

· 专题:双清论坛“虚拟生理人体与医学应用” ·

## 心脏中异常波源类型和位置的确定\*

李齐浩<sup>1</sup> 潘军廷<sup>2</sup> 张宏<sup>1\*\*</sup>

1. 浙江大学物理学系,杭州 310027

2. 浙江大学海洋学院,舟山 316021

**[摘要]** 心脏中异常传播的电信号波会引起危及生命的心律失常。这些异常波主要有三种类型:异位靶波(局灶性活动);绕障碍物转动的螺旋波或沿着特殊路径重复循环的波(解剖性折返);自由旋转的螺旋波(功能性折返、转子或驱动子)。心房颤动(房颤)是人类最常见的一种心律失常,可导致较高的死亡率和明显的致残率。目前临床治疗房颤最有效的方法之一是导管消融法。由于不同的异常波需要采取不同的消融方式,所以在心房找到异常波源的位置及判断它的类型对于消融手术至关重要。本文系统地介绍了几种确定异常波源的方法:线积分方法、卷积方法、拓扑荷密度方法、雅可比行列式方法、平均流速度方法。由于记录心房内壁电信号的仪器空间分辨率比较低,这使得确定异常波源的类型和位置变得困难。目前,房颤消融手术的成功率还没有达到人们的期望值。如何提高它的成功率涉及到两个关键科学问题:临床上如何确定心房异常波源;确定异常波源后如何消融。针对以上两个关键问题,本文提出了三个研究建议:在虚拟心房开展确定异常波源的研究;在虚拟心房开展消融试验;临床上开展心房内壁全局电信号的测量。以上建议可为未来房颤的数字化精准诊疗提供参考。

**[关键词]** 心律失常;房颤;异位靶波(局灶性活动);螺旋波(折返、转子、驱动子);导管消融;虚拟心脏

### 1 研究背景和意义

可激发介质是具有均匀稳定静息状态的扩散性非平衡系统,静息状态下系统是线性稳定的,但受到一定强度的扰动后会被激发。在各种可激发系统中均存在非线性可激发波,例如 Belousov-Zhabotinsky (BZ) 反应<sup>[1]</sup>、铂金表面的一氧化碳氧化反应<sup>[2]</sup>、黏性霉菌系统中的自组织过程<sup>[3]</sup>以及其他生物和化学系统。但最引人注目的可激发波是心脏系统中的电信号波,它会控制心脏的跳动,而心脏中电信号的异常传播会导致危及生命的心动过速和心颤<sup>[4]</sup>。

心脏中主要存在三种类型的特征电信号波。第一种为靶波,是一系列从固定波源产生的电脉冲,会向各个方向传播。源自窦房结的靶波会控制心脏的



**张宏** 浙江大学物理学系教授、博士生导师、教育部“新世纪优秀人才支持计划”获得者(2009)。长期从事生物及化学系统中螺旋波的研究,目前主要关注心脏系统中的螺旋波、折返和心律失常。主持与螺旋波相关的国家自然科学基金项目6项。作为主要参加者获得2项省部级奖励,发表论文50余篇。

正常跳动。心房或心室组织中异于窦房结位置的区域也会产生异位靶波(图1(a)),医学上称为局灶性活动,而这些异位靶波可能导致心脏的房性或室性心律失常。

第二种波是围绕障碍物转动的螺旋波(图1(b))或沿着特殊路径重复循环的波,这种类型的波在医学上通常称为折返,更确切地称之为解剖性折

收稿日期:2021-12-29;修回日期:2022-03-04

\* 本文根据第296期“双清论坛”讨论的内容整理。

\*\* 通信作者,Email: hongzhang@zju.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(12075203)资助。

返。McWilliam 于 1887 年首次提出假设,认为折返是心律失常的一种机制<sup>[5]</sup>,并在 100 年前由 Mines 在狗心脏实验中证实了该假设<sup>[6]</sup>。在正常的心脏中,尤其是在心房中,有很多这样的结构和通路会形成此类电波。例如,心房中的三尖瓣环就具备这样的结构,可能会导致三尖瓣环折返性心动过速。

第三种类型的波是自由旋转的螺旋波(通常简称为螺旋波,图 1(c)),医学上称为功能性折返、转子或驱动子。螺旋波在可激发介质中普遍存在,可以在完全均匀的系统形成。1977 年,Allessie 等<sup>[7]</sup>首次在兔心肌中证实了在心脏中存在没有障碍物的折返。十多年后,其他研究也佐证了无障碍折返<sup>[8]</sup>。随着光学标测的进步,Davidenko 等<sup>[9]</sup>在 20 世纪 90 年代初期展示了心脏中存在螺旋波的直接证据。目前,螺旋波作为心律失常的一种产生机制已被广泛接受<sup>[10-12]</sup>。

在 BZ 反应、黏菌、心脏等系统中都可以观察到靶波和螺旋波,这从某种程度上意味着,这些系统之间存在某种内在的共性:从数学角度讲,上述化学反应系统和生物系统中发生的现象,都可以用反应扩散方程(一类偏微分方程)来描述<sup>[13-15]</sup>。用反应扩散方程模拟心脏中的电信号波可以比较方便地研究靶波和螺旋波的普遍规律,而且可以找到控制它们的有效方法。

