

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:

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

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

χ 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:

$$q = v\chi C_m$$

χ 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_{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.

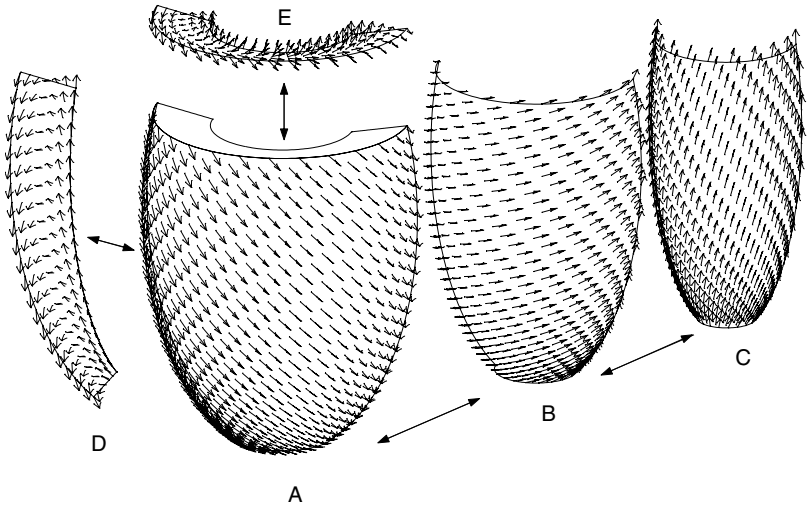


Abbildung: Richtung der Fasern auf Epicardium (A), Innenteil (B), Endocardium (C), inneren Wänden (D, E).

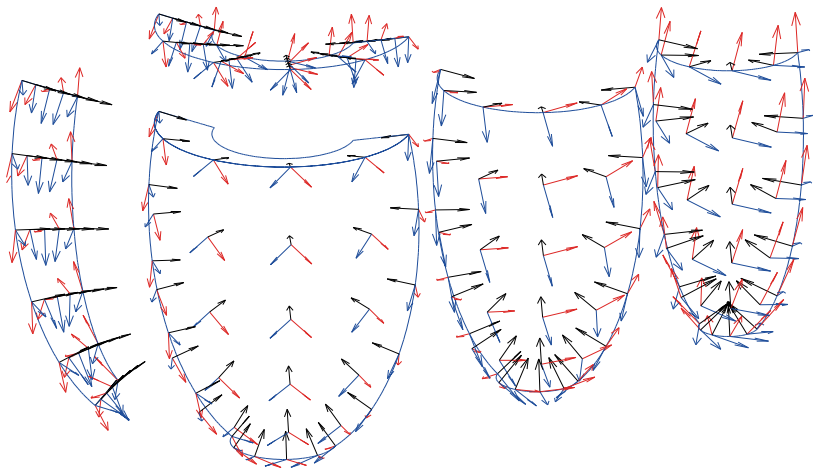


Abbildung: Orthonormalsysteme a_l , a_t , a_n auf Epicardium (A), Innenteil (B), Endocardium (C), inneren Wänden (D, E).

Anpassung an Leitfähigkeitstensor

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

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

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^* :

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

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_{ion} , gegebenen Richtungen (a_l, a_t, a_n) in jedem Punkt und Parameter für Kapazität C_m , Verhältnis χ und lokale Leitfähigkeiten $\sigma_l^{e,i}, \sigma_t^{e,i}, \sigma_n^{e,i}$ 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 Auswärtsstromfluss.

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

n sei nach außen gerichteter Orthonormalvektor auf Rand.

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

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

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

Realitätstnäher: 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 λ (Anisotropien gleich).

Eliminiere 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 λ 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

Approximatives modellieren 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

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

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

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

$$\begin{aligned}\Rightarrow J_{\text{tot}} &= -M_i \nabla (v + u_e) - M_e \nabla u_e \\ &= -M_i \nabla v - (M_i + M_e) \nabla u_e \\ \nabla u_e &= -M^{-1} M_i \nabla v - M^{-1} J_{\text{tot}}\end{aligned}\tag{21}$$

- ▶ einsetzen von (21) ergibt:

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

- ▶ wenn der Leitfähigkeitstensor gegeben ist durch:

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

- ▶ dann gilt

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

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

- ▶ Annahme: Leitfähigkeitskoeffizienten sind konstant und

$$\operatorname{div} J_{\text{tot}} = \operatorname{div}(-M_i \nabla u_i - M_e \nabla e) = I_{\text{app}}^i + I_{\text{app}}^e$$

