

УДК 517.958

ЧИСЛЕННЫЙ АНАЛИЗ ПРОЦЕССА ВОЗБУЖДЕНИЯ СЕРДЦА ДЛЯ МОДЕЛИ ФИТЦ-ХЬЮ-НАГУМО В ТРЕХМЕРНОЙ ОБЛАСТИ

И. А. Павельчак¹

Рассматривается математическая модель Фитц-Хью-Нагумо для описания процесса возбуждения сердца, представляющая собой начально-краевую задачу для эволюционной системы уравнений в частных производных в трехмерной области, соответствующей реальной геометрии сердца и его желудочков. Проведен численный анализ процесса возбуждения, обусловленного действием локализованного источника. Изучена возможность возникновения возбуждения от места расположения источника внутри сердечной мышцы. Исследована зависимость скорости распространения возбуждения и ширины его фронта от параметров модели.

Ключевые слова: модель Фитц-Хью-Нагумо, численные методы, возбуждение сердца, эволюционные системы уравнений, начально-краевые задачи, уравнения в частных производных, обратные задачи.

1. Введение. В настоящее время методы математического моделирования широко применяются в электрофизиологии сердца. Среди разнообразных явлений, исследуемых математическими методами, значительный интерес представляют процессы распространения возбуждения в миокарде. Анализ и диагностика подобных процессов имеет важное значение для лечения различных кардиологических заболеваний, например аритмии сердца. Широко используемой математической моделью процесса возбуждения электрического поля в сердечной мышце или в системе нервов является модель Фитц-Хью-Нагумо [1–4]. Эта модель представляет собой начально-краевую задачу для эволюционной системы квазилинейных уравнений в частных производных. При определенных условиях решение этой задачи с некоторого момента времени ведет себя подобно бегущей волне с фиксированными характеристиками фронта, что и позволяет моделировать процесс распространения возбуждения. Существует ряд других моделей возбуждения сердца: например, Ходжкина-Хаксли [5–9] и некоторые ее модификации [10], Алиева-Панфилова [11] и Митчелла-Шеффера [12]. Модель Фитц-Хью-Нагумо, с одной стороны, является широко известной и хорошо изученной, а с другой — имеет меньшую вычислительную сложность по сравнению с другими моделями.

Важным направлением в изучении и использовании математических моделей возбуждения сердца является разработка численных методов решения обратных задач с целью их применения для создания методов диагностики кардиологических заболеваний. Различные обратные задачи для математических моделей возбуждения сердца рассматривались в целом ряде работ (см., например, [13–18]). Численные методы решения прямых и обратных задач изучались, например, в [19–23]. Следует отметить, что во многих случаях обратные задачи решаются либо в двумерных областях, либо в трехмерных областях достаточно простой формы. Вместе с тем, для разработки методов диагностики необходимо решать обратные задачи в трехмерных областях сложной формы, определяемых геометрией сердца. Эти трехмерные области характеризуются двумя внутренними вырезами, соответствующими желудочкам сердца.

Настоящая статья посвящена численному анализу процесса возбуждения сердца для модели Фитц-Хью-Нагумо в трехмерной области, соответствующей реальной геометрии сердца.

2. Постановка задачи. Рассмотрим модель Фитц-Хью-Нагумо. Требуется найти функции $u(x, y, z, t)$ и $w(x, y, z, t)$, являющиеся решением начально-краевой задачи

$$\begin{cases} u_t = D\Delta u - ku(u - \alpha)(u - 1) - w + I(x, y, z, t), & (x, y, z) \in G, \quad t \in [0, T], & (1) \\ w_t = \beta u - \gamma w, & (x, y, z) \in G, \quad t \in [0, T], & (2) \\ \frac{\partial u}{\partial n}(x, y, z, t) = 0, & (x, y, z) \in \Gamma, \quad t \in [0, T], & (3) \\ u(x, y, z, 0) = 0, & (x, y, z) \in G, & (4) \\ w(x, y, z, 0) = 0, & (x, y, z) \in G, & (5) \end{cases}$$