房颤是人类最常见的一种心律失常,可以导致血栓性脑血管意外、心房收缩功能下降、心律失常相关的心房与心室肌的病理改变,因而导致较高的死亡率和明显的致残率。目前临床治疗房颤最有效的方法之一是导管消融法<sup>[16, 17]</sup>。因为很多异常电波来源于肺静脉前庭,常用简单的消融方式是环肺静脉隔离,使得肺静脉前庭异常波无法传播出来,进而

可以治愈房颤。然而还有部分患者异常波源在心房其他位置,这时环肺静脉隔离消融法就无法治愈这类患者,这种情况下,需要先确定异常波源的类型和位置,然后再研究可行的消融方案。如果消融不正确的目标,不仅患者无法康复,而且可能会因新形成的伤痕而诱发新的心律失常<sup>[18, 19]</sup>。所以在心房准确找到异常波源的位置及判断它的类型对于消融手术至关重要。

在心脏实验或数值模拟中,由于可以高分辨率地记录电信号的时空演化情况,因此能够容易地识别这些异常波的波源位置,以及判断它们的类型。然而,这在临床上是比较困难的。在采集心脏电信号的过程中,探测导管通过血管放置在心脏中,只能用单个或多个电极记录电信号。目前临床上可以用来全局采集心房内膜电信号的电极接触方法,是用雅培公司旗下 Topera 推出的 FIRMap 网篮电极<sup>[20, 21]</sup>,它总共有  $8 \times 8$  个接触标测电极,可以记录同一瞬间全心腔各部分的电位。类似于“全景摄影”,该方法按时间推进下来则可得到心腔内电信号传导的整体顺序,即可记录心房内膜整体的时空电信号。然而,只有  $8 \times 8$  个电极使得空间分辨率比较低(图 2),即单位面积的电极数量较少,获得的电信号通常不足以表示心房内表面的每一个点,这使得确定异常波源的类型和位置变得困难。

You 等<sup>[22]</sup>指出,由于在空间分辨率比较低的情况下异常波源的位置不太好确定,建议医师协会在评估心房消融疗效之前,先发展和建立一个异常波源位置识别的可靠方法。因此,在低分辨率电信号中确定异常波源类型及位置,对心房消融是一个非常重要的问题。

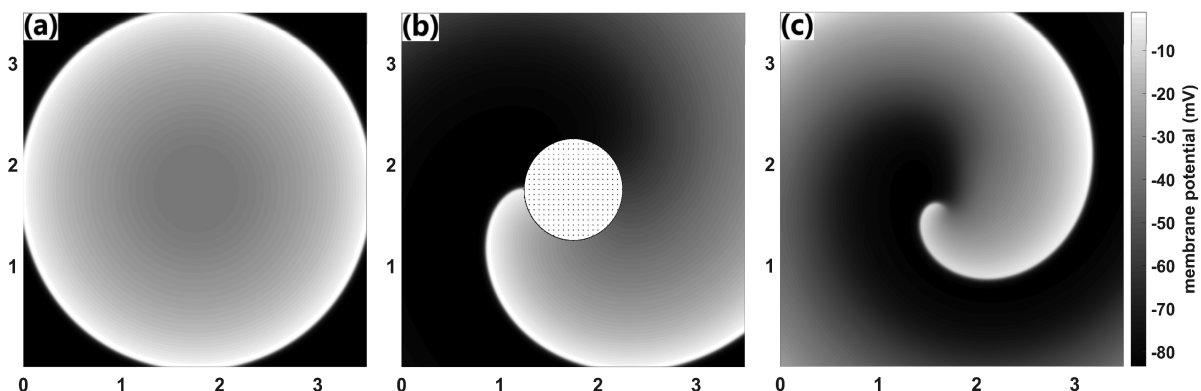


图 1 心脏中常见的异常电波

(a) 异位靶波; (b) 绕障碍物转动的螺旋波; (c) 自由旋转的螺旋波

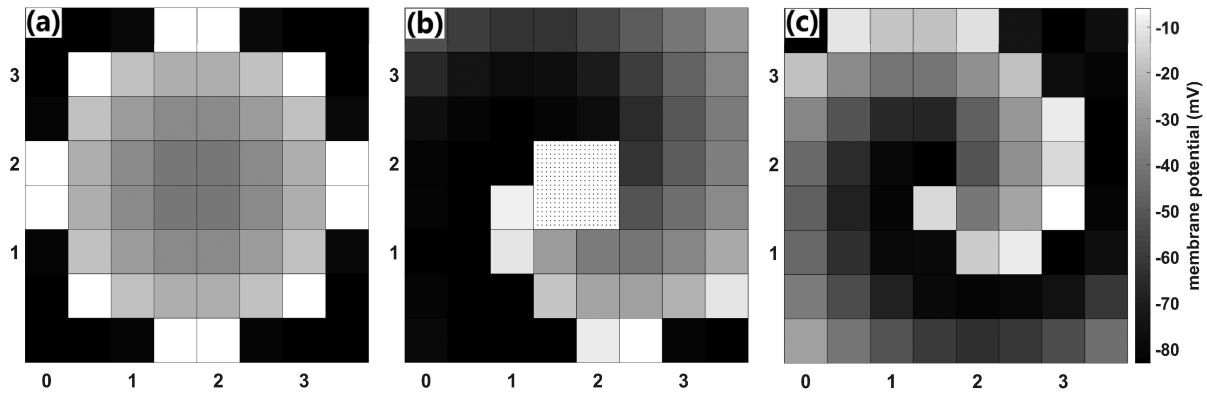


图2 在 $8 \times 8$ 分辨率下的异常电波,电极间距为 $5 \text{ mm}$   
(a) 异位靶波;(b) 绕障碍物转动的螺旋波;(c) 自由旋转的螺旋波