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

- ▶ 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

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

- ▶ 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 Γ_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:

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

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

- ▶ dann folgt, dass (25) sich reduziert zu

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

- ▶ 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 folgendes 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 τ_n mit einem expliziten oder semi-implizit Verfahren

2. dann folgt das Lösen von gewöhnlichen Differentialgleichungen der Form

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

Bidomain-Operatorensplitting

seien (v_n, w_n, c_n) gegeben:

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

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

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

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

- Ω sei eine kartesische Scheibe modelliert als Ellipsoid mit der Parameterdarstellung:

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

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

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

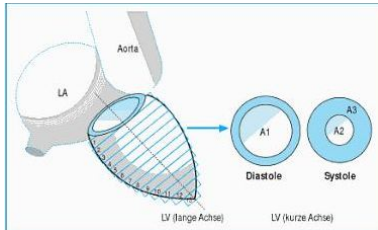
mit

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

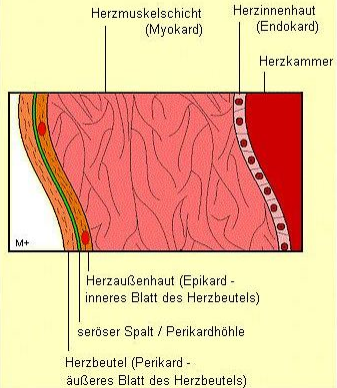
$$c(r) = c_1 + r(c_2 - c_1)$$

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° gegen den Uhrzeigersinn von Endokard zum Epikard



Die Schichten der Herzwand



- ▶ betrachten wir ein System (e_φ, e_τ, 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 Steifheitsmatrix

- ▶ 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: explizites Eulerverfahren für die RD-Gleichung:

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

in Matrixschreibweise folgt dann:

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

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 $\frac{2}{3}$
 \Rightarrow Aktionspotentialdauer (APD) ≈ 265 msec
- ▶ Parameterwahl:

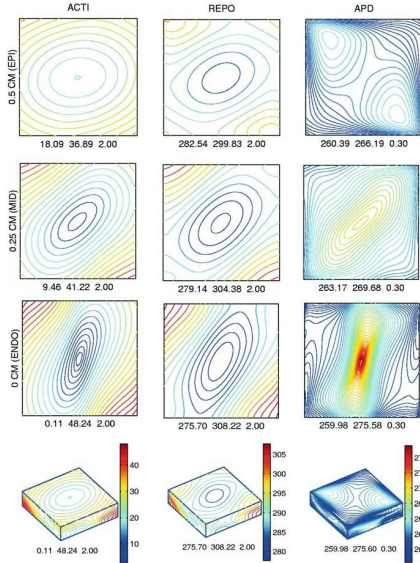
$$X = 10^3 \text{ cm}^{-1} \quad c_m = 10^{-3} \text{ mF/cm}^2 \quad (50)$$

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

- ▶ 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

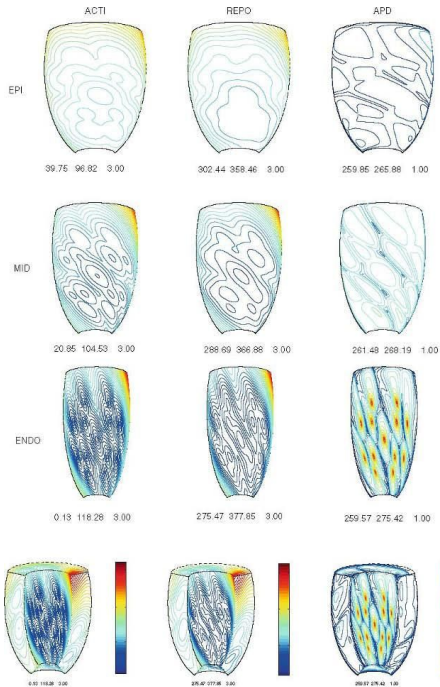
- ▶ Simulation des Herzschlags erzeugt durch eine idealisierte Purkinjefaser-Simulation
- ▶ Gebiet ist idealisierter halber Ventrikle beschrieben durch einen Ellipsoid mit den Parametern:

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

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

$$a_1 = a_2 = 1,5cm \qquad a_2 = b_2 = 2,7cm \qquad (54)$$

$$c_1 = 4,4cm \qquad c_2 = 5cm \qquad (55)$$



Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit!