

МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НЕИЗМЕРЯЕМЫХ ПЕРЕМЕННЫХ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ⁴⁰

Ткачева О.С.*, Уткин А.В.

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН,
Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная д.65
Tkolga17@gmail.com, utkin-av@rambler.ru

Виноградова М.С.

*Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана,
Россия, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1
m-s-vinogradova@yandex.ru

Аннотация В статье представлено моделирование работы СА-узла. Исследование направлено на сравнение двух различных методов построения наблюдателя в соответствии с некоторыми характеристиками численного моделирования для модели кардиостимулятора: нелинейного наблюдателя с линейной динамикой ошибок и наблюдателя более низкого порядка с нелинейными поправками. Сравняются два разные наблюдатели на основе качественных характеристик математического моделирования.

Ключевые слова: наблюдатель с нелинейной динамикой ошибки, наблюдатель неполного порядка, модель сердца.

Введение

Электропроводность — это свойство клеток миокарда и проводящей системы сердца передавать импульс возбуждения окружающим их клеткам. Цитоплазма клеток и межклеточная жидкость в миокарде являются хорошим проводником электричества (кардиостимулятором), поскольку имеют низкое электрическое сопротивление [1,2]. Следовательно, импульс от кардиостимулятора легко воздействует на мембраны соседних клеток и вызывает в них потенциал действия, что в конечном итоге приводит к возбуждению и сокращению всех миокардиальных волокон соответствующей камеры сердца [1,2]. Скорость проведения возбуждения неодинакова во всех частях сердца. Снижение скорости его проведения — один из важных механизмов развития аритмий сердца. Наиболее быстро импульс проводится в волокнах Пуркинью (4 м/с), а наиболее медленно — в атриовентрикулярном узле (0,2 м / с). Появление замедления проводимости или блокады узла объясняется исчезновением трансмембранного потенциала в результате частичной деполяризации или повышенной диастолической деполяризации, либо появлением рефрактерной зоны в проводящей системе сердца.

Таким образом, необходимы математические модели, которые могут описывать проводимость сердца, моделировать распространение трансмембранного потенциала и различные нарушения проводимости сердца.

Проводящую сердечную систему можно рассматривать как сеть из трех компонентов: сино-предсердный узел (СА-узел - основной кардиостимулятор); атриовентрикулярный узел (АВ-узел); желудочковая проводящая система (пучок Гиса-Пуркинью) (рис. 1) [1,2]. Необходимо уточнить, что общепринято деление кривой ЭКГ на зубец *P*, интервал *PR*, комплекс *QRS*, интервал *QT*, сегмент *ST*, зубец *T* и зубец *U*. Зубец *P* отражает деполяризацию предсердий. Интервал *P – R* — временной интервал от начала деполяризации предсердий до начала деполяризации желудочков. Комплекс *QRS* — деполяризация желудочков, состоит из зубцов *Q*, *R* и *S*. Интервал *Q – T* — время между началом деполяризации желудочков и окончанием их реполяризации. Интервал *R – R* — временной интервал между двумя комплексами. Зубец *T* — реполяризация желудочков. Сегмент *ST* + зубец *T* (*ST – T*) — реполяризация желудочков.

Каждый компонент проводящей системы можно смоделировать как нелинейный колебательный контур. Одна из таких моделей - уравнение Ван дер Поля. Шестимерная модель описывает как потенциалы трех узлов, так и скорости этих потенциалов [1].

⁴⁰Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 20-07-00294, 19-07-00817)

