotlivých částí je tu přehled jednotlivých segmentů EKG.

1. QRS komplex - Trojúhelníkovitý kmit doprovázející depolarizaci komor. Doba normálního komplexu QRS je od 60 do 100 ms.
2. S-T segment - Ohraničuje interval od konce QRS komplexu do začátku vlny T. Normální pokles nebo vzrůst oproti izoelektrické linii je do 0,1 mV.
3. Q-T interval - reprezentuje elektrickou systolu. Je měřen od začátku QRS komplexu po konec vlny T. Tento interval se mění s věkem a pohlavím pacienta, tepovou

frekvencí, metabolismem minerálů a je ovlivňován léky. Průměrné hodnoty kolísají od 340 do 420 ms.

4. T vlna - Reprezentuje repolarizaci komorové svaloviny. Napěťový rozsah je do 0,8 mV, doba trvání normální T vlny je od 100 do 250 ms. Je souhlasně výkyvná s QRS komplexem, tedy jde většinou o pozitivní výchylku. Je velmi citlivým indikátorem srdeční svaloviny.
5. U vlna - je malá pozitivní výchylka, která je někdy zaznamenána po vlně T. Její výskyt a tvar je závislý na tonusu vegetativního nervstva, minerálního metabolismu a celé řady dalších faktorů.



Obrázek 2.6: Normální křivka EKG [9]

## 2.3.2 Patofyziologie srdce pro implantaci kardiostimulátoru

Implantace kardiostimulátoru se provádí v případě, kdy pacient trpí srdečními problémy, které primárně snižují jeho srdeční frekvenci na úroveň bradykardie. Jedná se nejčastěji o Raménkové blokády, AV blokádu, SA blokádu, Sinusovou zástavu nebo Syndrom chorého sinu.

**Raménkové blokády** jsou poruchy srdečního vzruchu při prodloužení nebo úplném přerušení Tawarovými raménky. Vzruch je veden po komorách abnormální cestou po svalovinně srdečního myokardu. Tím vzniká časová prodleva, protože se vzruch pracovním myokardem šíří mnohem pomaleji. Na EKG je zobrazen rozšířením QRS komplexu a negativní T vlnou, což odpovídá elektrické aktivitě komor. [22] [23] [24] [25] [26] [27]

**AV blokáda** vzniká porušením vedení vzruchu v oblasti AV uzlu a Hissova svazku. Dochází k přerušení vedení mezi síněmi a komorami. Při těžším stupni blokády tak dochází k narušení koordinace stahu síní a komor. Bývá nejčastější a na EKG se v případě úplné blokády objevují častěji vlny P nezávisle na QRS komplexu. [6] [9] [22]

**SA blokáda** znamená poruchu vedení vzruchu z hlavního srdečního pacemakeru na srdeční síně. Při blokádě dochází k nahrazení pacemakerové činnosti AV uzlem. Stejně jako u AV blokády jsou i zde tři stupně blokády. Z EKG se dá diagnostikovat pouze SA blokáda 2. stupně. [6] [22]

K **sinusové zástavě** dochází při přechodnému výpadku tvorby vzruchů v místě SA uzlu, které mohou trvat i několik vteřin a poté se aktivita znovu obnoví. Ve chvíli výpadku zastupuje činnost SA uzlu AV uzel a další vzrušivá centra. Způsobena je degenerativním postižením převodního srdečního systému, často v kombinaci se Syndromem chorého sinu. Kratší sinusové zástavy mohou být způsobeny betablokátory, nebo se vyskytnout u mladých trénovaných lidí. [22]

**Syndrom chorého sinu** je typický výskytem epizod pomalé srdeční akce, která se střídá s akcí rychlou. Častá je také neschopnost zrychlit srdeční frekvenci například při námaze, kde obvykle nestoupá nad 90 [tepů/min]. Jedná se opět o degenerativní onemocnění srdce v SA uzlu. Vyskytuje se hlavně u starších lidí nad 70 let, často u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, hypertenzí, nebo u lidí, kteří prodělali srdeční zánět. [9] [22]

# 3 Modely srdeční činnosti

Tato část je zaměřena na přehled modelů, které lze využít při návrhu kardiostimulátoru. Pro tvorbu EKG si představíme postupně několik modelů, které pracují například se změnou akčního napětí a přenosu elektrického signálu napříč srdečním svalem nebo modelují změny tlaku v krevním řečišti. Tyto modely jsou založeny na využití dvou technik běžně používaných pro modelování fyziologických systémů v biokybernetice. První metodou je popis pomocí rovnic (diferenciálních a algebraických) a druhou metodou je ekvivalence elektrickým schématem.

Pro použití modelu při návrhu kardiostimulátoru je třeba nalézt model, který by dokázal v srdci vyvolat správnou elektrickou aktivitu, kterou můžeme zobrazit jako ideální EKG křivku.

Prvním je Van der Polův model, který využívá diferenciální rovnice se zpožděnými konstantami pro zohlednění zpoždění přenosu signálu mezi jednotlivými uzly v srdci. 3D model podle McSharryho nám umožní studium jednoho RR intervalu ve 3D prostoru a díky tomu můžeme sledovat změny v signálu detailněji. Modelování pomocí Gaussovy křivky nám umožní použít vztah známý ze statistiky a propojení s kybernetickým a zdravotnickým prostředím. Jako poslední pak použijeme popis elektrického obvodu Windkesselova modelu a ukážeme si, jak sestavit obvod, který simuluje změnu tlaku v krevním oběhu těla.

## 3.1 Van der Polův model

Van der Polova rovnice je funkce, která byla navržena jako model oscilátoru. Později byl nalezen vztah mezi chováním oscilátoru a změnou akčního napětí v myokardu. Díky tomuto poznatku se s dalšími úpravami Van der Polův model stal jedním z prvních modelů, které byly používány pro modelování srdeční činnosti.[10] Van der Polův model lze použít k simulování mnoha biologických systémů a logických mechanismů a lze pomocí něho dosáhnout kvalitních charakteristik systémů. [11] [12]

Model podle FitzHugh-Naguma, někdy též nazývaný jako Bonhoeffer-Van der Polův model, byl na základě Van der Polovi rovnice upraven pro srdeční svalstvo k co nejvěrnějšímu kopírování EKG křivky.

Van der Polova rovnice je nelineární diferenciální rovnicí 2. řádu na mezi stability. Popisuje relaxační oscilátory a nalezneme ji zapsanou v různých tvarech, například:

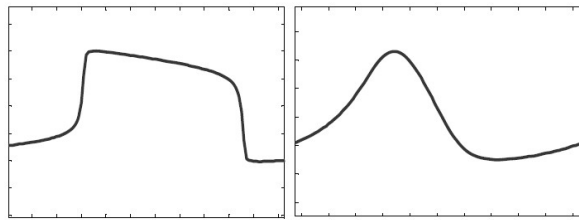
$$\ddot{x} + a(1 - bx^2)\dot{x} + cx = \Gamma(t), \tag{3.1}$$

kde  $a$ ,  $b$  a  $c$  jsou konstantní parametry soustavy a  $\Gamma$  je vnější síla. Chování Van der Polova oscilátoru velmi připomíná změny akčního napětí myokardu. Tyto změny pak lze reprezentovat matematickým modelem Van der Polova oscilátoru.

Grudzinski & Zebrowski [13] navrhovali upravený oscilátor pro zlepšení fyziologických rysů akčního napětí představovaných Van der Polovým oscilátorem. Upravená rovnice má dva pevné body s asymetrickou tlumící částí s ohledem na velikost napětí:

$$\ddot{x} + a(x - w_1)(x - w_2)\dot{x} - \frac{x(x+d)}{ed} = \Gamma(t), \quad (3.2)$$

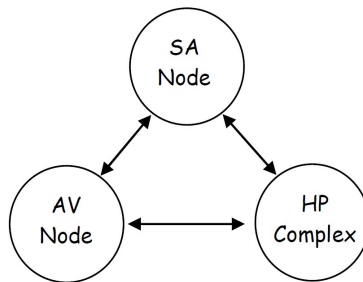
kde  $a$ ,  $d$  a  $e$  jsou konstantní parametry soustavy a  $\Gamma(t)$  je vnější síla. Správný srdeční rytmus je generovaný pomocí SA uzlu, který je hlavním stimulatorem srdečního svalu. Další pacemakerovou činnost dokáže vyvinout také AV uzel. Každý z těchto stimulátorů představuje nástroj na ovládání akčního napětí srdce, ale není jediným faktorem tvořícím výsledný tvar EKG signálu. Každá aktivace myokardu odpovídá jinému regionu srdce, a proto se v každé části vyskytuje jiná elektrická aktivita. Kombinací vln z různých částí myokardu pak vzniká signál EKG, který má tvar v závislosti na jednotlivých vlnách. Na obrázku 3.1 můžeme vidět průběh akčního napětí při pomalé depolarizaci a rychlé depolarizaci.



Obrázek 3.1: Tvar vlny jako odezva na akční napětí: pomalá odezva (vlevo) a rychlá odezva (vpravo) [12]

Díky tomu očekáváme, že pomocí dvou oscilátorů považovaných za SA a AV uzel reprezentujeme změny akčního napětí na srdečním svalu a popíšeme jimi hlavní dynamiku srdce.

K tomu, aby reprodukovali signál EKG, ale spojení dvou oscilátorů nestačí. Nelze to takto realizovat, protože signál prvního oscilátoru odpovídá aktivaci SA uzlu a síní, a signál druhého oscilátoru koresponduje pouze s depolarizací komor. Za tohoto předpokladu pak můžeme reprodukovat P vlnu, ale ne QRS komplex, protože tento interval odpovídá především repolarizaci komor. Na základě tohoto pozorování můžeme zavést třetí oscilátor, které představuje propagaci pulzu skrz komory, které fyziologicky představují Hissův-Purkyňův komplex, složené z Hissova svazku a Purkyňových vláken. Konceptuální model složený ze tří oscilátorů můžeme vidět na obrázku 3.2.



