УДК 517.958

ЧИСЛЕННЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ В МОДЕЛЯХ ФИТЦ-ХЬЮ–НАГУМО И АЛИЕВА–ПАНФИЛОВА

И. А. Павельчак[1]

Рассматривается обратная задача для моделей Фитц-Хью–Нагумо и Алиева–Панфилова, описывающих распространение волн в возбудимых средах. Задача состоит в определении параметров моделей по измерениям, проводимым на границе плоской области. Неизвестными одновременно могут быть различные наборы параметров. Предлагается численный метод решения обратной задачи, приводятся результаты ее численного решения. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (код проекта 11–01–00259).

Ключевые слова: модели Фитц-Хью–Нагумо и Алиева–Панфилова, обратная задача, численные методы.

1. Введение. В настоящее время методы математического моделирования все более активно применяются в медицине и биологии. Среди разнообразных явлений, изучаемых математическими методами, значительный интерес представляют процессы распространения волн в возбудимых средах, в частности распространение нервных импульсов в миокарде.

Базовой моделью качественного описания процесса распространения импульсов является модель Фитц-Хью–Нагумо [1–3], представляющая собой начально-краевую задачу для эволюционных уравнений в частных производных. Модель Алиева–Панфилова [4] более точно описывает форму импульсов, наблюдаемых в миокарде.

В настоящей статье рассматривается численный метод решения задачи определения набора неизвестных параметров для моделей Фитц-Хью–Нагумо или Алиева–Панфилова по измерениям, проводимым на границе области, и анализируется точность решения обратной задачи в зависимости от числа неизвестных параметров.

2. Постановка прямой и обратной задачи. Рассмотрим модель Фитц-Хью–Нагумо [1–3] в случае двух пространственных переменных. Требуется найти функции $u(x,y,t)$, $w(x,y,t)$, являющиеся решением начально-краевой задачи

$$\begin{aligned}
&u_t = D\Delta u - u(u-\alpha)(u-1) - w, && (x,y)\in G, \quad t\in[0,T],\\
&w_t = \beta u - \gamma w, && (x,y)\in G, \quad t\in[0,T],\\
&\frac{\partial u}{\partial n}(x,y,t) = 0, && (x,y)\in \Gamma, \quad t\in[0,T],\\
&u(x,y,0) = \varphi(x,y), && (x,y)\in G,\\
&w(x,y,0) = 0, && (x,y)\in G,
\end{aligned} \tag{1}$$

где G — ограниченная область с границей Γ; D, α, β, γ — заданные положительные постоянные, являющиеся параметрами модели; $\varphi(x,y)$ — заданная функция. Функция $u(x,y,t)$ представляет собой трансмембранный потенциал; функция $w(x,y,t)$ — медленную восстанавливающую переменную, связанную с ионными токами [1–3]. Задача (1) качественно описывает процесс распространения возбуждения в миокарде [5].

Рассмотрим модель Алиева–Панфилова [4] в случае двух пространственных переменных. Требуется

[1] Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, факультет вычислительной математики и кибернетики, Ленинские горы, 119991, Москва; аспирант, e-mail: pavelchaki@gmail.com

найти функции $u(x, y, t)$, $w(x, y, t)$, являющиеся решением начально-краевой задачи

$$
\begin{aligned}
&u_t = D\Delta u - ku(u-\alpha)(u-1) - uw, && (x,y)\in G, \quad t\in[0,T],\\
&w_t = -\left(\varepsilon_0 + \frac{\mu_1 w}{u+\mu_2}\right)\bigl(w + ku(u-\alpha-1)\bigr), && (x,y)\in G, \quad t\in[0,T],\\
&\frac{\partial u}{\partial n}\,(x,y,t) = 0, && (x,y)\in \Gamma, \quad t\in[0,T],\\
&u(x,y,0) = \varphi(x,y), && (x,y)\in G,\\
&w(x,y,0) = 0, && (x,y)\in G,
\end{aligned}
\tag{2}
$$

где G — ограниченная область с границей Γ; D, k, α, ε_0, μ_1, μ_2 — заданные положительные постоянные, являющиеся параметрами модели; $\varphi(x, y)$ — заданная функция. Как и в модели Фитц-Хью–Нагумо, функция $u(x, y, t)$ представляет собой трансмембранный потенциал, функция $w(x, y, t)$ — медленную восстанавливающую переменную, связанную с ионными токами.

Модели Фитц-Хью–Нагумо и Алиева–Панфилова активно используются для моделирования электрической активности сердца [4, 6, 7].

