

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA

Departamento de Ingeniería Electrónica



**Implementación y estudio de métodos
numéricos para la resolución del problema
directo e inverso de la electrocardiografía:
modelado de la actividad eléctrica en la
superficie del torso.**

TESIS DE MÁSTER

Autor:

Jorge Pedrón Torrecilla

Dirigida por:

María de la Salud Guillem Sánchez

Batiste Andreu Martínez Climent

Valencia, a 30 de Noviembre de 2010

Agradecimientos

A mi familia, y en especial a mis padres por su esfuerzo, apoyo y comprensión a lo largo de estos años.

A mi madre y mi abuela por prestarme atención cuando les enseñaba y hablaba de mi tesina, aunque no me entendieran mucho.

A mi prima Marta, porque, además de ser mi prima, es mi mejor amiga.

A María y Andreu por su interés y esfuerzo por enseñarme a ser un buen investigador y guiarme a lo largo de estos años de trabajo.

A Pepe Millet, por haberme recibido con los brazos abiertos y darme la oportunidad de hacer el PFC en el grupo BioITACA.

A todos mis compañeros de trabajo del BioITACA, por haberme hecho sentir de la familia desde el primer día.

A mis amigos, por haberme acompañado y comprendido a lo largo de todos estos años; con ellos llegar hasta aquí ha sido mucho más fácil.

Gracias a todos.

INDICE

1	Introducción.....	7
2	Antecedentes	9
2.1	Antecedentes clínicos	9
2.1.1	Anatomía y fisiología del sistema cardiorrespiratorio	9
2.1.2	El ciclo cardíaco	11
2.1.3	Propagación del potencial de acción en el corazón.....	12
2.1.4	El electrocardiograma	14
2.2	El problema directo e inverso de la electrocardiografía	19
2.2.1	Introducción	19
2.2.2	Modelos básicos de fuentes y volumen conductor	20
2.2.3	Ecuaciones de campo bioelectromagnético	22
2.2.5	Resolución del problema directo de la electrocardiografía	25
2.2.6	Resolución del problema inverso de la electrocardiografía.....	28
3	Métodos	30
3.1	Descripción del algoritmo para la resolución indirecta del problema inverso de la electrocardiografía	30
3.2	Verificación del algoritmo con el modelo de esferas excéntricas	31
3.2.1	Generación del modelo y la BDPS.....	32
3.2.2	Evaluación de la precisión del algoritmo.....	33
3.2.3	Comparación con el método de resolución del problema inverso mediante sistemas de ecuaciones y regularización de Tikhonov.....	34
3.3	Estudio práctico con un modelo de torso realista	35
4	Resultados	38
4.1	Verificación del algoritmo con el modelo de esferas excéntricas	38
4.1.1	Evaluación de la convergencia del algoritmo iterativo	38
4.1.2	Influencia de la resolución de la BDPS.....	39

4.1.3 Influencia del ruido en la localización de un dipolo	39
4.1.4 Influencia del ruido en la localización de dos dipolos	40
4.1.5 Estudio comparativo del tiempo de computación.....	41
4.1.6 Comparación con el método de resolución del problema inverso mediante sistemas de ecuaciones y regularización de Tikhonov.....	41
4.2 Modelo de torso realista	43
4.2.1 Influencia del ruido en la localización de un dipolo	43
4.2.2 Influencia del ruido en la localización de dos dipolos	44
4.2.3 Comparación con el método de resolución del problema inverso mediante sistemas de ecuaciones y regularización de Tikhonov.....	44
5 Discusión y conclusiones	46
5.1 Principales aportaciones.....	46
5.2 Comparación con estudios anteriores	47
5.3 Aplicaciones clínicas	47
5.4 Limitaciones y líneas futuras	47
6 Contribuciones.....	49
Referencias	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Sistema cardiorrespiratorio.....	10
Figura 2: Anatomía del corazón.....	10
Figura 3: El ciclo cardiaco.....	11
Figura 4: Presión sanguínea, electrocardiograma, volumen ventricular y fonocardiograma en el ventrículo izquierdo del corazón a lo largo de dos ciclos cardiacos.....	12
Figura 5: Potencial de acción de un cardiomiocito del ventrículo.....	12
Figura 6: Transmisión del potencial de acción en el corazón.....	13
Figura 7: Potenciales de acción en el sistema de conducción eléctrica y obtención del ECG.....	14
Figura 8: Derivaciones del ECG.....	15
Figura 9: Las 6 derivaciones precordiales.....	15
Figura 10: Generación del ECG mediante el sistema de 3 derivaciones estándar y representación del dipolo equivalente.....	16
Figura 11. Correspondencia entre potenciales epicardios y de la superficie del torso.....	17
Figura 12: Definición del problema directo e inverso de la electrocardiografía.....	19
Figura 13: Representación dipolar y con potenciales de las fuentes eléctricas miocárdicas.....	20
Figura 14. Modelos básicos de fuentes.....	21
Figura 15: Representación de la curva-L en la resolución del problema inverso con regularización de Tikhonov.....	29
Figura 16: Diagrama descriptivo del algoritmo indirecto iterativo.....	30
Figura 17: Modelo de torso esférico empleado.....	32
Figura 18: Generación de la BDPS en el modelo de esferas excéntricas.....	32
Figura 19: Resolución del problema inverso mediante el algoritmo iterativo y mediante la resolución del sistema de ecuaciones con el método regularización de Tikhonov.....	34
Figura 20: Modelo de torso con dos volúmenes conductores: miocardio y cuerpo.....	35
Figura 21: División del miocardio en 23 regiones.....	36
Figura 22: Modelo de corazón y localizaciones almacenadas en la BDPS.....	37
Figura 23: Errores de distancia en la localización de un dipolo para parámetros restringidos en el BDPS.....	38
Figura 24: Errores de distancia respecto a la resolución de la BDPS.....	39
Figura 25: Errores de distancia en la localización de un dipolo simple para diferentes niveles de ruido para un modelo de esferas excéntricas.....	40
Figura 26: Errores de distancia en la localización de dos dipolos simultáneos para diferentes niveles de ruido para un modelo de esferas excéntricas.....	40
Figura 27: Comparación de la eficiencia del método iterativo y el método de Tikhonov para un modelo de esferas excéntricas.....	42
Figura 28: Errores de distancia en la localización de un dipolo simple para diferentes niveles de ruido para un modelo de torso realista.....	43
Figura 29: Errores de distancia en la localización de dos dipolos simultáneos para diferentes niveles de ruido para un modelo de torso realista.....	44
Figura 30: Comparación de la eficiencia del método iterativo y del método de Tikhonov para un modelo de torso realista.....	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Precisión de la convergencia del algoritmo iterativo. Media del error cometido en la ubicación y orientación, y porcentajes de dipolos calculados cuyos parámetros son exactamente los de los dipolos de prueba.....	38
Tabla 2: Prestaciones para diferentes resoluciones del SPDB.	39
Tabla 3: Prestaciones la localización de un dipolo simple para diferentes niveles de ruido para un modelo de esferas excéntricas.	40
Tabla 4: Prestaciones la localización de dos dipolos simultáneos para diferentes niveles de ruido para un modelo de esferas excéntricas.	41
Tabla 5: Comparación del tiempo de computación para el método exhaustivo e iterativo.....	41
Tabla 8: Prestaciones la localización de un dipolo simple para diferentes niveles de ruido para un modelo de torso realista.....	43
Tabla 9: Prestaciones la localización de dos dipolos simultáneos para diferentes niveles de ruido para un modelo de torso realista.....	44

1 Introducción

La actividad eléctrica del corazón tiene una gran relevancia en su comportamiento y, por lo tanto, este comportamiento puede definirse y analizarse a partir del estudio de la actividad eléctrica. El estudio de la actividad eléctrica cardíaca cobra una gran importancia a la hora de diagnosticar enfermedades relacionadas con el funcionamiento electrofisiológico anómalo del corazón, utilizándose tanto en el ámbito de la investigación como en el clínico.

Hasta ahora, el conocimiento de la actividad eléctrica local del miocardio sólo podía conocerse mediante técnicas invasivas como el cateterismo, con su consecuente riesgo, gasto económico y de tiempo. En la actualidad mediante el registro de la actividad eléctrica de la superficie del torso mediante el “Body Surface Potential Mapping” (BSPM) es posible obtener un mayor número de señales eléctricas registradas que permite tener una visión más completa de la actividad cardíaca de forma no invasiva, observándose eventos no detectables mediante el electrocardiograma clínico de 12 derivaciones. En la presente tesis se pretende obtener la relación directa entre la actividad eléctrica del miocardio y los potenciales en la superficie del torso implementando los algoritmos que obtengan los potenciales superficiales del torso a partir de los potenciales miocárdicos (*problema directo de la electrocardiografía*) y, lo que tiene una mayor importancia y número de aplicaciones, obtener los potenciales miocárdicos a partir de los registros obtenidos mediante BSPM (*problema inverso de la electrocardiografía*). Esto es especialmente significativo si se piensa que se podría conocer la secuencia de activación que siguen los potenciales en el corazón para distintas patologías cardíacas, como son el bloqueo de rama, insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, el flutter auricular o el síndrome de Brugada, causa de la muerte súbita, sin necesidad de ninguna intervención quirúrgica, sus inconvenientes y riesgos.

La finalidad principal de la posterior tesis doctoral es la caracterización de los mapas obtenidos mediante registros BSPM resumiendo la información clínica de interés de manera cuantitativa, facilitando su interpretación por los facultativos médicos especialistas y eliminando la subjetividad en su lectura. Para alcanzar este objetivo será necesario desarrollar técnicas de procesado y cuantificación de mapas BSPM adaptado al entorno de cardiología y con aplicabilidad a problemas clínicos concretos, requiriendo para ello los algoritmos para la resolución del problema directo e inverso implementados en la presente tesis de máster. A lo largo de la tesis doctoral se dará un uso práctico del trabajo realizado para resolver problemas clínicos reales.

El problema directo de la electrocardiografía posee una única solución y es estable, resolviéndose fácilmente. No obstante, el problema inverso de la electrocardiografía, a pesar de tener aplicaciones clínicas, está mal planteado, posee múltiples soluciones posibles y es inestable, siendo necesaria la aplicación de técnicas de regularización y estabilización. Por ello, en la actualidad, una de las grandes líneas de investigación en el campo de la electrocardiografía es el desarrollo de algoritmos para el tratamiento de las señales registradas en la superficie del torso que permita resolver el problema inverso de la electrocardiografía, evitando en la medida de la posible dichos inconvenientes.

En esta tesis de máster se estudiarán los métodos ya existentes para la resolución del problema inverso y directo de la electrocardiografía, incluyendo la teoría matemática de los campos bioelectromagnéticos, tras lo cuál se implementarán los algoritmos

correspondientes para la resolución de ambos problemas para potenciales epicárdicos y para modelos dipolares de las fuentes eléctricas. Posteriormente, se implementará un novedoso algoritmo iterativo para la resolución indirecta del problema inverso de la electrocardiografía que permitirá calcular las fuentes dipolares responsables de la obtención de los potenciales registrados de manera rápida y eficiente. Este algoritmo estará basado en la búsqueda iterativa de la combinación de potenciales de superficie generados a partir de dipolos simples conocidos, mediante la resolución del problema directo de la electrocardiografía, que mejor representen los potenciales de superficie registrados en la superficie del torso.

Con el fin de estudiar y validar las prestaciones del algoritmo implementado se procederá a una serie de pruebas que permitirá conocer el error en la ubicación y orientación de los dipolos calculados, observando como afectan los diferentes parámetros del algoritmo y la calidad de la señal registrada en las prestaciones del método presentado. También se procederá al estudio comparativo entre el método iterativo y método de resolución del problema inverso mediante sistemas de ecuaciones y la técnica de regularización de Tikhonov, enumerando las limitaciones, ventajas e inconvenientes de ambos métodos.

2 Antecedentes

A continuación se explicarán brevemente los fundamentos básicos para comprender la actividad eléctrica del corazón, aspecto que se tratará a lo largo del proyecto, así como la técnica de registro “Body Surface Potential Mapping” (BSPM). También se describirán y explicarán los procesos matemáticos para resolver el problema directo, mediante los modelos electrocardiográficos de dipolos y potenciales en el epicardio, y el problema inverso de la electrocardiografía.

2.1 Antecedentes clínicos

Los antecedentes clínicos, que se exponen a continuación, se centrarán en la anatomía, fisiología, el funcionamiento eléctrico del corazón y su modelado. También se explicarán los registros no invasivos hasta llegar a la técnica más completa de registro no invasivo que se haya en la actualidad, el Body Surface Potential Mapping.

2.1.1 Anatomía y fisiología del sistema cardiorrespiratorio

En este apartado se describe la importancia del corazón, su funcionamiento, así como la enumeración de las diferentes partes de éste.

El corazón es una víscera muscular que forma parte del sistema circulatorio junto a la sangre y el sistema de vasos sanguíneos. Es el encargado de bombear la sangre por todo el organismo permitiendo la circulación de ésta (*Figura 1*).

Este órgano, en el ser humano, tiene un peso aproximado de 300g y un tamaño, en el adulto, de aproximadamente un puño cerrado de un hombre. Dicho músculo cuenta con cuatro cavidades comunicadas dos a dos, con un tabique intermedio, llamado *tabique interauricular* para las cámaras superiores y *tabique interventricular* o *septum* para las inferiores. El tabique intermedio separa el corazón en un corazón derecho, encargado de recibir la sangre con dióxido de carbono (sangre con un color azulado) y bombearla hacia los pulmones, y otro izquierdo, encargado de recibir la sangre oxigenada de los pulmones (sangre roja) para luego bombearla al resto de órganos del cuerpo, que en el individuo sano actúan sincrónicamente, pero sin comunicarse su contenido. El corazón derecho al igual que el izquierdo está formado por dos cámaras intercomunicadas, la cámara superior, *la aurícula*, recibe la sangre a través de las venas, y la inferior, *el ventrículo*, se encarga de dar impulso a la sangre para que pase a la red arterial. Para evitar el retroceso de la sangre en la bomba cardiaca tenemos válvulas, tanto en la separación de las aurículas con los ventrículos (*válvula tricúspide* en la parte derecha y la *válvula mitral* en la parte izquierda) como en el comienzo de las arterias (*válvula sigmoidea pulmonar* en la parte derecha y la *válvula sigmoidea aórtica* en la parte izquierda) [1, 2] (*Figura 2*).

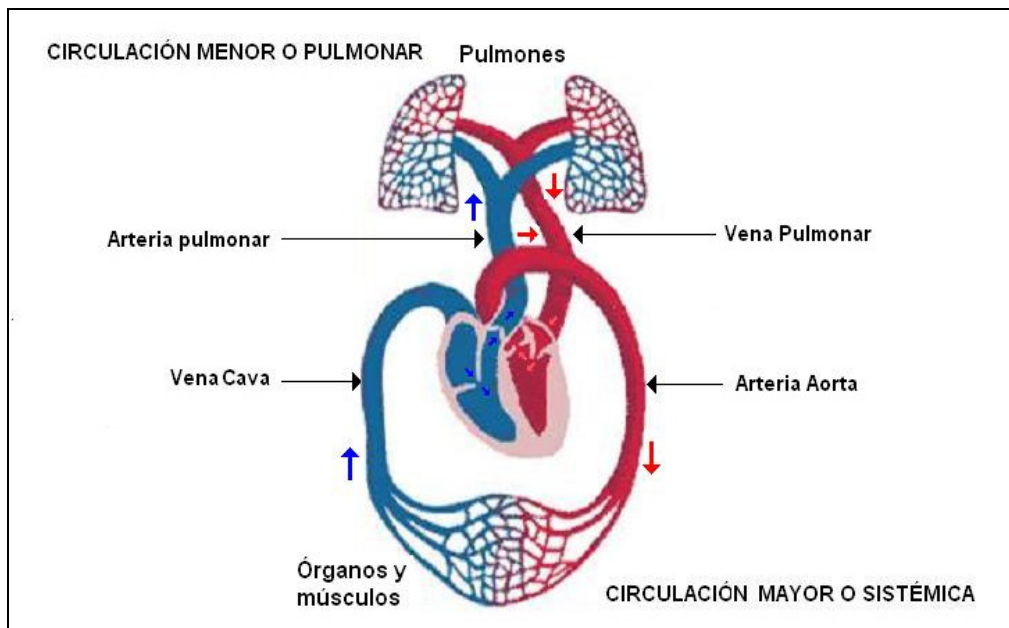


Figura 1: Sistema cardiorrespiratorio. La circulación menor compuesta por la vena pulmonar, los pulmones, y la arteria pulmonar. Dicha circulación es la encargada de la oxigenación de la sangre. La circulación mayor está compuesta por la arteria aorta, órganos, y vena cava.

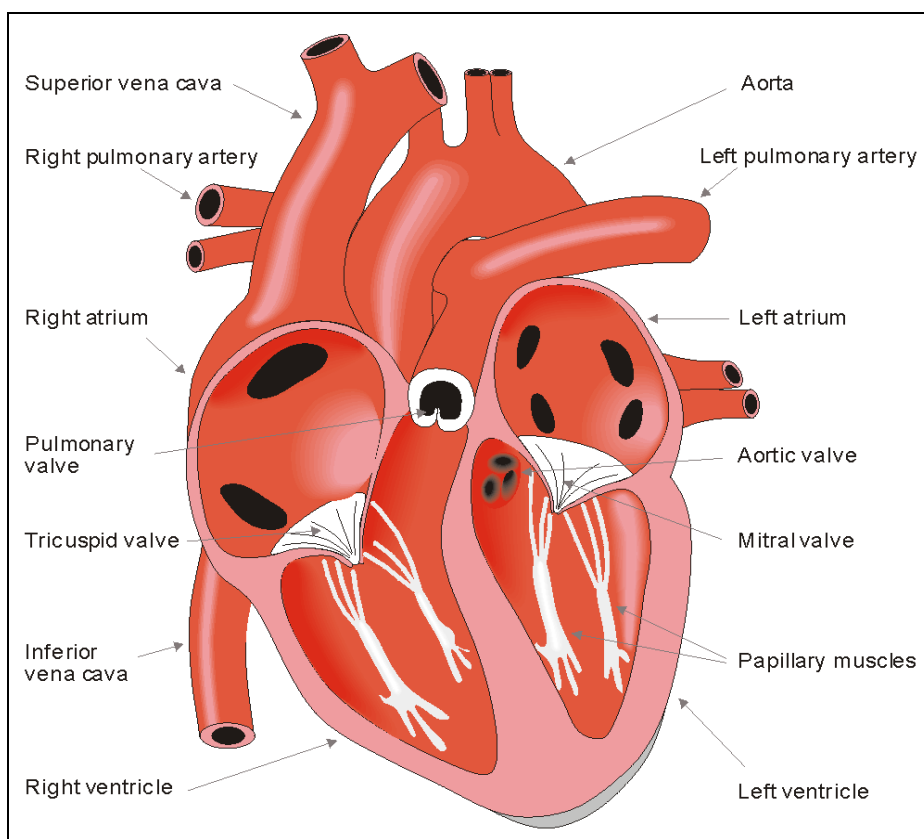


Figura 2: Anatomía del corazón. Se distinguen las cuatro cámaras y las diferentes válvulas que impiden el retroceso de la sangre, permitiendo que la circulación sea de sentido único. [1]

2.1.2 El ciclo cardiaco

A continuación se explican las diferentes fases de un ciclo cardiaco, haciendo hincapié en la situación de cada una de las partes del corazón para cada una de las fases [2].