Obrázek 3.2: Konceptuální model tří spojených oscilátorů [12]

K tomu, abychom použili tento koncept jako hlavní model, je nutné uvažovat vazby mezi jednotlivými oscilátory za obousměrné a nesouměrné.

$$\begin{aligned}
\mathbf{SA} & \begin{cases} \dot{x}_1 = x_2 \\ \dot{x}_2 = -a_{SA}x_2(x_1 - w_{SA_1})(x_1 - w_{SA_2}) - f_1x_1(x_1 + d_{SA})(x_1 + e_{SA}) \end{cases} \\
\mathbf{AV} & \begin{cases} \dot{x}_3 = x_4 \\ \dot{x}_4 = -a_{SA}x_4(x_3 - w_{AV_1})(x_3 - w_{AV_2}) - f_2x_3(x_3 + d_{AV})(x_3 + e_{AV}) + \\ \quad + k_{SA-AV}(x_2^{\tau_{SA-AV}} - x_4) \end{cases} \\
\mathbf{HP} & \begin{cases} \dot{x}_5 = x_6 \\ \dot{x}_6 = -a_{HP}x_6(x_5 - w_{HP_1})(x_5 - w_{HP_2}) - f_3x_5(x_5 + d_{HP})(x_5 + e_{HP}) + \\ \quad + k_{AV-HP}(x_4^{\tau_{AV-HP}} - x_6) \end{cases}
\end{aligned} \tag{3.3}$$

Zpoždění v přenosu signálu je nevyhnutelné a již od malých časových zpoždění mohou ovlivnit celou dynamiku systému. To nám dává možnost chápat, jak časová zpoždění mění chování spojených oscilátorů. Zahrnutím časových prodlev v diferenciálních rovnicích může způsobit velké změny a způsobit chaos v systému, který by jinak byl popisován periodickým chováním (Campbell & Wang, 1998)[14]. Zpoždění jednotlivých oscilátorů vyjádříme pomocí vztahu  $x_i^\tau = x_i(t - \tau)$ , kde  $\tau$  představuje časové zpoždění. Všimněme si, že k časovým ztrátám dochází v závislosti na typu spojení oscilátorů. Ve fyziologii si pak můžeme zpoždění představit jako přenos signálu z uzlů srdečních pacemakerů, díky nimž se signál tvoří a postupuje myokardem. Metoda Runge-Kutta je přizpůsobena tomu, aby dokázala pracovat s různou diferenciální rovnicí. Předpokládáme funkci ekvivalentní systému se zpožděním a pro časové okamžiky  $t < \tau$ , funkce  $y_0$  poskytuje hodnoty korespondující s časovým zpožděním na počátku pozorování (Boucekkine et al., 1997)[15].

$$y_0(t) = y(t - \tau). \tag{3.4}$$

Určit  $y_0(t)$  můžeme pomocí Taylorových řad, přibližujících se přesnému řešení (Cunningham, 1954)[16].

$$y(t - \tau) \cong y(t) - \tau\dot{y}(t) + \frac{\tau^2}{2}\ddot{y}(t). \tag{3.5}$$

Za tohoto předpokladu je možné získat přibližné hodnoty pro  $y(t - \tau)$  v časovém intervalu  $t < \tau$ . Po tomto je možné používat integrované hodnoty ke konstrukci funkce časového zpoždění.

Van der Polův model je velmi komplexní a vzhledem k jeho složitosti a velkému potenciálu k různým nastavením je ideálním modelem pro tvorbu EKG. Z jeho původní verze vycházejí ostatní modely, či jsou jím inspirovány. Van der Polův model je vhodný zejména pro simulaci patologických jevů, nebo naopak jako vzor pro ideální křivku a porovnávání s patologickými EKG signály.

### 3.1.1 Modifikovaný FitzHugh–Nagumo (FHN) model pro pracovní srdeční buňky

Modifikovaný FHN model je založený na Van der Polově oscilátoru, v původních materiálech popsán jako Bonhoeffer–van der Pol oscilátor [18]. Na jeho základě byl později popsán model excitabilního systému neuronu. U tohoto modelu se jedná o popis změn elektrického napětí v pracovní části myokardu.

V porovnání s pacemakerovými buňkami, pracovní buňky srdce nevykazují oscilační chování. K tomu, aby se tak chovat začaly, potřebují stimulaci elektrickým signálem, aby na ní odpověděly, což vede ke kontrakci svalových buněk. Pro simulaci těchto svalů je třeba použít upravený FHN model. V tomto případě je navržený model systému srdečního vedení s popisem elektrických odezev srdečních svalů na stimulaci pacemakerovými buňkami v síních a komorách založen na modelu FHN pro excitabilní média [17] [18]:

$$\begin{aligned}\dot{z} &= -cz(z - \omega_1)(z - \omega_2) - bv + I \\ \dot{v} &= h(z - gv),\end{aligned}\tag{3.6}$$

kde  $z$  je excitační proměnná odpovídající čistému membránovému akčnímu napětí všech buněk svalu a  $v$  je proměnná obnovy vzniku dalšího akčního napětí (množství refraktornosti), díky čemuž je srdce ochráněné před vznikem vzruchu v době, kdy vzniknout nemá. Kubická proměnná  $z$  v první rovnici ovládá aktivaci, parametr  $c$  definuje amplitudu impulzu a parametry  $\omega_1$  a  $\omega_2$  reprezentují excitační prahovou hodnotu a excitovaný stav. Parametr  $b$  a  $g$  mění stav ochabnutí a dynamiku,  $h$  reprezentuje excitabilitu a ovládání náhlé akce.  $I$  je velikost stimulačního proudu.

Standardní FHN model produkuje hyperpolarizované  $z$ , kdy na začátku periody dojde k poklesu do negativních hodnot. Toho využijeme při modelování S vlny v QRS komplexu. K řízení negativních hodnot  $z$  použijeme upravené rovnice 3.6:

$$\begin{aligned}\dot{z} &= -cz(z - \omega_1)(z - \omega_2) - bv - dvz + I \\ \dot{v} &= h(z - gv).\end{aligned}\tag{3.7}$$

Pro popis jednotlivých částí EKG signálu použijeme čtveřici upravených rovnic pro depolarizaci a repolarizaci myokardu.

Hodnoty parametrů pro daný model nalezneme v [11]. Zvolené hodnoty jsou vybrány s ohledem na výrazné rozdíly mezi rychlou depolarizací (vysoké a úzké P a R vlny) a pomalou repolarizací (nízké a široké T a Ta vlny).

Stimulační impulzy proudu iontů  $I$  reprezentují spojení mezi SA a HP uzlem a mezi síňovými a komorovými svaly a jejich součinností. Z předchozího modelu 3.3 použijeme



hodnoty  $x_2$  a  $x_6$  pro výpočet amplitudy stimulačních pulzů.

$$\begin{aligned}
\mathbf{P} \text{ vlna} & \begin{cases} \dot{z}_1 = k_1(-c_1 z_1(z_1 - \omega_{11})(z_1 - \omega_{12}) - b_1 v_1 - d_1 v_1 z_1 + IAT_{De}) \\ \dot{v}_1 = k_1 h_1(z_1 - g_1 v_1), \end{cases} \\
\mathbf{Ta} \text{ vlna} & \begin{cases} \dot{z}_2 = k_2(-c_2 z_2(z_2 - \omega_{21})(z_2 - \omega_{22}) - b_2 v_2 - d_2 v_2 z_2 + IAT_{Re}) \\ \dot{v}_2 = k_2 h_2(z_2 - g_2 v_2), \end{cases} \\
\mathbf{QRS} \text{ komplex} & \begin{cases} \dot{z}_3 = k_3(-c_3 z_3(z_3 - \omega_{31})(z_3 - \omega_{32}) - b_3 v_3 - d_3 v_3 z_3 + IVN_{De}) \\ \dot{v}_3 = k_3 h_3(z_3 - g_3 v_3), \end{cases} \\
\mathbf{T} \text{ vlna} & \begin{cases} \dot{z}_4 = k_4(-c_4 z_4(z_4 - \omega_{41})(z_4 - \omega_{42}) - b_4 v_4 - d_4 v_4 z_4 + IVN_{De}) \\ \dot{v}_4 = k_4 h_4(z_4 - g_4 v_4). \end{cases}
\end{aligned} \tag{3.8}$$

$$\begin{aligned}
I_{AT_{De}} & = \begin{cases} 0, & \text{for } y_1 \leq 0 \\ K_{AT_{De}} y_1, & \text{for } y_1 > 0 \end{cases} \\
I_{AT_{Re}} & = \begin{cases} -K_{AT_{Re}} y_1, & \text{for } y_1 \leq 0 \\ 0, & \text{for } y_1 > 0 \end{cases} \\
I_{VN_{De}} & = \begin{cases} 0, & \text{for } y_3 \leq 0 \\ K_{VN_{De}} y_3, & \text{for } y_3 > 0 \end{cases} \\
I_{VN_{Re}} & = \begin{cases} -K_{VN_{Re}} y_3, & \text{for } y_3 \leq 0 \\ 0, & \text{for } y_3 > 0 \end{cases}
\end{aligned} \tag{3.9}$$

Po spojení 3.3 s 3.8 a vyhodnocení velikosti amplitud stimulačních pulzů v 3.9 složíme součtem jednotlivých výsledků rovnic 3.8 celé EKG jako  $EKG = z_0 + z_1 - z_2 + z_3 + z_4$ . Pro  $z_0$  experimentálně stanovujeme hodnotu na 0,2, abychom dosáhli nulové linie pro EKG. Hodnotu  $z_2$  s negativním znaménkem máme proto, aby se vyrušila s P vlnou.