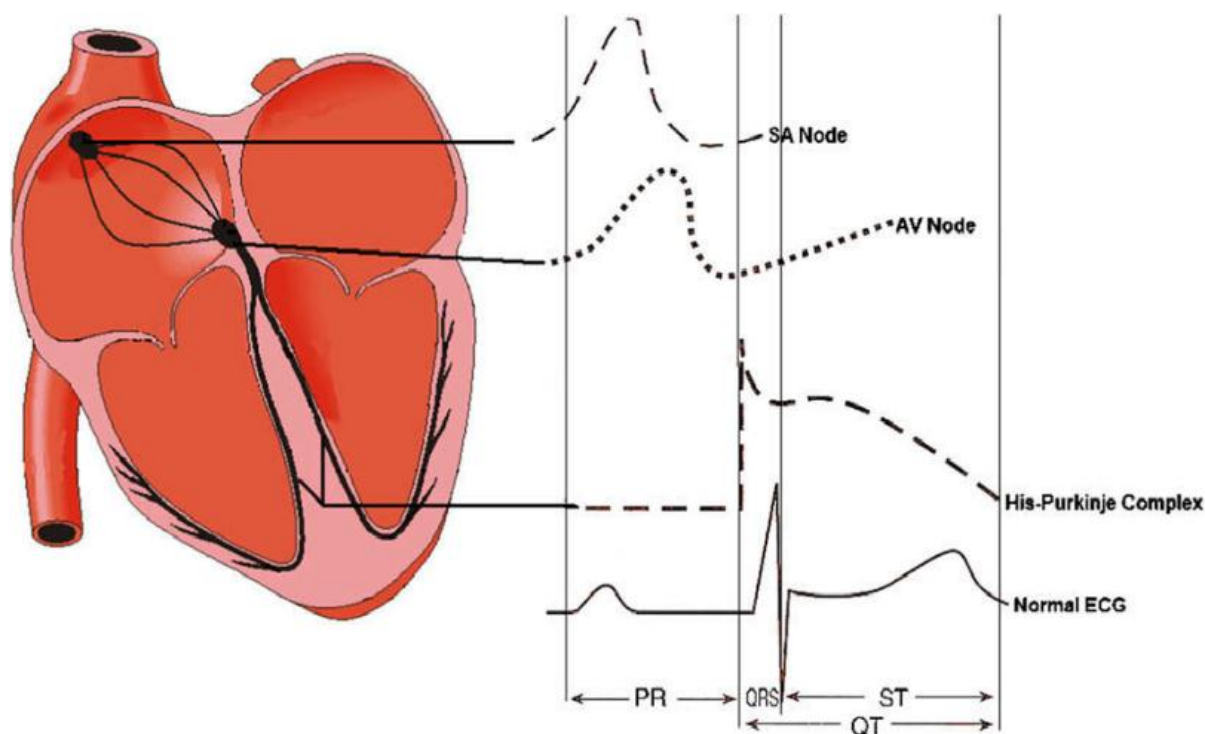


Рис. 1. Проводящая система сердца

На практике потенциалы узлов могут быть измерены, но потенциальные скорости недоступны для прямого измерения. Поскольку для восстановления этих скоростей необходимы численные методы, одним из подходов к решению проблемы является построение наблюдателя состояния [3,4,5].

В статье представлено моделирование работы СА-узла. Модель кардиостимулятора можно использовать для проверки работы любого кардиостимулятора. Однако для корректного анализа модели необходимо получить полный вектор состояния соответствующей системы ОДУ, однако существуют разные подходы к оценке неизмеряемых переменных. Важно понимать, какой метод применим в конкретной ситуации. Это исследование направлено на сравнение двух различных методов построения наблюдателя в соответствии с некоторыми характеристиками численного моделирования для модели кардиостимулятора. Для достижения цели рассматриваются две задачи:

- построить нелинейный наблюдатель с погрешностью линейной динамики;
- для построения состояния наблюдателя более низкого порядка с нелинейными непрерывными корректирующими воздействиями в форме сигмоидальных функций.

1 Модель работы синоатриального узла

Мы рассматриваем модель кардиостимулятора, используемую для стимуляции атрио-вентрикулярных (АВ) или синоатриальных (СА) узлов [2]:

$$\begin{aligned} \dot{z}_1 &= z_2, \\ \dot{z}_2 &= -\alpha(z_1^2 - \mu)z_2 - \frac{z_1(z_1 + d)(z_1 + e)}{de}, \\ y &= z_1 \end{aligned} \quad (1)$$

где переменная z_1 — трансмембранный потенциал узла (СА или АВ), тогда как z_2 — скорость распространение трансмембранного потенциала, а $d, e, \alpha > 0, v_1, v_2$ — постоянные параметры модели. Измеряется только переменная z_1 , переменную z_2 — измерить невозможно, необходимо ее восстановить.

Модель основана на уравнении осциллятора Ван Дер Поля с добавлением слагаемого Ван Дуффинга для демпфирования [2]: $\frac{z_1(z_1 + d)(z_1 + e)}{de}$.

Глобальная цель такого моделирования — разработка инструмента, который позволит быстро, изменяя параметры модели, генерировать сигналы, форма которых соответствует тем или иным нарушениям для того, чтобы иметь возможность тестировать разметчики ЭКГ и классификаторы QRS-комплексов на точность работы на самых разнообразных нарушениях [1].

2 Методы восстановления неизмеряемой переменной

В работе мы рассмотрим два метода восстановления неизмеряемой переменной. Первый метод – нелинейный наблюдатель с линейной динамикой ошибки. Второй метод – построения наблюдателя неполного порядка с нелинейным управляющим воздействием в виде сигмоидальной функции. Цель исследования состоит в том, чтобы определить какой метод оптимальнее использовать в зависимости от обстоятельств и требований, накладываемых на модель.

Построение нелинейного наблюдателя с линейной динамикой ошибки базируется на приведении системы к специальному виду, называемому третьему каноническому виду [3]: $\dot{\xi} = D\xi + \Psi(\xi)$,

$$y = H(\xi_n), \quad (2)$$

$$D = \begin{pmatrix} 0 & \dots & 0 & 0 \\ 1 & \ddots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & \dots & 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad \Psi(y) = \begin{pmatrix} \psi_1(y) \\ \psi_2(y) \\ \vdots \\ \psi_n(y) \end{pmatrix}.$$

Здесь функции $\psi_i(y), i = 1..n$ – нелинейная добавка, зависящая от выхода. Если систему общего вида возможно привести к виду (2), то наблюдатель строится следующим образом:

$$\dot{\eta} = D\eta + C(\eta - y) + \Psi(y), \quad (3)$$

где C – это вектор-строка, который выбирается так, чтобы матрица $M_e = D + GC$ была матрицей Гурвица. Собственные значения этой матрицы должны быть расположены в левой половине плоскости.

Рассмотрим систему второго порядка общего вида:

$$\begin{aligned} \dot{z}_1 &= z_2, \\ \dot{z}_2 &= F(z), \\ y &= z_1. \end{aligned} \quad (4)$$

В [3] на основе теории $k(x)$ -двойственности был сформулирован следующий результат: система (4) приводится к виду (2), если функция $F(z)$ имеет следующий вид:

$$F(z) = C_0(z_1)z_2^2 + C_1(z_1)z_2 + C_2(z_1). \quad (5)$$

При этом функция $C_0(z_1)$ должна быть представима следующим образом:

$$C_0(z_1) = \frac{1}{P(z_1)} \frac{\partial P(z_1)}{\partial z_1}, \quad (6)$$

функции $C_1(z_1), C_2(z_1)$ – гладкие функции. Тогда наблюдатель для нее имеет вид (3) при $n = 2$, а замена переменных для перехода к системе вида (2) ищется следующим образом:

$$\begin{aligned} \xi_1 &= \frac{z_2}{P(z_1)} - \int \frac{C_1(z_1)}{P(z_1)} dz_1, \\ \xi_2 &= \int \frac{1}{P(z_1)} dz_1. \end{aligned} \quad (7)$$

Здесь знак интеграла обозначает любую первообразную соответствующей функции одного переменного [3].

Наблюдателем неполного порядка или редуцированным наблюдателем для системы (4) будем называть наблюдатель следующего вида [5]:

$$\begin{aligned} \dot{\hat{z}}_1 &= v_1, \\ v_1 &= M\sigma(k\varepsilon_1), \\ \varepsilon_1 &= z_1 - \hat{z}_1, \end{aligned} \quad (8)$$

где M, K – настроечные параметры наблюдателя, правильным выбором которых обеспечивается сходимость к истинному значению ненаблюдаемой переменной [5-7].

Наблюдатель неполного порядка предлагается использовать, если параметры модели точно не известны. Неизмеряемая переменная интерпретируется как внешнее ограниченное возмущение. В этом случае корректирующее воздействие наблюдателя дает оценку возмущения с желаемой

точностью. Наблюдатель основан на первом уравнении системы с корректирующим воздействием в виде сигма-функции. Сигма-функции – это функция следующего вида [5-7]:

$$\sigma(kx) = \frac{2}{1+e^{-kx}} - 1. \quad (9)$$

В случае наблюдателя (8) проблема наблюдения (то есть восстановления ненаблюдаемой переменной) сводится к стабилизации ошибки наблюдения и ее производной:

$$\dot{\varepsilon}_1 = z_2 - v_1, \quad (10)$$

Параметры M и k выбираются из следующих неравенств:

$$\begin{aligned} M &> 1.1Z_2, \\ k &> \frac{\max\{3.3 Z_2, 10.5\bar{Z}_2\}}{M\Delta}, \end{aligned} \quad (11)$$

где $Z_2 > |Z_2|$ – постоянная величина, ограничивающая сверху z_2 , $\bar{Z}_2 > |\dot{z}_2|$ – постоянная величина, ограничивающая сверху \dot{z}_2 , Δ – требуемая точность стабилизации [5-7]. Таким образом, несмотря на то, что этот метод не требует точного знания параметров и структуры функции $F(z)$, нам необходимо знать точную верхнюю грань переменной z_2 и ее производной, что не всегда представляется возможным.

При данном выборе параметров обеспечивается стабилизация ошибки наблюдения и ее производной, начиная с некоторого момента времени t_1 :

$$\begin{aligned} |\varepsilon_1(t)| &\leq \Delta, \quad t > t_1, \\ |\dot{\varepsilon}_1(t)| &\leq \Delta, \quad t > t_2 > t_1, \end{aligned}$$

Корректирующее воздействие служит оценкой неизмеряемой переменной:

$$v_1(t) = x_2(t) \pm \Delta.$$

3 Построение нелинейного наблюдателя для модели сердечного узла

В [3-4] было показано, что функции $F(z)$ для уравнения (1) имеет следующий вид:

$$F(z_1, z_2) = C_1(z_1)z_2 + C_2(z_1),$$

где

$$\begin{aligned} C_1(z_1) &= -\alpha(z_1 - v_1)(z_1 - v_1)z_2 \\ C_2(z_1) &= -\frac{z_1(z_1 + d)(z_1 + e)}{de}, \\ C_0(z_1) &= 0, \\ &\Rightarrow P(z_1) = 1. \end{aligned}$$

Тогда, опираясь на (7), имеем следующую замену переменных:

$$\begin{pmatrix} \xi_1 \\ \xi_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} z_2 - \frac{1}{2}\alpha(v_1 + v_2)^2 z_1 + \frac{1}{3}\alpha z_1^2 + \alpha v_1 v_2 z_1 \\ z_2 \end{pmatrix}. \quad (12)$$

Тогда третий канонический вид для системы (1) имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \dot{\xi}_2 &= D\xi + \Psi(y), \\ y &= \xi_2, \end{aligned}$$

где

$$D = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad \Psi(y) = \begin{pmatrix} -\frac{y(y^2+e)(y^2+d)}{ed} \\ \frac{1}{2}\alpha(v_1 + v_2)y^2 - \frac{1}{3}\alpha y^3 - \alpha v_1 v_2 y \end{pmatrix}.$$

Тогда наблюдатель строится по следующей формуле:

$$\dot{\eta} = D\eta + G(C\eta - y) + \Psi(y). \quad (13)$$

Матрица $M_e = D + GC$ — это матрица Гурвица. Собственные значения матрицы M_e λ_1

и λ_2 должны быть расположены в левой половине плоскости. Тогда увеличивая их значения по модулю, мы можем влиять на скорость сходимости [3].

