

УДК 531.114

КОНЕЧНОЭЛЕМЕНТНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ МИОКАРДА

И. Н. Вассерман, В. П. Матвеев,
И. Н. Шардаков, А. П. Шестаков

Институт механики сплошных сред УрО РАН, 614013 Пермь
E-mail: igorw@icmm.ru

На основе монодоменной модели проводимости сердечной мышцы построены изотропные и анизотропные конечноэлементные модели миокарда, позволяющие исследовать распространение волны возбуждения. В качестве соотношений между трансмембранным током и трансмембранным потенциалом использовались феноменологические уравнения Алиева — Панфилова. С помощью томограммы сердца изучены взаимодействие дополнительного очага первоначального возбуждения с прошедшей волной возбуждения и распространение волны возбуждения. Численное решение получено с использованием алгоритма метода расщепления, позволяющего свести нелинейную краевую задачу в частных производных к последовательности более простых задач: обыкновенных дифференциальных уравнений и линейных краевых задач в частных производных.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, возбудимые среды, монодоменные модели, ионные модели, метод расщепления.

Моделирование отдельных органов человека и организма в целом открывает дополнительные возможности для выявления патологий, назначения оптимальных медицинских воздействий и прогнозирования их последствий. В данной работе исследуется конечноэлементная модель распространения электрического сигнала в сердечной ткани.

1. Построение геометрической модели. Первым этапом моделирования является создание геометрического образа. В медицинской практике надежность, точность и скорость создания образа во многом определяют результат математического моделирования.

В настоящее время эффективным неинвазивным способом получения структуры органов тела человека является магнитно-резонансная томография (МРТ). На томограммах, или МРТ-образах, полученных в результате сканирования, представлены распределения интенсивности измеряемых величин в последовательности плоских сечений исследуемого объекта.

Для построения трехмерного геометрического образа необходимо использовать специальные методы, среди которых можно выделить три группы: 1) методы построения вручную контуров на каждом сечении с последующим автоматическим объединением; 2) методы деформируемых контуров (поверхностей); 3) методы фронтального роста.

В данной работе использован алгоритм фронтального роста [1]. Такой выбор обусловлен надежностью, универсальностью и высокой скоростью работы этого алгоритма. Примеры использования алгоритма фронтального роста приведены в [1, 2]. Результатом его

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 11-01-96016-р-урал_а) и в рамках междисциплинарного проекта УрО РАН № 12-М-14-2009.

© Вассерман И. Н., Матвеев В. П., Шардаков И. Н., Шестаков А. П., 2014

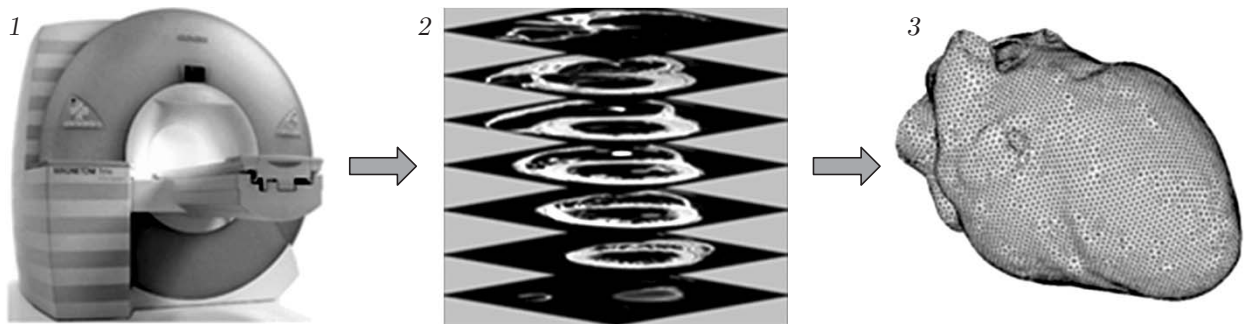


Рис. 1. Схема создания геометрического образа на основе данных МРТ:
1 — томограф, 2 — набор плоских сечений, 3 — МРТ-образ

работы является ряд трехмерных поверхностей, ограничивающих структурные элементы сканируемого органа и состоящих из плоских треугольных элементов. Затем поверхностная сетка передается в блок генерации сеток программного комплекса ANSYS (ANSYS ICEM CFD), который формирует объемную тетраэдральную сетку (рис. 1). Полученная трехмерная сетка может быть использована в большинстве вычислительных пакетов [2].

2. Миокард как проводящая возбудимая среда. Сердечная мышца состоит из сердечных клеток (миоцитов), находящихся в межклеточной среде. Содержимое миоцитов (миоплазма) отделено от межклеточной среды клеточной мембраной, обладающей низкой проводимостью, за счет чего сохраняется разность потенциалов между миоплазмой и межклеточной средой. Клеточная мембрана пронизана ионными каналами, что делает возможным обмен зарядами между разделяемыми средами.

Смежные клетки связаны щелевым соединением (gap junction), через которое они могут обмениваться питательными веществами, продуктами обмена веществ и ионами [3]. Наличие щелевого соединения позволяет рассматривать миоплазму как единое внутриклеточное пространство [4].

При распространении сигнала в сердечной мышце происходит деполяризация. Когда клетка находится в состоянии покоя, между внутриклеточным и межклеточным пространствами существует разность потенциалов. Потенциал внутри клетки отрицателен, в отличие от межклеточного потенциала. При возбуждении происходит деполяризация: разность потенциалов меняется с отрицательной на малую положительную. Деполяризация — высокоскоростной процесс, по окончании которого имеет место медленная реполяризация, в результате чего восстанавливается разность потенциалов, характерная для состояния покоя [4].

С точки зрения макроскопической теории сердечная мышца может рассматриваться как две неоднородные анизотропные проводящие среды — внеклеточное и внутриклеточное пространства, взаимодействующие через мембрану. Построенная на основе этого предположения модель называется бидоменной.

Для внутриклеточного пространства уравнение электропроводности имеет вид

$$\nabla \cdot (D_i \nabla V_i) = S_v I_m, \quad (1)$$

для межклеточного пространства —

$$\nabla \cdot (D_e \nabla V_e) = -S_v I_m. \quad (2)$$

Здесь V_i — внутриклеточный потенциал; V_e — внеклеточный потенциал; D_i — внутриклеточный тензор проводимости; D_e — внеклеточный тензор проводимости; I_m — трансмембранный ток; S_v — площадь клеточной мембраны в единице объема.

Выражение для трансмембранного тока может быть представлено в виде суммы емкостного тока, пропорционального скорости изменения трансмембранного потенциала $V_m = V_i - V_e$, и тока, обусловленного движением ионов через мембрану I_{ion} :

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion}(V_m, \mathbf{r}).$$

Здесь C_m — емкость клеточной мембраны; \mathbf{r} — вектор внутренних переменных, изменение которых описывается системой дифференциальных уравнений

$$\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial t} - \mathbf{R}(V_m, r) = 0.$$

В предположении, что сердце окружено непроводящей средой, граничные условия имеют вид

$$\begin{aligned} n \cdot (D_i \nabla V_i) &= 0; \\ n \cdot (D_e \nabla V_e) &= 0. \end{aligned} \quad (3)$$

Как правило, бидоменная модель представляется в другом виде, получаемом в результате исключения V_i . При этом имеют место уравнения

$$\begin{aligned} \nabla \cdot ((D_i + D_e) \nabla V_e) &= -\nabla \cdot (D_i \nabla V_m), \\ \nabla \cdot (D_i \nabla V_m) + \nabla \cdot (D_i \nabla V_e) &= -S_v I_m; \\ n \cdot (D_i \nabla V_e) &= -n \cdot (D_i \nabla V_m). \end{aligned} \quad (4)$$

В предположении, что тензоры проводимости внутриклеточного и внеклеточного пространств подобны:

$$D_e = \lambda D_i,$$

модель сердечной мышцы может быть значительно упрощена. В этом случае вместо уравнений (4) можно записать одно уравнение

$$\nabla \cdot (D \nabla V_m) = S_v I_m, \quad (5)$$

где D — приведенный тензор проводимости:

$$D = \frac{\lambda}{1 + \lambda} D_i.$$

В этом случае граничное условие имеет вид

$$n \cdot (D \nabla V_m) = 0.$$

Модель, основанная на (5), называется монодоменной.