El ciclo cardíaco comienza con la *diástole*. En esta fase las válvulas auriculoventriculares se abren, permitiendo que la sangre fluya hacia los ventrículos gracias a la diferencia de presión entre éstos y las aurículas. Una vez los ventrículos están casi llenos, aún fluye sangre hacia corazón entrando directamente desde las venas durante esta etapa llamada *diástasis*. La última etapa de la diástole es la *sístole auricular*, en la cual las aurículas se contraen para que la sangre que todavía permanece en ellas pase a los ventrículos, permitiendo un aumento del 30% de volumen de sangre en los ventrículos.

La segunda fase del ciclo cardiaco es la *sístole*, donde se produce una *contracción isométrica* de los ventrículos, en el cual aún no se produce variación alguna de volumen, provocando el cierre de las válvulas auriculoventriculares. Ante este aumento de presión intraventricular, las válvulas arteriales aórtica y pulmonar se abren, es entonces cuando comienza el vaciamiento, etapa que dura casi tres cuartas partes de la sístole. Una vez la presión ha descendido la sangre sigue saliendo por contracción ventricular durante esta etapa llamada *protodiástole*. Por último se produce una *relajación isométrica*, en el que se relajan las fibras ventriculares. Consecuentemente, tenemos una reducción de la presión interventricular, provocando el cierre de las válvulas semilunares de las arterias y la posterior apertura de las válvulas auriculoventriculares, finalizando así el ciclo cardiaco [2]. (Figuras 3 y 4).

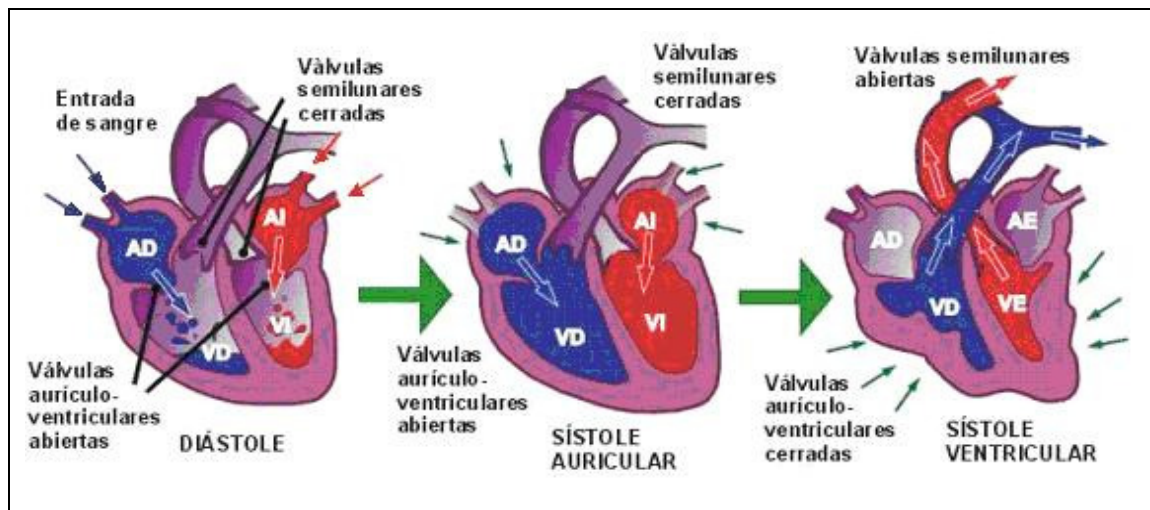


Figura 3: El ciclo cardiaco. En esta figura se puede ver el estado de las válvulas, así como la disposición de la sangre en cada una de las cámaras del corazón, para las etapas de diástole, sístole auricular y sístole ventricular.

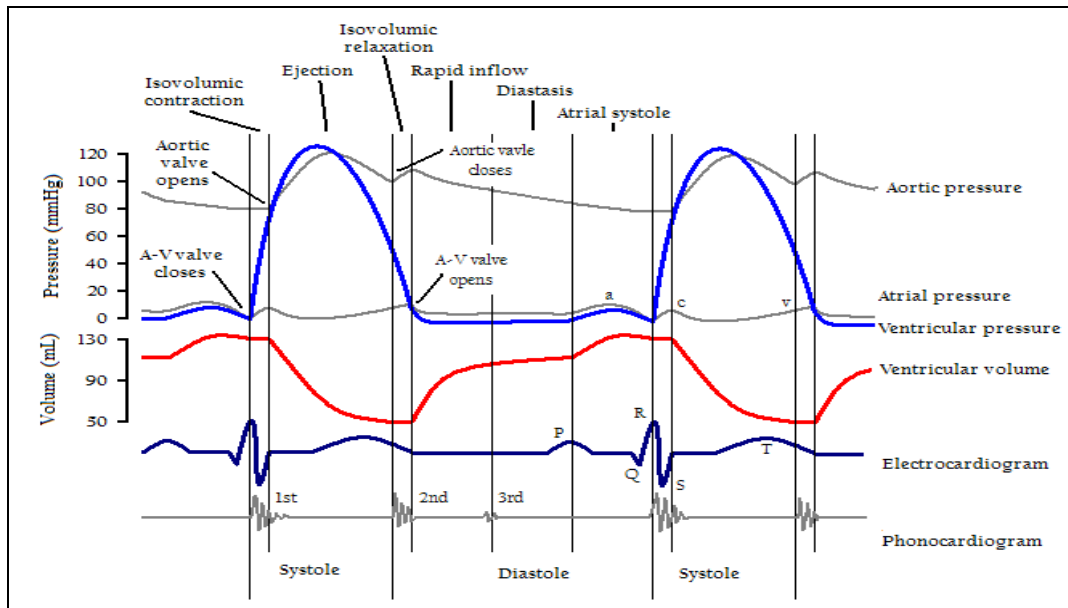


Figura 4: Presión sanguínea, electrocardiograma, volumen ventricular y fonocardiograma en el ventrículo izquierdo del corazón a lo largo de dos ciclos cardiacos. El ruido típico emitido por el corazón tiene relación directa con la apertura y cierre de las válvulas cardiacas.

2.1.3 Propagación del potencial de acción en el corazón

Ante un determinado umbral de estimulación, el potencial intracelular sufre un cambio drástico denominado *potencial de acción* (PA), debido a cambios en las concentraciones iónicas del medio intracelular [2], haciéndose transitoriamente positivo y retornando al estado de reposo, tal y como puede observarse en la figura 5, siendo la evolución del PA independiente del estímulo. El PA puede estimular a su vez otras células adyacentes, siendo el “quantum” de información de las señales bioeléctricas [2].

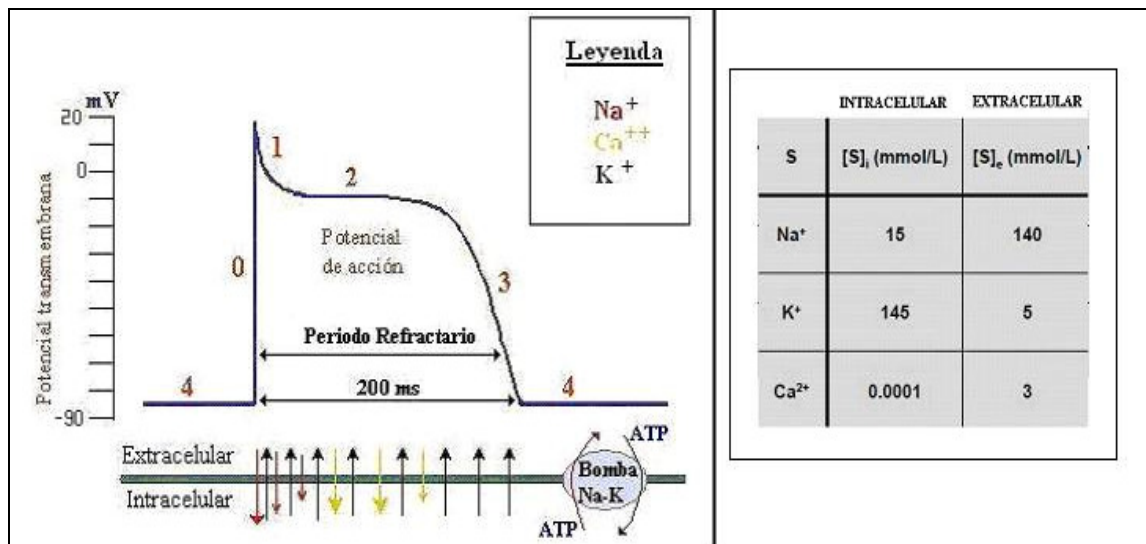


Figura 5: Potencial de acción de un cardiomiocito del ventrículo. *Izquierda:* Morfología del PA. Fase 0: Despolarización. Fase 1: Repolarización corta. Fase 2: Meseta. Fase 3: Repolarización. Fase 4: Recuperación. El PA dura aproximadamente 200 ms y el periodo refractario 180ms (90% de la duración total). *Derecha:* Concentración de los iones en estado de reposo.

El corazón se contrae de manera sincronizada para permitir un bombeo de sangre óptimo. El protagonista de esta contracción sincronizada de las regiones del corazón es el PA y su propagación a través de las diferentes estructuras destinadas a ello. A continuación se explica el origen de la excitación en el corazón, así como las estructuras que participan en la propagación del PA y el efecto que produce en el ciclo cardiaco.

Las estructuras principales que contribuyen a la propagación del PA en el corazón pueden observarse en la figura 6 y son el nódulo sinoatrial, el nódulo atrioventricular, el Haz de Bachmann, el Haz de His y las fibras de Purkinje.

En un corazón sano, la contracción se inicia por un estímulo que se desencadena en *el nodo sinusal*. Este pequeño tejido fibroso de aproximadamente 3 mm de ancho y 1 cm de largo está en la pared superior de la aurícula derecha y tiene la propiedad de ser autoexcitable, y por lo tanto funciona como marcapasos natural del corazón. Posteriormente, el PA se propaga por la aurícula derecha y también por la izquierda a través del *Haz de Bachmann*, provocando su contracción durante la sístole auricular, además de propagarse hacia los ventrículos a través de las *vías internodales* para llegar al *nodo auriculoventricular*. En este tejido situado en la parte inferior de la aurícula derecha, la señal sufrirá un retardo debido a la lenta conducción del nodo ($0,02-0,05\text{ m/s}$), necesaria para que los ventrículos tengan tiempo para llenarse de sangre antes de su posterior contracción. Tras pasar el nodo auriculoventricular, el potencial de acción atravesará *el Haz de His*, que se divide en dos ramas situadas en las paredes del septum y de las cuales derivan las *fibras de Purkinje*. Estas últimas son fibras gruesas de propagación muy rápida ($3-3,5\text{ m/s}$) que permitirán que la excitación llegue simultáneamente a todo el ventrículo, provocando la contracción uniforme de éste [1, 2].

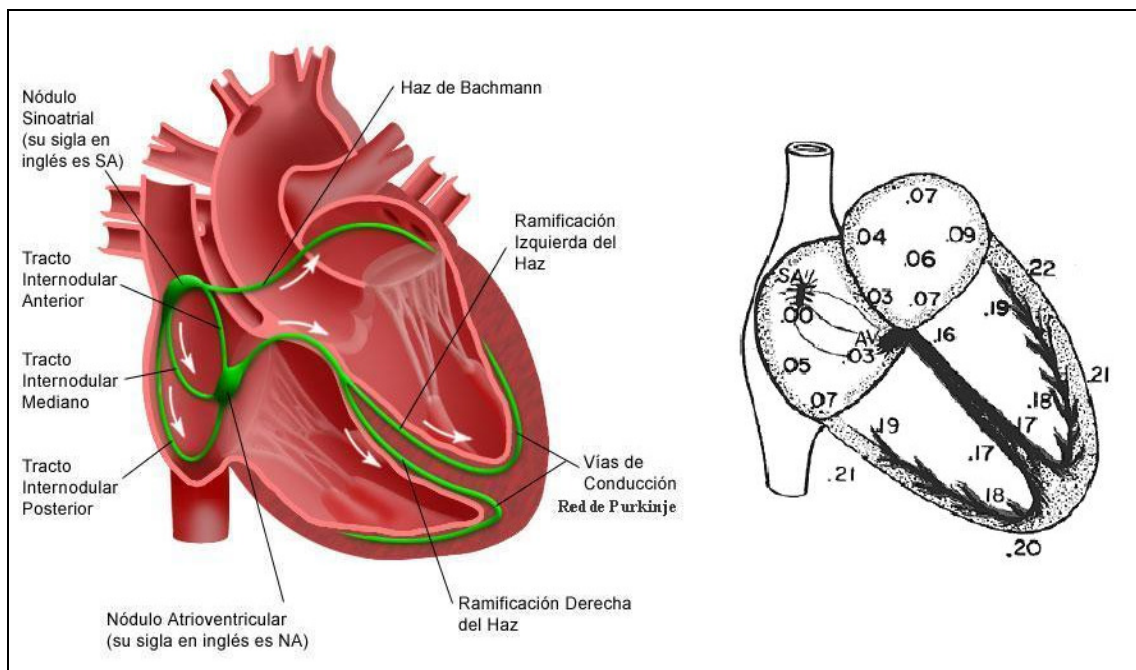


Figura 6: Transmisión del potencial de acción en el corazón. *Izquierda:* Estructuras que participan en la generación y propagación del impulso eléctrico. *Derecha:* Avance del potencial de acción en segundos a lo largo del sistema de conducción.

2.1.4 El electrocardiograma

Debido a que la actividad eléctrica en la superficie del torso es el reflejo de la actividad eléctrica del miocardio, la actividad eléctrica cardíaca puede registrarse mediante métodos no invasivos en la superficie del torso. El electrocardiograma (ECG) es el registro no invasivo más simple, registrado por primera vez en 1903 por W. Einthoven mediante un galvanómetro [3], representando los potenciales de acción generados por el conjunto de células que componen el miocardio [1], tal y como puede observarse en la figura 7. La diferencia de potencial en cada par de células miocárdicas podría modelarse como un dipolo eléctrico de manera que el campo eléctrico generado durante la despolarización o repolarización podría calcularse como superposición de todos los dipolos eléctricos correspondientes a todas las células del corazón. La suma, por tanto, de todos los dipolos eléctricos cardíacos (o dipolo equivalente) permitiría el cálculo del campo eléctrico del corazón. Según estudios experimentales en electrocardiografía en humanos, la actividad eléctrica del miocardio de un individuo sano puede modelarse de forma fehaciente en un 95% de los casos mediante un solo dipolo [4], lo que confirma la validez del modelo de dipolo equivalente. Según este modelo de dipolo eléctrico, la actividad registrada mediante el electrocardiograma de superficie se correspondería con la proyección del dipolo eléctrico sobre el eje de cada derivación electrocardiográfica (Figura 10).

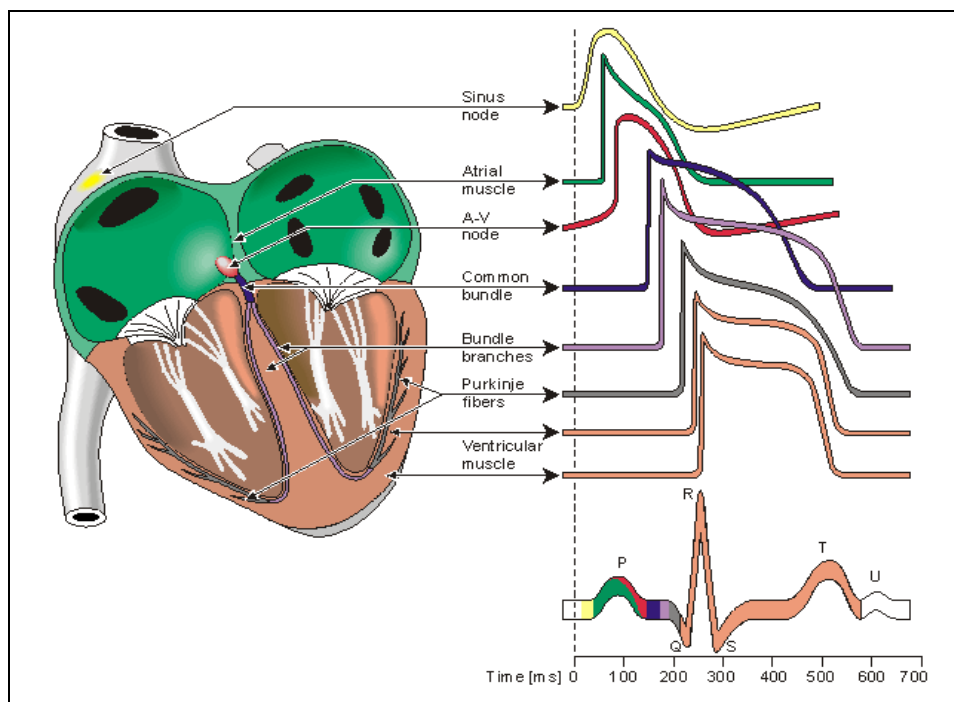


Figura 7: Potenciales de acción en el sistema de conducción eléctrica y obtención del ECG. Puede verse como la onda P se debe principalmente a la despolarización (contracción) de las aurículas, la onda QRS a la despolarización del ventrículo, y la onda T a la repolarización (relajación) ventricular. También se observa como la actividad eléctrica difiere dependiendo de la región donde se produce. [1]

El electrocardiograma puede ser medido en diferentes puntos del cuerpo dando lugar a diferentes derivaciones. En la práctica clínica se utilizan 12 derivaciones estándar, unión de las tres derivaciones estándar, las derivaciones aumentadas y las seis derivaciones precordiales:

Las *tres derivaciones estándar* bipolares, utilizadas por Einthoven, son registradas a partir de las tres extremidades (Brazo derecho, brazo izquierdo y pierna izquierda), obteniendo cada derivación con dos de las tres extremidades (Figura 8). Una extremidad se conecta al terminal positivo y el otro al negativo. Con esta configuración se supone un triángulo equilátero formado por las tres extremidades en cuyos vértices se proyecta el vector correspondiente al campo eléctrico generado por el corazón, pudiendo reconstruir el dipolo cardíaco y, por tanto obtener la actividad eléctrica del corazón tal y como puede observarse en la figura 10 [1, 5].

Las *tres derivaciones aumentadas* utilizan las tres extremidades, al igual que en la configuración anterior, no obstante, tal y como puede verse en la figura 8 el punto de referencia es un punto considerado a potencial nulo, registrando el potencial unipolar en cada uno de ellos. El terminal positivo se conecta a una extremidad mientras que el negativo se conecta a un punto promedio entre las dos restantes.

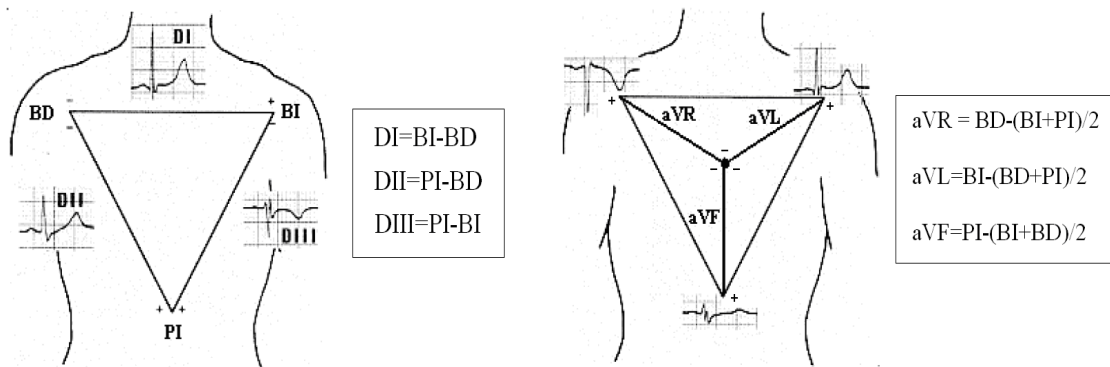


Figura 8: Derivaciones del ECG. Izquierda: Derivaciones estándar. Derecha: Derivaciones aumentadas.

Las *seis derivaciones precordiales* (Figura 9) son también derivaciones unipolares en las que se pretende registrar los potenciales en seis puntos del hemotórax [1]. La referencia eléctrica en esta configuración es el Centro Terminal de Wilson, obtenido a partir de la media de los potenciales de los tres puntos de las extremidades. Se ha demostrado que, aunque las derivaciones estándar y aumentadas mostraban toda la actividad eléctrica del corazón, las derivaciones precordiales obtienen información adicional siendo ésta la más extendida en la práctica clínica.

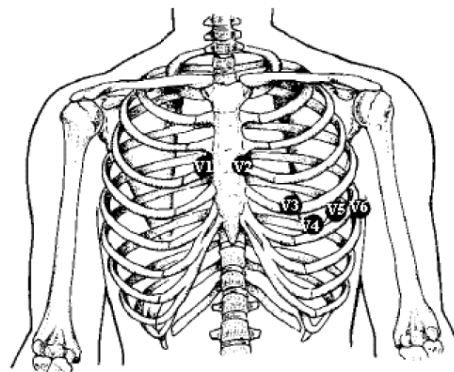


Figura 9: Las 6 derivaciones precordiales.

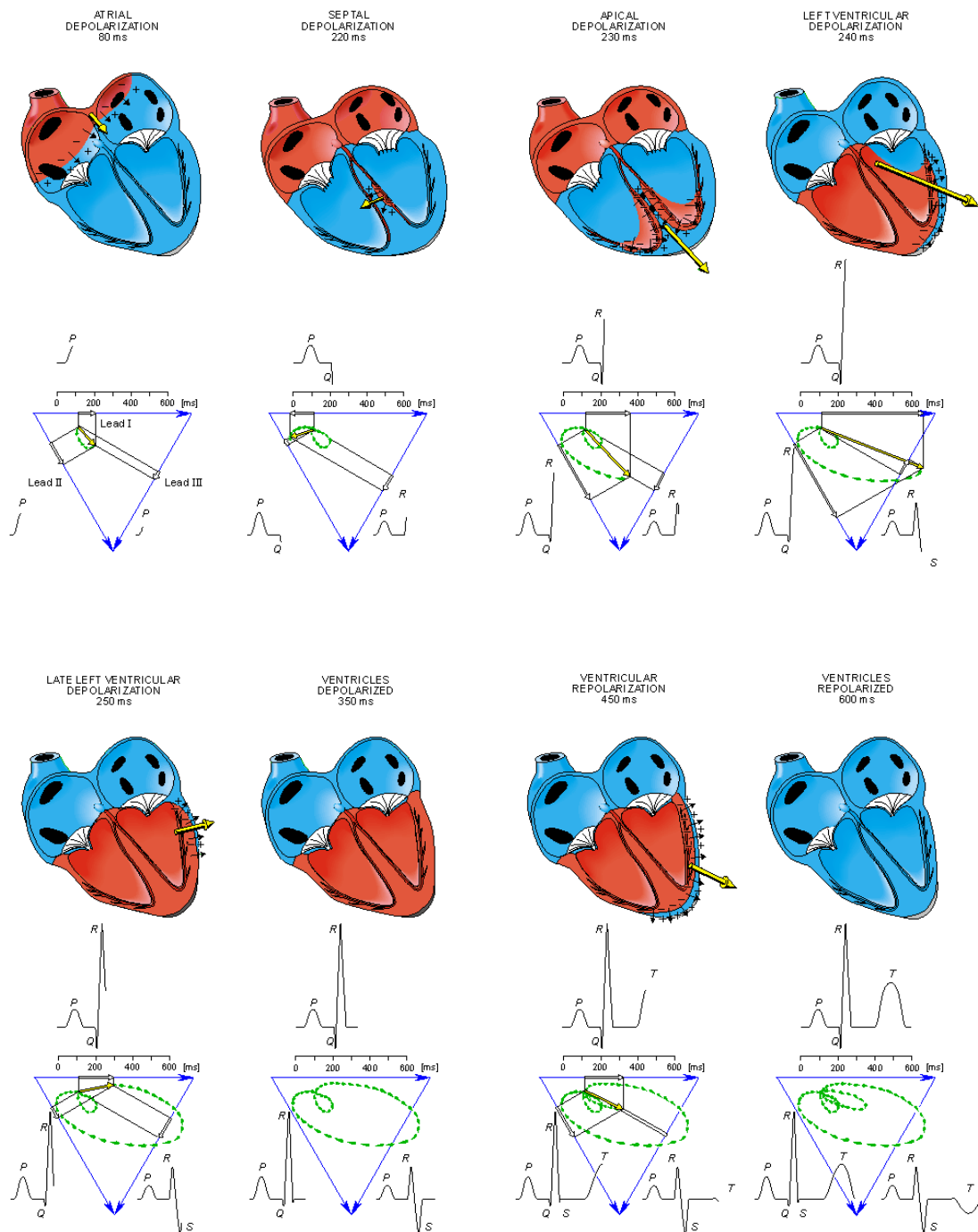


Figura 10: Generación del ECG mediante el sistema de 3 derivaciones estándar y representación del dipolo equivalente. [1]

El **Body Surface Potential Mapping (BSPM)** es una técnica que consiste en la elaboración de mapas de potenciales de la superficie del torso con la finalidad de obtener una mayor información de la actividad cardíaca de la que proporciona el electrocardiograma convencional, determinando tanto como sea posible la fisiología y el estado clínico del corazón a partir de medidas superficiales del potencial.

Durante años se creía que los registros estándar de 12 derivaciones recogían toda la información diagnóstica extraíble de la superficie corporal y que la utilización de un número superior de puntos sólo aportaría datos redundantes deducibles a partir del resto de puntos conocidos. No obstante, estudios posteriores han demostrado que mediante los mapas obtenidos mediante BSPM se posee una mejor detección de las enfermedades del corazón, ya que pueden apreciarse fenómenos que sólo con las doce derivaciones estándar pasarían desapercibidos [6, 7]. Esto se debe principalmente a que en individuos con patologías, como el síndrome de Brugada [8], la actividad miocárdica sólo pueden modelarse correctamente con varios dipolos eléctricos [9]. Por lo tanto, el registro mediante 12 derivaciones no se conseguiría diagnosticar ciertas patologías y enfermedades cardíacas, siendo solamente diagnosticables mediante el registro con BSPM.

Con el fin de solventar la problemática planteada se hace uso de un número mayor de electrodos (comúnmente entre 32 y 256) [10] para registrar la información electrocardiográfica en distintos puntos del torso. No existe un estándar ni en número de electrodos ni en la localización, esto lleva a que cada grupo de investigación utilice su propia configuración. Aún así normalmente se colocan más electrodos en la parte anterior que en la posterior del torso debido a que la variación del potencial en la parte frontal es significativamente mayor.

Otra de las ventajas del BSPM es que facilita un método alternativo para visualizar los datos, ya que pueden ser reproducidos como un video de una secuencia de mapas permitiendo tener información espacial y temporal, proporcionando información regional que sugiere en qué lugar del miocardio se produce un evento en particular, tal y como se muestra en la figura 11. En estos mapas se representa mediante un código de colores el potencial en cada punto del cuerpo. También se utilizan mapas de isócronas donde al igual que en corazón aislado se define el recorrido espacio-temporal de eventos como podría ser la detección del complejo QRS. De esta manera se resume en un mismo mapa la información de interés en decenas de mapas de potencial instantáneo.

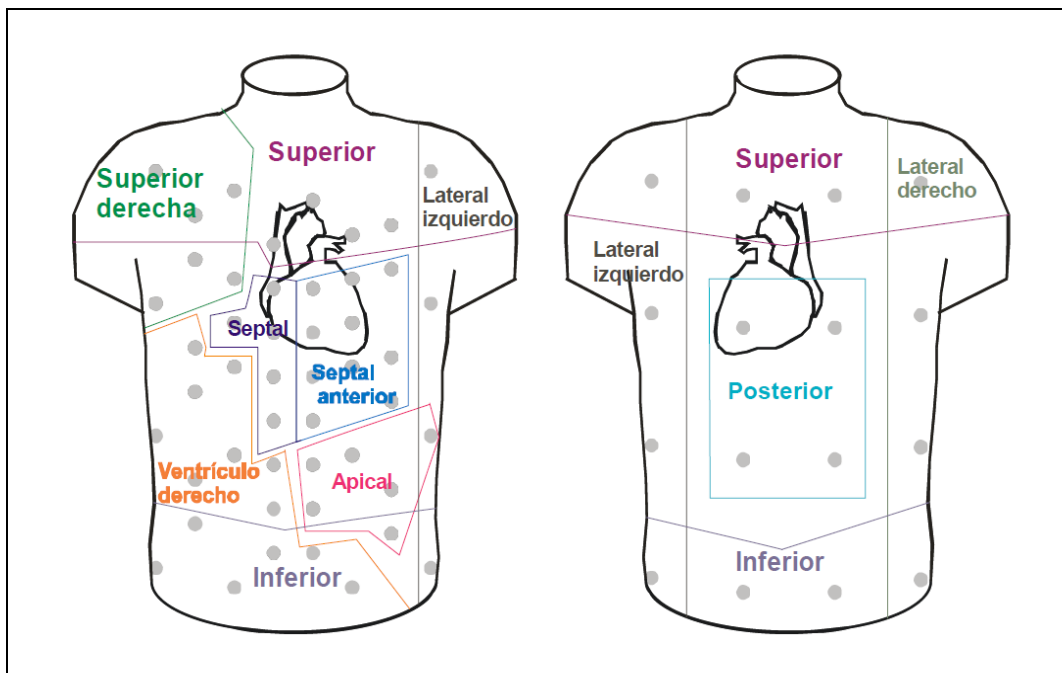


Figura 11. Correspondencia entre potenciales epicárdicos y de la superficie del torso.

Esta técnica de visualización, que permite conocer el origen de determinadas cardiopatías, se ha aplicado a diversas enfermedades proporcionando resultados interesantes:

- Se ha aplicado al diagnóstico anticipado de infarto agudo de miocardio en presencia de dolor de pecho y bloqueo completo de la rama izquierda del Haz de His. Concluyéndose en este caso que mejoraba dicho diagnóstico respecto al realizado con las 12 derivaciones del ECG estándar [11].
- La localización y dimensionamiento de infartos de miocardio fueron también determinadas mediante técnicas BSPM [12]. Flowers describió mediante esta técnica irregularidades del complejo QRS en pacientes que habían sufrido recientemente infarto agudo de miocardio (AMI) no detectables mediante el ECG estándar de 12 derivaciones [13].
- También se han realizado varios estudios en relación al síndrome de Brugada, uno de ellos que fue llevado a cabo por el Departamento de Cardiología y Angiología del Hospital de la Universidad de Münster, Alemania, se demostró que en las derivaciones precordiales izquierdas, los pacientes con síndrome de Brugada mostraban cambios en el ECG contrarios a los cambios observados en el ECG en las derivaciones precordiales derechas [14].
- Otro ejemplo de ello fue su uso por parte del Heart Institute (Incor) de la Universidad del colegio médico de Sao Paulo (Brasil) para saber que pacientes se beneficiarían en caso de implantarles un marcapasos biventricular [15].
- En el grupo BioITACA se incrementó el éxito en el diagnóstico del bloqueo de rama mediante esta técnica [16], se mejoró en la detección de los diferentes patrones presentes en un episodio de fibrilación auricular [17].

Estos antecedentes, junto a muchos otros demuestran que el incremento de información aportado por la técnica BSPM, aumenta la probabilidad de éxito en el diagnóstico de patologías cardiacas. Sin embargo, la complejidad del proceso de adquisición (debido a la alta densidad de electrodos) no ha permitido su aceptación en la práctica clínica. Esta limitación ha sido paliada por el sistema de sujeción de electrodos desarrollado y patentado por miembros del grupo de investigación de Bioingeniería de ITACA (nº patente ES2264905 y de extensión internacional PCT/ES2006000397) [18].

Otra limitación a la hora de implantarse en la clínica viene de que muchos autores defienden que existe redundancia en las señales registradas en BSPM y que no hay variación de información independiente cuando se registra con 30 electrodos frente a cuando se hace con 64 electrodos [20, 21]. Sin embargo, no es indiferente la situación de estos electrodos a la hora de obtener la información electrográfica necesaria para el diagnóstico de una patología, siendo también importante el estudio de la señal para optimizar la situación y configuración de los electrodos.

2.2 El problema directo e inverso de la electrocardiografía

En este apartado se explicará en que consiste el problema directo e inverso de la electrocardiografía, describiremos los diferentes modelos utilizados para resolverlos y se desarrollará la teoría matemática base de la implementación de los algoritmos.

2.2.1 Introducción

El objetivo principal de la electrocardiografía es hallar la relación directa entre los potenciales registrados en la superficie del torso y la actividad eléctrica generada por el miocardio, permitiendo una mejor comprensión cualitativa y cuantitativa de la actividad eléctrica del corazón. Para establecer dicha relación existen dos aproximaciones, dependiendo de las incógnitas a calcular: *el problema directo* y *el problema inverso*.

El problema directo de la electrocardiografía consiste en el cálculo de la distribución de potenciales en la superficie del torso a partir de la actividad eléctrica del corazón y el modelo del torso, siendo un problema bien condicionado y bien planteado poseedor de una solución única [22-23]. No obstante, *el problema inverso de la electrocardiografía* consiste en el cálculo de la actividad eléctrica del corazón a partir de los potenciales registrados en la superficie del torso y el modelo eléctrico del torso [22-25] (Figura 12). A diferencia del problema directo, el problema inverso está mal planteado, es muy inestable y posee múltiples soluciones posibles necesitando métodos numéricos de regularización para su resolución.

La actividad eléctrica del corazón puede representarse de diversas maneras, como puede ser los potenciales epicárdicos [21, 22] o la representación dipolar [23, 26-30]. El modelo de torso (volumen conductor del sistema) puede tener diferentes grados de complejidad, pudiendo incluir diferentes órganos, músculo, huesos, grasa, etcétera.

En la actualidad la correcta resolución del problema inverso y sus aplicaciones son unas de las líneas de investigación principales de la electrocardiografía [31-33], debido a la posibilidad de conocer exactamente de la actividad eléctrica en el miocardio del corazón mediante métodos no invasivos como el BSPM.

En los apartados siguientes explicaremos detalladamente los diferentes tipos de modelos de fuentes eléctricas y volúmenes conductores, así como los fundamentos teóricos y matemáticos que describen el problema directo e inverso de la electrocardiografía.

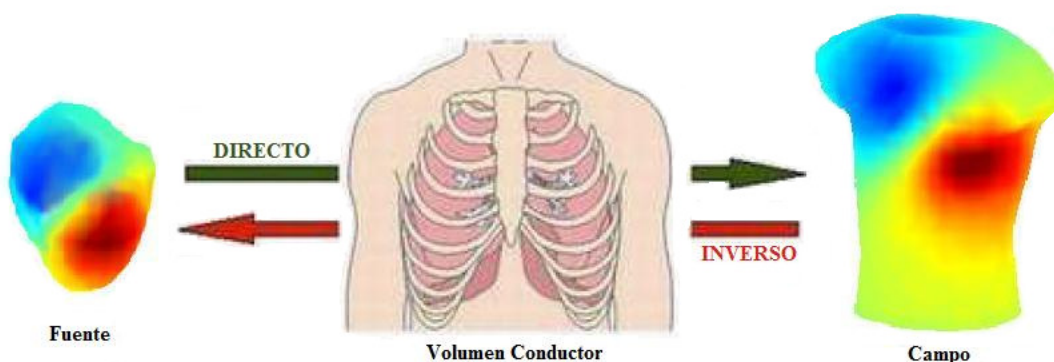


Figura 12: Definición del problema directo e inverso de la electrocardiografía.

2.2.2 Modelos básicos de fuentes y volumen conductor

En el campo de la electrofisiología y bioelectromagnetismo el medio conductor está modelado con resistencias, capacitancias y fuentes eléctricas distribuidas, formando un circuito continuo tridimensional llamado volumen conductor.

El volumen conductor es inhomogéneo pudiendo aproximarlo a un conjunto de regiones homogéneas cuya densidad de corriente esté directamente relacionada con la intensidad del campo eléctrico generado. Con el fin de facilitar el estudio de la actividad eléctrica cardíaca y representar de manera objetiva y precisa dicha actividad se construyeron varios modelos basados en la representación dipolar de las fuentes eléctricas (Figura 13) que, han sido la base de meritorias investigaciones y esenciales para el desarrollo de la electrocardiología clínica [1].

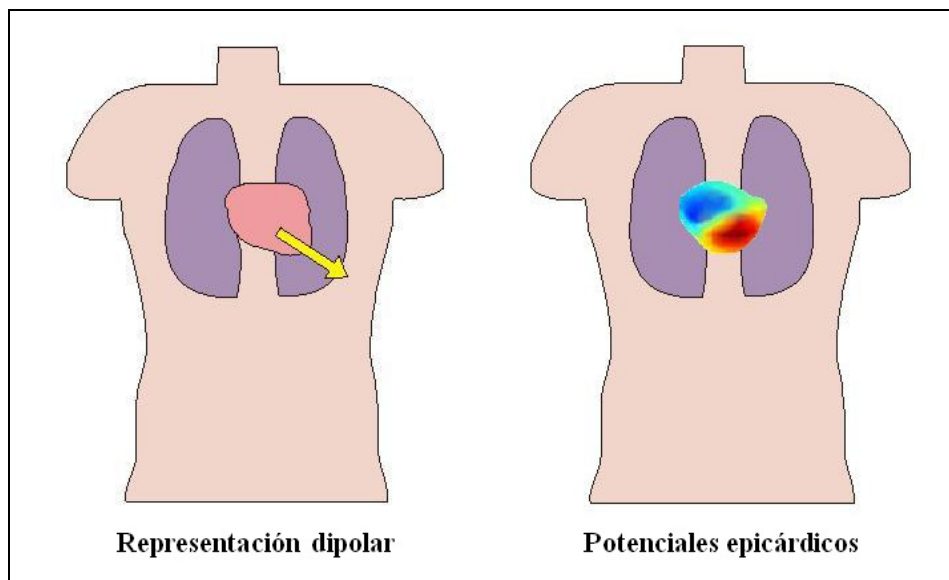


Figura 13: Representación dipolar y con potenciales de las fuentes eléctricas miocárdicas.

Como se ha comentado anteriormente, en un principio, Frank et al. [34] afirmó que en un 95 % de los complejos QRS puede modelarse mediante un sólo dipolo fijo equivalente. No obstante, Taccardi et al. [9] demostró que para despolarizaciones largas del ventrículo y para casos patológicos [8], las distribuciones de potenciales mostraban mínimos y máximos adicionales y, por lo tanto, para realizar un correcto modelado de la actividad eléctrica, era necesario el uso de 2-3 dipolos.

Los diferentes modelos de fuentes, se caracterizan principalmente por el número de variables y su grado de libertad [1]. Éstos son:

- Dipolo fijo

Este modelo está basado en un único dipolo cuyo origen está fijo en el espacio, variando solamente su orientación y su magnitud. Este modelo tiene 3 variables correspondientes a su orientación en coordenadas cartesianas (x, y, z) o esféricas (r, θ, ϕ), pudiendo variar su magnitud con estas 3 variables.

- Dipolo móvil

Este modelo está basado en un único dipolo cuyo origen es variable. Este modelo tiene 3 variables independientes correspondientes a la ubicación y 3 para la orientación y magnitud. El dipolo móvil [29] es la aproximación más simple pero restringida a una representación de la actividad eléctrica del corazón mediante un único frente de onda espacialmente localizado.

- Múltiples dipolos

En este caso cada región que compone el espacio conductor posee un dipolo, el cual está fijo y sólo ve variada su magnitud y orientación. El número de variables es 3 por el número de regiones que subdividen el espacio conductor. En el caso de que la orientación también sea fija sólo será necesaria una variable por región, indicando simplemente la magnitud absoluta del dipolo. La aproximación multipolar es más realista, sin embargo es más sensible y más susceptible a los errores de diafonía entre los diferentes dipolos [29, 30]. El modelo de dos dipolos móviles ofrece un compromiso entre precisión y diafonía, no obstante se limita a una representación bidipolar de la actividad eléctrica del corazón.

- Multipolo

Este modelo dispone de diferentes configuraciones. Al igual que el dipolo está formado por dos monopolos opuesto de igual magnitud absoluta, un cuadrupolo está formado por dos dipolos muy próximos opuestos de igual magnitud. De esta forma se puede aumentar sucesivamente el orden de las configuraciones. La importancia de este modelo radica en que cualquier tipo de fuente puede expresarse como la suma infinita de multipolos de orden creciente. El número de variables que marcan la orientación depende de la configuración: un dipolo tiene 3, el cuadrupolo tiene 5, el octapolo 7, etc.

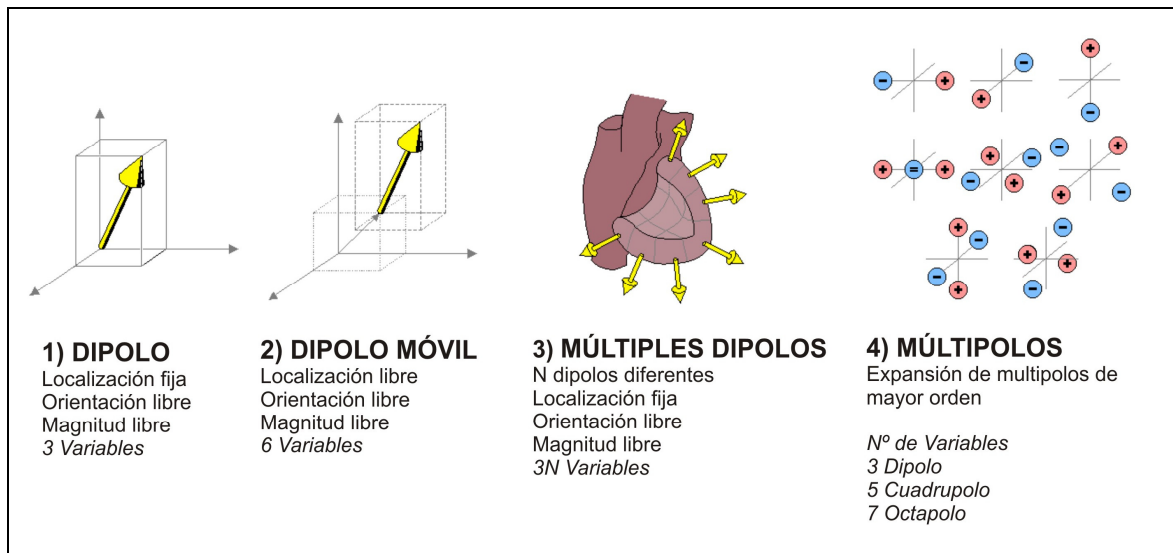


Figura 14. Modelos básicos de fuentes [1].

Los diferentes modelos de volúmenes conductores se clasifican respecto a su complejidad [1]. Éstos son:

- Infinito, Homogéneo

Este modelo ignora los efectos de frontera del conductor y de las inhomogeneidades internas. Es un caso trivial.

- Finito, Homogéneo

En este caso se considera el efecto de frontera del conductor pero ignora las inhomogeneidades internas.

- Finito, Inhomogéneo

Este modelo tiene en cuenta las dimensiones finitas del conductor y las diferentes inhomogeneidades internas. Es el que más se asemeja a la realidad.

2.2.3 Ecuaciones de campo bioelectromagnético

En esta sección se describirá el desarrollo matemático para obtener las expresiones de los campos bioelectromagnéticos [36]. Los campos magnéticos y eléctricos son generados a partir de una densidad de corriente J^i . Para la obtención de los campos eléctricos y magnéticos causados por una fuente bioeléctrica J^i de baja frecuencia, se han usado las aproximaciones cuasiestáticas de las ecuaciones de Maxwell [37].

Ecuaciones de Maxwell tras la aproximación cuasiestática:

$$\begin{aligned} \nabla \cdot E &= \rho / \epsilon_0 \\ \nabla \times B &= \mu_0 J \\ \nabla \cdot B &= 0 \\ J &= J^i + \sigma E \end{aligned} \tag{1}$$

Donde E es el campo eléctrico; B es el campo magnético; J^i es la densidad de corriente generada por la fuente bioeléctrica; J es la densidad de corriente total; σ es la conductividad del medio; ϵ_0 y μ_0 son la permeabilidad eléctrica y magnética en el vacío.

Operando se obtiene la expresión general de $V(\mathbf{r})$:

$$V(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_G J(r') \cdot \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dv' \tag{2}$$

Dado que E es un campo conservativo $E = -\nabla V$ y, por lo tanto, $J = J^i - \sigma \nabla V$.

Y teniendo en cuenta que J es un campo solenoidal, $\nabla \cdot J = 0$; consecuentemente:

$$\nabla(\sigma \nabla V) = \nabla \cdot J^i \tag{3}$$

Campo en un medio infinito homogéneo

Suponiendo que una conductividad σ constante en todo el espacio, con la ecuación (3):

$$\sigma \nabla^2 V = \nabla \cdot J^i \quad (4)$$

Resolviendo la ecuación (4) de Poisson, se obtiene la solución siguiente:

$$V_0(\mathbf{r}) = -\frac{1}{4\pi\sigma} \int_G \frac{\nabla' \cdot J^i(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} dV' \quad (5)$$

\mathbf{r} es la posición donde se calcula el campo; \mathbf{r}' es la posición de la fuente eléctrica; G es el volumen conductor de conductividad σ donde se encuentra J^i ; V_0 es el potencial generado en un medio infinito homogéneo.

Realizando las siguientes transformaciones:

$$\nabla' \cdot (J^i(\mathbf{r}') |\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^{-1}) = |\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^{-1} \nabla' \cdot J^i(\mathbf{r}') + J^i(\mathbf{r}') \cdot \nabla' (|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^{-1}) \quad \text{y} \quad \nabla' (|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^{-1}) = |\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^{-3} (\mathbf{r} - \mathbf{r}')$$

Se obtiene,

$$V_0(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_G \left[J^i(\mathbf{r}') \cdot \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} - \nabla' \cdot \frac{J^i(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^{-1}} \right] dV' \quad (6)$$

Si se aplica el teorema de Gauss al segundo término de la ecuación (6), la integral $\int_S J^i(\mathbf{r}') / |\mathbf{r} - \mathbf{r}'| \cdot dS = 0$ dado que $J^i = 0$ en la superficie S que delimita el volumen G .

Dando lugar a la siguiente expresión del potencial en un medio infinito homogéneo:

$$V_0(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_G J^i(\mathbf{r}') \cdot \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dV' \quad (7)$$

Se observa en la ecuación anterior como la contribución de la corriente del volumen conductor σE no contribuye en $V(\mathbf{r})$ para un conductor infinito homogéneo.

Y en el caso de que la fuente bioeléctrica esté modelada por un dipolo:

$$V_0(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi\sigma} Q \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} \quad (8)$$

Donde Q es el momento bipolar de la fuente.

Similarmente se obtiene el campo magnético en un medio infinito homogéneo, B_0 está dado por la ley de Ampère-Laplace:

$$B_0(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_G J^i(\mathbf{r}') \times \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dV' \quad (9)$$

Campo en un medio inhomogéneo finito

Para resolver la ecuación para el campo en un medio inhomogéneo finito se parte de la ecuación (2), pero en este caso teniendo en cuenta las diferentes conductividades [38].

$$V(r) = \frac{1}{4\pi\sigma(r)} \int_G [J^i(r') - \sigma(r')\nabla V(r')] \cdot \frac{r-r'}{|r-r'|^3} dv' \quad (10)$$

$$V(r) = \frac{1}{4\pi\sigma(r)} \left[\int_G J^i(r') \cdot \frac{r-r'}{|r-r'|^3} dv' - \int_G \sigma(r')\nabla V(r') \cdot \frac{r-r'}{|r-r'|^3} dv' \right] \quad (11)$$

$$\sigma(r)V(r) = \sigma_n V_0(r) - \frac{1}{4\pi} \int_G \sigma(r')\nabla V(r') \cdot \frac{r-r'}{|r-r'|^3} dv' \quad (12)$$

Si dividimos G en N volúmenes con conductividades diferentes:

$$\sigma(r)V(r) = \sigma_n V_0(r) - \sum_{j=1}^N \frac{\sigma_j}{4\pi} \int_{G_j} \nabla V(r') \cdot \frac{r-r'}{|r-r'|^3} dv'_j \quad (13)$$

y aplicando el teorema de Gauss e identidad de Green:

$$\sigma(r)V(r) = \sigma_n V_0(r) - \sum_{j=1}^N \frac{\sigma'_j - \sigma''_j}{4\pi} \int_{S_j} V(r') n(r') \cdot \frac{r-r'}{|r-r'|^3} dS_j \quad (14)$$

Y aplicando la ley de Ampère-Laplace es sencillo calcular el campo magnético B :

$$B(r) = B_0(r) - \sum_{j=1}^N \frac{\mu_0(\sigma'_j - \sigma''_j)}{4\pi} \int_{S_j} V(r') n(r') \times \frac{r-r'}{|r-r'|^3} dS_j \quad (15)$$

S_j diferentes superficies que limitan los diferentes volúmenes conductores G_j ; n es el vector normal a las diferentes S_j ; σ' y σ'' conductividad en la cara interna y externa, respectivamente, de las S_j ; $\sigma(r)$ conductividad del volumen conductor donde se desea calcular el campo o potencial.

La integral de la expresión (15) no es continua para r tendiendo a una superficie S_j , por lo tanto se requiere una nueva aproximación para estos casos [36]:

$$\frac{\sigma'_k + \sigma''_k}{2} V(r) = \sigma_n V_0(r) - \sum_{j=1}^N \frac{\sigma'_j - \sigma''_j}{4\pi} \int_{S_j} V(r') n(r') \cdot \frac{r-r'}{|r-r'|^3} dS_j \quad (16)$$

σ'_k y σ''_k conductividad en la cara interna y externa, respectivamente, de la superficie frontera k donde se desea obtener el campo o potencial.

2.2.5 Resolución del problema directo de la electrocardiografía

El problema directo de la electrocardiografía es un problema bien planteado y por lo tanto es estable y tiene una única solución, que puede ser obtenida mediante un sistema bien condicionado.

Existen diversos métodos numéricos para la resolución del problema directo y planteamiento del inverso, de los cuáles el método de elementos finitos (FEM) y el método de elementos de frontera (BEM), son los más utilizados [39].

El BEM es un método numérico utilizado para resolver problemas de frontera. Este método requiere solamente la discretización de la superficie delimitadora de las diferentes regiones isotrópicas y homogéneas que componen el sistema conductor. La gran limitación de este método es que sólo es posible aplicarse para sistemas cuyas regiones conductoras sean isotrópicas y homogéneas. La gran ventaja de este método es que, al no discretizar el volumen conductor completo, el número de nodos utilizado para el cálculo de los potenciales es reducido y, por lo tanto, el tiempo de cálculo también se ve reducido enormemente [39, 40].

El FEM, se basa en la discretización del volumen conductor completo. Al requerir la discretización completa, dicho método requiere un número de nodos mayor y, por lo tanto, un tiempo de cálculo mayor. No obstante, la ventaja de dicho método es la posibilidad de resolver el problema directo para medios anisotrópicos e inhomogéneos.

A lo largo de la tesis los diferentes órganos serán modelados por regiones isotrópicas y homogéneas y, por lo tanto, utilizaremos el método BEM para resolver el problema de frontera que tenemos al resolver el problema directo, aprovechando las ventajas que presenta.

2.2.5.1 El problema directo en términos de dipolos

Con el objetivo de resolver el problema directo para una modelización de las fuentes dipolar [41-43], partimos de la ecuación (16), explicada en apartados anteriores:

$$\frac{\sigma'_k + \sigma''_k}{2} V(\mathbf{r}) = \sigma_s V_0(\mathbf{r}) - \sum_{j=1}^N \frac{\sigma'_j - \sigma''_j}{4\pi} \int_{S_j} V(\mathbf{r}') n(\mathbf{r}') \cdot \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dS_j \quad (17)$$

Para resolver el problema numéricamente, dividimos las superficies que limitan las diferentes regiones conductoras en superficies triangulares más pequeñas, donde el potencial en dichas superficies será considerado constante, siendo la media de los 3 nodos que lo definen, obteniendo:

$$\frac{\sigma'_k + \sigma''_k}{2} V(\mathbf{r}) = \sigma_s V_0(\mathbf{r}) - \sum_{j=1}^N \left[\frac{\sigma'_j - \sigma''_j}{4\pi} \sum_{n=1}^{M_j} U_n \int_{S_n} \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dS_n \right] \quad (18)$$

N es el número de las regiones isotrópicas y homogéneas con diferentes conductividades. M_j es el número de parches que componen cada superficie de cada región. El número de nodos y parches que componen cada superficie discretizada puede ser diferente.

Si se simplifica la integral siguiente:

$$\Omega_n = \int_{S_n} \frac{r-r'}{|r-r'|^3} dS_n \quad (19)$$

Donde se define Ω_n como el ángulo sólido según el cual es vista la superficie S_n por el punto r .

A partir de la ecuación (18) y (19) se plantea un sistema de ecuaciones lineales cuyas incógnitas son los potenciales U en los diferentes nodos que componen las superficies que limitan las diferentes regiones.

$$\begin{bmatrix} \frac{\sigma'_1 + \sigma''_1}{2} I & & \\ & \ddots & \\ & & \frac{\sigma'_N + \sigma''_N}{2} I \end{bmatrix} + \frac{1}{4\pi} \begin{bmatrix} (\sigma'_1 - \sigma''_1)\Omega_{11} & \cdots & (\sigma'_N - \sigma''_N)\Omega_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ (\sigma'_1 - \sigma''_1)\Omega_{N1} & \cdots & (\sigma'_N - \sigma''_N)\Omega_{NN} \end{bmatrix} \cdot \begin{pmatrix} U^1 \\ \vdots \\ U^N \end{pmatrix} = \sigma_s \begin{pmatrix} V_0^1 \\ \vdots \\ V_0^N \end{pmatrix} \quad (20)$$

Las integrales implementadas, como la resuelta para obtener los ángulos sólido, se obtendrán mediante métodos y aproximaciones numéricas que simplificarán enormemente la resolución y agilizarán la ejecución del algoritmo [35, 44-45].

2.2.5.2 El problema directo en término de potenciales epicárdicos

En este caso no es posible calcular los potenciales generados por las fuentes eléctricas en un medio homogéneo infinito, dado que en este caso se trabaja directamente con los potenciales epicárdicos y no conocemos la fuente eléctrica. Por ello se debe trabajar con la divergencia del potencial en las superficies Γ_n .

Partiendo de las ecuaciones (11 y 18) vistas en apartados anteriores, operando con las superficies que delimitan las diferentes regiones del volumen conductor y descomponiendo dichas superficies en triángulos, similarmente a lo realizado en el apartado anterior, se obtiene [41]:

$$\begin{aligned} \frac{\sigma'_k + \sigma''_k}{2} V(r) &= \sum_{j=1}^N \left[\frac{1}{4\pi} \int_{S_j} \frac{\sigma(r') \nabla V(r')}{|r-r'|} n(r') dS_j \right] - \sum_{j=1}^N \left[\frac{1}{4\pi} \int_{S_j} \sigma(r') V(r') n(r') \cdot \frac{r-r'}{|r-r'|^3} dS_j \right] \\ \frac{\sigma'_k + \sigma''_k}{2} V(r) &= \sum_{j=1}^N \left[\frac{\sigma'_j - \sigma''_j}{4\pi} \sum_{n=1}^{M_j} \Gamma_n \int_{S_n} \frac{dS_n}{|r-r'|} \right] - \sum_{j=1}^N \left[\frac{\sigma'_j - \sigma''_j}{4\pi} \sum_{n=1}^{M_j} U_n \Omega_n \right] \end{aligned} \quad (21)$$

Definiendo α_n como:

$$\alpha_n = \int_{S_n} \frac{dS_n}{|r-r'|} \quad (22)$$

Quedando el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned} & \left[\begin{pmatrix} \frac{\sigma'_1 + \sigma''_1}{2} I & & & \\ & \ddots & & \\ & & \frac{\sigma'_N + \sigma''_N}{2} I & \\ & & & \end{pmatrix} + \frac{1}{4\pi} \begin{pmatrix} (\sigma'_1 - \sigma''_1)\Omega_{11} & \cdots & (\sigma'_N - \sigma''_N)\Omega_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ (\sigma'_1 - \sigma''_1)\Omega_{N1} & \cdots & (\sigma'_N - \sigma''_N)\Omega_{NN} \end{pmatrix} \right] \cdot \begin{pmatrix} U^1 \\ \vdots \\ U^N \end{pmatrix} = \\ & = \frac{1}{4\pi} \begin{pmatrix} (\sigma'_1 - \sigma''_1)\alpha_{11} & \cdots & (\sigma'_N - \sigma''_N)\alpha_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ (\sigma'_1 - \sigma''_1)\alpha_{N1} & \cdots & (\sigma'_N - \sigma''_N)\alpha_{NN} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \Gamma^1 \\ \vdots \\ \Gamma^N \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (23)$$

Sabiendo que $\Gamma^N=0$, debido a que la conductividad del aire es nula, que $\sigma' \Gamma^x = \sigma'' \Gamma^x$, y que los términos α_{yx} pueden ser escritas en términos de Ω_{yx} teniendo,

$$\alpha_{yx} \Gamma^x = \frac{\sigma'}{\sigma''} \Omega^{yx} \phi^x \quad \begin{array}{l} z = 1, \dots, N \\ y = 2, \dots, N \end{array} \quad (24)$$

Donde la superficie que representa la región del corazón es la I , el resto de órganos y estructuras óseas $2 \dots N-1$, y el torso N .

Teniendo en cuenta la ecuación (24) y agrupando términos se tiene el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{pmatrix} G_{11} & c_2 P_{12} & \cdots & c_{N-1} P_{1(N-1)} & P_{1N} \\ G_{21} & c_2 (D_{12} + 1/2) + 1 & & & P_{2N} \\ \vdots & & \ddots & & \vdots \\ G_{(N-1)1} & & & c_{N-1} (P_{(N-1)(N-1)} + 1/2) + 1 & P_{(1-N)N} \\ G_{N1} & c_2 P_{N2} & \cdots & c_{N-1} P_{N(N-1)} & P_{NN} + 1/2 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \Gamma^1 \\ U^2 \\ \vdots \\ U^N \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} P_{11} - 1/2 \\ P_{21} \\ \vdots \\ P_{N1} \end{pmatrix} U^1 \quad (25)$$

Los términos P y G incluyen la constante $1/4\pi$, así como Ω y α respectivamente. c_x está definido como $c_x = \sigma_x' / \sigma_x'' - 1$.

