

# Elektrische Aktivität des Herzens

Marko Ernsting und Joanna Tendera

Differentialgleichungen in der Biomedizin (SS 09)

24.06.2009

# Gliederung

Bidomain-Modell

Herleitung

Anisotropes Gewebe

Kopplung mit dem Körper

Vereinfachungen des Bidomain-Modells

Monodomain-Modell

Lineares anisotropisches Monodomain-Modell

Diskretisierung und numerische Methoden

Zeitdiskretisierung

Finite Elemente: Raumdiskretisierung

Semi-implizite Verfahren

Numerische Simulation

# Inhalt

## Bidomain-Modell

### Herleitung

Anisotropes Gewebe

Kopplung mit dem Körper

## Vereinfachungen des Bidomain-Modells

Monodomain-Modell

Lineares anisotropisches Monodomain-Modell

## Diskretisierung und numerische Methoden

Zeitdiskretisierung

Finite Elemente: Raumdiskretisierung

Semi-implizite Verfahren

## Numerische Simulation

# Bidomain-Modell

Modell zur Erregungsausbreitung im gesamten Herzen.

- ▶ Herz geteilt in intrazellulären Raum und extrazellulären Raum
- ▶ beide Räume zusammenhängend
- ▶ beide Räume umfassen das gesamte Herz

In jedem Punkt gibt es also intrazellulären Raum und extrazellulären Raum. Aber durch Zellmembran voneinander getrennt.

Annahmen gerechtfertigt durch Gap-Junctions.

# Bidomain - Beschreibung elektrisches Feld

Induktionsgesetz aus den Maxwell-Gleichungen der Elektrodynamik:

$$\nabla \times E + \frac{\partial B}{\partial t} = 0$$

$E$  elektrische-,  $B$  magnetische Feldstärke,  $\nabla \times$  Rotationsoperator.

Magnetisches Feld ändert sich in von uns betrachteten, sehr kurzen Zeitspannen nur langsam. Annahme:  $B$  quasistatisch.

$$\nabla \times E = 0$$

Falls Rotation auf zusammenhängendem Gebiet verschwindet, wird elektrisches Feld zu negativem Gradienten der skalarwertigen Potentialfunktion  $u$ :

$$E = -\nabla u \tag{1}$$

# Bidomain - Beschreibung Stromfluss

Ohmsches Gesetz für den Strom  $J$  (vektoriell):

$$J = ME$$

wobei  $M$  Leitfähigkeit,  $E$  elektrisches Feld.

Einsetzen von (1) von voriger Folie:

$$J = ME = -M\nabla u$$

Wir betrachten Ströme  $J_i$  und  $J_e$  innerhalb und außerhalb der Membran:

$$J_i = -M_i \nabla u_i; \quad (2)$$

$$J_e = -M_e \nabla u_e \quad (3)$$

Wichtig, merken!

# Bidomain - Beschreibung elektrische Ladung

Zellmembran ist Isolator und trennt Ladungen. Ladungsaufbau auf einer Seite führt zu ausgleichendem Ladungsabbau auf anderer Seite. System ist abgeschlossen, keine Ladung geht verloren oder kommt hinzu.

$$\frac{\partial}{\partial t} (q_i + q_e) = 0 \quad (4)$$

$q_i$ ,  $q_e$  intra- bzw. extrazelluläre Ladung.

Der Gesamtstromfluss in einen Punkt ist gleich der Summe des Ladungsaufbaus und des Ionenflusses, der die Region verlässt:

$$-\nabla \cdot J_i = \frac{\partial q_i}{\partial t} + \chi I_{\text{ion}} \quad (5)$$

$$-\nabla \cdot J_e = \frac{\partial q_e}{\partial t} - \chi I_{\text{ion}} \quad (6)$$

$\chi$  Volumen pro Zellfläche (einheitslos).

# Bidomain - Teil 1

Addieren von (5)-(6) und Einsetzen von (4):

$$\nabla \cdot J_i + \nabla \cdot J_e = 0$$

Der Gesamtstromfluss innerhalb des Systems in einem Punkt ist also immer ausgeglichen. Einsetzen der Beschreibung (2)-(3) für den Stromfluss  $J_i$  und  $J_e$ :

$$\nabla \cdot (M_i \nabla u_i) + \nabla (M_e \nabla u_e) = 0 \quad (7)$$

Dies ist die erste Gleichung des Bidomain-Modells.

## Bidomain - Teil 2

Für die Ladung  $q$ , die von Zellmembran getrennt wird, gilt:

$$q = \frac{1}{2}(q_i - q_e)$$

Außerdem gilt Formel für elektrische Kapazität.  $q$  hängt von Membranpotential  $v = u_i - u_e$  und Kapazität  $C_m$  ab:

$$q = v \chi C_m$$

$\chi$  wie oben, da  $C_m$  pro Einheitsfläche gemessen.

Einsetzen in obere Gleichung und ableiten nach der Zeit:

$$\chi C_m \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{1}{2} \frac{\partial (q_i - q_e)}{\partial t}$$

## Bidomain - Teil 2

Mit (4) (keine Ladung geht verloren oder kommt hinzu):

$$\chi C_m \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial q_i}{\partial t} - \frac{\partial q_e}{\partial t} \right) \stackrel{(4)}{=} \frac{1}{2} \left( -\frac{\partial q_e}{\partial t} - \frac{\partial q_e}{\partial t} \right) = -\frac{\partial q_e}{\partial t} \stackrel{(4)}{=} \frac{\partial q_i}{\partial t}$$

Einsetzen in Gleichung (5) für den Stromfluss in einen Punkt:

$$-\nabla \cdot J_i \stackrel{(5)}{=} \frac{\partial q_i}{\partial t} + \chi I_{\text{ion}} = \chi C_m \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_{\text{ion}}$$

Ersetzen von  $J_i$  mit (2):

$$-\nabla \cdot (M_i \nabla u_i) = \chi C_m \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_{\text{ion}} \quad (8)$$

Diese Reaktions-Diffusionsgleichung ist zweite Gleichung des Bidomain-Modells. Veränderung von  $v$  lassen sich darstellen als lokale Wechselwirkung  $I_{\text{ion}}$  und Diffusionsterm.