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

где G — ограниченная область с границей Γ , соответствующая сердцу человека; функция $u(x, y, z, t)$ представляет собой трансмембранный потенциал; функция $w(x, y, z, t)$ — медленную восстанавливающую переменную, связанную с ионными токами; $D, \alpha, \beta, \gamma, k$ — заданные положительные постоянные, являющиеся параметрами модели: D — коэффициент электропроводности среды, α и k характеризуют порог возбуждения и его скорость, β и γ описывают свойство реполяризации среды; $I(x, y, z, t)$ — заданная функция, описывающая источники возбуждения. Предполагается, что возбуждение локализовано и имеет вид

$$I(x, y, z, t; \tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z}, \tilde{t}) = Ae^{-((x-\tilde{x})^2+(y-\tilde{y})^2+(z-\tilde{z})^2)/\sigma^2-(t-\tilde{t})^2/\theta^2}.$$

3. Результаты вычислительных экспериментов. Задача (1)–(5) решалась с помощью библиотеки CHASTE (Cancer, Heart and Soft Tissue Environment; <http://www.cs.ox.ac.uk/chaste>). Решение проводится в трехмерной области, разбитой на конечные элементы и моделирующей сердце. Система уравнений этой задачи решается дискретизацией по времени и пространству, при этом указанной библиотекой используется метод конечных элементов для решения уравнения в частных производных и метод Эйлера для решения обыкновенного дифференциального уравнения.

Приведем пример решения задачи (1)–(5) с параметрами модели, равными $D = 0.1, \alpha = 0.15, \beta = 0.5, \gamma = 0.05$ и $k = 10$. На рис. 1 изображена полная поверхность сердца для трех моментов времени, на рис. 2 изображен разрез этой же области. Цветом на рисунках отображается значение функции трансмембранного потенциала u , от синего минимума 0 до красного максимума 1.

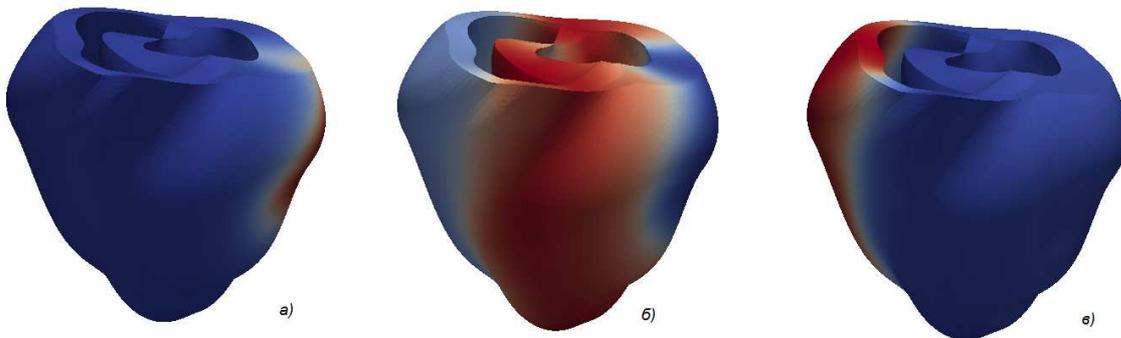


Рис. 1. Решение на полной поверхности при а) $t = 1$ мс, б) $t = 5.7$ мс, в) $t = 9.7$ мс

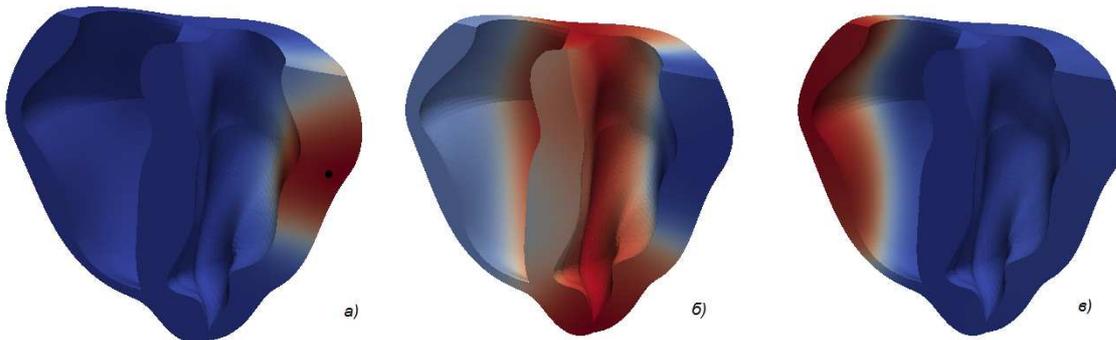


Рис. 2. Сечение решения при а) $t = 1$ мс, б) $t = 5.7$ мс, в) $t = 9.7$ мс

Функция возбуждения имеет вид $Ae^{-((x-\tilde{x})^2+(y-\tilde{y})^2+(z-\tilde{z})^2)/\sigma^2-(t-\tilde{t})^2/\theta^2}$, что соответствует точечному возбуждению в момент времени $\tilde{t} = 0.01$ мс. Оно начинает распространяться (рис. 1а и 2а), и через некоторое время формируется устойчивый фронт бегущей волны, изображенный на рис. 1б и 2б. Бегущая волна проходит по всей области сердца и исчезает на противоположной стороне от точки возбуждения (рис. 1в и 2в).

Вычислительные эксперименты проводились также и с другими параметрами системы, как с измененной точкой локализации, так и с различными константами системы (1)–(5). Расположение центра локализации влияет на возможность возбуждения среды. Например, на более тонкой стенке желудочка (слева на рис. 1а и 2а) для успешного формирования волны требуется большая область начального возбуждения, что соответствует наблюдениям в медицине. На рис. 3 приведен пример решения с источником, локализованным в перегородке между желудочками сердца.

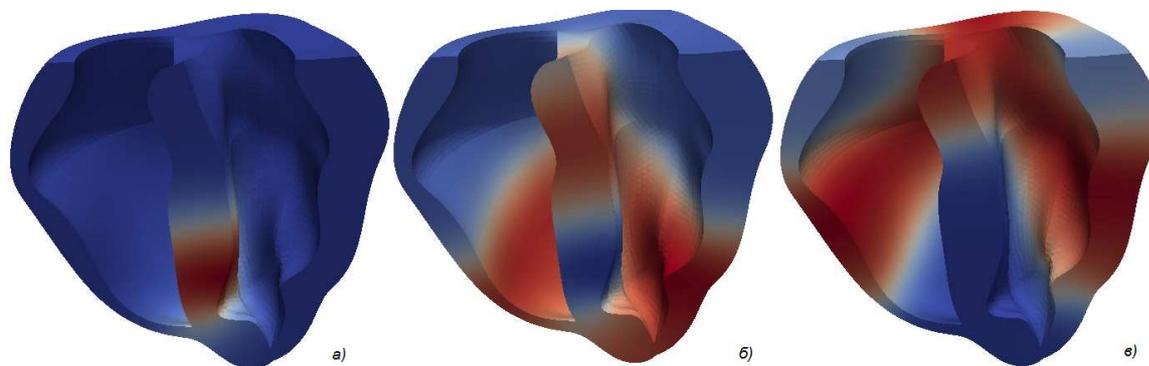


Рис. 3. Сечение решения при а) $t = 1$ мс, б) $t = 5.7$ мс, в) $t = 7.7$ мс

При изменении параметров D и k меняется скорость распространения возбуждения. Параметры β и γ отвечают главным образом за форму фронта бегущей волны, но варьировать их можно в небольших пределах, сохраняя свойства решения. Например, при изменении параметров $\beta = 0.5$, $\gamma = 0.05$ на $\beta = 0.45$, $\gamma = 0.045$ ширина фронта возбуждения уменьшается почти в два раза.

Проведенные вычислительные эксперименты показали, что скорость распространения возбуждения не зависит от места расположения источника возбуждения. Это обстоятельство имеет важное значение для решения обратных задач, состоящих в определении точки локализации источника возбуждения.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 14–01–0024.

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. Inst. Radio Eng.* 1962. **50**, N 10. 2061–2070.
4. *Sundnes J., Lines G.T., Cai X., et al.* Computing the electrical activity in the heart. Berlin: Springer, 2006.
5. *Hodgkin A.L., Huxley A.F., Katz B.* Measurements of current–voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo* // *J. Physiol.* 1952. **116**, N 4. 424–448.
6. *Hodgkin A.L., Huxley A.F.* Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo* // *J. Physiol.* 1952. **116**, N 4. 449–472.
7. *Hodgkin A.L., Huxley A.F.* The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo* // *J. Physiol.* 1952. **116**, N 4. 473–496.
8. *Hodgkin A.L., Huxley A.F.* The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo* // *J. Physiol.* 1952. **116**, N 4. 497–506.
9. *Hodgkin A.L., Huxley A.F.* A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // *J. Physiol.* 1952. **117**, N 4. 500–544.
10. *Noble D.* A modification of the Hodgkin–Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials // *J. Physiol.* 1962. **160**, N 2. 317–352.
11. *Aliev R.R., Panfilov A.V.* A simple two-variable model of cardiac excitation // *Chaos, Solutions and Fractals.* 1996. **7**, N 3. 293–301.
12. *Mitchell C.C., Schaeffer D.G.* A two-current model for the dynamics of cardiac membrane // *Bull. Math. Biol.* 2003. **65**, N 5. 767–793.
13. *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.

14. Moreau-Villéger 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.
15. Cox S., Wagner A. Lateral overdetermination of the FitzHugh–Nagumo system // Inverse Problems. 2004. **20**, N 5. 1639–1647.
16. Pavel'chak I.A., Twikina S.R. Numerical solution method for the inverse problem of the modified FitzHugh–Nagumo model // Computational Mathematics and Modeling. 2012. **23**, N 2. 208–215.
17. Денисов А.М., Павел'чак И.А. Численный метод определения локализованного начального возбуждения для некоторых математических моделей возбуждения сердца // Математическое моделирование. 2012. **24**, № 7. 59–66.
18. Павел'чак И.А. Численный метод определения параметров в моделях Фитц-Хью-Нагумо и Алиева-Панфилова // Вычислительные методы и программирование. 2012. **13**. 172–176.
19. Relan J., Chinchapatnam P., Sermesant M., et al. Coupled personalization of cardiac electrophysiology models for prediction of ischaemic ventricular tachycardia // Interface Focus. 2011. **1**, N 3. 396–407.
20. Baillargeon B., Rebelo N., Fox D.D., et al. The Living Heart Project: a robust and integrative simulator for human heart function // European Journal of Mechanics – A/Solids. 2014 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0997753814000564>).
21. Berestycki H., Rodriguez N., Ryzhik L. Traveling wave solutions in a reaction-diffusion model for criminal activity // Multiscale Modeling & Simulation. 2013. **11**, N 4. 1097–1126.
22. Rempe M.J., Best J., Terman D. A mathematical model of the sleep/wake cycle // Journal of Mathematical Biology. 2010. **60**, N 5. 615–644.
23. Dal H., Göktepe S., Kaliske M., Kuhl E. A fully implicit finite element method for bidomain models of cardiac electromechanics // Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering. 2013. **253**. 323–336.

Поступила в редакцию
06.04.2014

Numerical Analysis of the FitzHugh–Nagumo Model in a Three-Dimensional Domain

I. A. Pavel'chak¹

¹ *Lomonosov Moscow State University, Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics;
Leninskie Gory, Moscow, 119992, Russia; Ph.D., Mathematician, e-mail: pavelchaki@gmail.com*

Received April 6, 2014

Abstract: The FitzHugh–Nagumo mathematical model of heart excitation is considered in the form of the initial boundary value problem for the evolution system of partial differential equations in a three-dimensional domain that corresponds to the actual geometry of the heart and its ventricles. A numerical analysis of excitation caused by a localized source is performed. The possibility of excitation from a source located in the cardiac muscle is discussed. The dependence of the velocity of excitation propagation and the width of its front on the model parameters is studied.

Keywords: FitzHugh–Nagumo model, numerical methods, heart excitation, evolution systems of equations, initial boundary value problems, partial differential equations, inverse problems.