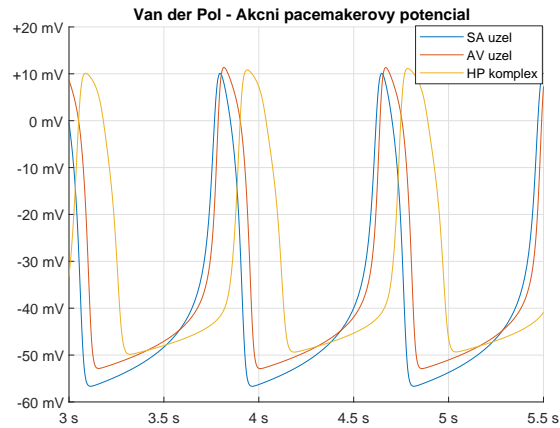
Pro numerickou simulaci lze využít prostředí MATLAB, ve kterém upravíme DDE23 funkci pro počítání diferenciálních rovnic se zpožděnými konstantami, které se používají například v počítání farmakokinetických modelů. Z důvodu nepřesnosti implementované funkce DDE23 upravíme tuto funkci pro náš případ:

$$y^\tau = \frac{x^{\tau_a} - x^{\tau_b}}{\tau_b - \tau_a} = \frac{x(t - \tau_a) - x(t - \tau_b)}{\tau_b - \tau_a}, \tag{3.10}$$

kde  $\tau = (\tau_a + \tau_b)/2$  je požadované zpoždění a  $\tau_b - \tau_a = 0.05s$ . Pro ideální nastavení zpoždění musíme ještě určit návaznost mezi SA a HP uzlem. Pro normální rytmus 70 [tepů/minutu] je vhodné zvolit pro zjednodušení  $\tau_{SA-AV} = 0.002$  a  $\tau_{AV-HP} = 0.92s$ . Pro různé  $\tau$  jsem se rozhodl, protože jednotlivé uzly jsou od sebe v srdci různě daleko vzdáleny, a tak přenos signálu mezi nimi nemůže trvat stejný čas.

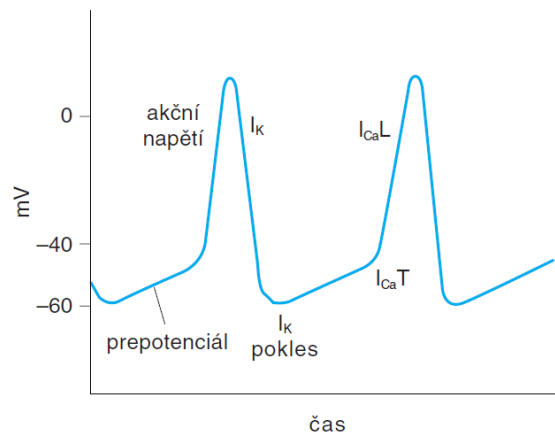
Pro hlubší pochopení tohoto modelu jsem se po důkladné analýze rozhodl pro rozšíření o vlastní programové řešení tohoto modelu. Na počátku bylo nejtěžší zjistit, jak přesně má fungovat zpoždění mezi jednotlivými oscilátory, nebo-li pacemakerovými uzly v srdci. Vzhledem k tomu, že umístění uzlů v srdci je od sebe vzdálenostně různé, bylo třeba

upravit v modelu hodnotu zpožděných konstant. Protože je vzdálenost mezi SA a AV uzlem menší, než mezi AV uzlem a HP komplexem, rozhodl jsem se pro zpoždění  $\tau_{SA-AV} = 0.002$  a  $\tau_{AV-HP} = 0.92$ . Tímto dosáhnou lepšího výsledku pro časový průběh akčního napětí pacemakerových buněk v srdci, který můžete vidět v grafu 3.3.



Obrázek 3.3: Van der Polova rovnice - akční pacemakerové napětí

Pro srovnání s grafem 3.3 můžeme na obrázku 3.4 vidět, jak v průběhu času ovlivňují jednotlivé proudy iontů pacemakerové akční napětí.



Obrázek 3.4: Akční pacemakerové napětí - proudy iontů [6]

Předností FHN modelu je použití dvou soustav rovnic pro výslednou EKG křivku. Díky zahrnutí pracovních buněk do modelu tak kromě akčního potenciálu rovnicemi pro Van der Polův oscilátor lze simulovat také EKG křivku.

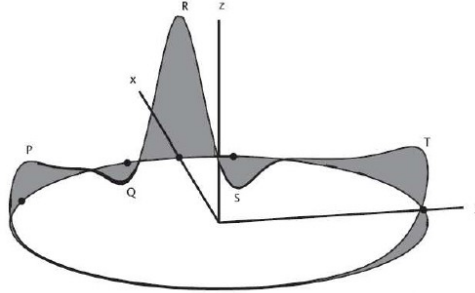
## 3.2 3D model EKG podle McSharryho

EKG model podle McSharryho generuje 3D EKG křivku jednoho úderu srdce. Na osách  $x$  a  $y$  je znázorněn pohyb podle trajektorie kružnice. Jeden cyklus McSharryho modelu ilustruje jeden RR interval, tedy tvorbu EKG mezi jednotlivými RR peaky. Jednotlivé peaky ( $P$ ,  $Q$ ,  $R$ ,  $S$  a  $T$ ) jsou vyobrazeny pomocí  $z$ -tové souřadnice a jsou umístěny na trajektorii kružnice pod pevně danými úhly ( $\theta_P$ ,  $\theta_Q$ ,  $\theta_R$ ,  $\theta_S$ ,  $\theta_T$ ). Jednotlivé vlny EKG signálu vznikají vychýlením nahoru či dolů od kružnice a na konci vlny T se trajektorie vrátí k trajektorii kružnice.

Model je dán třemi diferenciálními rovnicemi:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= ax - \omega y \\ \dot{y} &= ay - \omega x \\ \dot{z} &= - \sum_{i \in P, Q, R, S, T^-, T^+} a_i \Delta \theta_i \exp\left(\frac{-\Delta \theta_i^2}{2b_i^2} - (z - z_0)\right), \end{aligned} \quad (3.11)$$

kde  $a = 1 - \sqrt{x^2 - y^2}$ ,  $\Delta \theta_i = (\theta - \theta_i) \bmod 2\pi$ ,  $\theta = \arctan2(x, y)$ . Úhlová rychlost trajektorie kružnice je  $\omega$ . Změnou její hodnoty můžeme měnit délku RR intervalu. Koefficienty  $a_i$  určují výšky a  $b_i$  šířky jednotlivých vln EKG. Vlna T je často asymetrická, proto zavádíme do modelu  $T^+$  a  $T^-$ . Na následujícím obrázku si můžeme všimnout, že vlna T je zde rozdělena v místě, kde osa  $y$  protíná kružnici.



Obrázek 3.5: Dynamický model EKG podle McSharryho [19]

Křivka vlnění izolinie je dána spojením úrovně izolinie  $z_0$  s dechovou frekvencí ve vztahu:

$$z_0 = A \cdot \sin(2\pi f_2 t), \quad (3.12)$$

kde hodnota  $f_2$  je hodnota dechové frekvence a  $A = 0,15mV$ .

Dynamický model je schopný simulovat například morfologické změny pozorované na lidském EKG a vizualizovat je pomocí geometrických změn. Dále lze využít tento model pro testování technik detekující ST deprese díky snižování, nebo zvyšování pozice T vlny na  $z$ -ové souřadnici v průběhu času. Stejný princip pak můžeme aplikovat také na prodloužení intervalu QT a to tak, že bod T posuneme v  $x$   $y$  rovině po kružnici dále od bodu Q. Změnou pozice R vlny lze simulovat tzv. srdeční ektopii - k srdeční kontrakci pak dochází v jiný časový okamžik, než bývá obvyklé.

Pro hlubší porozumění modelu jsem se pokusil nad rámec zadání tento model vytvořit v programovém prostředí MATLAB. Při tomto pokusu jsem ale narazil na velké problémy při konstruování modelu. Při pokusu o vytvoření základní kružnice ve 3D prostoru se mi programově nepodařilo vytvořit takový algoritmus, který by dokázal danou křivku vykreslit. Z tohoto důvodu jsem později od programového řešení tohoto modelu upustil.

3D model podle McSharryho je vhodný pro zobrazení patofyziologií, které lze do křivky EKG promítnout. Díky 3D zobrazení lze pak tyto změny dobře pozorovat na jednom RR intervalu. Nevýhodou je nemožnost analýzy časového záznamu EKG vzhledem k omezenosti modelu na jeden srdeční cyklus. Pro programové řešení je nutné umět vytvořit základní 3D kružnici a do té pak vepsat z-ovou souřadnici tvořící RR interval.

### 3.3 Modelování EKG pomocí Gaussovy křivky

Model založený na využití Gaussovy křivky je pro toto využití vhodný, protože při správném matematickém popisu částí EKG křivky získáváme zjednodušený model, který lze využít pro generování EKG křivky.

EKG křivka se skládá z několika segmentů, viz kapitola 2.3.1.

Cílem tohoto modelu je vytvořit matematický popis, který ve výsledku dokáže generovat zjednodušenou EKG křivku na základě vstupních parametrů jako například rychlost srdečního tepu, nebo amplituda jednotlivých vln, či jejich frekvence. Základem modelu je popis vlny P, komplexu QRS a vlny T.

Vlnu P a T můžeme matematicky nahradit parametrickým popisem částí elipsy a QRS komplex lze nahradit parametrickým předpisem pro srdcovku (kardioidu).

Při změně tepové frekvence se trvání jednotlivých částí EKG křivky, vlny P, PQ segmentu, QRS komplexu, ST segmentu, vlny T a TP segmentu mění různě. Z měření EKG při různé tepové frekvenci a následným rozborem jednotlivých částí křivky lze dostat závislosti dob jednotlivých úseků na tepové frekvenci aproximovat a matematicky popsat.

Délka trvání vlny P v závislosti na tepové frekvenci má lineárně klesající charakter a lze ji aproximovat lineární funkcí s parametrem tepové frekvence. Podobnou závislost vykazuje také PQ segment. Doba trvání QRS komplexu v závislosti na tepové frekvenci je nelineární a lze ji vystihnout mocninnou funkcí. Klesající tendence doby trvání ST segmentu při vzrůstající tepové frekvenci má výrazně nelineární charakter a lze ji rovněž aproximovat mocninnou funkcí. Nelineární klesající tendenci má v závislosti na tepové frekvenci i doba trvání vlny T a k její aproximaci je vhodná rovněž mocninná funkce. Nejvýrazněji se ze všech částí EKG křivky mění v závislosti na tepové frekvenci doba trvání TP segmentu. Její trend vystihuje nejlépe exponenciální funkce.

Způsob, jak modelovat tvar EKG křivky je popsán v předchozích odstavcích. Snímání EKG je založeno na skalárním součinu dvou vektorů. Jeden vektor tvoří elektrický vektor srdeční, druhé tvoří poloha vybrané elektrody. Poloha elektrody totiž určuje tvar snímaného EKG signálu.

Výpočet akčního napětí, které je snímáno jednotlivými elektrodami, je pak vypočten jako součin velikosti elektrického vektoru srdečního a sinu úhlu mezi ním a vektorem polohy snímací elektrody.

$$\phi = |v| \cdot |\cos\gamma|, \quad (3.13)$$

kde  $\phi$  představuje snímané napětí na elektrodě,  $v$  je elektrický vektor srdeční a  $\gamma$  je úhel mezi elektrickým vektorem srdečním a vektorem polohy snímací elektrody.

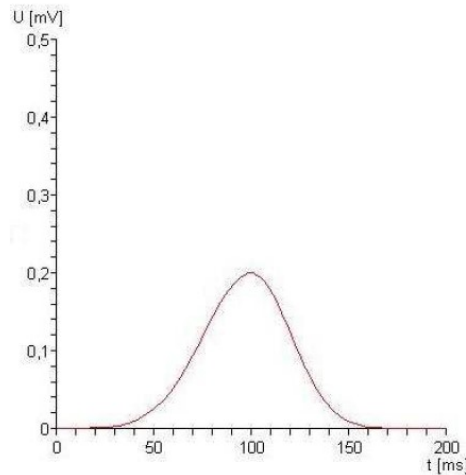
Lepších výsledků, než použitím kardioidy, lze dosáhnout při použití Gaussovy křivky. Pro P vlnu pak platí:

$$f(t) = A_p \cdot e^{-\frac{g^2(t-t_0)}{\sigma^2}}, \quad (3.14)$$

kde  $A_p$  je amplituda P vlny,  $t_0$  je čas, kdy průběh dosáhne maxima,  $\sigma$  je šířka P vlny a  $g(t)$  je:

$$g(t) = \begin{cases} e^{\xi t}, & t > 0 \\ e^{-\xi t}, & t < 0 \end{cases}, \quad t = t - t_0, \quad (3.15)$$

kde  $\xi$  je faktor náklonu P vlny.



Obrázek 3.6: P vlna pomocí Gaussovy křivky

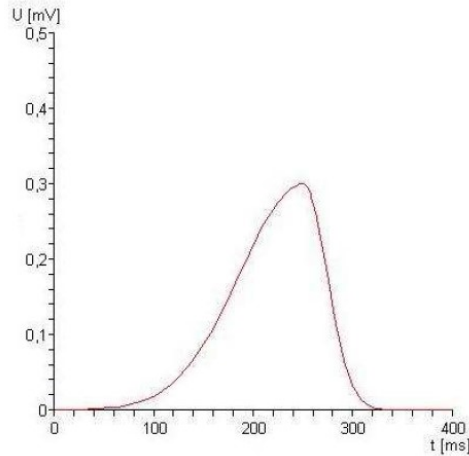
Podobně jako P vlnu, můžeme pomocí Gaussovy křivky modelovat také T vlnu.

$$f(t) = A_t \cdot e^{-\frac{g^2(t-t_0)}{\sigma^2}}, \quad (3.16)$$

kde  $A_t$  je amplituda T vlny,  $t_0$  je čas, kdy průběh dosáhne maxima,  $\sigma$  je šířka T vlny a  $g(t)$  je:

$$g(t) = \begin{cases} e^{\xi t}, & t > 0 \\ e^{-\xi t}, & t < 0 \end{cases}, \quad t = t - t_0, \quad (3.17)$$

kde  $\xi$  je faktor náklonu T vlny. Vzhledem ke stejnému postupu tvorby je tato změna závislá jen na změně hodnot  $\sigma$ ,  $A$  a  $\xi$ .

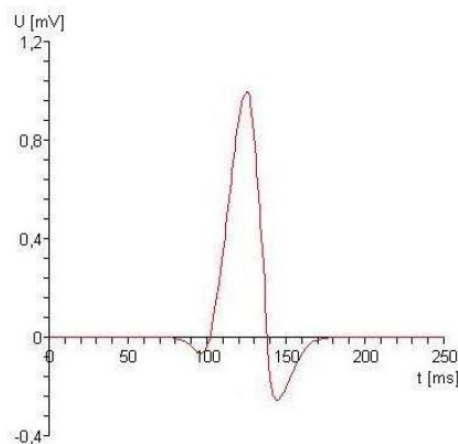


Obrázek 3.7: T vlna pomocí Gaussovy křivky

Z obrázku 3.7 je vidět jasná změna náklonu T vlny a vliv faktoru  $\xi$ . Při správném nastavení amplitudy, elevace, šířky a odstupu jednotlivých Gaussových křivek, můžeme vytvořit průběh podobný QRS komplexu. Vznikne vztah:

$$f(t) = A_Q \cdot e^{-\frac{g^2(t-t_{0Q})}{\sigma_Q^2}} + A_R \cdot e^{-\frac{g^2(t-t_{0R})}{\sigma_R^2}} + A_S \cdot e^{-\frac{g^2(t-t_{0S})}{\sigma_S^2}}, \quad (3.18)$$

kde  $A$  je amplituda příslušné vlny,  $t_0$  je čas, kdy příslušná vlna dosáhne maxima,  $\sigma$  je šířka příslušné vlny a  $g(t)$  zůstává nezměněné.

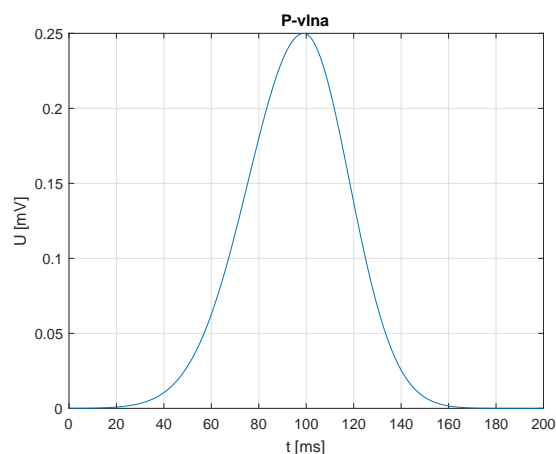


Obrázek 3.8: QRS - komplex pomocí Gaussovy křivky

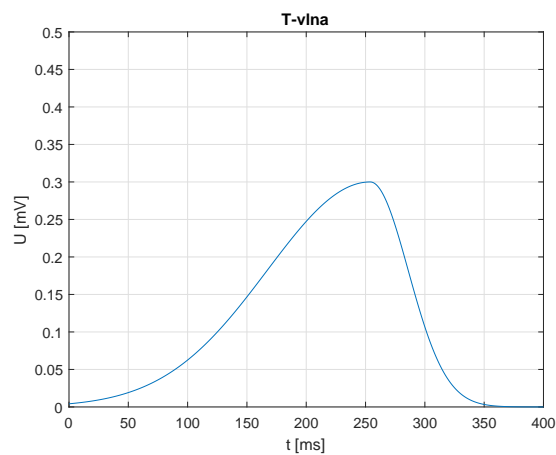
Pro hlubší pochopení modelu a složitosti řešení jsem se rozhodl pro programové řešení v prostředí MATLAB. Při tvorbě řešení a pochopení modelu byla velká výhoda ve velké podobnosti jednotlivých předpisů pro popis segmentů EKG. Během programování se ale přesto vyskytly problémy. Když jsem tvořil P vlnu a T vlnu, stačilo pouze pozměnit parametr amplitudy  $A$  a parametr náklonu vlny  $\epsilon$ . Poté přišel na řadu QRS komplex, který je na první pohled stejný a rozdíl oproti předchozím dvěma vlnám je jen v sečtení výsledků Q, R a S části komplexu v jednu křivku. Přesto, že rozdíl v QRS komplexu se od pro-

gramového řešení P vlny, nebo T vlny liší jen v součtu dalších dvou gaussovských křivek, nedokázal jsem najít správné nastavení algoritmu tak, aby vyšel ideální QRS komplex.

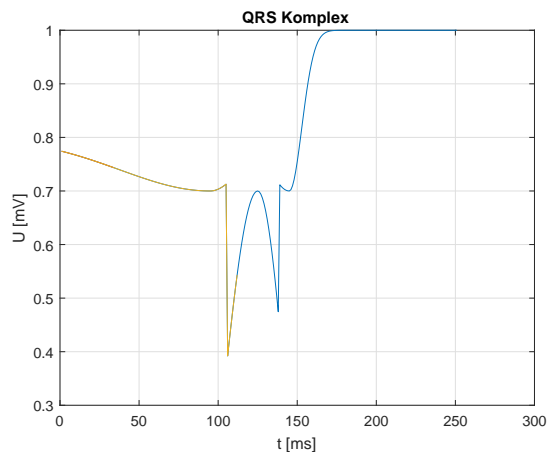
Výsledky programového řešení můžete vidět níže.



Obrázek 3.9: P vlna pomocí Gaussovy křivky - vlastní řešení



Obrázek 3.10: T vlna pomocí Gaussovy křivky - vlastní řešení



Obrázek 3.11: QRS - komplex pomocí Gaussovy křivky - vlastní řešení

Na obrázcích 3.9, 3.10 a 3.11 jsou vidět výsledky vlastního programového řešení Gaussova modelu.

Z analýzy modelu je jasné, které části funkce ovlivňují výsledný tvar křivky a jeho pochopení je velmi snadné. Výhodou je jednoduchost předpisu analytické funkce. Nevýhodou může být nedostatečná složitost pro simulaci arytmie, která nemá hladký průběh na výsledném EKG. Při programování modelu pak dochází k potížím při tvorbě QRS komplexu, který se složením tří Gaussových křivek chová jinak, než vlny předepsány jen jednou Gaussovou funkcí.



## 3.4 Windkesselovy modely

Windkesselovy modely jsou modely typu ekvivalence elektrickým schématem za využití náhrady mechanických vlastností elektrickými principy. Využívají se při modelování zatížení srdce jako pumpy krevního oběhu. Lze s ním analyzovat vztah mezi krevním tlakem a tokem krve aortou nebo arteriemi plic. Z tohoto důvodu jsem zde viděl možnost využití při návrhu kardiostimulátoru. Modely se používají pro vývoj a operace mechanických srdcí, nebo plicně srdečních pump. Zaměřují se hlavně na zachování potřebného tlaku a toku krve oběhovým systémem, aby nedošlo k ohrožení pacientova života.

Windkessel znamená v překladu vzduchovou komoru a takto se k ní v modelu také přistupuje. Představuje substituci za arteriální poddajnost, jako stlačení vzduchu v nádobě následkem zaplnění prostoru tekutinou. Za předpokladu, že poměr velikosti tlaku vzduchu v komoře je konstantní, tok tekutiny skrz cévy spojující vzduchovou komoru čerpadla následuje pravidlo Pouseuille a je proporcionální k tlaku tekutiny.

### 3.4.1 2-prvkový Windkesselův model

Tato diferenciální rovnice ukazuje vztah mezi tokem a tlakem (v tomto případě vody):

$$i(t) = \frac{P(t)}{R} + C \frac{dP(t)}{dt}, \quad (3.19)$$

kde  $i(t)$  je tok vody z pumpy jako funkce času  $[\frac{m^3}{s}]$ ,  $P(t)$  je tlak vody jako funkce času měřená tlakem na plochu  $[\frac{Pa}{m^2 \cdot s}]$ ,  $C$  je konstanta poměru tlaku a objemu vzduchu a  $R$  je proporcionální konstanta toku tlaku.

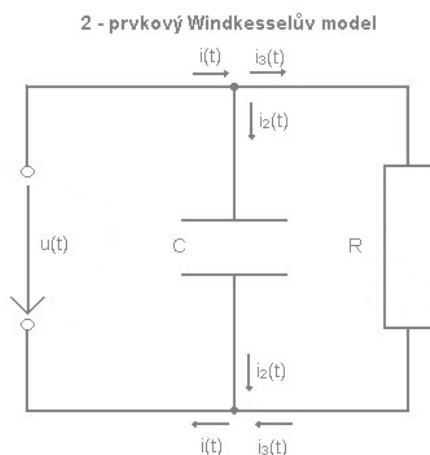
Pro převod mezi hydromechanikou a elektrikou upravíme rovnice a místo tlaku použijeme elektrické napětí. Rovnice 3.20 popisuje elektrický obvod 2-prvkového Windkesselova modelu:

$$i(t) = \frac{u(t)}{R} + C \frac{du(t)}{dt}. \quad (3.20)$$

Z této diferenciální rovnice můžeme sestavit přenosovou funkci a příslušné matice pro stavový popis modelu:

$$F(p) = \frac{R}{pRC + 1}, \quad (3.21)$$

$$A = \left[-\frac{1}{RC}\right], B = \left[\frac{1}{C}\right], C = [1], D = [0]. \quad (3.22)$$



Obrázek 3.12: Blokové schéma Windkesselova 2-prvkového modelu

V tomto elektrickém obvodu je  $i(t)$  proud obvodu,  $R$  je odpor rezistoru a  $C$  je kapacita kondenzátoru.

Protože jsou součástí modelu jen 2 pasivní prvky v obvodu (rezistor a kapacitor), je tento model nazýván jako 2-prvkový Windkesselův model.

Podle Ohmova zákona je změna napětí na rezistoru  $i_3 R$ . Změna v napětí kondenzátoru je  $\frac{Q}{C}$ , kde  $Q$  je okamžitý náboj na kapacitě a  $\frac{dQ}{dt} = i_2$  z prvního Kirchhoffova zákona. Součet úbytků napětí na spotřebičích se v uzavřené části obvodu (smyčce) rovná součtu elektromotorických napětí zdrojů v této části obvodu, proto  $P(t) = i_3 \cdot R$  a  $P(t) = \frac{Q}{C}$ .

Z druhého Kirchhoffova zákona (zákona zachování elektrického náboje), je součet proudů vstupujících do uzlu roven součtu proudů z uzlu vystupujících:  $i(t) = i_2 + i_3$ . Eliminací  $i_2$  a  $i_3$  z rovnice vede k diferenciální rovnici.

Fyziologický význam jednotlivých elektrických substitucí v obvodu je  $i(t)$  jako tok krve ze srdce k aortě (nebo plicní artérii)  $[\frac{cm^3}{s}]$ ,  $P(t)$  jako krevní tlak v aortě (nebo plicní artérii)  $[mmHg]$ ,  $C$  jako tepenná poddajnost aorty (nebo plicní artérie)  $[\frac{cm^3}{mmHg}]$  a  $R$  jako periferní odpor v systémovém (nebo plicním) tepenném systému  $[\frac{mmHg \cdot s}{cm^3}]$ .

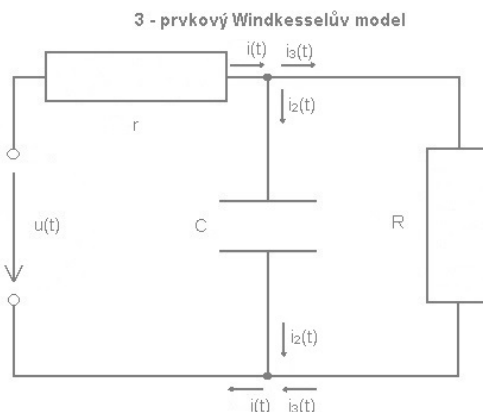
Při diastole, když krev neproudí ze srdce ven platí, že  $i(t) = 0$  a Windkesselova rovnice může být řešena jen pro  $P(t)$ :

$$P(t) = P(t_d)e^{-\frac{(t-t_d)}{RC}}, \quad (3.23)$$

kde  $t_d$  je čas počátku diastoly a  $P_{t_d}$  je krevní tlak v aortě (nebo plicní artérii) při počátku diastoly. [21]

### 3.4.2 3-prvkový Windkesselův model

Oproti 2-prvkovému Windkesselovu modelu je v 3-prvkovém (Broemserově) modelu přidán navíc jeden odpor mezi pumpu a vzduchovou komoru k simulaci odporu toku krve vzhledem k aortě a plicní chlopni. Využil se například při studiu krevního tlaku a toku v aortě slepičího embrya, psa a plicní arterii prasete. [21]



Obrázek 3.13: Blokové schéma Windkesselova 3-prvkového modelu

S využitím stejných technik k analýze systému pro 2-prvkový Windkesselův model je určena diferenciální rovnice pro 3-prvkový Windkesselův model:

$$\left(1 + \frac{R_1}{R_2}i(t) + CR_1 \frac{di(t)}{dt}\right) = \frac{P(t)}{R_2} + C \frac{dP(t)}{dt}, \quad (3.24)$$

kde  $R_1$  je odpor vzhledem k arteriální, nebo plicní chlopni  $[\frac{mmHg \cdot s}{cm^3}]$ ,  $R_2$  je periferní odpor  $[\frac{mmHg \cdot s}{cm^3}]$ ,  $P(t)$  je krevní tlak v aortě (nebo plicní artérii)  $[mmHg]$  a  $C$  je tepenní poddajnost aorty (nebo plicní artérie)  $[\frac{cm^3}{mmHg}]$ .

