И.А. Павельчак

ЧИСЛЕННЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННОГО НАЧАЛЬНОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ СЕРДЦА ДЛЯ МОДЕЛИ АЛИЕВА-ПАНФИЛОВА ПО ИЗМЕРЕНИЯМ НА ВНУТРЕННЕЙ ГРАНИЦЕ*

Введение

Методы математического моделирования всё более активно применяются в современной медицине и биологии. Одной из актуальных областей математического моделирования в медицине является электрофизиология сердца, в рамках которой проводятся исследования процесса распространения электрических импульсов в миокарде.

Базовой моделью качественного описания этого процесса является модель Фитц-Хью–Нагумо [1–3], представляющая собой начально-краевую задачу для эволюционных уравнений в частных производных. На данный момент существует несколько моделей, более точно описывающих форму импульса. Одна из них – модель Алиева–Панфилова [4]. На основе моделей Фитц-Хью–Нагумо и Алиева–Панфилова были изучены различные аспекты электрической активности сердца, см. например [4–7]. Для этих моделей также рассматривались обратные задачи, состоящие в определении входящих в модель параметров и функций по дополнительной информации, заданной на границе области, например [5, 8–10]. Отметим, что в этих постановках обратных задач известными считаются значения потенциала, соответствующие измерениям на внешней поверхности сердца.

В данной работе рассматривается численный метод решения обратной задачи определения локализованного начального возбуждения в сердце для модели Алиева–Панфилова в двумерном случае. Дополнительная информация, используемая при решении обратной задачи, соот-

* Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (код проекта 11-01-00259).

ветствует измерениям, проводимым на внутренней поверхности желудочков сердца с помощью катетеров.

Постановка обратной задачи

Рассмотрим модель Алиева–Панфилова [4] в случае двух пространственных переменных. Требуется найти функции $u(x, y, t)$, $w(x, y, t)$, являющиеся решением начально-краевой задачи

$$u_t = D\Delta u - ku(u-\alpha)(u-1) - uw, \qquad (x, y) \in H, t \in (0, T], (1)$$

$$w_t = -\left(\varepsilon_0 + \frac{\mu_1 w}{u + \mu_2}\right)\left(w + ku(u - \alpha - 1)\right), \quad (x, y) \in H, t \in (0, T], (2)$$

$$\frac{\partial u}{\partial n}(x, y, t) = 0, \qquad (x, y) \in \partial H, t \in (0, T], (3)$$

$$u(x, y, 0) = \varphi(x, y), \qquad (x, y) \in H, (4)$$

$$w(x, y, 0) = 0, \qquad (x, y) \in H, (5)$$

где H – ограниченная область, являющаяся некоторым сечением сердца, ∂H – граница H; D, α, k, ε_0, μ_1, μ_2 – заданные положительные постоянные. Функция $u(x, y, t)$ представляет собой трансмембранный потенциал; функция $w(x, y, t)$ – медленную восстанавливающую переменную, связанную с ионными токами [1–3], $\varphi(x, y)$ определяет начальное возбуждение. Задача (1)–(5) описывает распространение возбуждения в миокарде. Для моделей Фитц-Хью–Нагумо и Алиева–Панфилова ставились обратные задачи, состоящие в определении параметров этих моделей по измерениям на внешней границе ∂H, то есть на поверхности сердца [8–10]. Получение подобной информации в реальных условиях является достаточно трудоемкой и небезопасной процедурой. Более доступными в клинических исследованиях являются измерения потенциала в нескольких точках на внутренней границе области, полученные с помощью введенных внутрь желудочков сердца катетеров [11].