Si se simplifica el modelo de torso restringiendo el sistema a corazón y torso [46], sin tener en cuenta otros volúmenes conductores, a partir del sistema de ecuaciones (25), se tiene:

$$\begin{pmatrix} G_{CC} & P_{CC} \\ G_{TC} & P_{TC} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} -\Gamma^C \\ U^C \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} P_{CT} \\ P_{TT} + 1/2 \end{pmatrix} U^T \quad (26)$$

Donde U_C es el potencial en el epicardio del corazón, U_T es el potencial en la superficie del torso, Γ_C es el gradiente del potencial del epicardio, D_{XY} es la matriz de coeficientes que representa la contribución del potencial de un punto de Y a un punto de X . G_{XY} es la matriz de coeficientes que representa la contribución del gradiente de un punto de Y a un punto de X .

Sabiendo que $\Gamma^C = -G_{CC}^{-1}(P_{CT}U^T + P_{CC}U^C)$, podemos despejar la incógnita U^T obteniendo la siguiente expresión [41, 46]:

$$\begin{aligned} U^T &= \left[(1/2 + P_{TT}) - G_{TC}G_{CC}^{-1}P_{CT} \right]^{-1} \cdot \left[P_{TC} + G_{TC}G_{CC}^{-1}(1/2 - P_{HH}) \right] \cdot U^C \\ AU^C = U^T &\Leftrightarrow Ax = b \end{aligned} \quad (27)$$

2.2.6 Resolución del problema inverso de la electrocardiografía

Se puede observar como con la expresión (27), conociendo x se puede obtener fácilmente b . Análogamente se podría pensar que conociendo b se puede obtener x resolviendo el sistema de ecuaciones, teniendo $x = A^{-1}b$, no obstante la matriz A^{-1} está mal condicionada con valores propios muy próximos a cero convirtiendo el problema inverso en un problema mal planteado muy inestable. Para solventar dicho problema diversos métodos para la regularización de matrices han sido desarrollados. Entre estos métodos destaca el método de regularización de Tikhonov que convierte el problema planteado en un problema de mínimos cuadrados y que ha sido ampliamente aceptado entre la comunidad científica [25, 46-48].

$$\min_{x \in E^n} \left\{ \|Ax - b\|^2 + t\|Bx\|^2 \right\} \quad (28)$$

A es la matriz de transferencia y A^T su transpuesta, t es el parámetro de regularización obtenido de forma gráfica mediante el método de la curva-L y B es el parámetro de regularización espacial que puede ser de orden 0 ($B = I$), de orden 1 ($B = \nabla$) y de orden 2 ($B = \Delta$).

De esta forma, igualando la derivada respecto de x de la expresión (28) a 0, se obtiene la siguiente ecuación que nos permite resolver el problema inverso mediante la regularización de Tikhonov:

$$(A^T A + tB^T B)x(t) = A^T b \quad (29)$$

El método de la curva-L para la obtención del parámetro de regularización es un método gráfico muy útil en la resolución de problemas “mal planteados” [49, 50]. Tal y como se muestra en la figura 15, la curva-L es una representación para todos los parámetros de regularización válidos de la norma o seminorma $\|Bx(t)\|_2$ de la solución regularizada en función de la correspondiente norma residual $\|Ax(t) - b\|_2$.

La curva-L es continua cuando el parámetro de regularización es continuo, como sucede en la regularización de Tikhonov, formando generalmente tras su representación gráfica una curva con forma de L (Figura 15). La primera parte (vertical) de la curva corresponde a las soluciones, obtenidas con valores de t pequeños, en las que domina el término de error. La parte horizontal de la curva corresponde a valores de t grandes, para los cuales las soluciones del problema inverso están sobreregularizadas. La curva-L muestra claramente el compromiso entre la minimización de ambas cantidades, clave en cualquier método de regularización. El parámetro t óptimo corresponde a la primera esquina de la L que forma la curva, donde matemáticamente puede seleccionarse como el punto κ_{opt} donde la curvatura de la curva es máximo, siendo (30) la expresión de la curvatura [50]:

$$\zeta(t) = \log_{10} \|Ax(t) - b\|; \eta(t) = \log_{10} \|Bx\|$$

$$\kappa(t) = \frac{\zeta' \eta'' - \zeta'' \eta'}{[(\zeta')^2 + (\eta')^2]^{3/2}} \quad (30)$$

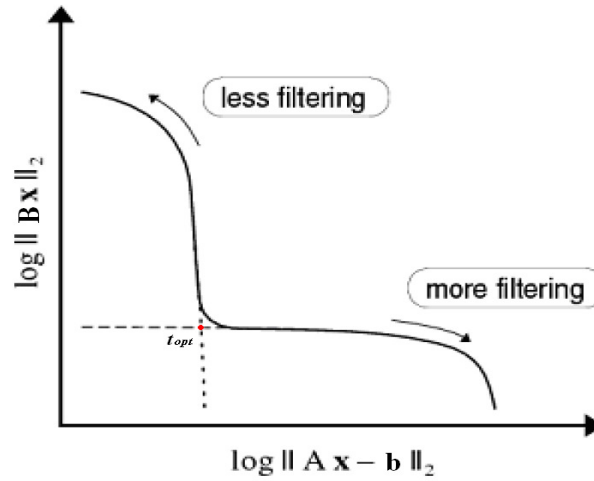


Figura 15: Representación de la curva-L en la resolución del problema inverso con regularización de Tikhonov. La esquina que forma la L determina el valor óptimo del parámetro de regularización t .

3 Métodos

En los apartados que se muestran a continuación se muestra la explicación y descripción del algoritmo implementado para la resolución del problema inverso de la electrocardiografía, así como las pruebas realizadas para verificar su funcionamiento.

3.1 Descripción del algoritmo para la resolución indirecta del problema inverso de la electrocardiografía

El presente algoritmo para la resolución indirecta del problema inverso del ECG está basado en una búsqueda iterativa de la combinación lineal de potenciales de superficie (U , potencial estimado), generados a partir de dipolos simples, que mejor representen los potenciales de superficie dados (V , potenciales registrados). (Figura 16).

Los potenciales de superficie producidos por dipolos simples en diversas localizaciones y orientaciones son generados resolviendo el problema directo mediante el método de elementos de contorno (BEM), constituyendo nuestra base de datos de potenciales de superficie (BDPS). De esta forma no se resolverá el problema directo para obtener los potenciales de superficie que serán comparados con los potenciales registrados en función de su medida de diferencia relativa (RDM^*), sino que se combinarán los potenciales linealmente independientes almacenados previamente en la BDPS para así obtener en cada iteración los potenciales que serán comparados con los potenciales de superficie registrados. La combinación de dipolos simples con menor RDM^* es seleccionada como solución correcta, refinando la búsqueda de los parámetros de los dipolos en cada iteración hasta obtener finalmente la solución óptima que mejor represente los potenciales registrados. (Figura 16).

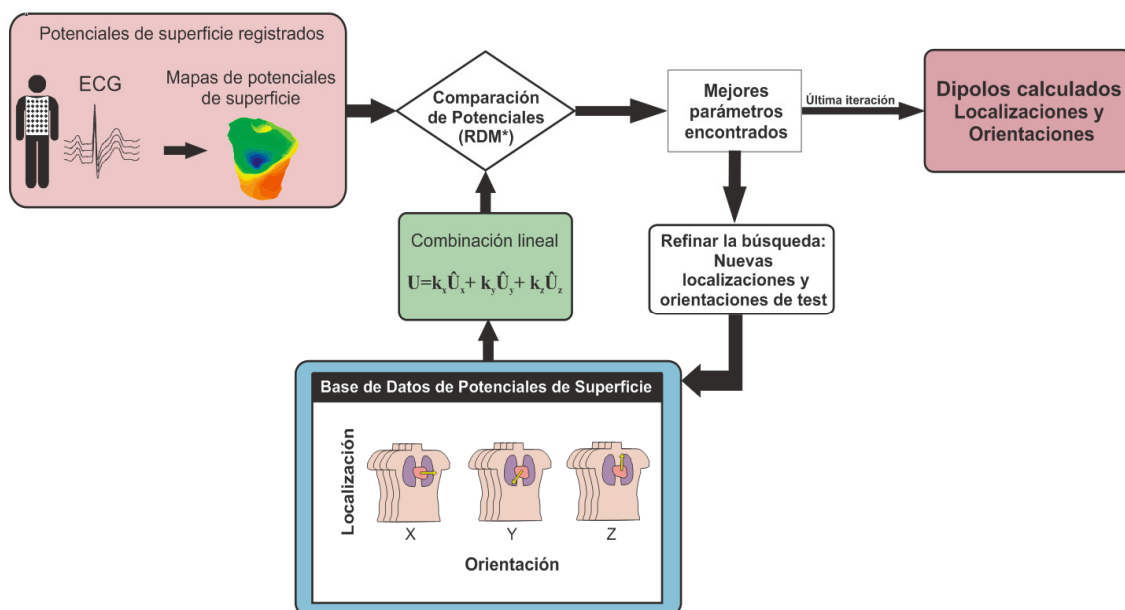


Figura 16: Diagrama descriptivo del algoritmo indirecto iterativo.

La similitud entre los potenciales de superficie se cuantifica mediante su valor RDM^* [45]:

$$RDM^* = \sqrt{\frac{RDM^2 - (1 - MAG)^2}{MAG}}$$

Donde RDM y MAG están definidos como:

$$RDM = \sqrt{\frac{\sum (V - U)^2}{\sum V^2}} \quad MAG = \sqrt{\frac{\sum U^2}{\sum V^2}}$$

La generación de la BDPS se basa en el almacenamiento de los potenciales obtenidos mediante la resolución del problema directo con fuentes eléctricas y modelos conocidos. Con el objetivo de minimizar el tamaño de la BDPS se han almacenados sólo potenciales linealmente independientes generados por 3 dipolos de magnitud unidad con orientaciones ortogonales (X, Y, Z en el sistema de ejes cartesianos) para cada una de las diversas localizaciones almacenadas. De esta forma se podrá obtener un gran número de potenciales de superficie, y por lo tanto un gran número de fuentes dipolares con diferentes orientaciones y posiciones, mediante la combinación lineal de los potenciales almacenados. El número de orientaciones por dipolo almacenadas es 3 por localización y el número de localizaciones almacenadas en el BDPS es N_p . La resolución de la orientación vendrá marcada por el número de pesos utilizados por el algoritmo al realizar la combinación lineal y la localización por el número N_p .

La precisión del algoritmo en la localización y orientación de los dipolos se ve comprometida por dos factores: (1) la disponibilidad de un número limitado de posibles combinaciones lineales que se puede generar con los potenciales almacenados previamente en la BDPS y (2) la convergencia del algoritmo iterativo. La ventaja de la utilización de un algoritmo iterativo frente a un método exhaustivo en la búsqueda de los parámetros de las fuentes eléctricas es la reducción del tiempo de computación, dado que el método exhaustivo prueba todas las combinaciones posibles que se pueden obtener con la BDPS, aunque con el método iterativo se aumentaría la probabilidad de que la convergencia no sea óptima.

3.2 Verificación del algoritmo con el modelo de esferas excéntricas

Con el objetivo de verificar y estudiar el comportamiento del algoritmo al variar diferentes parámetros como el tamaño del SPDB o la influencia del ruido en la convergencia del algoritmo. Se ha utilizado un modelo de esferas excéntricas para una primera fase de verificación que nos permite un testeo automatizado, sencillo y práctico para cualquier tipo de tamaño de SPDB, evitando los efectos debidos a la utilización de volúmenes conductores de forma arbitraria.

3.2.1 Generación del modelo y la BDPS

El modelo de torso utilizado para generar los potenciales de superficie está basado en el modelo de esferas excéntricas propuesto en la literatura [25], donde cada superficie está compuesta por 162 nodos y 320 parches triangulares. Los órganos internos están modelados con esferas de conductividad homogénea: sangre $\sigma_1=0.006 \Omega^{-1}$ músculo cardíaco $\sigma_2=0.002 \Omega^{-1}/\text{cm}$, pulmones $\sigma_3=0.0005 \Omega^{-1}/\text{cm}$, músculo $\sigma_4=0.00125 \Omega^{-1}/\text{cm}$, grasa subcutánea $\sigma_5=0.0004 \Omega^{-1}/\text{cm}$ y el aire externo $\sigma_6=0 \Omega^{-1}/\text{cm}$.

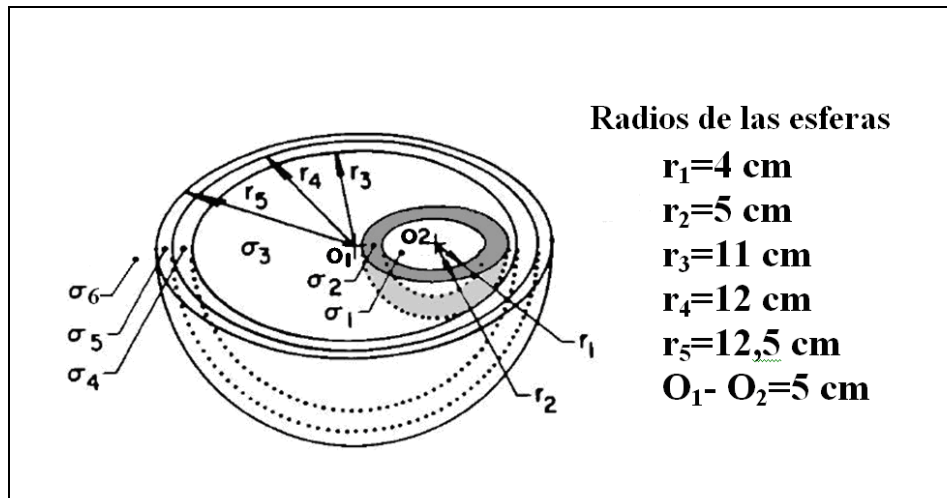


Figura 17: Modelo de torso esférico empleado [25]. El volumen conductor sombreado corresponde al miocardio.

Con este modelo de esferas excéntricas se ha generado la BDPS. Para ello se ha resuelto el problema directo con diversos dipolos linealmente independientes cuyas localizaciones están comprendidas dentro del miocardio como se observa en la figura 18. En este caso, al trabajar con un modelo de esferas, la localización y orientación de los dipolos dentro del miocardio se ha simplificado enormemente trabajando en coordenadas esféricas. La resolución de la BDPS definida por el número de localizaciones $N_p=N_r*N_\theta*N_\phi$ almacenadas, siendo N_r , N_θ y N_ϕ el número de valores para designar los parámetros r , θ y ϕ , posiciones de los dipolos almacenados.

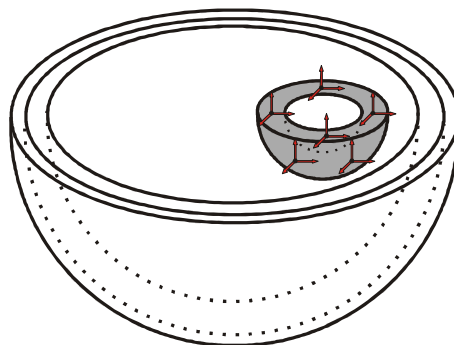


Figura 18: Generación de la BDPS en el modelo de esferas excéntricas. La BDPS será generada resolviendo el problema directo para fuentes eléctricas conocidas linealmente independientes (diferentes ubicaciones y 3 orientaciones ortonormales por ubicación) y almacenando los potenciales obtenidos en la capa externa.

3.2.2 Evaluación de la precisión del algoritmo

El algoritmo ha sido sometido a diversas pruebas con el objetivo de verificar y estudiar su comportamiento. Para cada uno de los test se ha calculado el error en la localización (ϵ_D) (cm) y orientación (ϵ_O) ($^\circ$) respecto a los dipolos de prueba, teniendo como resultado la medida y la desviación estándar de dichos parámetros. Cada prueba ha sido realizada con 1000 casos con potenciales de superficie diferentes generados de forma arbitraria con un número limitado de dipolos (1 o 2 dipolos), para los cuáles se resolverá el problema inverso mediante el método presentado. A continuación se enumerarán y describirán dichas pruebas:

1. Evaluación de la convergencia del algoritmo iterativo.
2. Influencia de la resolución de la BDPS.
3. Influencia del ruido en la localización de un dipolo.
4. Influencia del ruido en la localización de dos dipolos.
5. Evaluación del tiempo de computación: Comparación del método exhaustivo e iterativo

Prueba 1: Con el fin de cuantificar el error debido exclusivamente a la convergencia del método de búsqueda implementado, sin tener en cuenta el efecto de que la BDPS tenga un tamaño limitado, se han realizado 1000 pruebas con diferentes dipolos simples cuyas localizaciones y orientaciones han sido seleccionadas arbitrariamente, restringiéndolas a las almacenadas en la BDPS.

Prueba 2: La localización de dipolos simples se limita a las ubicaciones incluidas en la base de datos y, por lo tanto, la precisión del algoritmo depende de la resolución de la BDPS. Con el fin de cuantificar la influencia de la resolución en la localización de los dipolos, se han realizado 1000 simulaciones con diferentes dipolos simples ubicados y orientados arbitrariamente dentro de la pared miocárdica, sin ningún tipo de restricción, para diferentes tamaños de la BDPS: (1) $N_r=3$, $N_\theta=9$, $N_\phi=8$; (2) $N_r=6$, $N_\theta=17$, $N_\phi=16$; (3) $N_r=11$, $N_\theta=33$, $N_\phi=32$.

Prueba 3: Con el fin de evaluar la influencia del ruido en la precisión del método, se ha añadido ruido blanco en los potenciales de superficie antes de calcular iterativamente la posición y orientación del dipolo. Los potenciales de superficie han sido generados con 1000 dipolos individuales en posiciones y orientaciones arbitrarias, los cuales han sido contaminados con ruido blanco gaussiano a diferentes ratios de señal-ruido (SNR): 20 dB, 10 dB, 6 dB y 3 dB. Los potenciales de superficie con ruido añadido se utilizaron para estimar la ubicación del dipolo con el presente algoritmo, utilizando un tamaño de BDPS constante ($N_r=6$, $N_\theta=17$, $N_\phi=16$).

Prueba 4: Las prestaciones en la localización de dos dipolos se testaron localizando dos dipolos simultáneos dentro de la pared del miocardio. Un total de 1000 configuraciones de dipolos dobles se testaron generando potenciales de superficie mediante BEM, añadiendo ruido blanco en los potenciales de superficie. Los ratios SNR utilizados fueron de 20 dB, 10 dB, 6 dB y 3 dB con la misma resolución de BDPS que en la simulación anterior ($N_r=6$, $N_\theta=17$, $N_\phi=16$).

Prueba 5: En este análisis se estudió la eficiencia y viabilidad computacional del método iterativo y el método exhaustivo. Mediante una búsqueda exhaustiva de las fuentes eléctricas el tiempo de computación sería excesivo, sobre todo para una BDPS grande o con varias fuentes. Mediante este método se probarían todas las posibles combinaciones de orientaciones y ubicaciones almacenadas en la BDPS, llegando a la solución óptima. No obstante, mediante un algoritmo iterativo no se probarían todas las combinaciones posibles, requiriendo un tiempo de computación mucho menor, pero incrementando la probabilidad de que la convergencia no fuese óptima.

El estudio se ha realizado para diferentes resoluciones del BDPS ((1) $N_r=3$, $N_\theta=9$, $N_\phi=8$; (2) $N_r=6$, $N_\theta=17$, $N_\phi=16$; (3) $N_r=11$, $N_\theta=33$, $N_\phi=32$) y para dipolos simples. También se ha realizado un estudio del tiempo de computación en la localización de dos dipolos simultáneos para la resolución (1) de la BDPS. En las diferentes pruebas, el tiempo de computación para el método exhaustivo ha sido calculado fácilmente mediante formulación matemática. El procesador utilizado para realizar las simulaciones es un Intel Core2Duo-P8400, 2,28GHz y 4GB de RAM.