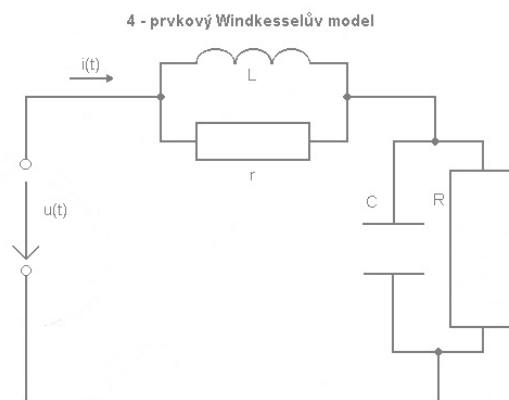
Pokud dojde na stav, kdy  $R_1 = 0$  a  $R_2 = R$ , pak se 3-prvkový model zredukuje matematicky na 2-prvkový. Když je  $i(t)$  a jeho derivace v závislosti na čase rovny 0 a řešení 3-prvkové Windkesselovy rovnice je:

$$P(t) = P(t_d)e^{-\frac{(t-t_d)}{R_2C}}, \quad (3.25)$$

dojde k redukcí na 2-prvkový model. Rovnice odpovídá stejné rovnici pro 2-prvkový model při diastole, pokud  $R_2 = R$ . [21]

### 3.4.3 4-prvkový Windkesselův model

Další variací Windkesselova modelu dochází po přidání cívky do obvodu, která simuluje setrvačnost toku v hydrodynamickém modelu a byla zanedbávána ve 2- a 3- prvkovém Windkesselově modelu. Tato modifikace se použila při studii systémové cirkulace u slepičího embrya a plicní cirkulace krve u kočky a psa a nazývá se 4-prvkový Windkesselův model.



Obrázek 3.14: Blokové schéma Windkesselova 4-prvkového modelu

Změna elektrického napětí napříč cívkou s indukčností  $L$ , je  $L = \frac{di(t)}{dt}$ . Opětovným použitím technik analýzy systému získáme matematický popis 4-prvkového Windkesselova modelu:

$$\left(1 + \frac{R_1}{R_2}\right)i(t) + \left(CR_1 + \frac{L}{R_2}\right)\frac{di(t)}{dt} + LC\frac{d^2i(t)}{dt^2} = \frac{P(t)}{R_2} + C\frac{dP(t)}{dt}, \quad (3.26)$$

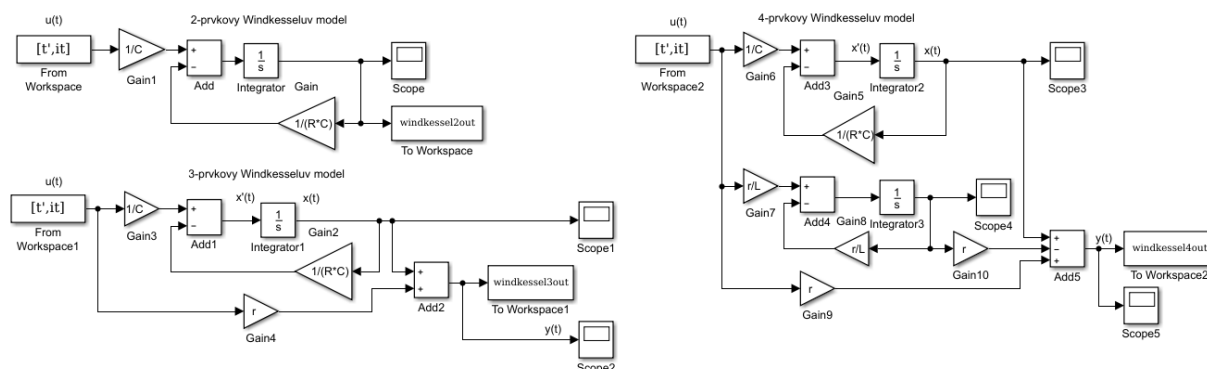
kde  $L$  je setrvačnost toku  $\left[\frac{kg}{m^4}\right]$ .

Pokud  $L = 0$ , dojde opět ke zjednodušení modelu ze 4-prvkového na 3-prvkový. Také při diastole, když  $i(t)$  a jeho derivace zmizí, můžeme řešit pro  $P(t)$  a dostaneme stejné exponenciální funkce tlaku s časově klesající proměnnou  $R_2C$  jako 3-prvkový Windkesselův model.

Tři z Windkesselových modelů popsány výše, stejně jako jiné analogie Windkesselových obvodů, vedou k rovnici, která se vztahuje ke krevnímu tlaku, krevnímu toku a z toho v různém pořadí časové derivaci soustavy parametrů  $(R,C)$ ,  $(R_1,R_2, C)$  a  $(R_1,R_2, C,L)$ . [21]

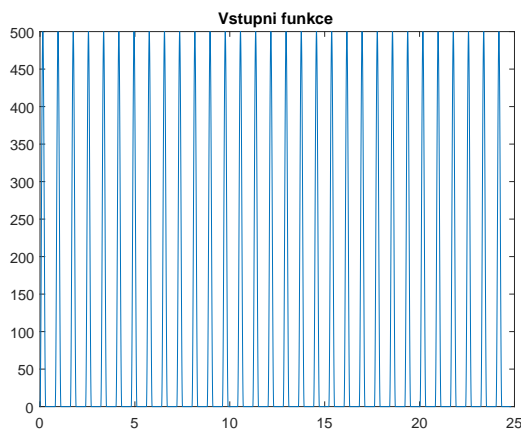
### 3.4.4 Simulace Windkesselových modelů

Pro hlubší pochopení modelu a jeho principů jsem pomocí prostředí MATLAB/Simulink vytvořil a odsimuloval Windkesselovy modely. Modely jsou tvořeny na základě předchozí analýzy nad rámec zadání.



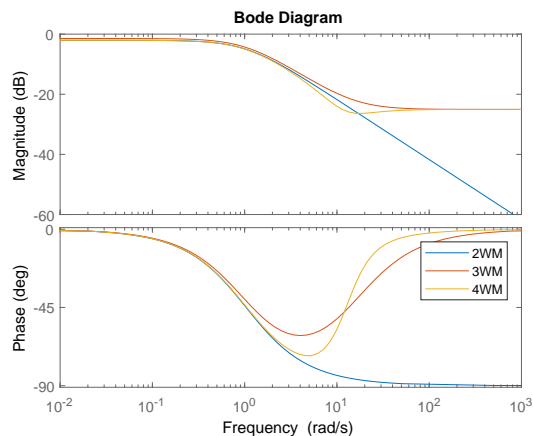
Obrázek 3.15: Schémata 2-,3- a 4-prvkového Windkesselova modelu v prostředí Simulink

Na obrázku 3.15 můžeme vidět schémata Windkesselových modelů v prostředí Simulink.



Obrázek 3.16: Vstupní funkce 2-,3- a 4-prvkového Windkesselova modelu

Pro vstup modelu jsem použil vstupní funkci, kterou můžete vidět na obrázku 3.16. Tato funkce zajišťuje pravidelné buzení a díky tomu výstup modelů simuluje kolísání tlaku v krevním řečišti.

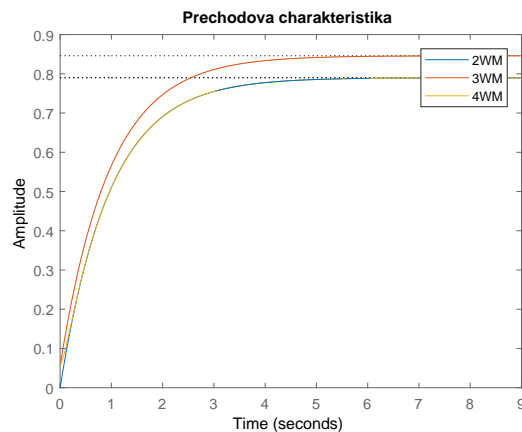


Obrázek 3.17: Frekvenční charakteristika 2-,3- a 4-prvkového Windkesselova modelu

Na frekvenční charakteristice 2-prvkového modelu je vidět, že její průběh se chová stejně jako low-pass filtr a potlačuje vyšší frekvence. V obvodu se nachází RC článek, který tento průběh má. Při vyšších frekvencích dochází také k fázovému zpoždění.

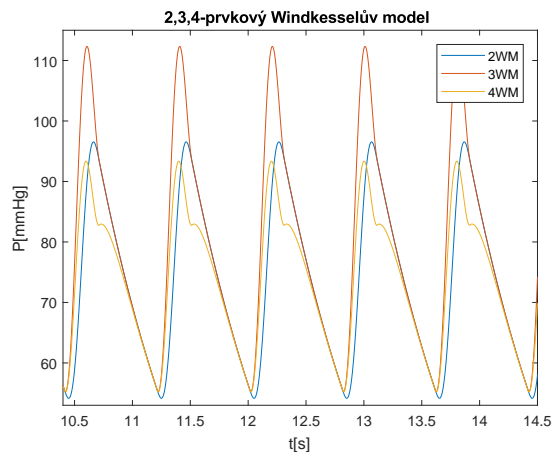
U 3-prvkového modelu dochází již při středních frekvencích k mírnému fázovému zpoždění  $-60^\circ$ . Ve velmi vysokých frekvencích pak dochází k opětovnému vyrovnání fázového zpoždění.

Amplitudová frekvenční charakteristika 4-prvkového modelu opět tvarem kopíruje low-pass filtr s výjimkou velmi vysokých frekvencí, kdy už nedochází k tak dobré propusti. Ve středních frekvencích dochází k mírnému fázovému zpoždění okolo  $-70^\circ$ . Ve velmi vysokých frekvencích pak dochází opět k vyrovnání fáze.



Obrázek 3.18: Přechodová funkce 2-,3- a 4-prvkového Windkesselova modelu

Z obrázku 3.18 můžeme vidět, že u přechodových funkcí nedochází k podregulování, nebo přeregulování a průběh je velmi hladký. Doba regulace je 5 vteřin.



Obrázek 3.19: Tlak 2-,3- a 4-prvkového Windkesselova modelu

Na obrázku 3.19 můžeme vidět časový průběh změny tlaku všech Windkesselových modelů. Můžeme si všimnout, že 3-prvkový Windkesselův model má největší amplitudu, průběhy všech modelů jsou hladké a periodické.