# Standardformulierung Bidomain-Modell

(7) und (8) beschreiben Veränderung der drei Potentiale  $v, u_i, u_e$ .  
Mit  $u_i = u_e + v$  eliminieren wir  $u_i$ :

$$\begin{aligned}\nabla \cdot (M_i \nabla (u_e + v)) &= \chi C_m \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_{\text{ion}} \\ \nabla \cdot (M_i \nabla (u_e + v)) + \nabla \cdot (M_e \nabla u_e) &= 0\end{aligned}$$

Umschreiben zu:

$$\nabla \cdot (M_i \nabla v) + \nabla \cdot (M_i \nabla u_e) = \chi C_m \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_{\text{ion}} \quad (9)$$

$$\nabla \cdot (M_i \nabla v) + \nabla \cdot ((M_i + M_e) \nabla u_e) = 0 \quad (10)$$

(9)-(10) sind die Standardformulierung des Bidomain Modells.

# Inhalt

## Bidomain-Modell

Herleitung

Anisotropes Gewebe

Kopplung mit dem Körper

## Vereinfachungen des Bidomain-Modells

Monodomain-Modell

Lineares anisotropisches Monodomain-Modell

## Diskretisierung und numerische Methoden

Zeitdiskretisierung

Finite Elemente: Raumdiskretisierung

Semi-implizite Verfahren

## Numerische Simulation

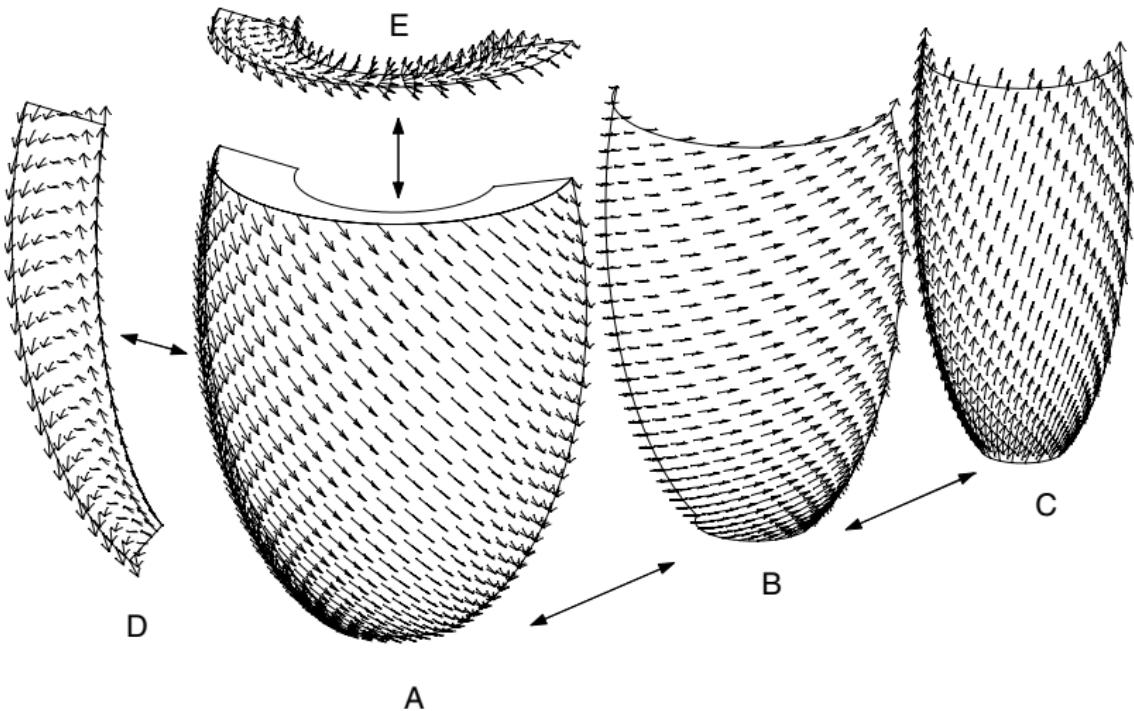
# Bidomain mit Anisotropie

Leitfähigkeit des Herzens anisotrop, also sind  
Leitfähigkeitseigenschaften des Herzens  $M_i$ ,  $M_e$  Tensoren.

Herzmuskel bestehen aus parallelen Fasern, geordnet in Schichten.  
Durch Gap-Junctions ist die Leitfähigkeit in Richtung der Fasern  
besonders hoch und schichtübergreifend besonders gering. Daraus  
lassen sich Richtungen ableiten:

1. parallel zu Fasern,
2. orthogonal zu den Fasern und parallel zur Schicht,
3. orthogonal zur Schicht.

In jedem Punkt definieren wir lokales Koordinatensystem mit  
orthogonalen Vektoren  $a_l$ ,  $a_t$ ,  $a_n$  wie die obigen Richtungen.



**Abbildung:** Richtung der Fasern auf Epicardium (A), Innenteil (B), Endocardium (C), inneren Wänden (D, E).

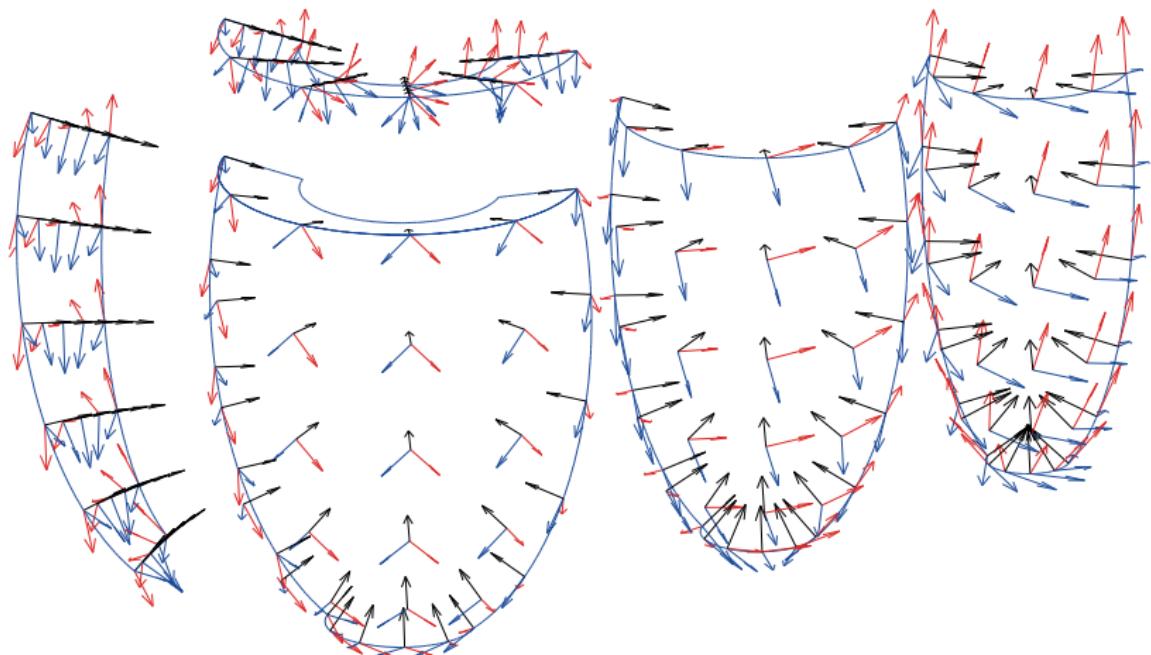


Abbildung: Orthonormalsysteme  $a_l$ ,  $a_t$ ,  $a_n$  auf Epicardium (A), Innenteil (B), Endocardium (C), inneren Wänden (D, E).

## Anpassung an Leitfähigkeitstensor

In Koordinatensystem von  $a_I, a_t, a_n$  befindet sich der lokale Leitfähigkeitstensor  $M^*$  in diagonalgestalt:

$$M^* = \begin{pmatrix} \sigma_I & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_t & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_n \end{pmatrix}$$

Das lokale elektrische Feld ist mit  $E^* = \begin{pmatrix} e_1 \\ e_2 \\ e_3 \end{pmatrix}$  definiert.

Wie vorher gilt nun wieder das Ohmsche Gesetz; diesmal mit lokalem Tensor  $M^*$  und lokalen Vektoren  $J^*, E^*$ :

$$J^* = M^* E^* = \begin{pmatrix} \sigma_I e_1 \\ \sigma_t e_2 \\ \sigma_n e_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} j_1 \\ j_2 \\ j_3 \end{pmatrix} \quad (11)$$

## Transformation ins globale Koordinatensystem

Transformation des lokalen Stromflusses  $J^*$  ins globale Koordinatensystem mit Matrix  $A$ :

$$J = j_1 a_l + j_2 a_t + j_3 a_n = AJ^*$$

Ebenso für das elektrische Feld  $E^*$ :

$$E^* = A^{-1}E \quad (12)$$

Den Strom  $J$  umschreiben mit (11), (12) und es gilt  $A^{-1} = A^T$ , da  $A$  orthogonal:

$$J = AJ^* = AM^*E^* = AM^*A^TE \quad (13)$$

Für globale Leitfähigkeits-Tensoren  $M_i$ ,  $M_e$  gilt demnach:

$$\begin{aligned} M_i &= AM_i^*A^T \\ M_e &= AM_e^*A^T \end{aligned}$$

$M_i^*$ ,  $M_e^*$  intra- bzw. extrazelluläre Leitfähigkeits-Tensoren in lokalem Koordinatensystem sind wie  $M$  diagonal.

## Randwerte

Für gegebenes  $I_{\text{ion}}$ , gegebenen Richtungen  $(a_I, a_t, a_n)$  in jedem Punkt und Parameter für Kapazität  $C_m$ , Verhältnis  $\chi$  und lokale Leitfähigkeiten  $\sigma_I^{e,i}, \sigma_t^{e,i}, \sigma_n^{e,i}$  ist PDGL-System komplett.

Lösen erfordert Startwert für  $v, u_e$ . Angenommen Herz umgeben von Isolator, also nicht leitfähig. Dann gibt es auf dem Rand weder Einwärts- noch Außwärtsstromfluss.

$$n \cdot J_i = 0, \quad n \cdot J_e = 0$$

$n$  sei nach außen gerichteter Orthonormalvektor auf Rand.