3.2.3 Comparación con el método de resolución del problema inverso mediante sistemas de ecuaciones y regularización de Tikhonov

En este estudio se desea observar y comparar las prestaciones del algoritmo iterativo implementado y del algoritmo de Tikhonov para la resolución del problema inverso, comparando su precisión para la localización de los dipolos o la obtención de los potenciales epicárdicos.

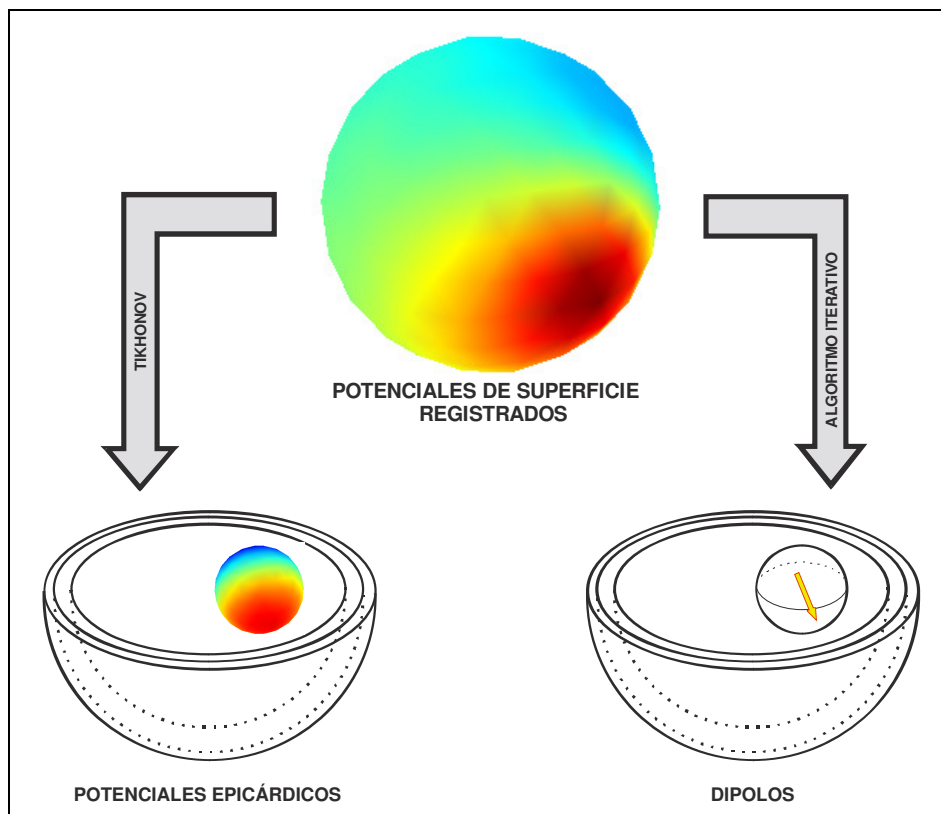


Figura 19: Resolución del problema inverso mediante el algoritmo iterativo y mediante la resolución del sistema de ecuaciones con el método regularización de Tikhonov.

Tal y como se puede observar en la figura 19, dichos métodos buscan soluciones diferentes: el algoritmo implementado calcula iterativamente los parámetros de los dipolos fuente mientras que mediante Tikhonov se obtiene los potenciales epicárdicos. Por ello, para comparar las prestaciones de ambos métodos, es necesario definir diferentes criterios de evaluación. En el método iterativo implementado se considerará que los dipolos han sido localizados de forma óptima cuando el error cometido en su ubicación sea menor que su distancia de resolución de la BDPS ($BDPS_D$) y, en el caso de trabajar con potenciales epicárdicos, se considerará que los potenciales obtenidos guardan una gran semejanza con los potenciales registrados cuando el RDM^* sea menor que 0,5 [51].

3.3 Estudio práctico con un modelo de torso realista

En este apartado se aplicará y verificará el algoritmo implementado con un modelo de torso realista con dos volúmenes conductores (Figura 20) para obtener las regiones del miocardio activadas en un instante determinado. En este estudio se trabajará con el modelo eléctrico del miocardio de “múltiples dipolos” (Figura 14) en el cual el corazón será dividido en 23 regiones [52], tal y como se muestra en las figuras 21 y 22, asignando un dipolo a cada región, pudiendo estar o no activado.

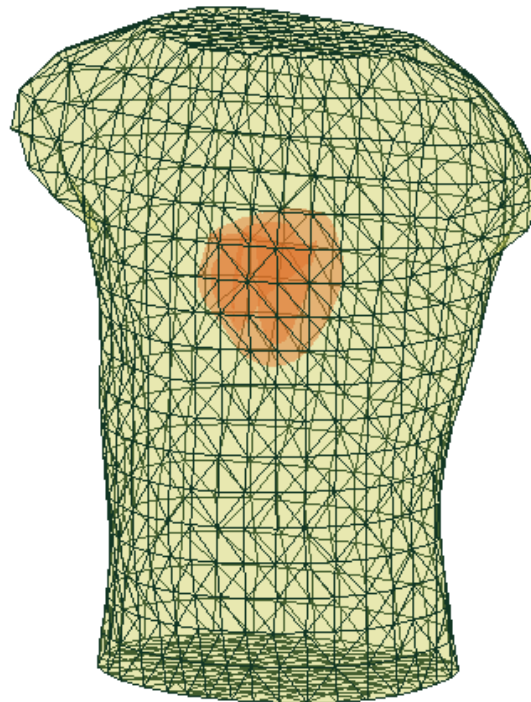


Figura 20: Modelo de torso con dos volúmenes conductores: miocardio y cuerpo. El miocardio tendrá una conductividad de $0.002 \Omega^{-1}\text{cm}$ y el cuerpo de $0.004 \Omega^{-1}\text{cm}$.

Al trabajar únicamente con los 23 dipolos correspondientes a cada región, la BDPS tendrá un tamaño pequeño y, por lo tanto, se puede ampliar la exhaustividad del algoritmo aumentando el porcentaje de combinaciones de la BDPS comparadas con los potenciales registrados respecto a todas las combinaciones posibles y, por lo tanto, reduciendo la probabilidad de error en la convergencia del algoritmo.

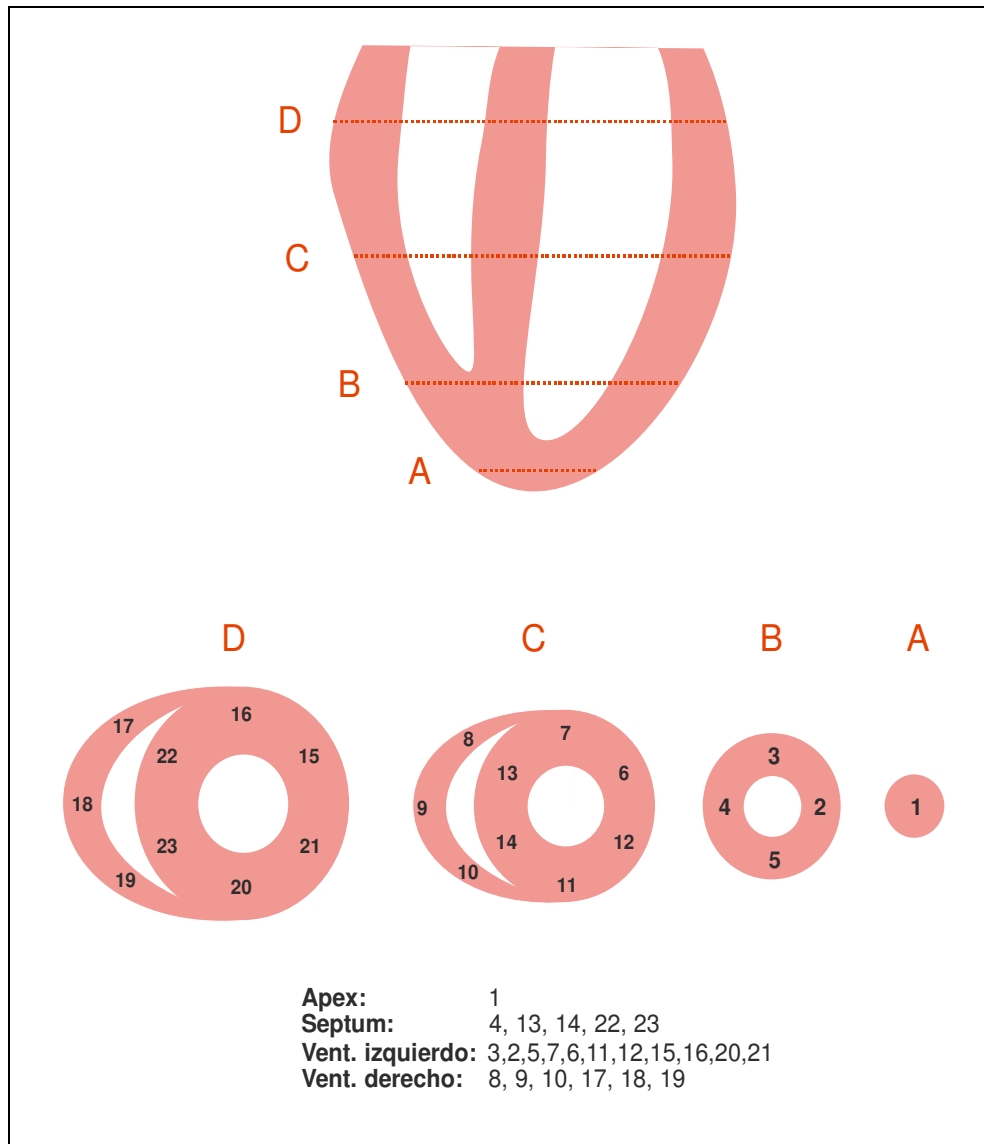


Figura 21: División del miocardio en 23 regiones. El algoritmo utiliza un dipolo por región para representar la actividad eléctrica de cada una.

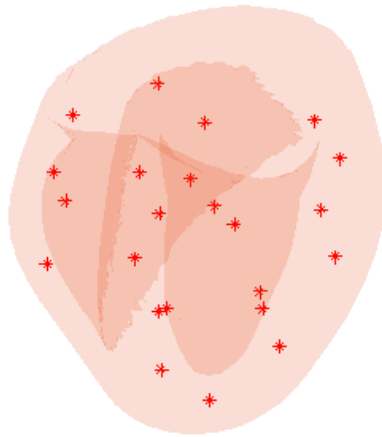


Figura 22: Modelo de corazón y localizaciones almacenadas en la BDPS.

Las pruebas realizadas para el modelo de torso realista son muy similares a las realizadas para el modelo de esferas excéntricas (apartados 4.2.2 y 4.2.3), no obstante, en este caso sólo realizaremos las pruebas (3) “Influencia del ruido en la localización de un dipolo” y (4) “Influencia del ruido en la localización de dos dipolos”, así como la comparación con el método de Tikhonov. El resto de pruebas no se han realizado dado que la resolución de la BDPS está fija a 23 posibles localizaciones y el método seleccionado es el cuasi exhaustivo, maximizando la probabilidad de convergencia óptima.

4 Resultados

En este apartado se expondrán los resultados de las diferentes pruebas a las que se han sometido los algoritmos de resolución del problema inverso de la electrocardiografía, utilizando para ello un modelo de esferas excéntricas y un modelo realista de torso.

4.1 Verificación del algoritmo con el modelo de esferas excéntricas

En primer lugar mostraremos los resultados de las simulaciones realizadas con el modelo de esferas excéntricas comparando los resultados con los obtenidos con otro método de resolución con potenciales epicárdicos como el método de regularización de Tikhonov.

4.1.1 Evaluación de la convergencia del algoritmo iterativo

Al restringir los dipolos de prueba a las orientaciones y ubicaciones almacenadas en la BDPS, el 85,8% de los dipolos fueron exactamente localizados y el error cometido en el resto de los casos fue muy pequeño, tal y como puede verse en la tabla 1, seleccionando en la mayoría de ellos la ubicación almacenada en la BDPS más próxima a la óptima siendo el error cometido muy pequeño (Figura 23).

El error de ángulo tiene una distribución muy similar a la distribución del error cometido en la distancia, esto se debe a que el error cometido en la ubicación de un dipolo induce a la modificación del ángulo del dipolo para compensar dicho error para maximizar la semejanza en los potenciales generados por el algoritmo y los potenciales registrados.

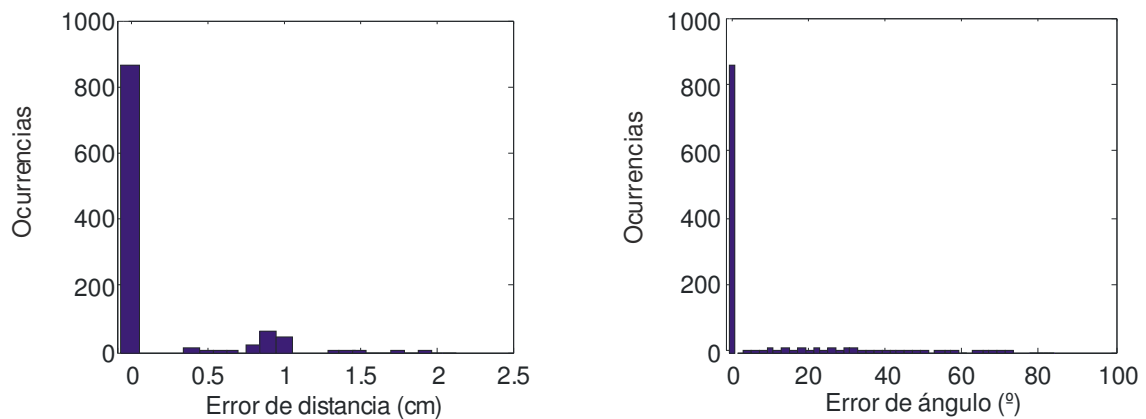


Figura 23: Errores de distancia en la localización de un dipolo para parámetros restringidos en el BDPS.

ε_D (media \pm SD)	0.12 \pm 0.31 cm
ε_O (media \pm SD)	4 \pm 11°
EXACTO	85.8 %

Tabla 1: Precisión de la convergencia del algoritmo iterativo. Media del error cometido en la ubicación y orientación, y porcentajes de dipolos calculados cuyos parámetros son exactamente los de los dipolos de prueba.

4.1.2 Influencia de la resolución de la BDPS

En este caso el cálculo de los dipolos ha sido realizado para diferentes resoluciones de la BDPS. Hay que recordar que en este caso los dipolos aleatorios utilizados para la verificación pueden estar en cualquier localización dentro de la pared miocárdica, mientras que el algoritmo sólo puede situar los dipolos en las ubicaciones almacenadas en la BDPS. En la tabla 2 se muestran los errores de distancia y orientación cometidos en la ubicación de los dipolos para las tres resoluciones de la BDPS, así como la separación media entre dos posiciones adyacentes almacenadas en la BDPS ($SPDB_D$). Se observa como a mayor resolución de la SPDB, el error de distancia es menor. En la figura 24 se puede observar como para las tres resoluciones, las gráficas muestran una distribución de Rayleigh centradas en 0,8 cm, 0,5 cm y 0,3 cm para las resoluciones del BDPS 1, 2 y 3 respectivamente.

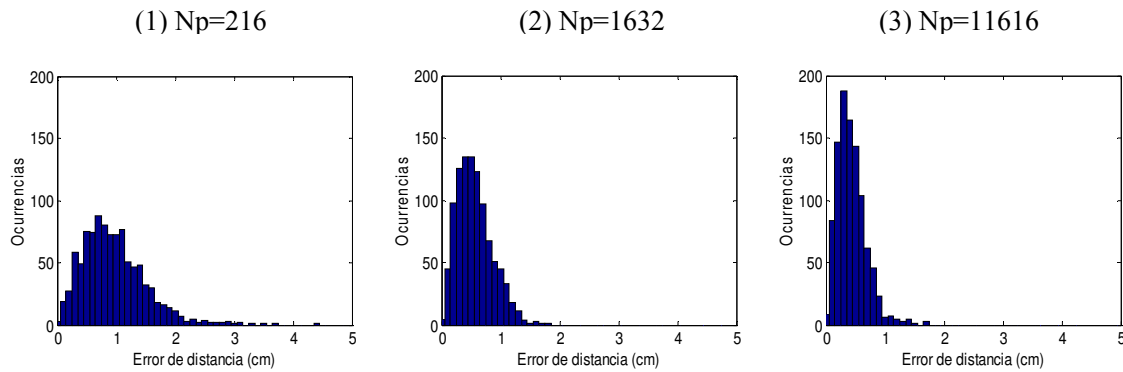


Figura 24: Errores de distancia respecto a la resolución de la BDPS.

ϵ_D : error de distancia (cm); ϵ_O : error de ángulo ($^\circ$);
 $SPDB_D$: distancia de resolución (cm)

SPDB resolution	Np=216	Np=1632	Np=11616
ϵ_D (media \pm SD)	0.95 \pm 0.55	0.56 \pm 0.30	0.43 \pm 0.24
ϵ_O (media \pm SD)	29 \pm 21	18 \pm 15	14 \pm 12
$SPDB_D$	1.72	0.84	0.38

Tabla 2: Prestaciones para diferentes resoluciones del SPDB.

4.1.3 Influencia del ruido en la localización de un dipolo

La tabla 3 muestra las prestaciones de nuestro método bajo la presencia de ruido en la localización de un dipolo simple con una BDPS con una resolución media. Se puede observar como la distribución de Rayleigh antes comentada se mantiene, no obstante, algunas pruebas no han convergido a la solución correcta cuando el nivel señal-ruido es inferior a 20 dB, representados por pequeños picos en el panel de la derecha de la figura 25. Para SNR superiores a 6 dB, la media de los errores de localización estuvo por debajo de la $SPDB_D$, considerando los dipolos localizados con un error menor al $SPDB_D$ como dipolos localizados de forma óptima. Se observa en la tabla 3 como, incluso con una SNR de 3 dBs más del 80 % de los dipolos fueron localizados de forma óptima.

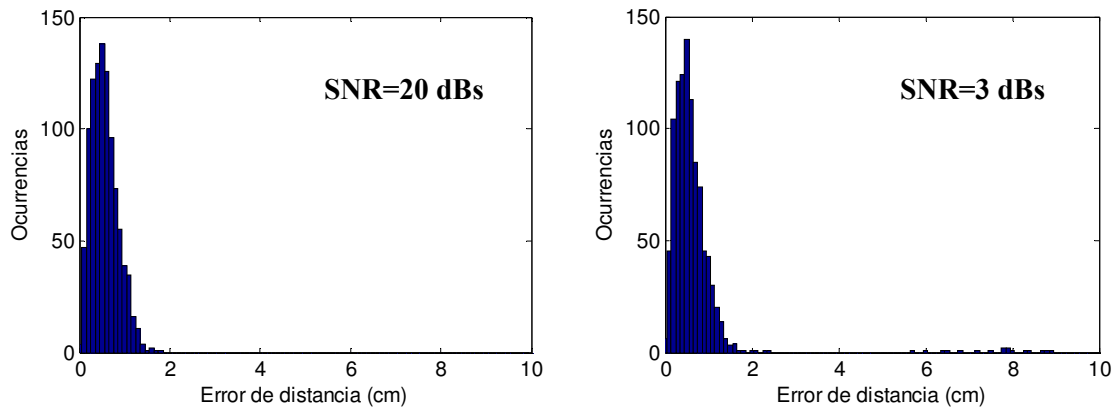


Figura 25: Errores de distancia en la localización de un dipolo simple para diferentes niveles de ruido para un modelo de esferas excéntricas.

ε_D : error de distancia (cm); ε_O : error de ángulo (°);

SNR	20 dB	10 dB	6 dB	3 dB
ε_D (media±SD)	0.55±0.30	0.55±0.35	0.61±0.63	0.69±0.95
ε_O (media±SD)	18±15	18±16	19±17	20±18
$[\varepsilon_D < \text{BDPS}_D=0.84]$ (%)	82.8	82.7	81.9	80.5

Tabla 3: Prestaciones la localización de un dipolo simple para diferentes niveles de ruido para un modelo de esferas excéntricas.

4.1.4 Influencia del ruido en la localización de dos dipolos

La tabla 4 muestra las prestaciones de nuestro método bajo la presencia de ruido en la localización de dos dipolos simultáneos. En este caso la diferencia de prestaciones para un nivel de ruido bajo y alto se reduce considerablemente (Tabla 4 y Figura 26), teniendo un error superior a 1 cm tanto para un ratio S/N de 3 dBs como de 20 dBs, siendo muy similar para 6 dBs como para 3 dBs. Este efecto se debe a que el error de diafonía tiene una mayor influencia en las prestaciones que el ruido añadido.

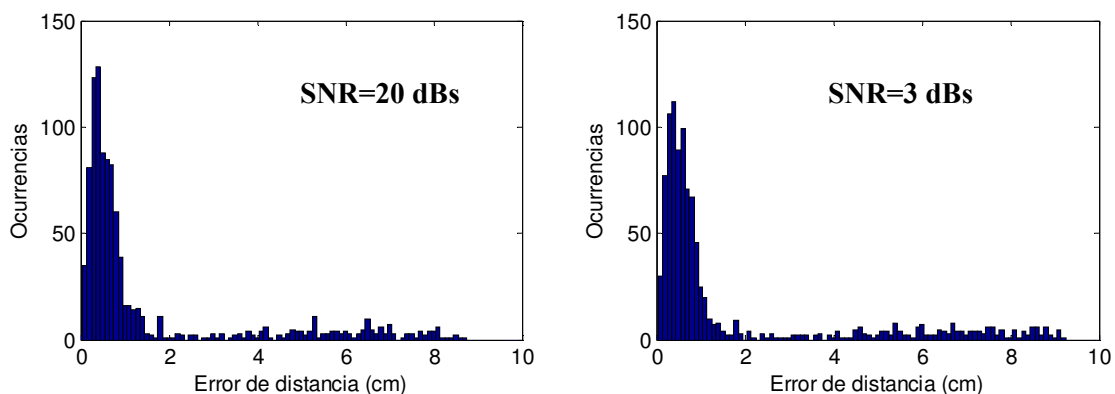


Figura 26: Errores de distancia en la localización de dos dipolos simultáneos para diferentes niveles de ruido para un modelo de esferas excéntricas.

ε_D : error de distancia (cm); ε_O : error de ángulo (°);

SNR	20 dB	10 dB	6 dB	3 dB
ε_D (media±SD)	1.25±1.76	1.67±2.32	1.64±2.28	1.64±2.29
ε_O (media±SD)	20±16	20±17	22±18	22±20
$[\varepsilon_D < BDPS_D=0.84]$ (%)	67.9	65.3	63.9	64.6

Tabla 4: Prestaciones la localización de dos dipolos simultáneos para diferentes niveles de ruido para un modelo de esferas excéntricas.

4.1.5 Estudio comparativo del tiempo de computación

En esta prueba se pretende realizar un estudio comparando el tiempo de computación del algoritmo iterativo frente al exhaustivo. En la Tabla 5 se muestra como el tiempo de computación en la localización de un dipolo es mayor cuando la búsqueda es exhaustiva sobre todo cuando el tamaño de la base de datos aumenta, siendo de 2628 s con el método exhaustivo para 11616 ubicaciones almacenadas en la BDPS y de 1,86 s con el método iterativo, mientras que, para 216 ubicaciones, la búsqueda exhaustiva de un dipolo tarda 48 s y 0,26 s mediante el método iterativo. La diferencia de tiempo de computación entre ambos métodos también aumenta considerablemente cuando el número de dipolos a localizar aumenta, siendo de 91±18 s en la localización de dos dipolos mediante el método iterativo frente a 8.10⁸s mediante el uso del método exhaustivo.

Tiempo de computación (s)			
Resolución del BDPS	Np=216	Np=1632	Np=11616
Búsqueda exhaustiva	48	369	2628
Búsqueda iterativa (media ± SD)	0.26±0.02	0.35±0.03	1.86±0.27

Tabla 5: Comparación del tiempo de computación para el método exhaustivo e iterativo.

4.1.6 Comparación con el método de resolución del problema inverso mediante sistemas de ecuaciones y regularización de Tikhonov

En este apartado se han comparado las prestaciones del nuevo método iterativo para la resolución indirecta del problema inverso de la electrocardiografía implementado con el sistema de resolución del problema inverso con potenciales epicárdicos mediante el método de regularización de Tikhonov. Para el algoritmo iterativo se han considerado resultados óptimos los dipolos calculados que cumplen que $\varepsilon_D < BDPS_D=0,84$ cm, y para el método de Tikhonov los potenciales cuyo RDM* respecto al potencial original sea menor de 0,5.

Se puede observar en la figura 27 como, en la localización de un dipolo simple en un modelo de esferas excentricas, más del 80% de los dipolos son correctamente situados, incluso con un SNR de 3 dBs. Mediante el método de regularización de Tikhonov 46,2% de los potenciales epicárdicos fueron correctamente calculados para un SNR de 20 dBs y un 38,7% para un SNR de 3 dBs.

En el caso de distribuciones generadas por dos dipolos, para un SNR de 20 dBs, el 67,9 % de los dipolos fueron localizados de forma óptima y, para un SNR de 3 dBs, el 64,6 %. Se puede observar como los resultados del método de Tikhonov son independientes del

número de dipolos buscados, siendo muy similares a los mostrados en la tabla anterior, no obstante, la eficiencia del algoritmo iterativo y regularización de Tikhonov disminuye a medida que se aumenta el número de dipolos buscados, sin embargo, la eficiencia del algoritmo iterativo continúa siendo superior a la del método no iterativo (Figura 27).

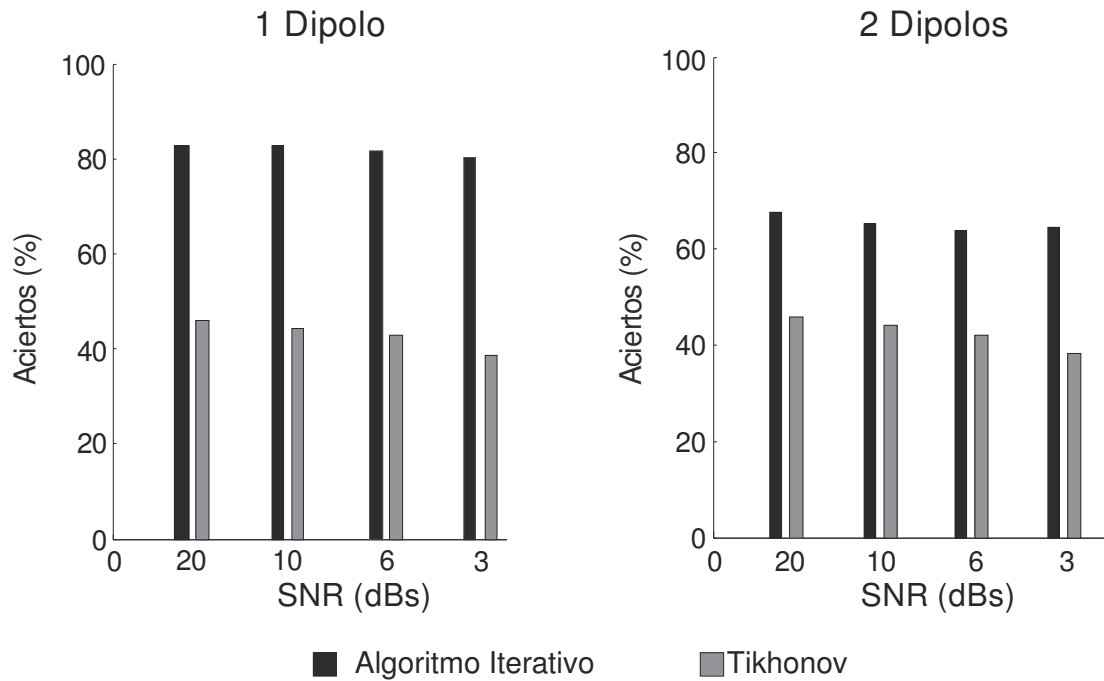


Figura 27: Comparación de la eficiencia del método iterativo y el método de Tikhonov para un modelo de esferas excéntricas.

4.2 Modelo de torso realista

En este apartado mostraremos los resultados de las simulaciones realizadas con el modelo de torso real (dos volúmenes conductores, torso y miocardio) comparando los resultados con los obtenidos con otro método de resolución con potenciales epicárdicos como el método de sistemas de ecuaciones y posterior regularización de Tikhonov.

4.2.1 Influencia del ruido en la localización de un dipolo

La tabla 8 muestra las prestaciones del método implementado bajo la presencia de ruido en la ubicación y orientación de un dipolo simple en un modelo de torso realista. La distancia de error en este caso, frente al modelo de esferas excéntricas, es mayor, no obstante, debemos considerar que los resultados obtenidos son mejores dado que la resolución de la BDPS del modelo realista ($BDPS_D=2,6$ cm) es tres veces mayor que la BDPS del modelo de esferas utilizado en los apartados 5.1.3 y 5.1.4 ($BDPS_D=0,84$ cm), manteniéndose dicha relación en el error de distancia media cometido pero mostrando ser mucho más estable frente al ruido. Para un SNR de 20 dBs se obtiene un error en la localización de los dipolos de 1,49 cm y, para un SNR de 3 dBs, 1,54 cm de error. En esta prueba los resultados son muy similares para diferentes niveles de ruido, teniendo una diferencia del error de media de sólo 0,5 mm. Se observa como en este caso no se encuentran los pequeños picos característicos alejados de la curva principal (Figura 28), tal y como se obtenía al testear el algoritmo con el modelo de esferas excéntricas (Figura 25). Esto se debe a que en este caso, el algoritmo, al tener un tamaño bajo de BDPS, es casi exhaustivo y por lo tanto se evita el problema de la convergencia errónea, teniendo más del 95 % de los dipolos óptimamente ubicados incluso para un SNR de 3 dBs.

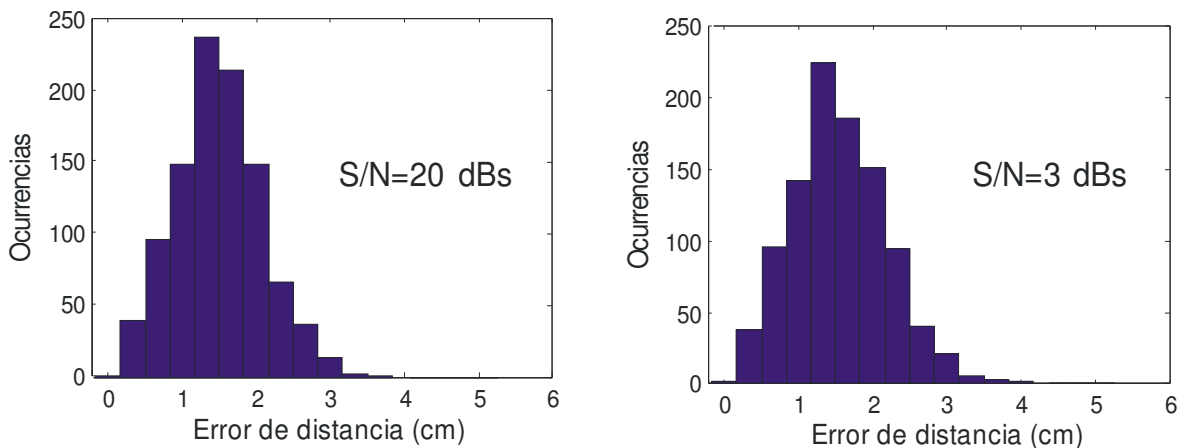


Figura 28: Errores de distancia en la localización de un dipolo simple para diferentes niveles de ruido para un modelo de torso realista.

ε_D : error de distancia (cm); ε_O : error de ángulo ($^\circ$);

SNR	20 dB	10 dB	6 dB	3 dB
ε_D (media \pm SD)	1.49 \pm 0.57	1.49 \pm 0.57	1.50 \pm 0.58	1.54 \pm 0.62
ε_O (media \pm SD)	8 \pm 6	8 \pm 6	8 \pm 6	8 \pm 6
$[\varepsilon_D < BDPS_D=2.6]$ (%)	96.3	96.2	96.1	95.0

Tabla 6: Prestaciones la localización de un dipolo simple para diferentes niveles de ruido para un modelo de torso realista.

4.2.2 Influencia del ruido en la localización de dos dipolos

En el caso de la influencia del ruido en la localización de dos dipolos simultáneos en el modelo de torso realista se obtienen resultados muy similares a los obtenidos con el modelo de esferas excéntricas. El error medio cometido en la ubicación ha sido de 2,03 cm para un SNR de 20 dBs y de 2,11 cm para un SNR de 3 dBs. Aunque la distribución del error de distancia cometido es similar al cometido en la localización de un dipolo simple, se puede observar como el ruido de diafonía ha incrementado el error cometido y el número de dipolos no localizados de forma óptima, siendo prácticamente constante independientemente del ruido añadido (Figura 29 y Tabla 9).

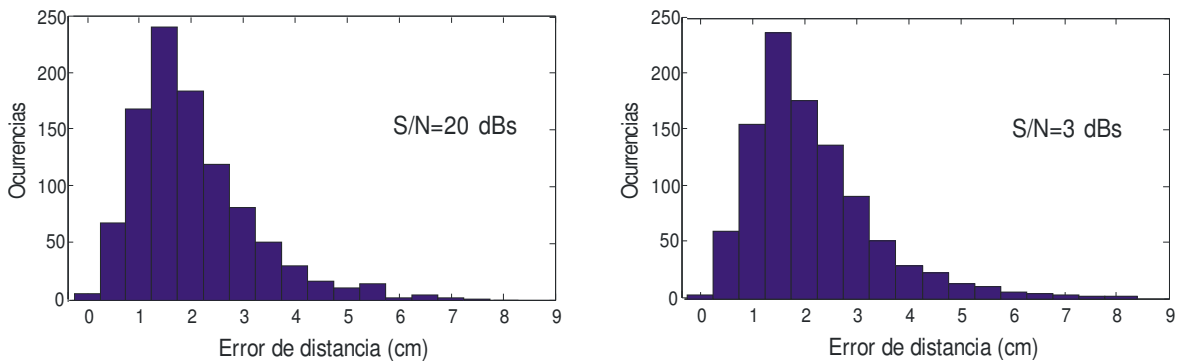


Figura 29: Errores de distancia en la localización de dos dipolos simultáneos para diferentes niveles de ruido para un modelo de torso realista.

ε_D : error de distancia (cm); ε_O : error de ángulo (°);

SNR	20 dB	10 dB	6 dB	3 dB
ε_D (media±SD)	2.03±1.13	2.05±1.15	2.08±1.18	2.11±1.17
ε_O (media±SD)	26±20	26±20	26±20	27±20
$[\varepsilon_D < BDPS_D=2.6]$ (%)	75.3	74.7	74.2	72.9

Tabla 7: Prestaciones la localización de dos dipolos simultáneos para diferentes niveles de ruido para un modelo de torso realista.

4.2.3 Comparación con el método de resolución del problema inverso mediante sistemas de ecuaciones y regularización de Tikhonov

En el caso de utilizar un modelo realista de torso el algoritmo ha mostrado tener mejores prestaciones que el método de sistemas de ecuaciones y regularización de Tikhonov, localizando un dipolo de forma óptima ($\varepsilon_D < BDPS_D = 2,6$ cm) el 96,3 % de los dipolos para un SNR 20 dBs y el 95 % para 3 dBs frente al 73,4 % y 66,9 % de los potenciales para un SNR de 20 dBs y 3 dBs respectivamente con el método de Tikhonov ($RDM^* < 0.5$) (Figura 30).

Las prestaciones se han visto reducidas para ambos métodos para las configuraciones de dos dipolos simultáneos. Mediante el algoritmo iterativo el 75,3 % y 72,9 % de los dipolos han sido óptimamente calculados para SNR de 20 dBs y 3 dBs respectivamente, mientras con el método de Tikhonov el 62,8 % y 54,5 %. Aunque el método iterativo sigue demostrando tener mejores prestaciones que el método de Tikhonov, no obstante, la diferencia entre ambos métodos es menor. (Figura 30).

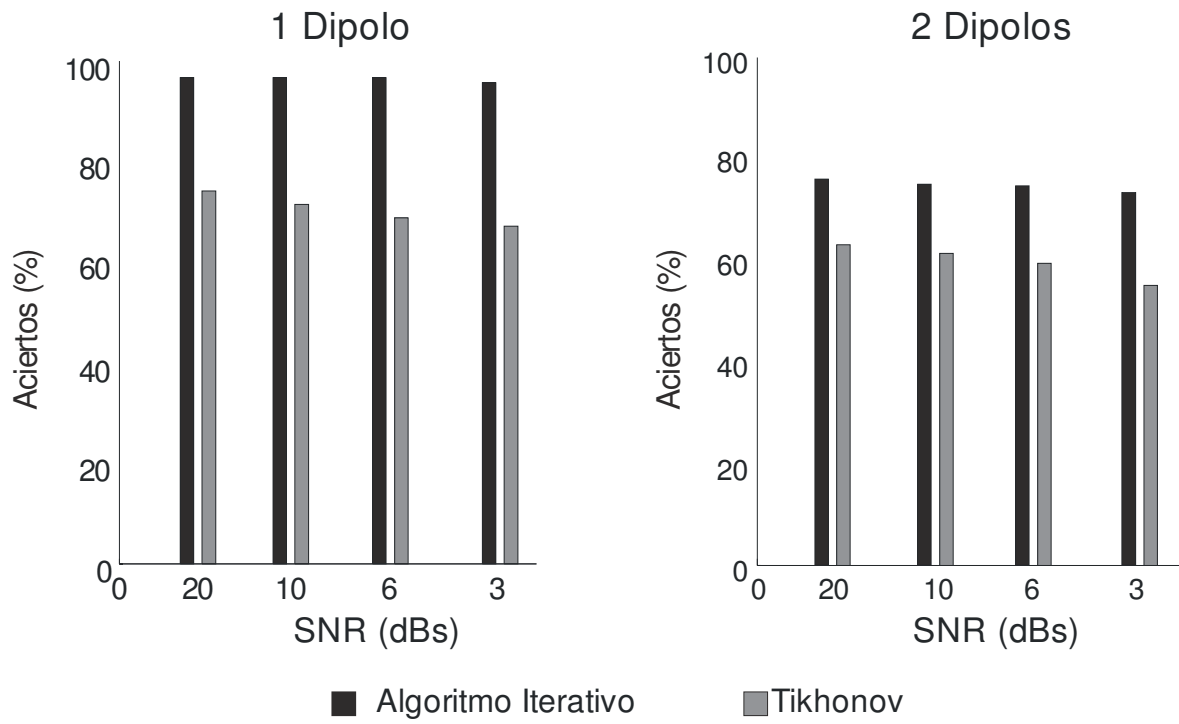


Figura 30: Comparación de la eficiencia del método iterativo y del método de Tikhonov para un modelo de torso realista.

5 Discusión y conclusiones

Como colofón realizaremos las conclusiones pertinentes exponiendo los principales hallazgos y aportaciones derivados de la tesina, justificando las ventajas del algoritmo iterativo frente a otros métodos anteriores estudiados. También se enumerarán y describirán las aplicaciones de los algoritmos implementados comentando las posibles mejoras a realizar en trabajos futuros.