Windkesselovy modely jsou zcela odlišné, než všechny předchozí modely, viz 3.4. Jedná se zde o popis průběhu tlaku za použití metody substituce elektrickým obvodem. Model tedy můžeme sestavit jako reálný elektrický obvod pomocí součástek.

## 3.5 Další vybrané modely srdce a jeho činnosti

Několik dalších modelů bylo vybráno vzhledem k návrhu kardiostimulátoru. Model závislosti srdeční frekvence na fyzické zátěži je vhodný pro testování pacientů po implantaci kardiostimulátoru a srovnání jejich výkonnosti v čase. Pulsní model krevního oběhu pak může ukázat opotřebením krevního oběhu a možné problémy s distribucí, nebo namáháním srdečního svalu, což může také vést k patofyziologiím a následné implantaci kardiostimulátoru. Model klasifikace EKG pomocí neuronové sítě je vybrán jako zástupce zpracovávání signálu. Pomocí tohoto modelu můžeme analyzovat patologie v EKG a na základě toho například upravovat impulzy samotného kardiostimulátoru.

### Model závislosti srdeční frekvence na fyzické zátěži

Při fyzické aktivitě dochází ke zvýšení minutového objemu průtoku krve a redistribuci toku krve. Tok krve je obvykle redistribuován na úkor trávicí soustavy, hlavním úkolem je zásobování nepřetržitým tokem krve do mozku. Tímto modelem lze nasimulovat pomocí zpětné vazby změnu frekvence srdeční činnosti v závislosti na míře fyzické aktivity člověka. Je možné v modelu zohledňovat například vyšší trénovanost organismu, fyzickou kondici, maximální tepovou frekvenci, nebo kyslíkový strop. Výstupem je poté průběh srdeční frekvence při různém stupni zatížení organismu, který volíme na vstupu modelu. [5]

### Pulsní model krevního oběhu

Tento model popisuje pulzování srdce, střídání systoly a diastoly, a jeho vliv na krevní oběh v těle. Zohledněna je v modelu setrvačnost toku krve tepennými segmenty, nebo tok v tepnách jako takový. Díky tomuto modelu můžeme lépe pochopit proudění krve v těle a to především v periferiích, jako jsou nohy, nebo konečky prstů. Tím získáme lepší znalost o změnách tlaku v různých částech těla a představu o problematice zásobování těla krví. Uplatňuje se zde například Hookův nebo Poiseuilleův zákon, nebo Reynoldsovo číslo pro popis vzniku turbulentního proudění v krvi. [5]

### Klasifikace EKG pomocí neuronové sítě

Jak již bylo zmíněno v 3.1, neuronové sítě lze využít jako klasifikátor signálu. Pro použití klasifikace EKG potřebujeme trénovací množinu, na které dojde k nastavení potřebných konstant sítě a jejímu natrénování, díky čemuž poté síť dokáže správně zaklasifikovat nový neznámý signál do jedné z předem určených tříd, v našem případě patologické jevy v EKG a jeho hladký průběh. K tomuto je ale třeba nejprve získat vhodnou trénovací množinu reálných dat a ty potřebně vyfiltrovat, abychom se zbavili nežádoucího šumu ze senzorů a dalších chyb. To můžeme provést například vhodnou aplikací Kalmanova filtru. Přesto se jedná o velmi účinný způsob zpracování a klasifikace signálu do tříd, který je v dnešní době velmi často používán v praxi. Nejčastěji takové algoritmy najdeme v chytré elektronice, která umí sledovat naši tepovou frekvenci a vyhodnocovat EKG, což jsou různé typy fitness náramků a chytrých hodinek. [8]



## 3.6 Zhodnocení provedené analýzy

Van der Polův model, popsaný v 3.1, je jako model pro návrh správné činnosti kardiostimulátoru ze všech výše uvedených modelů nevhodnější. Díky jeho možnostem nastavení a množství konstant lze modelovat jak ideální EKG křivku pro následné porovnávání reálného EKG s ideální křivkou z modelu a vyhodnocení například pomocí natrénované neuronové sítě, díky které lze zasáhnout a přímo nahodit srdce pomocí připojených elektrod a dostatečně silného elektrického signálu. Analýza modelu byla pro snahu o větší porozumění rozšířena o vlastní zpracování programového řešení modelu.

Při pokusu o vytvoření EKG křivky bylo největším problémem zvolit správným způsobem solver diferenciálních rovnic a následně z obecného modelu 3.1 propojit výsledky ze simulací do modifikovaného FHN modelu 3.1.1 pro získání hodnot konstant do diferenciálních rovnic se zpožděnými konstantami a do modelu tak zahrnout časové zpoždění, ke kterému dochází při postupu elektrického signálu buňkami mezi jednotlivými SA, AV a HP uzly.

3D model EKG podle McSharryho je model aplikovatelný především pro simulaci a ověření správné činnosti kardiostimulátoru. Jeho velkou předností je znázornění jednoho RR intervalu ve 3D grafu, díky čemuž lze sledovat velice podrobně jednotlivé části EKG. Pokud by se tento model ze 3D převedl do roviny, opět by vznikl model vhodný jako předloha ideálního EKG a byla by možnost ho využít pro trénování neuronových sítí.

Tento model jsem se pokusil ve snaze o porozumění také namodelovat pomocí diferenciálních rovnic v prostředí MATLAB. Díky jeho velké složitosti se mi ale nepodařilo dosáhnout nalezení správného algoritmu.

Modelování EKG pomocí Gaussovy křivky je pro mě krásným příkladem využití známého matematického vztahu, který se často používá především ve statistice. Jeho velkou výhodou je, že díky jeho snadno modifikovatelnému tvaru lze spojením několika upravených Gaussových křivek dosáhnout modelace EKG signálu. Pro vytvoření je opět nutné určit přesný vztah jednotlivých konstant, aby došlo k vytvoření co nejpřesnější kopie ideální křivky EKG.

Tímto způsobem se mi podařilo v prostředí MATLAB k naprogramování P vlny a T vlny. Přesto, že pro vytvoření QRS komplexu se používají stejné vztahy a jediný rozdíl je poté v sečtení hodnot pro jednotlivé úseky Q, R a S, kde dochází k protnutí křivky nulové osy se mi nepodařilo se znalostmi předchozích dvou vln tento komplex naprogramovat. Nezjistil jsem ale žádný důvod, který by vedl ke špatnému řešení.

Windkesselovy modely jsou zajímavé především z pohledu elektrotechnického. Pomocí nejjednodušších elektrických součástek lze vytvořit elektrický obvod, který svým chováním dokáže odsimulovat stoupání a klesání tlaku v srdci během systoly a diastoly. Tento model můžeme tedy při návrhu kardiostimulátoru využít jako další z diagnostických prvků kontroly správné funkčnosti například Van der Polova modelu.

## 4 Závěr

Cílem této práce bylo analyzovat modely, které lze využít při návrhu kardiostimulátoru. V první části jsme se seznámili s anatomií a fyziologií srdce. Zjistil jsem, z jakých částí se srdce skládá a jak funguje. Abych pochopil fungování srdce jako svalů, bylo třeba se seznámit se základními vzrušivými uzly v srdci, kde vzniká elektrická aktivita a srdce je tak aktivováno ke stahu. Dozvěděl jsem se, jak funguje šíření takové aktivity prostřednictvím kardiomyocytů přes myokard. Vysvětlil jsem, které tři chemické prvky nejvíce ovlivňují polarizaci buňky, nebo jak souvisí membránové napětí se vznikem vzruchu. Popsal jsem, které látky dokáží zvyšovat, nebo snižovat frekvenci srdečního tepu a při jakých příležitostech tyto látky používáme. V závěru první části jsem popsal EKG křivku, vysvětlil jsem, jaké jsou nejčastější způsoby měření a také jsem popsal patofyziologie srdce, které vedou k implantaci kardiostimulátoru.

V druhé části jsem se věnoval analýze vybraných modelů. Modely byly vybrány z hlediska možnosti využití při návrhu kardiostimulátoru a také s ohledem na použití různých modelovacích technik jako modelování založené na popisu fyziologických principů pomocí diferenciálních rovnic, modelování pomocí algebraických rovnic nebo ekvivalence elektrickým schématem. Při analýze bylo nejtěžší propojit matematický model s fyziologickými procesy v těle. V modelech se často zanedbávají některé proměnné jako odpor cév, proudění krve, dopravní zpoždění signálů a další. Výhodou je menší náročnost modelu a snadnější pochopení. Nevýhodou je pak zkrácení modelu oproti realitě, kde všechny zanedbané proměnné v daném modelu působí a model je jen nominální.

Základním modelem byl nejznámější a také nejstarší Van der Polův model, který je založen na třech synchronně propojených oscilátorech a většina dnešních modelů z něj vychází [10]. Tento model je vytvořen na základě principu popisu fyziologického jevu pomocí diferenciálních rovnic.

Dále jsem se seznámil s 3D modelem podle McSharryho, který vykresluje křivku EKG na kružnici v 3D prostoru a tak dává možnost sledovat jednu periodu EKG, na které lze odsimulovat správnou funkci kardiostimulátoru a sledovat změny pouze na jednom RR intervalu.

Předposledním modelem z výčtu byl model EKG založený na Gaussově křivce. Tento model skýtá velký potenciál pro svou principiální jednoduchost jednotlivých částí a snadnou programovou implementaci. Při zachování stejných vztahů a volením jiných hodnot jednotlivých konstant lze simulovat jednotlivé části EKG signálu.