Рассмотрим обратную задачу, в которой дополнительной информацией являются измерения не на поверхности сердца, а в фиксированном наборе точек $X_i = (x_i, y_i)$, $i = 1, \dots, N$, расположенных на внутренней границе области. Пусть в начально-краевой задаче (1)–(5) параметры модели заданы, а функция $\varphi(x, y)$, определяющая начальное возбуждение сердца, неизвестна. Требуется определить начальное возбуждение $\varphi(x, y)$, если задана дополнительная информация

$$\psi_i(t) = u(x_i, y_i, t), \qquad t \in [0, T], \ i = 1, \dots, N.$$

Важной обратной задачей, связанной с определением начального возбуждения $\varphi(x, y)$, является случай с локализованной функцией φ. В этом случае в качестве модели неизвестной функции $\varphi(x,y)$ можно рассмотреть

$$\varphi(x,y;\ \overline{x},\overline{y}) = Ae^{-((x-\overline{x})^2+(y-\overline{y})^2)/\sigma^2}, \tag{6}$$

где A,σ – заданные постоянные, а $\overline{x},\overline{y}$ неизвестны. Таким образом, обратная задача состоит в определении точки начального возбуждения по измерениям потенциала в нескольких точках на внутренней границе желудочков.

Численный метод решения обратной задачи

Рассмотрим численный метод решения определения локализованного начального возбуждения (6). Пусть для точных функций $\overline{\psi_i}(t) = u(x_i,y_i,t), \quad t \in [0,T],\ i = 1,\dots,N,$ существует решение обратной задачи $\varphi(x,y;\ \overline{x},\overline{y})$, определяемое параметрами $\overline{x},\overline{y}$. Однако измерения были проведены с некоторой погрешностью – известны функции $\psi_{\delta i}(t),\ i = 1,\dots,N,$ такие, что

$$\sum_{i=1}^{N}\int_0^T (\psi_{\delta i}(t) - \bar{\psi}_i(t))^2\,dt \le \delta^2.$$

Обозначим через $u(x,y,t;\ \overline{x},\overline{y}),\ w(x,y,t;\ \overline{x},\overline{y})$ решение задачи (1)–(5) для заданных значений $\overline{x},\overline{y}$, определяющих функцию $\varphi(x,y;\ \overline{x},\overline{y})$. В качестве приближенного решения обратной задачи будем рассматривать значения $\overline{x},\overline{y}$, для которых

$$\sum_{i=1}^{N}\int_0^T (u(x_i,y_i,t;\overline{x},\overline{y}) - \psi_{\delta i}(t))^2\,dt \le \delta^2.$$

Таким образом, решение обратной задачи сводится к минимизации функции

$$\Phi(\overline{x},\overline{y}) = \sum_{i=1}^{N}\int_0^T \left(u(x_i,y_i,t;\overline{x},\overline{y}) - \psi_{\delta i}(t)\right)^2 dt$$

с естественными ограничениями на переменные $\overline{x},\overline{y}$: $(\overline{x},\overline{y}) \in H$. Рассмотрим вопрос нахождения градиента функции $\Phi(\overline{x},\overline{y})$. Для удобства записи переобозначим $\overline{x} = p_1, \overline{y} = p_2$. Частные производные функции $\Phi(p_1,p_2)$ находятся следующим способом:

$$\frac{\partial}{\partial p_J}\Phi(p_1,p_2) = \sum_{i=1}^{N}\int_0^T 2\,\frac{\partial u}{\partial p_j}(u(x_i,y_i,t;p_1,p_2) - \psi_{\delta i}(t))\,dt\,,$$

где p_j – одна из переменных $\overline{x},\overline{y}$, а $\frac{\partial u}{\partial p_j}(x_i,y_i,t;p_1,p_2) = U_j(t;p_1,p_2)$ определяется начально-краевой задачей

$$\frac{\partial U_j}{\partial t} = D\Delta U_j - kU_j(3u^2 - 2(1+\alpha)u + \alpha) -$$

$$-U_j w - uW_j, \qquad (x,y) \in H, t \in (0,T],$$

$$-U_j w - uW_j, \qquad (x,y) \in H, t \in (0,T],$$

$$\frac{\partial W_j}{\partial t} = -\left(\varepsilon_0 + \frac{\mu_1 w}{u + \mu_2}\right)\left(W_j + kU_j(2u - \alpha - 1)\right) -$$

$$-\frac{\mu_1 W_j(u+\mu_2) - \mu_1 w U_j}{(u + \mu_2)^2}\left(w + ku(u - \alpha - 1)\right), \quad (x,y) \in H, t \in (0,T],$$

$$\frac{\partial U_j}{\partial n}(x,y,t) = 0, \qquad (x,y) \in \partial H, t \in (0,T],$$