## 2 研究现状和进展

### 2.1 电信号的相位分析

心脏电信号的相位分析有比较重要的意义,因为它能够比较方便地检测心脏中自由旋转的螺旋波是否存在<sup>[4]</sup>。Winfree 首先提出相位这一概念,并将螺旋波的旋转中心称为相奇点,因为螺旋波的中心区域存在一个无法定义相位的点<sup>[23]</sup>。相奇点可以用于识别心脏中螺旋波的波源位置。

在数值模拟中,相位可以直接从反应扩散方程的两个变量中获得。例如存在变量  $u$  和  $v$ ,则可以计算相位:  $\phi = \arctan2(v(t) - v^*, u(t) - u^*)$ ,其中  $\arctan2$  函数返回值的值域范围从  $-\pi$  到  $+\pi$ ,  $u^*$ 、 $v^*$  为相空间的原点。但在实验和临床上,只能获得电信号  $V(t)$  这一个变量,所以通常会采取时间延迟的方法来计算相位<sup>[4]</sup>,即  $\phi(t) = \arctan2(V(t + \tau) - V^*, V(t) - V^*)$ ,其中  $\tau$  是延迟时间。另外一种计算相位的常用方法是基于希尔伯特变换的方法<sup>[24]</sup>,即  $\phi(t) = \arctan2(V'(t), H[V'(t)])$ ,其中  $V'(t) = V(t) - V_{\text{平均}}(t)$ ,  $H$  是希尔伯特变换。

数值、实验和临床记录的电信号  $V(t)$  有其对应的空间分布,比如在  $m \times m$  个点上记录,即  $V = V(i, j, k)$ ,所计算得到的  $\phi(t)$  也有其对应的空间分布  $\phi = \phi(i, j, k)$ ,其中  $i, j, k$  分别表示空间  $x, y$  以及时间  $t$ ,这里  $i, j \in [1, m]$ 。相邻记录点间的空间距离为  $\Delta x$ ,时间间隔为  $\Delta t$ 。

### 2.2 线积分方法

自由旋转螺旋波相奇点的特性可由拓扑荷描述,其定义公式如下<sup>[25]</sup>:

$$n_i = \frac{1}{2\pi} \oint_{\Gamma} \nabla \phi \cdot d\vec{l}, \quad (1)$$

其中,  $\Gamma$  是空间中的闭合曲线。该公式的含义是,沿

着某条闭合曲线逆时针对  $\phi$  进行线积分。若积分结果为  $2\pi$  或  $-2\pi$ ,则  $n_i$  等于 1 或  $-1$ ,这时相奇点就位于该闭合曲线区域内。拓扑荷  $n_i$  的正负取决于螺旋波的旋转方向。

根据相奇点拓扑荷的定义公式(1),当闭合曲线圈定的范围足够小时,就能确定相奇点的位置。Iyer 和 Gray<sup>[26]</sup> 根据该思想提出了最直观的确定相奇点位置的方法。考虑空间某个记录点,其周围 8 个记录点的相位值沿着逆时针方向依次相加,若最后的结果为  $2\pi$  或  $-2\pi$ ,则认为这个点附近存在相奇点。

在相奇点附近,总共会有 4 个这样的点。在空间  $m \times m$  个点所对应的区域内,这 4 个点会组成一个最小正方形(边长为  $\Delta x$ ),而该正方形的中心就认定为相奇点的位置。但作者在文章中指出,这种方法容易受到噪声和空间分辨率的影响,使得相奇点识别的正确率不够高:会在不存在相奇点的位置识别出相奇点,也会在真正存在相奇点的位置漏判相奇点。

### 2.3 卷积方法

Bray 等<sup>[27]</sup> 提出了用卷积方法来计算无限小闭合曲线积分:

$$\oint_{\Gamma} \nabla \phi \cdot d\vec{l} = (\nabla_x \otimes \phi_y + \nabla_y \otimes \phi_x) \Delta x, \quad (2)$$

其中  $\phi_x$  和  $\phi_y$  分别是相位  $\phi$  在  $x$  和  $y$  方向的偏导数。由于  $\phi$  有其对应的空间分布  $\phi = \phi(i, j, k)$ ,  $\phi_x$  和  $\phi_y$  也有对应的空间分布  $\phi_x = \phi_x(i, j, k)$  和  $\phi_y = \phi_y(i, j, k)$ 。  $\nabla_x$  和  $\nabla_y$  是卷积核,  $\otimes$  是卷积运算符号。卷积法可以直接计算出空间各个点的拓扑荷,但是根据文中给出的卷积核,在相奇点处  $n_i$  的计算结果并不等于  $+1$  或  $-1$ ,非相奇点处的计算结果也不等于 0。在文章<sup>[28]</sup>中,作者使用了另外一种卷积核来计算