Jako poslední byl zvolen elektrický Windkesselův model, který za pomoci modelování srdce jako pumpy krevního oběhu a převedení vztahů na elektrické ekvivalenty dokáže svými 2-, 3- a 4- prvkovými variantami postupně modelovat stále přesnější průběh tlaku v lidském srdci.

Při analýze modelů zabývajících se srdeční činností jsem analyzoval také Model závislosti srdeční frekvence na fyzické zátěži, Pulsní model krevního oběhu a Klasifikace EKG pomocí neuronové sítě. Podrobný popis jsem provedl v kapitole 3.5.

Nad rámec standardní analýzy daných modelů a jejich fyziologické interpretace jsem

se rozhodl pro jejich lepší pochopení a porozumění k jejich částečnému programovému řešení.

Pro částečné odsimulování Van der Polova modelu jsem použil prostředí MATLAB, kde jsem pomocí nadefinovaných rovnic získal základní křivky popisující akční napětí v buňkách. V druhé části jsem použil modifikovaný FHN model pro pracovní srdeční buňky a pokusil jsem se o vytvoření křivky EKG. Zde jsem pro modelování měl využít i výsledky z první části soustavy rovnic 3.3. Spojením výstupů těchto dvou soustav rovnic lze simulovat EKG křivku. V programovém řešení byl velký problém najít způsob, jak výsledky z 3.3 implementovat do rovnic FHN modelu 3.8, proto jsem od této části programového řešení modelu upustil.

3D model podle McSharryho jsem se v rámci hlubšího pochopení pokusil také odsimulovat. Při pokusu o vytvoření základní kružnice a implementaci jednoho RR intervalu na vytvořenou křivku se mi nepodařilo najít správné programové řešení.

Modelování EKG pomocí Gaussovy křivky působilo na první pohled velmi triviálně. Pro programovou reprezentaci se využívají stejné vztahy s odlišným nastavením konstant. Díky tomu se mi podařilo vytvořit model P vlny a T vlny, viz 3.9 a 3.10. Při tvorbě QRS komplexu se vyskytly komplikace při tvorbě výsledné křivky skládající se ze součtu tří na sobě závislých Gaussových křivek. Kvůli tomuto problému se mi QRS komplex nepodařilo vymodelovat zcela správně, viz 3.11.

Simulování Windkesselových modelů bylo zajímavé z hlediska použité metody ekvivalence elektrickým schématem. U modelu byla vytvořena simulace, která ukazuje jednotlivé přednosti a nevýhody různých variant Windkesselových modelů. Porovnána byla frekvenční a přechodová charakteristika modelů a zhodnocení vlivu na výsledek řešení.

Modely uvedené v této práci lze využít při návrhu kardiostimulátoru, nebo ověření jeho správné funkčnosti. Dále lze některé výše uvedené modely použít pro simulování patologických jevů v EKG a také změn tlaku krve v krevním oběhu.

# Literatura a použité zdroje

- [1] TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5.
- [2] ČIHÁK, Radomír, DRUGA, Rastislav a Miloš GRIM, ed. *Anatomie*. 2., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-1132-x.
- [3] GRIM, Miloš a RASTISLAV DRUGA ET AL. *Základy anatomie*. Praha: Galén, 2002. ISBN 9788072621798.
- [4] WÜNSCH, Zdeněk. *Základy biokybernetiky a modelování*. Praha: SPN, 1991. ISBN 80-7066-317-0.
- [5] ECK, Vladimír. *Biokybernetika*. V Praze: České vysoké učení technické, 1996. ISBN 80-01-01445-2.
- [6] GANONG, William F. *Přehled lékařské fyziologie: dvacáté vydání*. Praha: Galén, c2005. ISBN 80-7262-311-7.
- [7] TRHLÍK, Ondřej. *Automatické zpracování a vyhodnocení EKG signálu*. Plzeň, 2016. Bakalářská práce. Západočeská univerzita. Fakulta aplikovaných věd. Vedoucí práce Lucie HOUDOVÁ.
- [8] BAGHERI Fatemeh a GRAFARNIA Nafiseh a BAHRAMI Fariba. *Electrocardiogram (ECG) signal modeling and noise reduction using hopfield neural networks* [online]. ETASR, Vol.3, No. 1, 2013, 345-348.[cit. 20.2.2017] ISSN: 1792-8036 Dostupné z: <http://www.etasr.com/index.php/ETASR/article/view/243/156>
- [9] PUČELÍK Pavel. *Vybrané kapitoly z kardiovaskulárního systému*. Plzeň: Ústav fyziologie, Univerzita Karlova, 2003.
- [10] VAN DER POL, Balth. LXXXVIII. On “relaxation-oscillations”. The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science [online]. 2009, 2(11), 978-992 [cit. 2017-09-18]. DOI: 10.1080/14786442608564127. ISSN 1941-5982. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14786442608564127>
- [11] RYZHII, E. a M. RYZHII. A heterogeneous coupled oscillator model for simulation of ECG signals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* [online]. 2014, 117(1), 40-49 [cit. 2017-09-18]. DOI: 10.1016/j.cmpb.2014.04.009. ISSN 01692607. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169260714001485>
- [12] GOIS, Sandra R.F.S.M. a Marcelo A. SAVI. An analysis of heart rhythm dynamics using a three-coupled oscillator model. *Chaos, Solitons & Fractals* [online]. 2009, 41(5), 2553-2565 [cit. 2017-03-17]. DOI: 10.1016/j.chaos.2008.09.040. ISSN 09600779. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960077908004517>

- [13] GRUDZIŃSKI, Krzysztof a Jan J ŻEBROWSKI. Modeling cardiac pacemakers with relaxation oscillators. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* [online]. 2004, 336(1-2), 153-162 [cit. 2017-10-03]. DOI: 10.1016/j.physa.2004.01.020. ISSN 03784371. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378437104000433>
- [14] CAMPBELL, Shannon R. a DeLiang WANG. Relaxation oscillators with time delay coupling. *Physica D: Nonlinear Phenomena* [online]. 1998, 111(1-4), 151-178 [cit. 2017-03-10]. DOI: 10.1016/S0167-2789(97)80010-3. ISSN 01672789. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167278997800103>
- [15] BOUCEKKINE, Raouf, Omar LICANDRO a Christopher PAUL. Differential-difference equations in economics: On the numerical solution of vintage capital growth models. *Journal of Economic Dynamics and Control* [online]. 1997, 21(2-3), 347-362 [cit. 2017-03-10]. DOI: 10.1016/S0165-1889(96)00935-9. ISSN 01651889. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165188996009359>
- [16] CUNNINGHAM, W. J. A NONLINEAR DIFFERENTIAL-DIFFERENCE EQUATION OF GROWTH. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 1954, 40(8), 708-713 [cit. 2017-03-10]. DOI: 10.1073/pnas.40.8.708. ISSN 0027-8424. Dostupné z: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.40.8.708>
- [17] FITZHUGH, Richard. Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane. *Biophysical Journal* [online]. 1961, 1(6), 445-466 [cit. 2017-03-10]. DOI: 10.1016/S0006-3495(61)86902-6. ISSN 00063495. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006349561869026>
- [18] NAGUMO, J., S. ARIMOTO a S. YOSHIZAWA. An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon. *Proceedings of the IRE* [online]. 1962, 50(10), 2061-2070 [cit. 2017-03-10]. DOI: 10.1109/JRPROC.1962.288235. ISSN 0096-8390. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4066548/>
- [19] JACH, Daniel. Modelování RR intervalů [online]. *Vysoké učení technické v Brně. Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií*, 2014 [cit. 2016-09-30]. Dostupné z: <http://hdl.handle.net/11012/33411>. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií. Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Alena Kubičková.
- [20] ČECH, Petr. Generátor EKG signálu pro testovací účely [online]. *Vysoké učení technické v Brně. Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií*, 2008 [cit. 2016-09-30]. Dostupné z: <http://hdl.handle.net/11012/3971>. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií. Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Milan Chmelař.
- [21] HAUSER, Jan, et al. SYSTEM ANALYZE OF THE WINDKESSEL MODELS. *space*, 2012, 100: 5.
- [22] HAMAN, Petr. Výukový web EKG : Základy EKG [online]. [cit. 2010-11-29]. Dostupné z: <http://www.ekg.kvalitne.cz/vedeni.htm>

- [23] HAMPTON, John R. EKG stručně, jasně, přehledně. Vyd. 2., rozš. Praha: Grada, 1996. ISBN 80-247-0960-0.
- [24] HOLAJ, Robert. Kardiologický kroužek. III. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze, 2009.
- [25] VILIKUS, Zdeněk. Interpretace EKG v klidu a při zátěži. Ústav tělovýchovného lékařství 1. LF UK a VFN; 2010.
- [26] TABOULET, Pierre a CONSEILLER D'ÉDITION J. F. D'IVERNOIS. L'ECG de A à Z. Paris: Maloine, 2010. ISBN 9782224031015.
- [27] EMANUEL NEČAS A SPOLUPRACOVNÍCI. Patologická fyziologie orgánových systémů. Praha: Karolinum, 2003. ISBN 9788024606750.
- [28] Wikiskripta. Wikiskripta.eu [online]. [cit. 2017-04-11]. Dostupné z: <http://www.wikiskripta.eu>
- [29] ČEŠKA, Richard, ŠTULC, Tomáš, Vladimír TESAŘ a Milan LUKÁŠ, ed. Interna. 2., aktualizované vydání [brožované ve 3 svazcích]. V Praze: Stanislav Juhaňák - Triton, 2015. ISBN 9788073878955.
- [30] HORKÝ, Karel. Lékařské repetitorium. 2. vyd. Praha: Galén, c2005. ISBN 80-7262-351-6.