Ниже мы рассмотрим задачу определения некоторого подмножества параметров модели ($\{D, \alpha, \beta, \gamma\}$ для модели Фитц-Хью–Нагумо и $\{D, k, \alpha, \varepsilon_0, \mu_1, \mu_2\}$ для модели Алиева–Панфилова) по измерениям функции $u(x, y, t)$ на границе области Γ: $u(x, y, t) = \psi(x, y, t)$, $(x, y) \in \Gamma$. Некоторые другие постановки обратных задач, состоящих в определении входящих в уравнения моделей Фитц-Хью–Нагумо и Алиева–Панфилова параметров и функций по измерениям на границе области, рассматривались в ряде работ [5, 8–10].

3. Численный метод решения обратной задачи. Рассмотрим численный метод решения сформулированной обратной задачи.

Пусть нам не известно n параметров из множества $\{D, \alpha, \beta, \gamma\}$ в случае решения задачи для модели Фитц-Хью–Нагумо и $\{D, k, \alpha, \varepsilon_0, \mu_1, \mu_2\}$ в случае модели Алиева–Панфилова.

Обозначим их через k_i, $i = 1, \dots, n$, а соответствующие им решения задачи (1) (или (2) для модели Алиева–Панфилова) обозначим через $u(x, y, t; k_1, \dots, k_n)$ и $w(x, y, t; k_1, \dots, k_n)$.

Пусть для функции $\overline{\psi}(x, y, t)$, $(x, y) \in \Gamma$, $t \in [0, T]$, существует решение обратной задачи $\overline{k}_i$, $i = 1, \dots, n$, т.е. $u\bigl(x, y, t; \overline{k}_1, \dots, \overline{k}_n\bigr) = \overline{\psi}(x, y, t)$, $(x, y) \in \Gamma$, $t \in [0, T]$. Однако функция $\overline{\psi}(x, y, t)$ не известна, а задана функция $\psi_\delta(x, y, t)$, такая, что $\displaystyle\int\limits_0^T\int\limits_\Gamma \bigl[\overline{\psi}(x, y, t) - \psi_\delta(x, y, t)\bigr]^2\, dl\, dt \leqslant \delta^2$.

В качестве приближенного решения обратной задачи будем рассматривать значения k_i^δ, $i = 1, \dots, n$, для которых $\displaystyle\int\limits_0^T\int\limits_\Gamma \Bigl[u\bigl(x, y, t; k_1^\delta, \dots, k_n^\delta\bigr) - \psi_\delta(x, y, t)\Bigr]^2\, dl\, dt \leqslant \delta^2$. Таким образом, решение обратной задачи сводится к минимизации функции $\displaystyle\Phi(k_1, \dots, k_n) = \int\limits_0^T\int\limits_\Gamma \bigl(u(x, y, t; k_1, \dots, k_n) - \psi_\delta(x, y, t)\bigr)^2\, dl\, dt$ с ограничениями на переменные $k_i \in (0, M_i]$, $i = 1, \dots, n$, где M_i — положительные постоянные.

Рассмотрим вопрос о вычислении частных производных функции $\Phi(k_1, \dots, k_n)$. Они находятся следующим образом:

$$
\frac{\partial}{\partial k_i}\,\Phi(k_1, \dots, k_n) = \int\limits_0^T\int\limits_\Gamma 2\,\frac{\partial u}{\partial k_i}\,(x, y, t; k_1, \dots, k_n)\bigl(u(x, y, t; k_1, \dots, k_n) - \psi_\delta(x, y, t)\bigr)\, dl\, dt. \tag{3}
$$

Здесь функция $\dfrac{\partial u}{\partial k_i}\,(x, y, t; k_1, \dots, k_n) = U_i(x, y, t; k_1, \dots, k_n)$ является решением задачи, полученной из (1) (или (2) для модели Алиева–Панфилова) дифференцированием каждого уравнения по параметру k_i. Например, для коэффициента α задача для производных $U_i = \dfrac{\partial u}{\partial \alpha}$, $W_i = \dfrac{\partial w}{\partial \alpha}$ для модели Фитц-Хью–Нагумо будет иметь вид

$$
\begin{aligned}
&\frac{\partial U_i}{\partial t} = D\Delta U_i - U_i\bigl[3u^2 - 2(1+\alpha)u + \alpha\bigr] + u^2 - u - W_i, && (x,y)\in G, && t\in[0,T],\\
&\frac{\partial W_i}{\partial t} = \beta U_i - \gamma W_i, && (x,y)\in G, && t\in[0,T],\\
&\frac{\partial U_i}{\partial n}\,(x,y,t) = 0, && (x,y)\in \Gamma, && t\in[0,T],\\
&U_i(x,y,0) = 0, && && (x,y)\in G,\\
&W_i(x,y,0) = 0, && && (x,y)\in G,
\end{aligned}
$$