В зависимости от способа моделирования соотношений между трансмембранным потенциалом и трансмембранным током как бидоменные, так и монодоменные модели могут быть разделены на два класса: феноменологические и ионные.

В феноменологических моделях описывается только макроскопическое поведение клетки, при этом используемые внутренние переменные не имеют четко выраженного физического смысла.

Одной из наиболее часто используемых феноменологических моделей является модель Алиева — Панфилова [5], в которой трансмембранный ток является кубической функцией трансмембранного потенциала и линейной функцией некоторой внутренней переменной, называемой переменной восстановления. Эта модель описывается системой двух обыкновенных дифференциальных уравнений

$$I_{ion} = \frac{\partial v}{\partial t} = kv(v - a)(1 - v) - vw,$$

$$\frac{\partial w}{\partial t} = \left(\varepsilon + \frac{\mu_1 w}{\mu_2 + v} \right) (w - kv(v - b - 1)),$$

где v — безразмерный трансмембранный потенциал; w — безразмерные входящие реполяризующие токи; a — пороговый потенциал, начиная с которого имеет место возбуждение клетки. Остальные параметры (k , ε , μ_1 , μ_2 , b) не имеют четко выраженного физического или физиологического смысла и используются для управления формой кривой, описывающей эволюцию трансмембранного потенциала [6].

3. Численное решение уравнений проводимости миокарда. Результатом макроскопического моделирования сердечной мышцы является нелинейная жесткая краевая задача в частных производных, для решения которой обычно используется метод расщепления, сводящий решение исходной задачи к последовательному решению более простых задач: обыкновенных дифференциальных уравнений и линейных краевых задач в частных производных [4].

В случае использования модели Алиева — Панфилова для решения обыкновенных дифференциальных уравнений можно применять стандартные методы Эйлера, Рунге — Кутты и т. д. Для более сложных ионных моделей система дифференциальных уравнений является жесткой, поэтому при использовании классических явных методов требуется очень мелкий шаг по времени, обеспечивающий устойчивость процесса интегрирования. Наиболее часто используются неявные методы, однако при этом необходимо решать системы уравнений (по крайней мере, линейных) в каждой точке интегрирования конечноэлементной модели, которые плохо векторизуются. Одним из простейших альтернативных методов является метод Раша — Ларсена [7], при использовании которого входящие в ионную модель квазилинейные уравнения интегрируются аналитически при постоянных значениях трансмембранного потенциала. Остальные уравнения интегрируются стандартными явными методами.

При реализации метода использовался конечноэлементный пакет FEniCS.

4. Примеры решения. Исследовалось взаимодействие волны возбуждения с очагом дополнительного возбуждения в прямоугольной области размером 100×100 . Безразмерные параметры модели взяты из работы [6]. Очаг дополнительного возбуждения имел вид узкой полоски, достигающей середины прямоугольной области, в которой подводился дополнительный ток i_{app} в интервале времени от t_{app} до $t_{app} + \Delta t$ ($\Delta t = 1$). Момент начала приложения дополнительного возбуждения t_{app} варьировался, вследствие чего очаг дополнительного возбуждения оказывался перед волной, внутри волны или за волной.

Если очаг находится перед волной ($t_{app} = 0$), то происходит слияние волны с очагом и ее дальнейшее искривление (рис. 2). Если очаг оказывается внутри волны ($t_{app} = 15$), то его действие быстро подавляется и через малый промежуток времени форма движущейся волны перестает меняться. Если очаг находится за волной ($t_{app} = 45$), то образуется петля

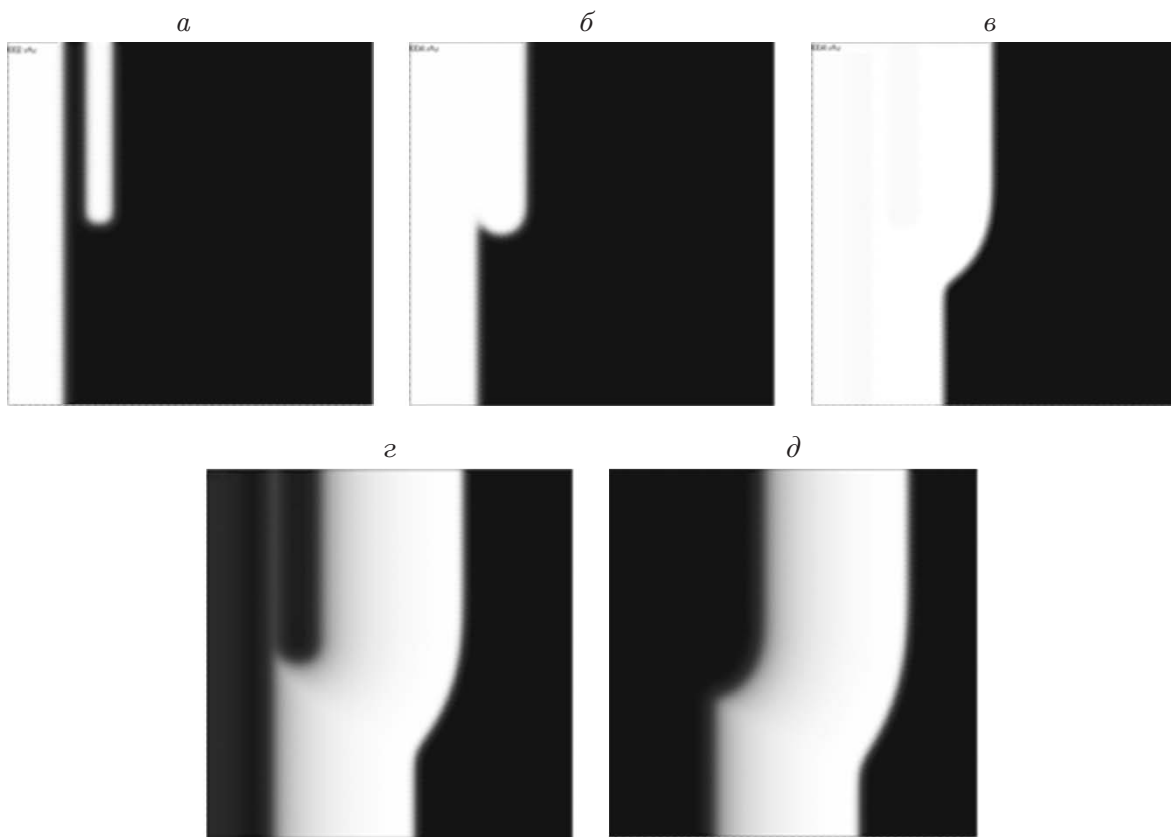


Рис. 2. Взаимодействие волны возбуждения с очагом дополнительного возбуждения, находящимся перед волной:

$a - t = 2$; $б - t = 4$; $в - t = 15$; $г - t = 28$; $д - t = 38$

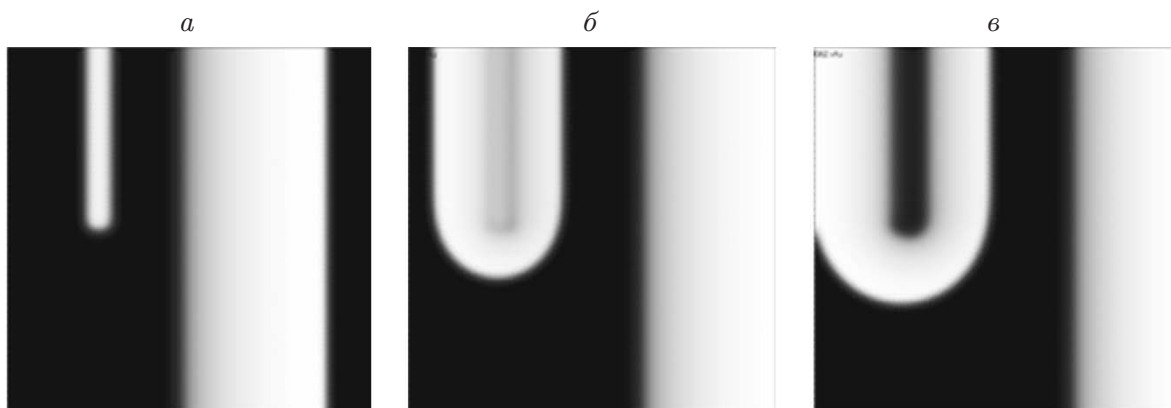


Рис. 3. Взаимодействие волны возбуждения с очагом дополнительного возбуждения, находящимся за волной:

$a - t = 47$; $б - t = 57$; $в - t = 62$

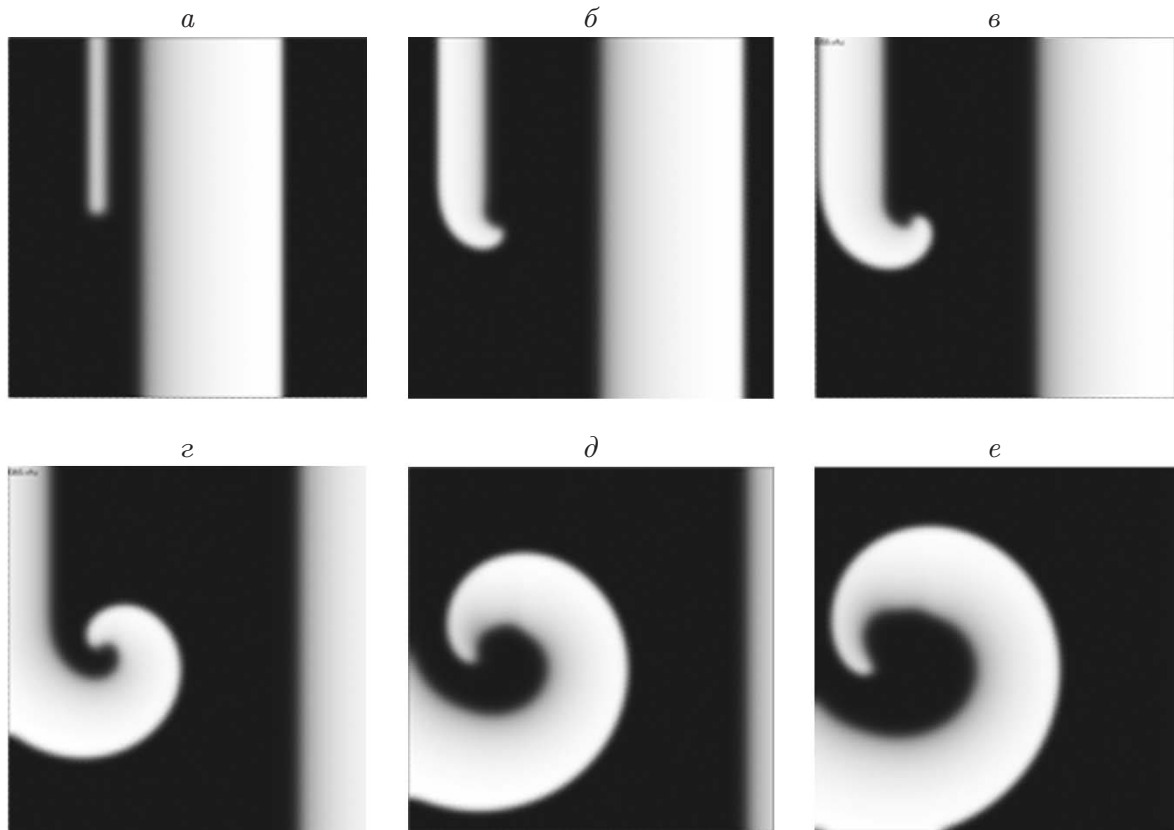


Рис. 4. Взаимодействие волны возбуждения с очагом дополнительного возбуждения, находящимся в хвостовой части волны:

a — $t = 40$; $б$ — $t = 50$; $в$ — $t = 55$; $г$ — $t = 65$; $д$ — $t = 75$; $е$ — $t = 80$

(как в случае отсутствия волны). Если очаг находится на достаточно малом расстоянии от волны, то часть петли, расположенная вблизи проходящей волны, исчезает, а затем вновь появляется (рис. 3). Если очаг оказывается в хвостовой части волны ($t_{app} = 38$), то часть петли, попавшая внутрь проходящей волны, исчезает, в результате чего происходит формирование зародыша спиральной волны (рис. 4).

Конечноэлементная модель распространения волны электрического возбуждения была адаптирована для использования данных, полученных с помощью магнитно-резонансной томографии. В этом случае для описания соотношений между трансмембранным током и трансмембранным потенциалом использовались феноменологические уравнения Алиева — Панфилова, записанные в размерном виде. Рассмотрено распространение волны возбуждения на трехмерном образе сердца. Результаты расчета для сеток с различным числом элементов N_{el} приведены на рис. 5. Видно, что при различных N_{el} распространение волны возбуждения имеет практически один и тот же характер.

Заключение. Разработана конечноэлементная модель распространения электрического возбуждения в сердечной мышце. Исследовано взаимодействие проходящей волны возбуждения с источником дополнительного возбуждения. Установлено, что тип взаимодействия зависит от положения источника (перед волной, внутри волны или за волной). Наиболее неблагоприятным является случай, когда источник находится в хвостовой части проходящей волны. В этом случае указанное взаимодействие может приводить к возникновению зародышей спиральных волн. С помощью разработанной модели изучено распространение волны на МРТ-образе сердца вследствие электрического возбуждения.