5.1 Principales aportaciones

En la presente tesis de máster se ha implementado una librería de algoritmos para la resolución del problema directo e inverso de la electrocardiografía. En la librería de algoritmos hemos incluido un novedoso algoritmo iterativo para la resolución indirecta del problema inverso de la electrocardiografía basado en la comparación de potenciales, obtenidos mediante la combinación lineal de potenciales linealmente independientes generados previamente, y los potenciales registrados en la superficie del torso. Este algoritmo ha sido testado con un modelo de esferas excéntricas y un modelo de torso real, mostrando tener un buen comportamiento frente al ruido y fiabilidad en la resolución del problema inverso.

Mediante las pruebas realizadas con el *modelo de esferas excéntricas* [25], se ha observado como el nuevo algoritmo iterativo para la resolución indirecta del problema inverso de la electrocardiografía tiene buenas prestaciones, pudiendo aumentar su precisión incrementando su exhaustividad o/y su resolución, incrementando el coste computacional. Dicho algoritmo ha demostrado ser capaz de localizar un mínimo de 80% de los dipolos de forma óptima incluso para un SNR de 3 dBs y, el error cometido en la mayoría los dipolos que no han sido encontrados de forma óptima ha sido pequeño. En el caso de localizar dos dipolos simultáneos, un mínimo de 64% de los dipolos para un SNR de 3 dBs han sido correctamente ubicados, destacando una reducción de la precisión respecto a la localización de un sólo dipolo debido principalmente al ruido de diafonía.

El algoritmo también ha sido comprobado con un *modelo realista de torso* compuesto por dos volúmenes conductores. En muchas ocasiones, en la práctica clínica, se desea conocer los patrones de activación de las diferentes regiones miocárdicas [52]. En este caso no hace falta un número alto de dipolos y, por lo tanto, una BDPS pequeña es suficiente pudiendo aumentar la exhaustividad y precisión del algoritmo de búsqueda sin aumentar el tiempo de ejecución. El algoritmo ha mostrado localizar de forma óptima un 95% de los dipolos simples para un SNR de 3 dBs, siendo el error muy pequeño para los 1000 dipolos calculados, siendo muy similares las prestaciones para los diferentes SNR, debido principalmente a la minimización de la probabilidad de una falsa convergencia mediante el incremento de la exhaustividad. En el caso del cálculo de dos dipolos simultáneos alrededor de 70% de los dipolos han sido localizados de forma óptima, predominando el ruido de diafonía frente al ruido blanco añadido en las prestaciones.

Un aspecto que ha provocado que los resultados sean mejores para las pruebas realizadas con el modelo de torso realista, además del incremento de la exhaustividad de búsqueda del algoritmo cuando se ha utilizado el modelo de torso realista, es que el modelo de esferas excéntricas tiene el inconveniente de la alta simetría de las diferentes regiones conductoras, además de ser un modelo que se aleja de la realidad, siendo similares los potenciales en la superficie más externa si las fuentes están en polos opuestos de la esfera interna y, por lo tanto, induciendo al error en la convergencia del programa iterativo. De esta forma, la geometría arbitraria de modelo realista reducirá enormemente la

probabilidad de una falsa convergencia a causa de dos distribuciones de potenciales similares pero generadas por fuentes muy diferentes, siendo un aspecto positivo, dado que en aplicaciones reales se utilizará este último modelo.

5.2 Comparación con estudios anteriores

El algoritmo ha sido comparado con un método de resolución del problema inverso de la electrocardiografía basado en la resolución de sistemas ecuaciones mediante el método de regularización de Tikhonov, que suaviza la inestabilidad debido al mal condicionamiento del sistema [47-50].

En el *modelo de esferas excéntricas* se ha observado como la precisión del algoritmo iterativo implementado en la localización de los dipolos es mayor que los resultados obtenidos mediante Tikhonov, cuya resolución es inestable, depende enormemente de la correcta selección del parámetro de regularización y en algunos casos conlleva soluciones no fisiológicas e incoherentes [24]. Mediante el algoritmo implementado, a diferencia del método de resolución de sistemas de ecuaciones mediante Tikhonov, se acota la solución a potenciales generados por un número limitado de dipolos, evitando las componentes debidas al ruido blanco y la obtención de soluciones absurdas.

Los resultados de las prestaciones del algoritmo iterativo con el *modelo realista de torso* siguen siendo mejores que los obtenidos mediante la resolución de sistema de ecuaciones regulados tanto para potenciales generados por un dipolo como los generados por dos dipolos, aunque para la localización de dos dipolos la diferencia entre las prestaciones de ambos métodos se reduce. Para un SNR de 3 dBs el 95% de los dipolos fueron localizados de forma óptima frente al 66,9% de los potenciales mediante Tikhonov y, para el mismo nivel de ruido pero localizando dos dipolos simultáneos, el 72,9% de los dipolos frente al 54,5% de los potenciales.

5.3 Aplicaciones clínicas

El algoritmo permitirá obtener la secuencia de activación de las diferentes regiones del miocardio y, por lo tanto, detectar si alguna región de éste tiene un comportamiento anómalo, característico de muchas enfermedades cardiacas. De esta forma se realizaran pruebas del algoritmo a partir de registros BSPM de pacientes con flutter auricular, insuficiencia cardiaca o con síndrome de Brugada, previamente diagnosticados. Para ello contamos con la colaboración de diferentes instituciones clínicas como el Hospital General Universitario de Valencia, el Hospital Clínic de Barcelona, el Hospital Trueta de Girona, el Hospital Gregorio Marañón de Madrid y “the University of Michigan”. Con ello se almacenarían los datos obtenidos para cada una de las patologías cardiacas y, de esta forma, el algoritmo sería capaz de diagnosticar automáticamente, en caso de que sea necesario, las enfermedades de otros pacientes.

5.4 Limitaciones y líneas futuras

El algoritmo implementado ha mostrado ser capaz de resolver correctamente el problema inverso de la electrocardiografía, localizando y orientando los dipolos fuentes que generan una distribución concreta de potenciales de superficie. Sin embargo, las prestaciones del algoritmo se reducen considerablemente para un número alto de dipolos

dejando patente la sensibilidad frente al ruido de diafonía. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los potenciales de superficie registrados en el torso de un paciente podrían ser modeladas con uno o dos dipolos, con lo que el uso del algoritmo sería perfecto para dichas configuraciones.

Con el objetivo de aumentar las prestaciones del algoritmo en el futuro como decreta la sensibilidad del ruido de diafonía, la inmunidad frente al ruido blanco y mejorar la precisión absoluta en la localización de los dipolos se podrían llevar a cabo las modificaciones que se proponen a continuación.

Aunque el algoritmo ha sido testeado con los dos tipos de modelos de torso antes comentados, podría utilizarse para cualquier modelo obtenido por segmentación de la imagen de resonancia magnética (MRI), pudiendo personalizar el modelo para cualquier caso clínico. Para ello simplemente se debería regenerar la BDPS resolviendo el problema directo con el nuevo modelo seleccionado.

La exhaustividad del algoritmo puede aumentarse, aumentando la probabilidad de convergencia óptima pero incrementando el tiempo de computación. Una de las posibles mejoras que podrían realizarse sería ejecutar el programa mediante unidades de procesamiento gráfico (GPUs), de esta forma se podría aumentar la exhaustividad del algoritmo sin un incremento importante del tiempo de ejecución.

En caso de desearse una mayor precisión absoluta en la localización y orientación de los dipolos, se podría incrementar la resolución de la BDPS y, por lo tanto, incrementar el número de regiones del miocardio donde se desee estudiar la actividad eléctrica tras resolver el problema inverso.

Otra posible mejora, en el caso de estudiar una secuencia temporal de señales BSPM, sería utilizar los resultados obtenidos en el instante anterior para el cálculo de los dipolos en el instante actual, de esta forma se incrementaría la probabilidad de convergencia óptima y mejoraría el tiempo de computación.

El uso de redes neuronales también sería una opción para resolver el problema inverso. La diferencia de este método con el método iterativo implementado sería que, en vez de comparar iterativamente los diferentes potenciales generados mediante la combinación lineal de los potenciales de la BDPS, se utilizarían dichas combinaciones para entrenar la red neuronal previamente implementada. De esta forma quedaría un sistema cuyos “inputs” serían las características de los potenciales registrados en el torso y como “outputs” los parámetros de los dipolos a obtener.

6 Contribuciones

AUTORES: J. Pedrón, A.M. Climent, J. Millet, M.S. Guillem

TÍTULO: An Iterative Method for Indirectly Solving the Inverse Problem of Electrocardiography

CONGRESO: Computing in Cardiology 2010. CinC 2010. (Belfast).

AUTORES: J. Pedrón Torrecilla, A. Martínez Climent, A. Liberos Mascarell, J. Millet Roig, M.S. Guillem Sánchez

TÍTULO: Estudio Comparativo de un Método Iterativo para la Resolución Indirecta del Problema Inverso de la Electrocardiografía

CONGRESO: Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica 2010. CASEIB 2010. (Madrid).

Referencias

- [1] J. Malmivuo, R. Plonsey. Bioelectromagnetism. Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields. 1995.
- [2] J. M. Ferrero Corral, J. M. Ferrero y de Loma-Osorio, F. J. Saiz Rodríguez, A. Arnau Vives. Bioelectrónica. Señales bioeléctricas. 1994.
- [3] W. Einthoven. Weiteres ber das elektrokardiogram. Pflger Arch. Ges. Physiol. 122:517-48, 1908.
- [4] E. Frank. Absolute quantitative comparison of instantaneous QRS equipotential on a normal subject with dipole potentials on a homogeneous torso model. Circulation Research. 3:243-251. 1955.
- [5] J.D. Cooksey, M. Dunn, and E. Massie. Clinical vectorcardiography and electrocardiography. Year book medical publishers. 1977.
- [6] S.D. Carley. Beyond the 12 Lead: Review of the use of additional leads for the early electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. Emergency Medicine, 15: 143-154, 2003.
- [7] D.D. Finlay, CD Nugent, PJ McCullagh, ND Black. Mining for diagnostic information in body surface potential maps: A comparison of feature selection techniques. BioMedical Engineering OnLine, 4:51 (<http://www.biomedical-engineering-online.com/content/4/1/51#B1>). 2005.
- [8] M.S. Guillem, A.M. Climent, J. Millet, P. Berne, R. Ramos, J. Brugada, R. Brugada. Conduction abnormalities in the right ventricular outflow tract in Brugada syndrome detected Body Surface Potential Mapping. 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS. 2537-2540. 2010.
- [9] B. Taccardi. Distribution of heart potentials on the thoracic surface of normal human subjects. Circulation Research. 12:341-352. 1963.
- [10] R. Hoekema, G.J.H Uijen, A. van Oosterom. On selecting a Body Surface Mapping Procedure. Journal of Electrocardiology. 32:93-101. 1999.
- [11] S.J. Maynard, I.B.A. Menown, G. Manoharan, J. Allen, J.M.C.C. Anderson, A.A.J. Adgey. Body surface mapping improves early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with chest pain and left bundle branch block. Heart. 89: 998-1002. 2003.
- [12] I. Tonooka, I. Kubota, Y. Watanabe, K. Tsuiki, S. Yasui. Isointegral analysis of Body Surface Maps for the assessment of location and size of myocardial infarction. American Journal of Cardiology. 52:1174-1180. 1983.
- [13] N.C. Flowers, L.G. Horan, J.C. Johnson. Anterior infarctional changes ossuring during mid and late ventricular activation detectable by surface mapping techniques. Circulation. 54:906-913. 1976.
- [14] H.J. Bruns, L. Eckardt, C. Vahlhaus, E. Schulze-Bahr, W. Haverkamp, M. Borffrefe, G. Breithardt, T. Wichter. Body surface potential mapping in patients with Brugada syndrome: right precordial ST segment variations and reverse changes in left precordial leads. Cardiovascular Research. 54:58-66. 2002.

- [15] N. Samesima, C.A. Pastore, N. Tobias, A. Pedrosa, L.F. Moreira, S. Nishioka, M. Martinellif, J.F. Ramires. Body surface potential mapping to identify patients with ejection fraction improvement after biventricular pacing. *Advances in Electrocardiology*. 574-584. 2004.
- [16] V. Donis, M.S. Guillem, A.M. Climent, F. Castells, F.J. Chorro, J. Millet. Improving the diagnosis of bundle branch block by analysis of body surface potential maps. *Journal of Electrocardiology*. 42:651-659. 2009.
- [17] M.S. Guillem, A.M. Climent, F. Castells, D. Husser, J. Millet, A. Arya, C. Piorkowski, A. Bollmann. Noninvasive mapping of human atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 20:507-513. 2009.
- [18] M.S. Guillem, J. Millet, F.J. Chorro. Dispositivo portaelectrodos para la aplicación de una pluralidad de electrodos al torso de una persona, y conjunto que comprende la pluralidad de tales dispositivos. Patent number: ES2264905. 2008.
- [19] M.S. Guillem Sánchez. Activation patterns in atrial fibrillation: Contribution of body surface potential mapping. Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Valencia. 2008.
- [20] R.L. Lux, C.R. Smith, R.F. Wyatt, J.A. Abildskov. Limited lead selection for estimation of body surface potential maps in electrocardiography. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 25:270-276. 1978.
- [21] R. Hoekema, G. Uijen, A. van Oosterom. The number of independent signals in body surface maps. *Methods of Information in Medicine*. 38:119-124. 1999.
- [22] A. Vahid Shahidi, P. Savard, R. Nadeau. Forward and Inverse Problems of Electrocardiography: Modeling and Recovery of Epicardial Potentials in Humans. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 41:249-255. 1994.
- [23] P. De Mynck, J. Cornelis, L.I. Titomir. Multipole Approach to the Inverse Problem in Electrocardiology: Convergence of the Multipole Equivalent Generator on the Inhomogeneous Body Conductor. *Bulletin of Mathematical Biology*. 62:543-583. 2000.
- [24] R.S. MacLeod, D.H. Brooks. Recent Progress in Inverse Problems in Electrocardiology. *IEEE Engineering in medicine and biology*. 17:73-83. 1998.
- [25] Y. Rudy, B.J. Messinger-Raport The Inverse Problem in Electrocardiology: Solutions in terms of epicardial potentials. *CRC Critical Review in Biomedical Engineering*. 16:215-268. 1988.
- [26] D. Gabor and C. V. Nelson. Determination of the resultant dipole of the heart from measurements on the body surface. *Journal of Applied Physics*. 25:413-416. 1954.
- [27] J. D. Cooksey, M. Dunn, and E. Massie. *Clinical vectorcardiography and electrocardiography*. Year book medical publishers. 1977.
- [28] D. B. Geselowitz. Multipole representation for an equivalent heart generator. *Procedures of the Institute of Radio Engineers*.48:75-79. 1960.
- [29] P. Savard, G.E. Mailloux, F.A. Roberge, R.M. Gulrajani, R. Guardo. A simulation study of the single moving dipole representation of cardiac electrical activity. *IEEE Transactions on biomedical engineering*. 29:700-707. 1982
- [30] J. de Guise, R.M. Gulrajani, P. Savard, R. Guardo, F.A. Roberge. Inverse recovery of two moving dipoles from simulated surface potencial distributions on a realística human torso model. *Transaction of biomedical engineering*. 32:126-135. 1985.

- [31] G. Li, B. He. Localization of the Site of Origin of Cardiac Activation by Means of a Heart-Model-Based Electrocardiographic Imaging Approach. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 48:660-669. 2001.
- [32] Z. Liu, C. Liu, B. He. Noninvasive reconstruction of three-dimensional ventricular activation sequence from the inverse solution of distributed equivalent current density. *IEEE Transactions on medical imaging*. 25:1307-1318. 2006.
- [33] C. Han, Z. Liu, X. Zhang, S. Pogwizd, B. He. Noninvasive Three-Dimensional Cardiac Activation Imaging From Body Surface Potential Maps: A computational and Experimental Study on a Rabbit Model. *IEEE Transactions on medical imaging*. 27:1622-1630. 2008.
- [34] E. Frank. Determination of the electrical center of ventricular depolarization in the human heart. *American Heart Journal*. 49:670-692. 1954.
- [35] R.C. Barr, M. Ramsey, M.S. Spach. Relating Epicardial to Body Surface Potential Distributions by Means of Transfer Coefficients Based on Geometry Measurements. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 24:1-11. 1977.
- [36] J. Sarvas. Basic mathematical and electromagnetic Concepts of the biomagnetic inverse problem. *Physics in Medicine and Biology*. 32:11-22. 1987.
- [37] R. Plonsey. *Biomagnetic Phenomena*. New York: McGraw-Hill. p 203. 1969.
- [38] D.B. Geselowitz. On Bioelectric Potentials in an Inhomogeneous Volume Conductor. *Biophysical Journal*. 7:1-11.
- [39] M. Seger, G. Fischer, R. Modre, B. Messnarz, F. Hanser, B. Tilg. Lead field computation for the electrocardiographic inverse problem: finite elements versus boundary elements. *Computer methods and programs in biomedicine*. 77:241-252. 2005.
- [40] J.H. M. Frijns, S.L. de Snoo, R. Schoonhoven. Improving the accuracy of the boundary element method by the use of second-order interpolation functions. *IEEE transactions on biomedical engineering*. 47:1336-1346. October 2000.
- [41] M. Stenroos. The transfer matrix for epicardial potential in a piece-wise homogeneous thorax model: the boundary element formulation. *Physics in Medicine and Biology*. 54:5443-5455. 2009.
- [42] M. Stenroos, J. Haueisen. Boundary Element Computations in the Forward and Inverse Problems of Electrocardiography: Comparison of Collocation and Galerkin Weightings. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 55:2124-2133. 2008.
- [43] H.A. Schlitt, L. Heller, R. Aaron, E. Best, D.M. Ranken. Evaluation of Boundary Elements Methods for the EEG Forward Problem: Effect of Linear Interpolation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 42:52-58. 1995.
- [44] A. van Oosterom, J. Strakee. The solid angle of a plane triangle. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 20:125-126. 1983.
- [45] J.W.H. Meijs, O.W. Weier, M.J. Peters, A. Van Oosterom. On the Numerical Accuracy of the Boundary Element Method. *IEEE Transactions on the Biomedical Engineering*. 36:1038-1049. 1989.
- [46] B.M Horáček, J.C Clements. The Inverse Problem of Electrocardiography: A Solution in Terms of Single- and Double-Layer Sources on the Epicardial Surface. *Mathematical Biosciences*. 144:119-154. 1997.

- [47] A.N. Tikhonov, V.Y. Arsenin. Solutions of Ill-Posed Problems. Society for Industrial and Applied Mathematics. 21:266-267. 1979.
- [48] A.N. Tikhonov. Solution of incorrectly formulated programs and regularization method. Soviet Mathematics Doklady. 4:1035-1038. 1963.
- [49] G. Shou, M. Jiang, L. Xia, Q. Wei, F. Liu, S. Crozier. A comparison of different choices for the regularization parameter in inverse electrocardiography models. 28th Annual International Conference of the IEEE, Engineering in Medicine and Biology Society. 3903-3906. 2006.
- [50] P.R. Johnston, R.M. Gulrajani. Selecting the Corner in the L-Curve Approach to Tikhonov Regularization. IEEE transactions on biomedical engineering. 47:1293-1296. 2000.
- [51] R.D. Throne, L.G. Olson, T.J. Hrabik, J.R. Windle. Generalized Eigensystem Techniques for the Inverse Problem of Electrocardiography Applied to a Realistic Heart-Torso Geometry. IEEE transactions on biomedical engineering. 44:447-454. 1997.
- [52] M.D. Cerqueira, N.J. Weissman, V. Dilsizian, A.K. Jacobs, S. Kaul, W.K. Laskey, D.J. Pennell, J.A. Rumberger, T. Ryan, M.S. Verani. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation. 105:539-542. 2002.