Mit (2)-(3) und  $u_i = v + u_e$  gibt das:

$$n \cdot (M_i \nabla v + M_i \nabla u_e) = 0$$

$$n \cdot (M_e \nabla u_e) = 0$$

# Inhalt

## Bidomain-Modell

Herleitung

Anisotropes Gewebe

Kopplung mit dem Körper

## Vereinfachungen des Bidomain-Modells

Monodomain-Modell

Lineares anisotropisches Monodomain-Modell

## Diskretisierung und numerische Methoden

Zeitdiskretisierung

Finite Elemente: Raumdiskretisierung

Semi-implizite Verfahren

## Numerische Simulation

# Kopplung mit dem Körper

Realitätnaher: Statt Isolator, modelliere leitendes Gewebe.

Modell für einen Leiter:

$$\nabla \cdot J_T = \nabla \cdot (M_T \nabla u_T) = 0 \quad x \in T \quad (14)$$

$$n \cdot J_T = n \cdot (M_T \nabla u_T) = 0 \quad x \in T \quad (15)$$

mit Bidomain-Modell koppeln.

Betrachte also Herzrand:

Extrazellulärer Bereich berührt Körper, intrazellulärer isoliert.

Also gilt für das Potential:

$$u_e = u_T \quad (16)$$

und für den intrazellulären Strom:

$$n \cdot J_i = 0$$

$J_i$  ersetzen und zu  $u_e, v$  umstellen:

$$n \cdot (M_i \nabla v + M_i \nabla u_e) = 0 \quad (17)$$

## Kopplung mit dem Körper (2)

Weitere Annahme:

Stromfluss muß stetig sein. Orthonormalkomponenten also gleich.

$$n \cdot (J_i + J_e) = n \cdot J_e = n \cdot J_T$$

$J_e$  und  $J_T$  ersetzen:

$$n \cdot (M_e \nabla u_e) = n \cdot (M_T \nabla u_T) \quad (18)$$

Die Herzrandbedingungen (16), (17), (18) verbinden nun Bidomain-System (9)-(10) mit Leiter-System (14)-(15).

# Inhalt

## Bidomain-Modell

Herleitung

Anisotropes Gewebe

Kopplung mit dem Körper

## Vereinfachungen des Bidomain-Modells

Monodomain-Modell

Lineares anisotropisches Monodomain-Modell

## Diskretisierung und numerische Methoden

Zeitdiskretisierung

Finite Elemente: Raumdiskretisierung

Semi-implizite Verfahren

## Numerische Simulation

## Vereinfachung: Monodomain

Bidomain-Modell ist System von PDGL, deswegen Reduzierung:

Annahme:  $M_e = \lambda M_i$  mit Skalarkonstante  $\lambda$  (Anisotropien gleich).

Eleminiere  $M_e$  aus Bidomain-System (9)-(10):

$$\begin{aligned}\nabla \cdot (M_i \nabla v) + \nabla \cdot (M_i \nabla u_e) &= \chi C_m \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_{\text{ion}} \\ \nabla \cdot (M_i \nabla v) + (1 + \lambda) \nabla \cdot (M_i \nabla u_e) &= 0\end{aligned}$$

Untere Gleichung umstellen:

$$\nabla \cdot (M_i \nabla u_e) = -\frac{1}{1 + \lambda} \nabla \cdot (M_i \nabla v)$$

und in die obere einsetzen:

$$\nabla \cdot (M_i \nabla v) - \frac{1}{1 + \lambda} \nabla \cdot (M_i \nabla v) = \chi C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{\text{ion}}$$

Noch umformulieren...

## Standardformulierung des Monodomain-Modells

Umformulierung führt zur Standardformulierung der Monodomain-DGL:

$$\frac{\lambda}{1+\lambda} \nabla \cdot (M_i \nabla c) = \chi C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{\text{ion}} \quad (19)$$

Die Randwerte vereinfachen sich genauso:

$$\begin{aligned} n \cdot (M_i \nabla v + M_e \nabla u_e) &= 0 \\ n \cdot (\lambda M_i \nabla u_e) &= 0 \end{aligned}$$

Gleichungen kombinieren:

$$n \cdot (M_i \nabla v) = 0 \quad (20)$$

(19) mit (20) und Parameter  $\lambda$  sind Standardformulierung des Monodomain-Modells.

# Inhalt

## Bidomain-Modell

Herleitung

Anisotropes Gewebe

Kopplung mit dem Körper

## Vereinfachungen des Bidomain-Modells

Monodomain-Modell

Lineares anisotropisches Monodomain-Modell

## Diskretisierung und numerische Methoden

Zeitdiskretisierung

Finite Elemente: Raumdiskretisierung

Semi-implizite Verfahren

## Numerische Simulation

# Approximativer Modellierung der elektrischen Herzaktivität durch reduzierte Modelle

- ▶ benötigen für numerische Lösungen kleine Zeit- und Raumschritte (ca. 0,1mm 0,01msec)
- ▶ dies führt zu 3D Simulationen mit begrenzten Blöcken von wenigen cm
- ▶ für große Simulationen, die den ganzen Ventrikel beschreiben, werden Datenspeicherungs- und Zeitanforderungen exzessiv
- ▶ zur Reduktion dieser wird das Monodomain- Modell genutzt
- ▶ wenn der intra- und extrazelluläre Raum den gleichen anisotropen Quotienten haben, dann reduziert sich das Bidomain- Modell zum Monodomain-Modell, aber physiologisch nicht richtig

# Lineares anisotropisches Monodomain-Modell

$$c_m \frac{dv}{dt} - \operatorname{div}(M_i \nabla u_i) - i_{ion}(v, w, c) = I_{app}^i$$

$$-c_m \frac{dv}{dt} - \operatorname{div}(M_e \nabla u_e) - i_{ion}(v, w, c) = I_{app}^e$$