卷积,使相奇点处  $n_i$  的计算结果非常接近 +1 或 -1,非相奇点处也非常接近 0,这样就可以方便地确定相奇点的位置(图 3(a))。自从卷积方法提出后,有很多研究小组开始使用该方法来确定相奇点的位置<sup>[29-31]</sup>。但是卷积法的不足是缺少严格的理论推导,且其卷积核有两种不同的形式。最后的计算结果也会随卷积核的变化而不同,即一个结果好,一个结果不理想。这方面目前仍缺少合适的理论解释。

### 2.4 拓扑荷密度方法

最近,He 等<sup>[32]</sup>根据斯托克斯定理,将拓扑荷计算公式(1)做如下变换成面积分的形式: $n_i = \frac{1}{2\pi} \iint_S (\nabla \times \nabla \phi) \cdot \hat{z} d\sigma$ ,其中  $S$  是由闭合曲线  $\Gamma$  包围的平面。从而可知拓扑荷面密度  $\rho(x, y, t) = \frac{1}{2\pi} (\nabla \times \nabla \phi) \cdot \hat{z}$ 。根据拓扑流理论<sup>[33]</sup>,He 等推导得到了拓扑荷密度的离散表达式:

$$\begin{aligned} \rho(i, j, k) \Delta x^2 &= \frac{1}{2\pi} [(\nabla \times \nabla \phi) \cdot \hat{z}]_{i, j} \Delta x^2 \\ &= n_i \delta_{i, i^*} \delta_{j, j^*}, \end{aligned} \quad (3)$$

其中  $\rho(i, j, k) \Delta x^2$  表示在以空间位置  $(i, j)$  为中心且面积为  $\Delta x^2$  的区域内的拓扑荷。通过方程(3),我们可以直接计算出全空间各点的拓扑荷。在相奇点位置,  $\rho(i, j, k) \Delta x^2$  等于 +1 或 -1,其余位置均为零,这样可以直接确定相奇点位置(图 3(b))。相对于卷积方法,拓扑荷密度方法有严格的理论推导,方程(3)的计算也简单明了,易于理解。另外,从方程(3)可见,拓扑荷密度方法也从理论上证明:在相奇点位置,拓扑荷等于 1 或 -1。然而,这种方法和线积分方法、卷积方法一样,容易受到噪声和空间分辨率的影响。

### 2.5 雅可比行列式方法

前面介绍的三种方法都是基于相位分析得到的,因此,这三种方法都要考虑如何计算相位。前文

已经介绍过相位计算的两种常用方法:1. 通过时间延迟的方法来计算相位  $\phi(t) = \arctan2(V(t+\tau) - V^*, V(t) - V^*)$ ,然而实验和临床上并不知道如何选取  $V^*$  的最佳值,而且  $V^*$  选择不同值会对结果产生比较大的影响;2. 基于希尔伯特变换的方法来计算相位  $\phi(t) = \arctan2(V'(t), H[V'(t)])$ ,这里  $H[V'(t)]$  的计算较为麻烦,  $V_{\text{平均}}(t)$  也需要大量的数值计算,而且结果也易受到如噪声等因素的影响。因为相位分析的工作本身也可以看做是对电信号的一种预处理,因此也会花费较多时间。

最近, Li 等<sup>[34]</sup>提出了雅可比行列式方法来确定相奇点的位置,这种方法不需要选取  $V^*$  且不需要计算相位。基于拓扑流理论可以得到:

$$n_i = \text{sgn}[D(V/x)_{\text{相奇点}}], \quad (4)$$

其中,雅可比行列式  $D(V/x) = \partial_x V(t) \partial_y V(t+\tau) - \partial_y V(t) \partial_x V(t+\tau)$ 。对于图 1(c) 的螺旋波, Li 等数值模拟发现  $D(V/x)$  的分布如图 3(c) 所示。可以看出  $D(V/x)$  在相奇点附近不为零,但在其他位置几乎为零,所以可以通过寻找  $D(V/x)$  的极值位置来确定相奇点的位置。从方程(4)可见,  $D(V/x)$  在极值位置大于零时表示  $n_i = +1$ ,小于零时表示  $n_i = -1$ 。需要指出的是,这种方法在分辨率比较低的情况下,效果也不理想。

### 2.6 平均流速度方法

前文介绍了几种确定自由旋转螺旋波相奇点的有效方法,但这些方法在分析心房电信号时仍有不足。在心房中只能以比较低的分辨率收集电信号且存在噪声。在现有的医学条件下,全局测量心房内膜电信号的电极接触方法只能用  $8 \times 8$  个电极记录心房的时空电信号<sup>[20]</sup>,这时单位面积的电极数量较少,空间分辨率比较低(图 2)。前文提到的多种方法在如此低的分辨率下都表现不佳。例如,在计算相位  $\phi$  或雅可比行列式  $D(V/x)$  时,都会涉及到时