References

1. R. FitzHugh, “Mathematical Models of Threshold Phenomena in the Nerve Membrane,” *Bull. Math. Biophys.* **17** (4), 257–278 (1955).
2. R. FitzHugh, “Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane,” *Biophys. J.* **1** (6), 445–466 (1961).
3. J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa, “An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon,” *Proc. Inst. Radio Eng.* **50** (10), 2061–2070 (1962).
4. J. Sundnes, G. T. Lines, X. Cai, B. F. Nielsen, K.-A. Mardal, and A. Tveito, *Computing the Electrical Activity in the Heart* (Springer, Berlin, 2006).
5. A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, and B. Katz, “Measurements of Current–Voltage Relations in the Membrane of the Giant Axon of *Loligo*,” *J. Physiol.* **116** (4), 424–448 (1952).

6. A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, "Currents Carried by Sodium and Potassium Ions through the Membrane of the Giant Axon of *Loligo*," *J. Physiol.* **116** (4), 449–472 (1952).
7. A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, "The Components of Membrane Conductance in the Giant Axon of *Loligo*," *J. Physiol.* **116** (4), 473–496 (1952).
8. A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, "The Dual Effect of Membrane Potential on Sodium Conductance in the Giant Axon of *Loligo*," *J. Physiol.* **116** (4), 497–506 (1952).
9. A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, "A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve," *J. Physiol.* **117** (4), 500–544 (1952).
10. D. Noble, "A Modification of the Hodgkin–Huxley Equations Applicable to Purkinje Fibre Action and Pacemaker Potentials," *J. Physiol.* **160** (2), 317–352 (1962).
11. R. R. Aliev and A. V. Panfilov, "A Simple Two-Variable Model of Cardiac Excitation," *Chaos Solutions Fractals* **7** (3), 293–301 (1996).
12. C. C. Mitchell and D. G. Schaeffer, "A Two-Current Model for the Dynamics of Cardiac Membrane," *Bull. Math. Biol.* **65** (5), 767–793 (2003).
13. Y. He and D. E. Keyes, "Reconstructing Parameters of the FitzHugh–Nagumo System from Boundary Potential Measurements," *J. Comput. Neurosci.* **23** (2), 251–264 (2007).
14. V. Moreau-Villéger, H. Delingette, M. Sermesant, et al., "Building Maps of Local Apparent Conductivity of the Epicardium with a 2-D Electrophysiological Model of the Heart," *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **53** (8), 1457–1466 (2006).
15. S. Cox and A. Wagner, "Lateral Overdetermination of the FitzHugh–Nagumo System," *Inverse Probl.* **20** (5), 1639–1647 (2004).
16. I. A. Pavel'chak and S. R. Tuikina, "Numerical Solution Method for the Inverse Problem of the Modified FitzHugh–Nagumo Model," *Comput. Math. Model.* **23** (2), 208–215 (2012).
17. A. M. Denisov and I. A. Pavel'chak, "A Numerical Method for Determining the Localized Initial Condition for Some Mathematical Models of the Heart Excitation," *Mat. Model.* **24** (7), 59–66 (2012) [*Math. Models Comput. Simul.* **5** (1), 75–80 (2013)].
18. I. A. Pavel'chak, "A Numerical Method of Parameter Reconstruction in the FitzHugh–Nagumo and Aliev–Panfilov Models," *Vychisl. Metody Programm.* **13**, 172–176 (2012).
19. J. Relan, P. Chinchapatnam, M. Sermesant, et al., "Coupled Personalization of Cardiac Electrophysiology Models for Prediction of Ischaemic Ventricular Tachycardia," *Interface Focus* **1** (3), 396–407 (2011).
20. B. Baillargeon, N. Rebelo, D. D. Fox, et al., "The Living Heart Project: A Robust and Integrative Simulator for Human Heart Function," *Eur. J. Mech. A/Solids* (2014). doi 10.1016/j.euromechsol.2014.04.001
21. H. Berestycki, N. Rodriguez, and L. Ryzhik, "Traveling Wave Solutions in a Reaction-Diffusion Model for Criminal Activity," *Multiscale Model. Simul.* **11** (4), 1097–1126 (2013).
22. M. J. Rempe, J. Best, and D. Terman, "A Mathematical Model of the Sleep/Wake Cycle," *J. Math. Biol.* **60** (5), 615–644 (2010).
23. H. Dal, S. Göktepe, M. Kaliske, and E. Kuhl, "A Fully Implicit Finite Element Method for Bidomain Models of Cardiac Electromechanics," *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.* **253**, 323–336 (2013).