- ▶ reduziertes Bidomain-Modell
- ▶ sei  $J_{tot} = j_i + j_e$  der totale Fluss im intra-/extrazellulären Raum
- ▶ die Leitfähigkeit des ganzen Mediums ist  $M = M_i + M_e$   
 $J_{tot} = -M_i \nabla u_i - M_e \nabla u_e$  substituiere  $u_i = v + u_e$

$$\begin{aligned} \Rightarrow J_{tot} &= -M_i \nabla(v + u_e) - M_e \nabla u_e \\ &= -M_i \nabla v - (M_i + M_e) \nabla u_e \end{aligned} \quad (21)$$

$$\nabla u_e = -M^{-1} M_i \nabla v - M^{-1} J_{tot}$$

- ▶ einsetzen von (21) ergibt:

$$-c_m \frac{dv}{dt} + \operatorname{div}(M_e M^{-1} M_i \nabla v) + \operatorname{div}(M_e M^{-1} J_{tot}) - i_{ion}(v, w, c) = I_{app}^e \quad (22)$$

- wenn der Leitfähigkeitstensor gegeben ist durch:

$$M_{i,e}(x) = \sigma_I^{i,e} a_I(x) a_I^T(x) + \sigma_t^{i,e} a_t(x) a_t^T(x) + \sigma_n^{i,e} a_n(x) a_n^T(x) \quad (23)$$

- dann gilt

$$M_e M^{-1} = \mu_I^e I + (\mu_t^e - \mu_I^e) a_t(x) a_t^T(x) + (\mu_n^e - \mu_I^e) a_n(x) a_n^T(x) \quad (24)$$

wobei  $\mu_{I,t,n}^e = \frac{\sigma_{I,t,n}^e}{\sigma_{I,t,n}^e + \sigma_{I,t,n}^i}$

- Annahme: Leitfähigkeitskoeffizienten sind konstant und  
 $div J_{tot} = div(-M_i \nabla u_i - M_e \nabla e) = I_{app}^i + I_{app}^e$

$$\begin{aligned}
 div(M_e M^{-1} J_{tot}) &= M_e M^{-1} div J_{tot} \\
 &= \mu_I^e div(J_{tot}) + (\mu_t^e - \mu_I^e) div(a_t(x) a_t^T(x) J_{tot}) \\
 &\quad + (\mu_n^e - \mu_I^e) div(a_n(x) a_n^T(x) J_{tot}) \quad (25) \\
 &= \mu_I^e (I_{app}^i + I_{app}^e) + (\mu_t^e - \mu_I^e) div(a_t(x) a_t^T(x) J_{tot}) \\
 &\quad + (\mu_n^e - \mu_I^e) div(a_n(x) a_n^T(x) J_{tot})
 \end{aligned}$$

- ▶ aus(21) folgt durch multiplizieren mit  $M_e$

$$-n^T M_e M^{-1} M_i \nabla v = n^T M_e M^{-1} J_{\text{tot}} + n^T M_e \nabla u_e \quad (26)$$

- ▶ mit (24) folgt

$$\begin{aligned} & n^T (M_e M^{-1} J_{\text{tot}}) \\ &= \mu_I^e n^T J_{\text{tot}} + (\mu_t^e - \mu_I^e) (n^T a_t) (a_t^T J_{\text{tot}}) \\ &+ (\mu_n^e - \mu_I^e) (n^T a_n) (a_n^T J_{\text{tot}}) \end{aligned} \quad (27)$$

- ▶ aus der nichtleitenden Bedingungen  $n^T j_i = n^T j_e = 0$  folgt  
 $n^T J_{\text{tot}} = 0$
- ▶ nehmen wir also an, dass die Fasern tangential zu  $\Gamma_H$   
 $\Rightarrow n^T a_n = 0$  und  $a_t^T J_{\text{tot}} = 0$
- ▶ eingesetzt in (27) folgt für (26)  $\Rightarrow n^T M_e M^{-1} \nabla v = 0$

- wenn z.B. gilt:

$$\frac{\sigma_I^e}{\sigma_I^i} = \frac{\sigma_t^e}{\sigma_t^i} = \frac{\sigma_n^e}{\sigma_n^i} \quad (28)$$

$$\Rightarrow \mu_I^e = \mu_t^e = \mu_n^e$$

- dann folgt, dass (25) sich reduziert zu

$$\operatorname{div}(M_e M^{-1} J_{\text{tot}}) = \mu_I^e \operatorname{div}(J_{\text{tot}}) = \mu_I^e (I_{\text{app}}^i + I_{\text{app}}^e) \quad (29)$$

- einsetzen dieser Approximation in (22) mit den Randbedingungen des Bidomain-Modells liefert eine Approximation, die eine einzelne parabolische Reaktions-Diffusionsgleichung in  $v$  liefert mit dem Leitfähigkeitstensor  $M_m = M_e M^{-1} M_i$

$$-c_m \frac{dv}{dt} + \operatorname{div}(M_e M^{-1} M_i \nabla v) + \operatorname{div}(M_e M^{-1} J_{\text{tot}}) - i_{\text{ion}}(v, w, c) = I_{\text{app}}^e$$

$$I_{app}^m = (I_{app}^i \sigma_I^e - I_{app}^e \sigma_I^i) / (\sigma_I^e + \sigma_I^i) \quad (30)$$

$$I_{app}^m = c_m \frac{dv}{dt} - \operatorname{div}(M_m \nabla v) + i_{ion}(v, w, c) \quad \Omega_H \times (0, T)$$

$$\frac{dw}{dt} = R(v, w) \quad \Omega_H \times (0, T)$$

$$\frac{dc}{dt} = S(v, w, c) \quad \Omega_H \times (0, T)$$

$$n^T M_m \nabla v = 0 \quad \Gamma_H \times (0, T)$$

$$v(x, 0) = v_0(x) \quad w(x, 0) = w_0(x) \quad c(x, 0) = c_0(x) \quad \Omega_H$$