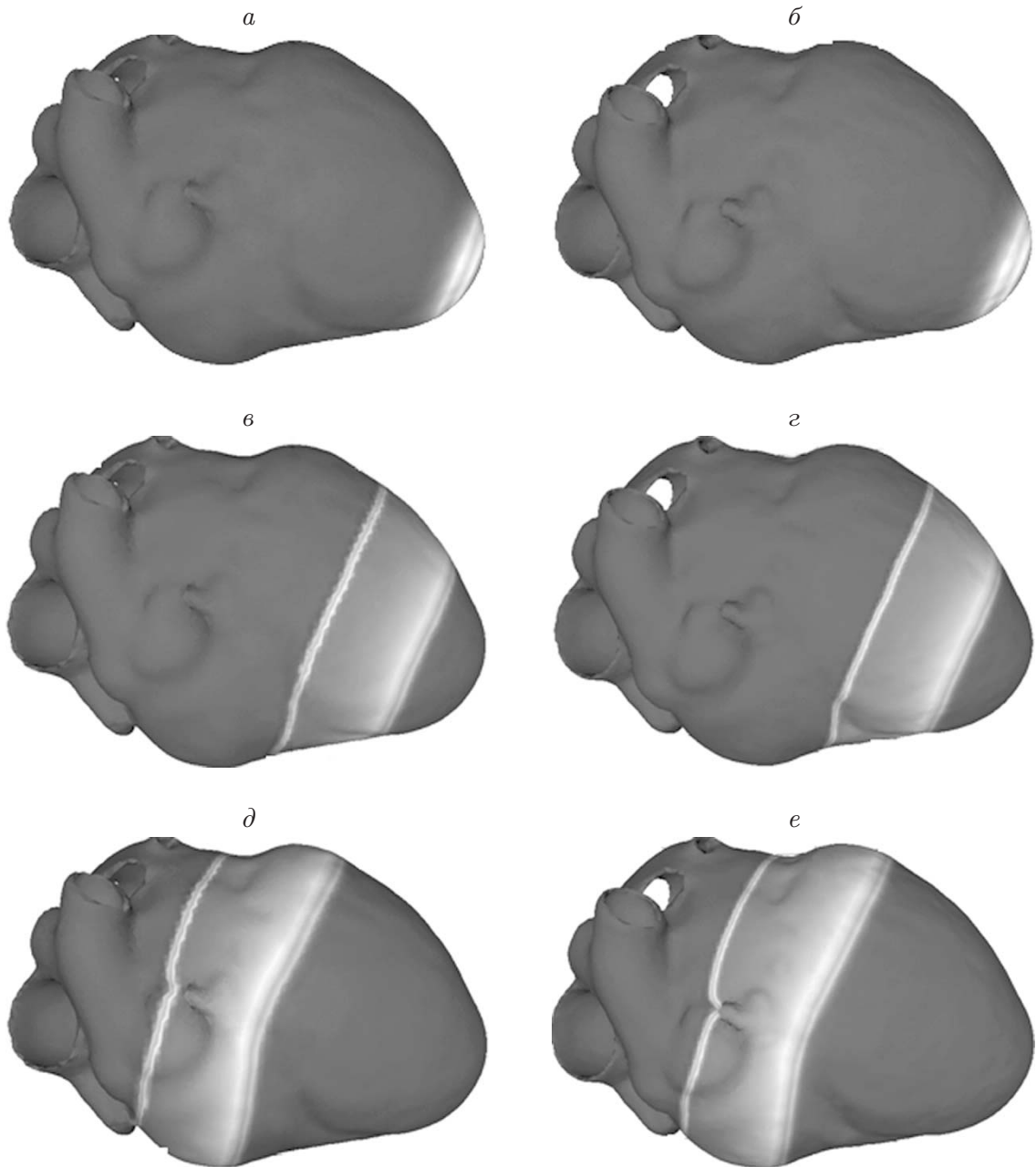


Рис. 5. Распространение фронта волны возбуждения на МРТ-образе сердца:
 $a, в, д$ — $N_{el} = 48000$, $б, г, е$ — $N_{el} = 150000$; $a, б$ — $t = 0$, $в, г$ — $t = 400$ мс, $д, е$ —
 $t = 800$ мс

ЛИТЕРАТУРА

1. **Матвеев В. П., Шардаков И. Н., Шестаков А. П.** Алгоритм создания трехмерных образов органов человека по томографическим данным // Рос. журн. биомеханики. 2011. Т. 15, № 4. С. 20–32.
2. **Матвеев В. П., Шардаков И. Н., Шестаков А. П.** Создание конечно-элементных моделей частей скелета человека с приложениями к задаче исследования собственных колебаний // Вычисл. механика сплошных сред. 2012. Т. 5, № 3. С. 308–312.
3. **Sachse F. B.** Computational cardiology. Modelling of anatomy, electrophysiology and mechanics. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2004.
4. **Sundnes J.** Computing the electrical activity in the heart / J. Sundnes, G. T. Lines, Xing Cai, B. F. Nielsen, K.-A. Mardal, A. Tveito. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2006.
5. **Aliev R. R., Panfilov A. V.** A simple model of cardiac excitation // Chaos, Solitons Fractals. 1996. V. 7, N 3. P. 293–301.
6. **Nash M. P., Panfilov A. V.** Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias // Progr. Biophys. Molec. Biology. 2004. V. 85. P. 501–522.
7. **Rush S., Larsen H.** A practical algorithm for solving dynamic membrane equations // IEEE Trans. Biomed. Engng. 1978. V. 25, N 4. P. 389–392.

Поступила в редакцию 8/VII 2013 г.