Математическое моделирование

Мы сравниваем различные подходы к оценке неизмеряемых переменных на основе качественных характеристик численного моделирования. Это моделирование выполняется с использованием метода Эйлера первого порядка. Шаг $h = 0,1$ используется для нелинейного наблюдателя, а шаг $h = 0,001$ используется для наблюдателя более низкого порядка. Выбираем следующие параметры для модели (1):

$$\alpha = 1; \quad v_1 = 0,85; \quad v_2 = -0,81; \\ d = 3,0; \quad e = 3,5.$$

Собственные значения для нелинейного наблюдателя и начальные условия для нелинейного наблюдателя с линейной динамикой ошибки имеют следующие значения:

$$\lambda_1 = -2, \quad \lambda_2 = -3; \quad z_{1(0)} = -0,1; \quad z_{2(0)} = -0,2; \\ \eta_{1(0)} = -0,1; \quad \eta_{2(0)} = -1.$$

Параметры для наблюдателя укороченного порядка исходя из (11) были взяты следующими: $k = 250, M = 50$.

На рис. 2-3 показаны результаты моделирования для системы (1) с учетом (13) и замены переменных (12). Можно видеть, что ошибка оценки переменной z_2 стремится к нулю. Он находится в окрестности $|\varepsilon_2| < 0,01$. На рис. 3-4 показаны результаты моделирования для системы (1) с учетом (8). Мы видим, что ошибка оценки переменной z_2 стремится к нулю. Он попадает в окрестность $\varepsilon_2 < \delta_{\varepsilon_2} = 0,01$ за конечное время.

В таблице 1 приведены качественные характеристики численного моделирования, полученные с помощью примененных методов. Это время переходного процесса t_s , точность оценки в установившемся состоянии δ и шаг интегрирования h .

Таблица 1. Качественные характеристики

Метод восстановления данных\характеристики	Нелинейный наблюдатель с линейной динамикой ошибки	Редуцированный наблюдатель
Время переходного процесса t_s	1.24	0.5
Точность оценки в установившемся состоянии δ	0.001	0.0045
Шаг интегрирования h	0.1	0.001

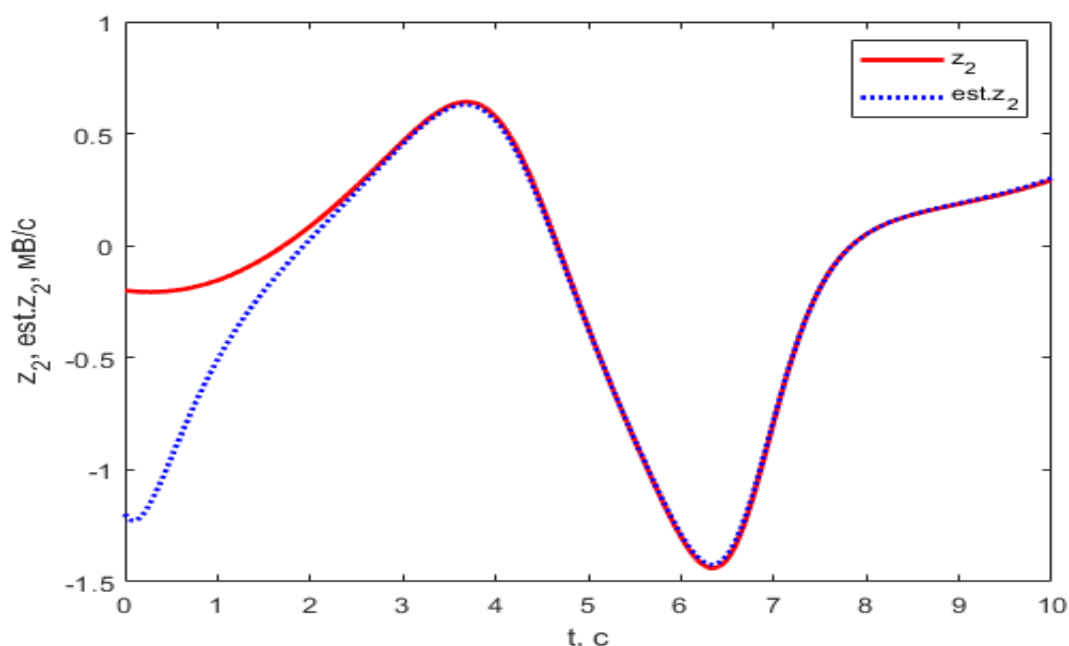


Рис. 2. Скорость трансмембранного потенциала z_2 , оценка скорости трансмембранного потенциала и динамика ошибок наблюдения z_2

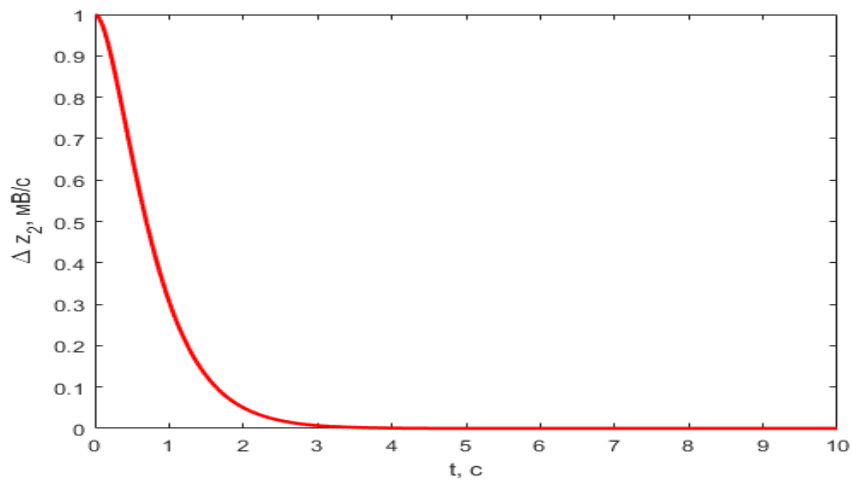


Рис. 3. Динамика ошибок наблюдения z_2 .

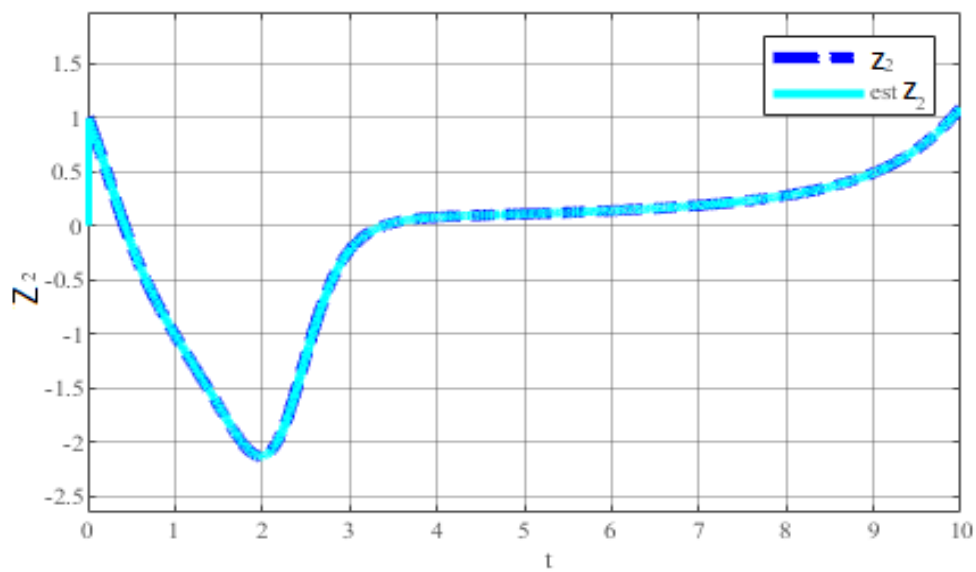


Рис. 4. Скорость трансмембранного потенциала z_2 , оценка скорости трансмембранного потенциала для редуцированного наблюдателя

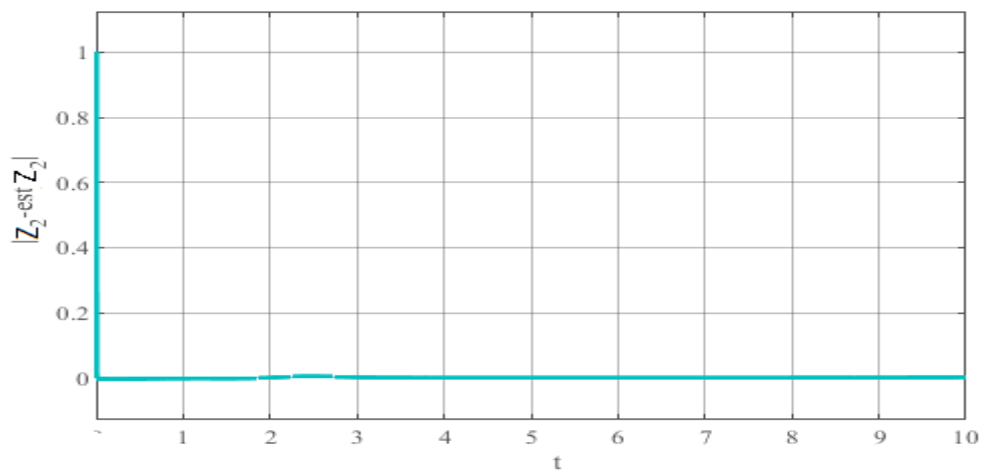


Рис. 5. Динамика ошибок наблюдения z_2 .

Заключение

В данной статье рассматриваются два метода оценки скорости трансмембранного потенциала математической модели, основанной на уравнении Ван Дер Поля. Нелинейный наблюдатель с малыми параметрами настройки сходится медленнее, чем наблюдатель более низкого порядка. Однако нелинейный наблюдатель имеет лучшую точность при малых параметрах настройки.

В случае отслеживания в реальном времени оптимальнее использовать нелинейный наблюдатель с линейной динамикой ошибок, поскольку он не требует небольшого шага интегрирования. Однако следует отметить на пересчета система координат в каждый момент времени, что может замедлить процесс восстановления сигнала. Следует отметить, что наблюдатель пониженного порядка достаточно хорошо описывает поведение неизмеряемой переменной. Если точные значения всех параметров системы неизвестны, мы рекомендуем использовать наблюдатель пониженного порядка.

Литература

1. *Abbasi M., Javed A., Bilal S. M.* Forced Van der Pol oscillator based modeling of cardiac pacemakers // Proceedings of the Cairo International Biomedical Engineering Conference, CIBEC. 2012. Vol. 12. Pp. 166-170.
2. *Zebrowski J. J., Grudzinski K.* Modeling cardiac pacemakers with relaxation oscillators // Physica. 2004. Vol. A 336. Pp. 153-162. DOI:10.1016/j.physa.2004.01.020.
3. *Kanatnikov A.N., Tkacheva O.S.*, Observer for a pacemaker model based on the van der Pol equation // Proceedings of the 15th International Conference Stability and Oscillations of Nonlinear Control Systems (Pyatnitskiy's Conference), STAB-2020, Moscow. 2020. Pp. 1-4.
4. *Виноградова М.С., Канатников А.Н., Ткачева О.С.* Наблюдатель состояния для модели кардиостимулятора на основе уравнения Ван дер Поля // Математика и математическое моделирование. 2020. № 1. С. 16-32.
5. *Krasnova S.A., Mysik N.S.* Cascade Synthesis of a State Observer with Nonlinear Correcting Influences // Automation and Remote Control. 2014. Vol. 75 (2). Pp. 263-280.
6. *Krasnova S.A., Utkin A.V.* Sigma function in observer design for states and perturbations // Automation and Remote Control. 2016. Vol. 77 (9). Pp. 1676-1688.
7. *Vinogradova M.S., Tkacheva O.S., Utkin A.V.* The comparison of approaches to estimating speed from position measurements in Van Der Pol-Duffing system// Proceedings of the 15th International Conference Stability and Oscillations of Nonlinear Control Systems (Pyatnitskiy's Conference), STAB-2020, Moscow. 2020. Pp. 1-4.