um  $u_e$  zu bekommen müssen wir folgendendes Randwertproblem lösen:

$$-\operatorname{div}(M \nabla u_e) = \operatorname{div}(M_i \nabla v) + I_{app}^i + I_{app}^e \quad \Omega_H$$

$$-n^T M \nabla u_e = n^T M_i \nabla v \quad \Gamma_H$$

# Diskretisierung und numerische Methoden

- ▶ RD-System ist gekoppelt mit gewöhnlichen Differenzialgleichungen
- ▶ Zeitdiskretisierung
  1. lösen des RD-Systems  $\Rightarrow$  erhalte  $v$
  2. aktualisieren der Gating-/Konzentrationsvariablen durch lösen des Membransystems
- ▶ Operatorensplitting z.B Diffusionsoperator und Reaktionsoperator

# Inhalt

## Bidomain-Modell

Herleitung

Anisotropes Gewebe

Kopplung mit dem Körper

## Vereinfachungen des Bidomain-Modells

Monodomain-Modell

Lineares anisotropisches Monodomain-Modell

## Diskretisierung und numerische Methoden

### Zeitdiskretisierung

Finite Elemente: Raumdiskretisierung

Semi-implizite Verfahren

## Numerische Simulation

# Monodomain-Zeitdiskretisierung

1. lösen von

$$\partial_t v - \operatorname{div}(M_m(x) \nabla v) = I_{app}^m(t_n) - i_{ion}(v_n, w_n, c_n) \quad (31)$$

für einen Zeitschritt  $\tau_n$  mit einem expliziten oder semi-implizit Verfahren

2. dann folgt das Lösen von gewöhnlichen Differentialgleichungen der Form

$$\partial_t w = R(v_n, w) \quad \partial_t c = S(v_n, w, c) \quad (32)$$

# Bidomain-Operatorensplitting

seien  $(v_n, w_n, c_n)$  gegeben:

$$-div((M_i + M_e)\nabla u_e^n) = div(M_i \nabla v^n) + I_{app}^i(t_n) + I_{app}^e(t_n) \quad (33)$$

$$c_m \frac{v^{n+1} - v^n}{\tau_n} - div(M_i \nabla v^{n+1}) = div(M_i \nabla u_e^n) \\ - i_{ion}(v^n, w^n, c^n) + I_{app}^i(t_{n+1}) \quad (34)$$

$$\frac{w^{n+1} - w^n}{\tau_n} = R(v^{n+1}, w^{n+1}) \quad \frac{c^{n+1} - c^n}{\tau_n} = S(v^{n+1}, w^{n+1}, c^n) \quad (35)$$

# Inhalt

## Bidomain-Modell

Herleitung

Anisotropes Gewebe

Kopplung mit dem Körper

## Vereinfachungen des Bidomain-Modells

Monodomain-Modell

Lineares anisotropisches Monodomain-Modell

## Diskretisierung und numerische Methoden

Zeitdiskretisierung

Finite Elemente: Raumdiskretisierung

Semi-implizite Verfahren

## Numerische Simulation

# Finite Elemente: Raumdiskretisierung

- ▶  $\Omega$  sei eine kartesische Scheibe modelliert als Ellipsoid mit der Parameterdarstellung:

$$x = a(r) \cos \theta \cos \varphi \quad \varphi_{\min} \leq \varphi \leq \varphi_{\max} \quad (36)$$

$$y = b(r) \cos \theta \sin \varphi \quad \theta_{\min} \leq \theta \leq \theta_{\max} \quad (37)$$

$$z = c(r) \sin \theta \quad 0 \leq r \leq 1 \quad (38)$$

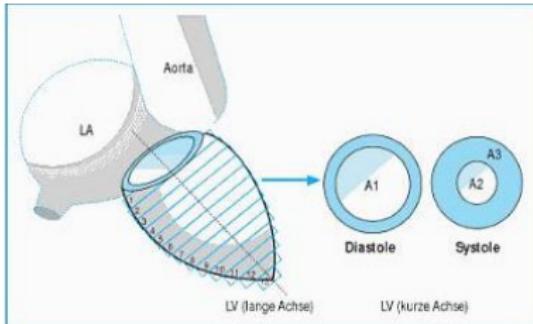
mit

$$a(r) = a_1 + r(a_2 - a_1) \quad b(r) = b_1 + r(b_2 - b_1)$$

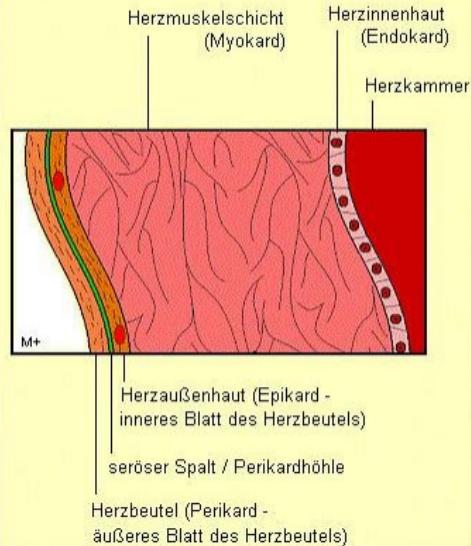
$$c(r) = c_1 + r(c_2 - c_1)$$

wobei  $a_{1,2}$ ,  $b_{1,2}$ ,  $c_{1,2}$  gegebene Koeffizienten sind die durch die Hauptachsen des Ellipsoids bestimmt sind

- ▶ die Faserrotation ist linear und von  $120^\circ$  gegen den Uhrzeigersinn von Endokard zum Epikard



## Die Schichten der Herzwand



- betrachten wir ein System  $(e_\varphi, e_\tau, e_r)$  und die Faserrichtung  $a_I(x)$  in einem Punkt  $x$  gegeben durch:

$$a_I(x) = e_\varphi \cos \alpha(r) + e_\tau \sin \alpha(r) \quad (39)$$

wobei  $\alpha(r) = \frac{2}{3}\pi(1-r) - \frac{\pi}{4}$  und  $0 \leq r \leq 1$

- wir überdecken den Ellipsoid mit einem Raster  $n_i \times n_j \times n_k$  und hexaederschen Finiten Elementen  $Q_1$
- führt man den Raum der finiten Elemente  $V_h$  ein und führt eine Galerkin-Approximation mit den finiten Elementen  $\{\varphi_i\}$  durch so erhält man:

$$M = \left\{ m_{rs} = \int_{\Omega} \varphi_r \varphi_s dx \right\} \quad (40)$$

$$A_{m,i,e} = \left\{ a_{rs}^{m,i,e} = \int_{\Omega} (\nabla \varphi_r)^T D_{m,i,e} \nabla \varphi_s dx \right\} \quad (41)$$

mit  $M$  der symmetrischen Lastmatrix und  $A$  der Steifheismatrix

- dann sind  $i_{ion}^h, I_{app}^{m,h}, I_{app}^{(i,e),h}$  die finite Elemente Interpolationen von  $i_{ion}, I_{app}^m, I_{app}^{m,e}$

# Inhalt

## Bidomain-Modell

Herleitung

Anisotropes Gewebe

Kopplung mit dem Körper

## Vereinfachungen des Bidomain-Modells

Monodomain-Modell

Lineares anisotropisches Monodomain-Modell

## Diskretisierung und numerische Methoden

Zeitdiskretisierung

Finite Elemente: Raumdiskretisierung

Semi-implizite Verfahren

## Numerische Simulation

# Semi-implizites Verfahren: Zeitdiskretisierung

- ▶ implizite-explizite Methode
- ▶ implizites Eulerverfahren für den Diffusionsterm
- ▶ nichtlineare Reaktion wird gesondert betrachtet
- ▶ semi-implizites Eulerverfahren für die Differenzialgleichungen der Gatingvariablen
- ▶ explizites Eulerverfahren für die Ionenkonzentrations-DGL
- ▶ Handlungsablauf:
  1. löse die DGL für die Gating- / und Konzentrationsvariablen zu einem vorherigen Zeitschritt  $v^n$
  2. dann löse die RD-Gleichung nach  $v^{n+1}$  bzw.  $u_i^{n+1}$  und  $u_e^{n+1}$

# Semi-implizite Verfahren: Bidomain

- 1.Schritt:

$$w^{n+1} - w^n = \Delta t R(v^n, w^{n+1}) \quad (42)$$

$$c^{n+1} - c^n = \Delta t S(v^n, w^{n+1}, c^n) \quad (43)$$

- 2.Schritt: expliztes Eulerverfahren für die RD-Gleichung:

$$\frac{c_m}{\Delta t} v^{n+1} - \operatorname{div}(M_i \nabla u_i^{n+1}) = \frac{c_m}{\Delta t} v^n + I_{app}^{i,h} - i_{ion}^h(v^n, w^n, c^n) \quad (44)$$

in Matrixschreibweise folgt dann:

$$\begin{aligned} & \left( \frac{c_m}{\Delta t} \begin{bmatrix} M & -M \\ -M & M \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} A_i & 0 \\ 0 & A_e \end{bmatrix} \right) \begin{pmatrix} u_i^{n+1} \\ u_e^{n+1} \end{pmatrix} \\ &= \frac{c_m}{\Delta t} \begin{pmatrix} M(u_i^{n+1} - u_e^{n+1}) + A_i u_i^{n+1} \\ M(-u_i^{n+1} + u_e^{n+1}) + A_e u_e^{n+1} \end{pmatrix} \\ &= \frac{c_m}{\Delta t} \begin{pmatrix} M(u_i^n - u_e^n) \\ M(-u_i^n + u_e^n) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} M(-i_{ion}^h(v^n, w^{n+1}, c^{n+1}) + I_{app}^{i,h}) \\ M(i_{ion}^h(v^n, w^{n+1}, c^{n+1}) + I_{app}^{e,h}) \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (45)$$

# semi-implizite Verfahren: Monodomain

- ▶ 1.Schritt:

$$w^{n+1} - w^n = \Delta t R(v^n, w^{n+1}) \quad (46)$$

$$c^{n+1} - c^n = \Delta t S(v^n, w^{n+1}, c^n) \quad (47)$$

- ▶ 2.Schritt: expliztes Eulerverfahren für die RD-Gleichung:

$$\frac{c_m}{\Delta t} v^{n+1} - \operatorname{div}(M_m \nabla v^{n+1}) = \frac{c_m}{\Delta t} v^n + I_{app}^{h,m} - i_{ion}(v^n, w^{n+1}, c^{n+1}) \quad (48)$$

dann folgt:

$$\left( \frac{c_m}{\Delta t} M - A_m \right) v^{n+1} = \frac{c_m}{\Delta t} M v^n - i_{ion}^h(v^n, w^{n+1}, c^{n+1}) + M I_{app}^{m,h} \quad (49)$$

- ▶ benutzen adaptive Zeitschrittstrategie basierend auf der Kontrolle des Transmembranenpotentials:

$$\Delta v = \max(v^{n+1} - v^n)$$

- ▶ wenn  $\Delta v < \Delta v_{min} = 0,05$ , wähle  $\Delta t = \frac{\Delta v_{max}}{\Delta v} \Delta t$
- ▶ wenn  $\Delta v > \Delta v_{max} = 0,5$ , wähle  $\Delta t = \frac{\Delta v_{min}}{\Delta v} \Delta t$
- ▶ um eine Kontrolle der Gatingvariablen  $w_j$  zu garantieren, wird jede ihrer Gleichungen exakt integriert bei gegebenem  $v^n$

# Numerische Simulation

- ▶ betrachten anisotropisches Bidomain/Monodomain-Modell mit LR1-Fluss
- ▶ Annahme: homogene Zellmembraneigenschaften
- ▶ reduzieren die Parameter im LR1 um den Faktor  $\frac{2}{3}$   
⇒ Aktionspotentialdauer (APD)  $\approx 265$  msec
- ▶ Parameterwahl:

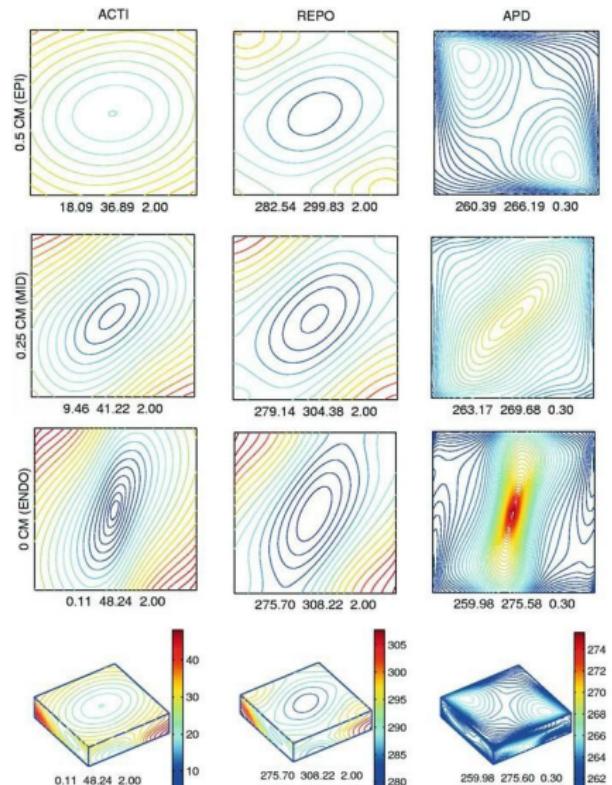
$$X = 10^3 \text{ cm}^{-1} \quad c_m = 10^{-3} \text{ mF/cm}^2 \quad (50)$$

$$\sigma_I = 1,2 \cdot 10^{-3} \quad \sigma_t = 3,46 \cdot 10^{-4} \quad \sigma_n = 4,35 \cdot 10^{-5} \quad (51)$$

- ▶ Erregungszeit:  $t_e(x)$  in Punkt  $x$  als Zeit wenn  $v(x, t_e(x)) = -60 \text{ mV}$  während der Aufstrichsphase
- ▶  $t_r(x)$  Zeit während der Repolarisationsphase wenn  $v(x, t_r(x)) = -60 \text{ mV}$
- ▶ Aktionspotentialdauer  $APD = t_r - t_e$

# Endokarde Stimulation: Bidomain LR1

- ▶ Simulation der Erregung und Repolarisation durch auslösen eines Stimulus im Zentrum einer Endokarden Platte



# Endokarde Stimulation: Monodomain LR1

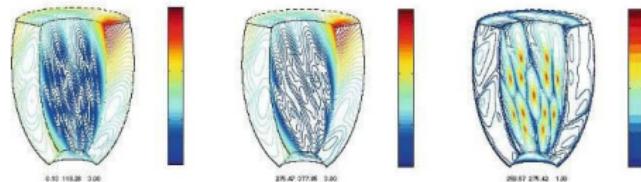
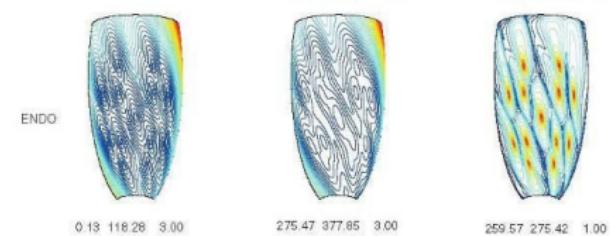
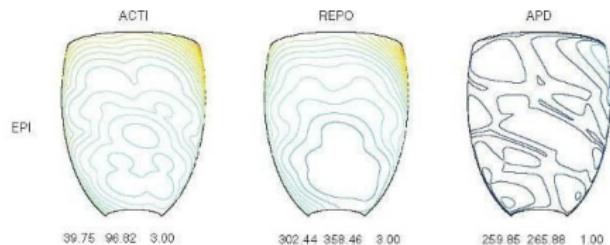
- ▶ Simulation des Herzschlags erzeugt durch eine idealisierte Purkinjefaser-Simulation
- ▶ Gebiet ist idealisierter halber Ventrikel beschrieben durch einen Ellipsoid mit den Parametern:

$$\varphi_{\min} = \frac{-\pi}{2} \quad \theta_{\min} = \frac{-3\pi}{8} \quad (52)$$

$$\varphi_{\max} = \frac{\pi}{2} \quad \theta_{\max} = \frac{\pi}{8} \quad (53)$$

$$a_1 = a_2 = 1,5\text{cm} \quad a_2 = b_2 = 2,7\text{cm} \quad (54)$$

$$c_1 = 4,4\text{cm} \quad c_2 = 5\text{cm} \quad (55)$$



Vielen Dank für die  
Aufmerksamkeit!