а для модели Алиева–Панфилова записывается следующим образом:

$$
\begin{aligned}
&U_t = D\Delta U - kU_i\bigl[3u^2 - 2(1+\alpha)u + \alpha\bigr] + k\bigl(u^2 - u\bigr) - uW_i - U_i w, && (x,y)\in G, && t\in[0,T],\\
&\frac{\partial W_i}{\partial t} = -\left(\varepsilon_0 + \frac{\mu_1 w}{u+\mu_2}\right)\bigl(W_i + kU_i(2u - \alpha - 1) + ku\bigr) - \\
&\qquad - \frac{\mu_1 W_i(u+\mu_2) - \mu_1 w U_i}{(u+\mu_2)^2}\,\bigl(w + ku(u-\alpha-1)\bigr), && (x,y)\in G, && t\in[0,T],\\
&\frac{\partial U_i}{\partial n}\,(x,y,0) = 0, && (x,y)\in \Gamma, && t\in[0,T],\\
&U_i(x,y,0) = 0, && && (x,y)\in G,\\
&W_i(x,y,0) = 0, && && (x,y)\in G.
\end{aligned}
$$

Аналогично записываются задачи для нахождения частных производных, определяемых формулой (3), по другим параметрам.

С помощью вычисленных таким образом частных производных строится градиентный итерационный метод и производится переход от k_i^m, $i = 1,\dots,n$, к k_i^{m+1}, $i = 1,\dots,n$. Итерационный процесс останавливается, как только выполняется неравенство $\Phi\bigl(k_1^m,\dots,k_n^m\bigr) \leqslant \delta^2$. Вопрос выбора начального приближения будет рассмотрен далее.

4. Вычислительные эксперименты. Описанный численный метод решения обратных задач был применен для определения параметров моделей Фитц-Хью–Нагумо и Алиева–Панфилова. Параметры обеих моделей положительны. Кроме того, некоторые параметры, например α, β, γ, ε_0, μ_1, μ_2, имеют максимальные значения, при превышении которых модель перестает описывать процесс распространения импульса.

Таким образом, каждый из искомых коэффициентов можно считать принадлежащим некоторому известному фиксированному интервалу. Для параметров модели Фитц-Хью–Нагумо эти интервалы имеют вид $\alpha \in (0;0.2]$, $D \in (0;2]$, $\beta \in (0;0.008]$, $\gamma \in (0;0.05]$. Для параметров модели Алиева–Панфилова: $D \in (0,2]$, $k \in (0,16]$, $\alpha \in (0,0.2]$, $\varepsilon_0 \in (0,0.004]$, $\mu_1 \in (0,0.4]$, $\mu_2 \in (0,0.6]$.

Задачи решались в области G эллиптической формы с помощью метода конечных элементов; для программной реализации использовалась библиотека `deal.II` (A Finite Element Differential Equations Analysis Library, http://www.dealii.org/). Число конечных элементов при расчетах бралось порядка 150 000.

В вычислительных экспериментах по решению обратной задачи рассматривались следующие случаи: неизвестным считается один из параметров, некоторая пара, некоторая тройка.

Рассмотрим схему вычислительного эксперимента по решению обратной задачи. Прямая задача решалась в эллиптической области с заданной локализованной начальной функцией $\varphi(x,y)$ и набором параметров $D = 1$, $\alpha = 0.15$, $\beta = 0.005$, $\gamma = 0.025$ для модели Фитц-Хью–Нагумо (1) и $D = 1$, $k = 8$, $\alpha = 0.15$, $\varepsilon_0 = 0.002$, $\mu_1 = 0.2$, $\mu_2 = 0.3$ для модели Алиева–Панфилова (2). В результате вычислялась $\overline{\psi}(x,y,t)$ на границе $(x,y)\in\Gamma$, $t\in[0,T]$. В нее вносилась погрешность и получалась $\psi_\delta(x,y,t)$. Затем с функцией ψ_δ решалась обратная задача с использованием описанного численного метода.

В первой группе вычислительных экспериментов проверялась работа метода в случае одного неизвестного параметра. В качестве начальных приближений брались значения параметров, близкие к границам интервалов допустимых значений. В табл. 1 и 2 приведены результаты решения обратной задачи при значении внесенной погрешности $\delta^2 = 0.02\bigl\|\,\overline{\psi}\,\bigr\|^2$.

Как видно из таблиц, каждый из параметров при известных всех остальных находится с хорошей точностью.

Таблица 1

Результаты поиска одного неизвестного параметра для модели Фитц-Хью–Нагумо

	α		D		β		γ	
Точные параметры	0.15	0.15	1	1	0.005	0.005	0.025	0.025
Первое приближение	0.03	0.195	0.2	2	0.001	0.0075	0.005	0.05
Результат	0.1502	0.1499	0.9991	1.0038	0.0049	0.005	0.025	0.0251

Таблица 2

Результаты поиска одного неизвестного параметра для модели Алиева–Панфилова

	α		D		k	
Точные параметры	0.15	0.15	1	1	8	8
Первое приближение	0.03	0.195	0.2	2	2	11
Результат	0.149639	0.150239	0.995664	0.996981	8.00229	7.98495
	ε_0		μ_1		μ_2	
Точные параметры	0.002	0.002	0.2	0.2	0.3	0.3
Первое приближение	0.0004	0.004	0.04	0.4	0.06	0.6
Результат	0.00196423	0.00200717	0.197066	0.198163	0.302377	0.295796

Таблица 3

Результаты поиска двух неизвестных параметров для модели Фитц-Хью–Нагумо

	α	β	α	β	γ	D	γ	D
Точные параметры	0.15	0.005	0.15	0.005	0.025	1	0.025	1
Первое приближение	0.03	0.001	0.195	0.007	0.015	0.6	0.05	2
Результат	0.1496	0.00498	0.15038	0.004974	0.02463	0.9943	0.025312	1.00306

Таблица 4

Результаты поиска двух неизвестных параметров для модели Алиева–Панфилова

	α	k	α	k	μ_1	μ_2	μ_1	μ_2
Точные параметры	0.15	8	0.15	8	0.2	0.3	0.2	0.3
Первое приближение	0.045	2.4	0.195	10.4	0.4	0.6	0.1	0.15
Результат	0.149456	7.96635	0.151012	8.04728	0.255174	0.635026	0.157633	0.0541188

В следующей группе экспериментов неизвестными считались два параметра. В табл. 3 и 4 приведены результаты решения обратной задачи для двух вариантов пар с погрешностью $\delta^2 = 0.02\|\overline{\psi}\|^2$.

При восстановлении пар параметров для большинства пар точность результата падает незначительно. Хуже всего находится пара μ_1, μ_2 для модели Алиева–Панфилова. Кроме того, несколько уменьшается область сходимости метода.

При восстановлении трех параметров точность падает более значительно при тех же значениях погрешности в граничных данных (см. табл. 5 и 6).

Таблица 5
Результаты поиска трех неизвестных параметров для модели Фитц-Хью–Нагумо

	α	β	γ
Точные параметры	0.15	0.005	0.025
Первое приближение	0.18	0.006	0.03
Результат	0.148658	0.0051798	0.0264304

Таблица 6
Результаты поиска трех неизвестных параметров для модели Алиева–Панфилова

	α	k	μ_1
Точные параметры	0.15	8	0.2
Первое приближение	0.048	2.56	0.064
Результат	0.167883	9.09784	0.153635

При поиске одновременно четырех и более параметров метод сходится только при очень близком начальном приближении. Таким образом, вычислительные эксперименты показывают, что предложенный численный метод хорошо восстанавливает пары параметров при довольно далеком начальном приближении; тройка параметров находится с меньшей точностью и требует более точного начального приближения; значения более чем четырех параметров одновременно можно только несколько уточнять, имея достаточно точное начальное приближение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *FitzHugh R.* Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane // Bull. Math. Biophysics. 1955. **17**, N 4. 257–278.
2. *FitzHugh R.* Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane // Biophysical J. 1961. **1**, N 6. 445–466.
3. *Nagumo J., Arimoto S., Yoshizawa S.* An active pulse transmission line simulating nerve axon // Proc. IRE. 1962. **50**, N 10. 2061–2070.
4. *Aliev R.R., Panfilov A.V.* A simple two-variable model of cardiac excitation // Chaos Solutions and Fractals. 1996. **7**, N 3. 293–301.
5. *Sundnes J., Lines G.T., Cai X. et al.* Computing the electrical activity in the heart. Berlin: Springer, 2006.
6. *Елькин Ю.Е., Москаленко А.В., Стармер Ч.Ф.* Спонтанная остановка дрейфа спиральной волны в однородной возбудимой среде // Математическая биология и биоинформатика. 2007. **2**, № 1. 73–81.
7. *Медвединский А.Б., Русаков А.В., Москаленко А.В. и др.* Исследование автоволновых механизмов вариабельности электрокардиограмм во время высокочастотных аритмий: результаты математического моделирования // Биофизика. 2003. **48**, № 2. 314–323.
8. *He Y., Keyes D.E.* Reconstructing parameters of the FitzHugh–Nagumo system from boundary potential measurements // J. Comput. Neurosci. 2007. **23**, N 2. 251–264.
9. *Moreau-Villeger V., Delingette H., Sermesant M. et al.* Building maps of local apparent conductivity of the epicardium with a 2-D electrophysiological model of the heart // IEEE Trans. on Biomedical Engineering. 2006. **53**, N 8. 1457–1466.
10. *Cox S.J., Wagner A.* Lateral overdetermination of the FitzHugh–Nagumo system // Inverse Problems. 2004. **20**, N 5. 1639–1647.

Поступила в редакцию
01.02.2012