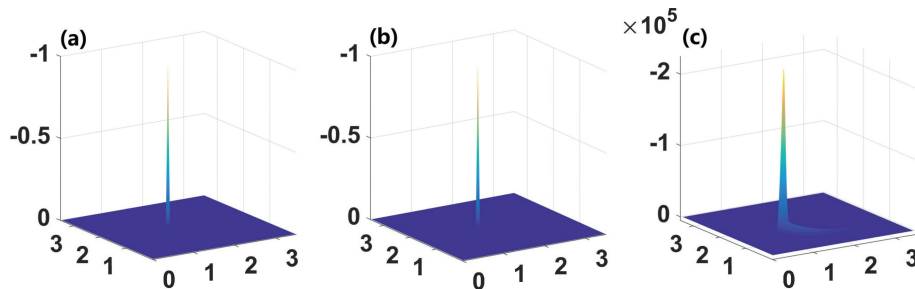


图 3 确定图 1 (c) 中自由旋转螺旋波相奇点的几种方法  
(a) 卷积方法;(b) 拓扑荷密度方法;(c) 雅可比行列式方法



间延迟  $\tau$ , 在如此低的分辨率下时间延迟  $\tau$  的选取非常困难, 只有在非常小的取值范围内能得到满意的结果。另外, 心脏中存在三种复杂的异常波源, 而自由旋转的螺旋波只是其中一种。前文几种方法只能确定自由旋转螺旋波的相奇点位置, 并不能识别出异位靶波和绕障碍物转动的螺旋波以及它们的波源位置。

最近, Li 等提出利用电信号传播速度场来确定在低分辨率下心脏中各种不同类型的异常波及其波源的位置<sup>[35]</sup>。电信号传播速度的计算, 主要是借助了计算机视觉领域的光流理论<sup>[36]</sup>。它是利用图像像素在相邻帧之间变化的相关性, 计算出相邻帧之间物体的运动信息的一种方法。流速度方法的中心思想, 是通过计算空间每个点上电波的流速度  $C_{i,j,k} = (C_x, C_y)_{i,j,k}$ , 以得到整个空间速度场并从中找出波源位置 (速度为零的点) 和判断其类型。其核心迭代公式为

$$C_x^{n+1} = \bar{C}_x^n - \partial_x V (\bar{C}_x^n \partial_x V + \bar{C}_y^n \partial_y V + \partial_t V) / [\alpha^2 + (\partial_x V)^2 + (\partial_y V)^2], \quad (5a)$$

$$C_y^{n+1} = \bar{C}_y^n - \partial_y V (\bar{C}_x^n \partial_x V + \bar{C}_y^n \partial_y V + \partial_t V) / [\alpha^2 + (\partial_x V)^2 + (\partial_y V)^2], \quad (5b)$$

其中,  $\partial_x V, \partial_y V$  和  $\partial_t V$  分别是电信号在  $x, y$  和时间  $t$  方向的偏导数,  $\bar{C}_x, \bar{C}_y$  分别是  $C_x$  和  $C_y$  的空间局部平均值,  $n$  表示迭代次数,  $\alpha$  是降低噪声影响的权重因子。如果只是计算某一个时刻的速度场, 其结果并不好。另外在计算  $\partial_x V, \partial_y V$  和  $\partial_t V$  时, 也会涉及到时间延迟  $\tau$ , 这时计算的结果会随着  $\tau$  的变化而波动。Li 等研究发现, 对每个时刻计算得到的速度场在时间上进行平均后, 速度场效果会更为理想。这里, 平均流速度定义为:  $\tilde{C}_{i,j,k} = \sum_{k'=k-N/2}^{k+N/2} C_{i,j,k'}$ ,  $N = T/\Delta t$ ,  $T$  是电信号的周期,  $\Delta t$  是采样的时间间隔。通过取平均后, 时间延迟  $\tau$  的可取值范围将会扩

大, 而且不同  $\tau$  对应的计算结果也会趋于稳定和相同。

针对图 2 中  $8 \times 8$  低分辨率的异位靶波、绕障碍物转动的螺旋波和自由旋转的螺旋波, 计算得到的平均流速度场如图 4 所示。不同类型异常波的波源都位于速度场的零点, 通过计算零点处雅可比矩阵的迹以及行列式<sup>[37]</sup>, 就可以判断出波源所对应的类型。不同于之前介绍的几种方法, 经过时间平均和通过调整权重因子  $\alpha$ , 平均流速度方法能很好地降低噪声带来的影响, 而且该方法在低分辨率的情况下表现非常出色 (图 2 中的电信号模拟了真实心房内膜所能达到的分辨率 ( $8 \times 8$  分辨率, 电极间隔为 5 mm))。更重要的是, 该方法根据速度场的分布, 还可以判断出另外两种异常波, 即异位靶波和绕障碍物转动的螺旋波, 并能给出这两种异常波源的位置。

### 3 研究挑战和关键科学问题

随着对房颤发生和维持机制的不断深入认识, 以及标测技术的不断改进和提高, 人们现在关注的方向主要集中在异常波源的确定及其相应的消融方式上。目前, 房颤消融手术的成功率还未达到人们的期望值, 如何提高它的成功率主要与以下两个关键科学问题相关。

#### 3.1 临床确定心房异常波源

目前临床可以用来全局测量心房内壁电信号的电极接触方法, 总共只有  $8 \times 8$  个电极。这使得空间分辨率比较低, 获得的电信号通常不足以表示心房内表面的每一个点。而且有时个别电极和心房内壁没有完全接触到, 则测不到真实的电信号。另外, 实际心房内部结构非常复杂, 有血管、障碍物, 以及在噪声等, 更加大了精确测量电信号的难度。以上

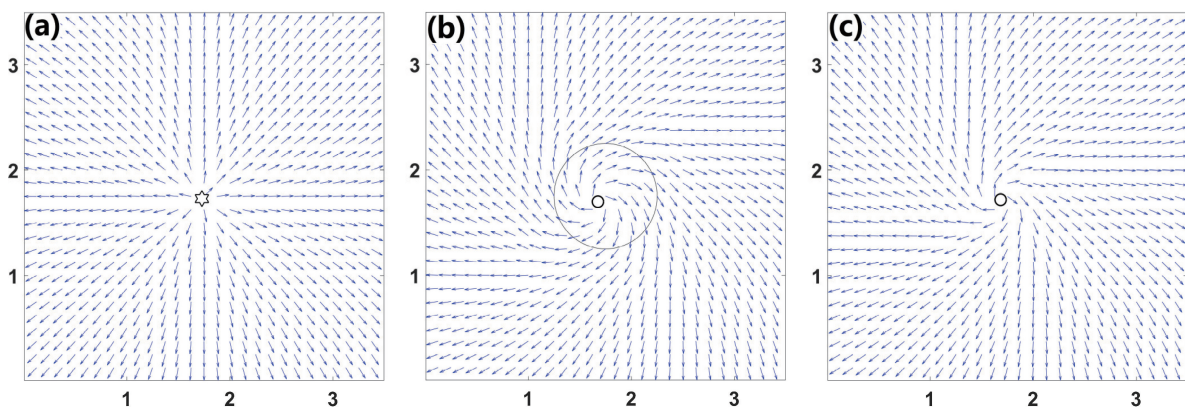


图 4 针对图 2 中  $8 \times 8$  低分辨率情况下, 不同类型异常波计算得到的平均流速度场  
(a) 异位靶波; (b) 绕障碍物转动的螺旋波; (c) 自由旋转的螺旋波

问题使得在心房内壁使用  $8 \times 8$  电极实时确定异常波源的类型和位置变得困难。临床上,如何准确确定心房异常波源的类型和位置是一个关键科学问题。

### 3.2 确定异常波源后心房的消融

由于肺静脉前庭最容易产生异常波源,目前,临床上房颤最简单的消融方式是环肺静脉隔离,这样使得肺静脉前庭异常波无法传到心房,进而达到治疗房颤的目的。然而,除了肺静脉前庭,心房其他位置也有可能产生异常波源,仅采用肺静脉隔离对于这种房颤是无法治愈的。所以,先找到心房异常波源的位置,然后再做消融手术更为合适。Narayan 等<sup>[38]</sup>研究发现,消融螺旋波相奇点部位的组织可以治愈房颤,然而后续的研究<sup>[39]</sup>并没有重复出 Narayan 等人的结果。因此,确定出心房异常波源的类型和位置后,如何消融是另一个关键科学问题。

## 4 研究展望和建议

基于异常波源的心房消融研究,对增强我国医学科技竞争力、提高心脏病医疗水平、改善病人健康状况等具有重要的意义。建议未来的研究方向为以下三个方面。

### 4.1 虚拟心房中确定异常波源

在以计算机为主的数字空间,构建具有逼真几何结构和生理行为(将心房结构、血管、障碍物等考虑进去)的虚拟心房,并在虚拟心房内模拟电信号的传播。然后,在虚拟心房内人为产生各种异常波源,包括异位靶波、绕障碍物转动的螺旋波、自由旋转的螺旋波等。在虚拟心房内壁,进一步模拟真实仪器读取  $8 \times 8$  电极上的电信号。通过所获取的  $8 \times 8$  电极的电信号数据,就可以研究这几种异常波源的类型和位置。一方面,可以直接使用已经发展好的方法来确定异常波源的类型和位置,以及验证各种方法的可行性并比较它们的优缺点;另一方面,可以考虑心房的特殊结构和电信号记录的低分辨率情况,结合已有方法发展出新的识别异常波源类型和位置的方法。

### 4.2 在虚拟心房的消融试验

由于临床上直接尝试一些新的心房消融方案对患者存在一定的风险,因此,先在虚拟心房开展消融试验可以找到一些好的消融方案并避免一些有风险的消融方案。由于在虚拟心房内读取电信号没有空间分辨率的限制,所以异常波源的类型和位置可以准确确定。在虚拟心房内产生异常波以及知道异常波源的类型和位置后,就可以尝试各种消融方案。

对于异位靶波、绕障碍物转动的螺旋波和自由旋转螺旋波,它们各自的消融方案也会不同,每种异常波源应该有其最优的消融方案。另外,对目前临床上使用的房颤消融方案,也可以在虚拟心房内做一些机制分析。

最近,Boyle 等<sup>[40]</sup>根据患者心房磁共振成像获得患者的心房结构和纤维化组织等的信息,构造出患者的虚拟心房,然后在这个虚拟心房内模拟各种可能的异常波。根据这些可能产生的异常波,他们提出的方法可以自动建议一种优化的消融方案,并且成功地应用到 10 位患者的临床消融手术中。然而,利用虚拟心房进行房颤导管消融也存在一些问题有待解决。比如磁共振成像确定患者的心房纤维化组织分布还没有被证实是完全可靠的<sup>[41]</sup>。这方面可以通过比较虚拟心房和患者心房中的异常波源类型和位置来验证。另外,他们建议的优化消融方案虽然对他们选择的 10 位患者可行,但是其机制还不清楚,是否可以推广到大多数患者还存在疑问,还需要具体研究消融线对不同异常波源作用的机制等问题。

### 4.3 临床心房内壁全局电信号的测量

目前国内临床方面,较少开展  $8 \times 8$  电极全局测量心房内壁电信号方面的工作。主要原因是,这套仪器的使用有时不太可靠,比如有时个别电极与心房内壁有可能没有接触到,从而测不到真实的电信号。另外, $8 \times 8$  电极使得空间分辨率比较低,较难确定异常波源的类型和位置。然而,随着研究不断地深入和进步, $8 \times 8$  电极情况下确定异常波源类型和位置的进展会比较快,仪器制造工艺会不断改进,使用方法也会不断成熟。另外,全局实时测量心房内壁电信号的好处是,可以同时找到所有的异常波源以全面消融(避免漏掉个别异常波源),从而极大地提高治愈率。国内在  $8 \times 8$  电极心房全局电信号测量方面可尽快开展相关工作。心房全局电信号的实时测量,经过对电信号的分析后,可以实时确定心房所有异常波源的类型和位置,进而可以给患者现场进行相应的消融手术,大大地缩短手术时间。

**致谢** 感谢浙江大学医学院附属邵逸夫医院的蒋晨阳主任医师和深圳鹏城实验室的宋震副研究员有益的讨论。

## 参 考 文 献

- [1] Winfree AT. Spiral waves of chemical activity. *Science*, 1972, 175(4022): 634—636.

- [2] Jakubith S, Rotermund HH, Engel W, et al. Spatiotemporal concentration patterns in a surface reaction: Propagating and standing waves, rotating spirals, and turbulence. *Physical Review Letters*, 1990, 65(24): 3013—3016.
- [3] Sawai S, Thomason PA, Cox EC. An autoregulatory circuit for long-range self-organization in *Dictyostelium* cell populations. *Nature*, 2005, 433(7023): 323—326.
- [4] Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature*, 1998, 392(6671): 75—78.
- [5] McWilliam JA. Fibrillar contraction of the heart. *The Journal of Physiology*, 1887, 8(5): 296—310.
- [6] Mines GR. On circulating excitations in heart muscle and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Transactions of the Royal Society of Canada*, 1914, 8(1): 43—52.
- [7] Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: a new model of Circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circulation Research*, 1977, 41(1): 9—18.
- [8] Chen PS, Wolf PD, Dixon EG, et al. Mechanism of ventricular vulnerability to single premature stimuli in open-chest dogs. *Circulation Research*, 1988, 62(6): 1191—1209.
- [9] Davidenko JM, Pertsov AV, Salomonsz R, et al. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature*, 1992, 355(6358): 349—351.
- [10] Zipes DP, Jalife J, Stevenson WG. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Amsterdam: Elsevier, 2018.
- [11] Pandit SV, Jalife J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation. *Circulation Research*, 2013, 112(5): 849—862.
- [12] Nattel S, Xiong F, Aguilar M. Demystifying rotors and their place in clinical translation of atrial fibrillation mechanisms. *Nature Reviews Cardiology*, 2017, 14(9): 509—520.
- [13] Meron E. Pattern formation in excitable media. *Physics Reports*, 1992, 218(1): 1—66.
- [14] 欧阳颀. 非线性科学与斑图动力学导论. 北京: 北京大学出版社, 2010.
- [15] Qu ZL, Hu G, Garfinkel A, et al. Nonlinear and stochastic dynamics in the heart. *Physics Reports*, 2014, 543(2): 61—162.
- [16] Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 339(10): 659—666.
- [17] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2017, 14(10): e275—e444.
- [18] Chugh A, Oral H, Lemola K, et al. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2005, 2(5): 464—471.
- [19] Deisenhofer I, Estner H, Zrenner B, et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: incidence, electrophysiological characteristics, and results of radiofrequency ablation. *EP Europace*, 2006, 8(8): 573—582.
- [20] Lin TN, Rillig A, Bucur T, et al. Focal impulse and rotor modulation using the novel 64-electrode basket catheter: electrogram characteristics of human rotors. *EP Europace*, 2015, 17(12): 1791—1797.
- [21] Abad R, Collart O, Ganesan P, et al. Three dimensional reconstruction to visualize atrial fibrillation activation patterns on curved atrial geometry. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0249873.
- [22] You MJ, Langfield P, Campanari L, et al. Demonstration of cardiac rotor and source mapping techniques in embryonic chick monolayers. *Chaos: an Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2017, 27(9): 093938.
- [23] Winfree AT. *When time breaks down: the three-dimensional dynamics of electrochemical waves and cardiac arrhythmias*. Princeton, N.J.: Princeton University Press, 1987.
- [24] Bray MA, Wikswo JP. Considerations in phase plane analysis for nonstationary reentrant cardiac behavior. *Physical Review E*, 2002, 65(5): 051902.
- [25] Goryachev A, Kapral R. Spiral waves in chaotic systems. *Physical Review Letters*, 1996, 76(10): 1619—1622.
- [26] Iyer AN, Gray RA. An experimentalist’s approach to accurate localization of phase singularities during reentry. *Annals of Biomedical Engineering*, 2001, 29(1): 47—59.
- [27] Bray MA, Lin SF, Aliev RR, et al. Experimental and theoretical analysis of phase singularity dynamics in cardiac tissue. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2001, 12(6): 716—722.
- [28] Bray MA, Wikswo JP. Use of topological charge to determine filament location and dynamics in a numerical model of scroll wave activity. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 2002, 49(10): 1086—1093.
- [29] Valderrábano M, Chen PS, Lin SF. Spatial distribution of phase singularities in ventricular fibrillation. *Circulation*, 2003, 108(3): 354—359.
- [30] Bradley CP, Clayton RH, Nash MP, et al. Human ventricular fibrillation during global ischemia and reperfusion: paradoxical changes in activation rate and wavefront complexity. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2011, 4(5): 684—691.
- [31] Roney CH, Cantwell CD, Bayer JD, et al. Spatial resolution requirements for accurate identification of drivers of atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2017, 10(5): e004899.
- [32] He YJ, Li QH, Zhou KS, et al. Topological charge-density method of identifying phase singularities in cardiac fibrillation. *Physical Review E*, 2021, 104: 014213.
- [33] Duan YS, Zhang H. Line defects of a two-component vector order parameter. *Physical Review E*, 1999, 60(3): 2568—2576.
- [34] Li TC, Pan DB, Zhou KS, et al. Jacobian-determinant method of identifying phase singularity during reentry. *Physical Review E*, 2018, 98(6): 062405.

- [35] Li QH, van Nieuwenhuysse E, Xia YX, et al. Finding type and location of the source of cardiac arrhythmias from the averaged flow velocity field using the determinant-trace method. *Physical Review E*, 2021, 104: 064401.
- [36] Horn BKP, Schunck BG. Determining optical flow. *Artificial Intelligence*, 1981, 17(1/2/3): 185—203.
- [37] Strogatz S. *Nonlinear Dynamics and Chaos*. Boulder: Westview Press, 2015.
- [38] Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: confirm (conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modulation) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, 60(7): 628—636.
- [39] Gianni C, Mohanty S, di Biase L, et al. Acute and early outcomes of focal impulse and rotor modulation (FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2016, 13(4): 830—835.
- [40] Boyle PM, Zghaib T, Zahid S, et al. Computationally guided personalized targeted ablation of persistent atrial fibrillation. *Nature Biomedical Engineering*, 2019, 3(11): 870—879.
- [41] Sohns C, Lemes C, Metzner A, et al. First-in-man analysis of the relationship between electrical rotors from noninvasive panoramic mapping and atrial fibrosis from magnetic resonance imaging in patients with persistent atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2017, 10(8): e004419.

## Identification of the Type and Location of Abnormal Wave Sources in the Heart

Li Qihao<sup>1</sup> Pan Junting<sup>2</sup> Zhang Hong<sup>1\*</sup>

1. Department of Physics, Zhejiang University, Hangzhou 310027

2. Ocean College, Zhejiang University, Zhoushan 316021

**Abstract** Life-threatening cardiac arrhythmias result from the abnormal propagation of electrical excitation waves of the heart. There are three main types of these abnormal waves: ectopic target wave (focal activity), spiral wave rotating around an obstacle or wave circulating repetitively along a special pathway (anatomical reentry), and freely rotating spiral wave (functional reentry, rotor, driver). Atrial fibrillation is the most common type of arrhythmias in humans, which can cause high mortality and significant disability. Currently, one of the most effective therapies for treating atrial fibrillation is catheter ablation. Since different types of abnormal waves in the atrium require correspondingly different ablation strategies, finding their locations and judging their types is essential for the ablation therapy. This paper systematically reviews several methods to identify the abnormal wave sources: phase-integral method, convolution method, topological charge-density method, Jacobian-determinant method, and averaged flow velocity method. Due to the low spatial resolution of electrode recordings of these waves in the inner wall of the atrium, it is difficult to identify the type and location of the abnormal wave sources. At present, the success rate of the atrial fibrillation ablation has not reached cardiologists' expectations. Improving its success rate involves two crucial scientific issues: how to clinically identify the source of the abnormal waves, and then how to choose a proper ablation strategy. For these two issues, this paper puts forward three recommendations: identifying the abnormal wave source in the virtual atrium, testing the ablation strategy in the virtual atrium, and clinically detecting the global electrical signals for the inner wall of the atrium. The above suggestions may provide ways for the digital precision diagnosis and treatment of the atrial fibrillation in the future.

**Keywords** arrhythmias; atrial fibrillation; ectopic target wave (focal activity); spiral wave (reentry, rotor, driver); catheter ablation; virtual heart

(责任编辑 吴征天)

\* Corresponding Author, Email: hongzhang@zju.edu.cn