$$U_j(x,y,0) = \frac{\partial \varphi}{\partial p_j}(x,y), \qquad (x,y) \in H,$$

$$W_j(x,y,0) = 0, \qquad (x,y) \in H.$$

С помощью вычисленных таким образом частных производных $\frac{\partial u}{\partial p_j}(x_i, y_i, t; p_1, p_2)$ строится градиентный метод минимизации, в котором производится переход от $(\overline{x}_n, \overline{y}_n)$ к $(\overline{x}_{n+1}, \overline{y}_{n+1})$. Итерационный процесс останавливается как только выполняется неравенство $\Phi(\overline{x}, \overline{y}) \leq \delta^2$. Начальное приближение производится перебором небольшого количества точек.

Вычислительные эксперименты

Описанный численный метод решения обратной задачи был применен для определения локализованного начального условия в (1)–(5). Во всех вычислительных экспериментах параметры модели были равны: $D = 1$, $k = 8$, $\alpha = 0.15$, $\varepsilon_0 = 0.002$, $\mu_1 = 0.2$, $\mu_2 = 0.3$ [4]. Задача (1)–(5) решалась в области H, соответствующей сечению сердца (см. рис. 1), с помощью метода конечных элементов; для программной реализации использовалась библиотека *deal.II**. Так как задача (1)–(5) задается с помощью безразмерных пространственных переменных, для расчетов была взята область с размерами 60×42, что соответствует среднему размеру человеческого сердца 10×7 см. Таким образом, 1 мм реальной геометрии соответствует 0.6 в расчетной области. Число конечных элементов при расчетах бралось порядка 10^5. На рисунке 1 крестом отмечены точные начальные координаты $\overline{x}, \overline{y}$, серым цветом отмечены вырезы в области H.

* A Finite Element Differential Equations Analysis Library (http://www.dealii.org/)

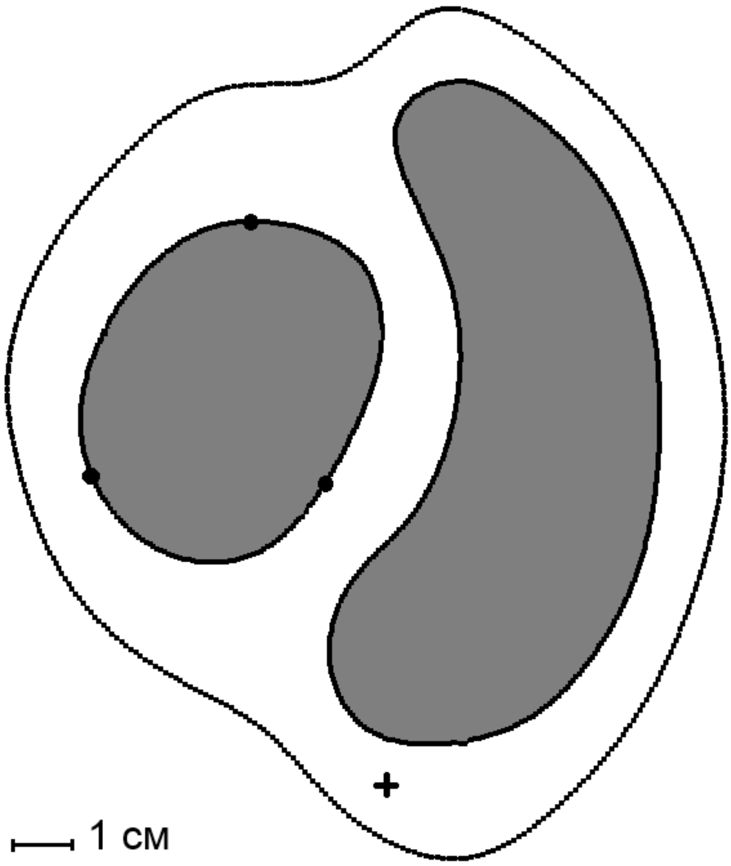

Рис. 1. Расчетная область – сечение сердца

Приведем пример результата решения обратной задачи. В численном эксперименте точные искомые координаты центра возбуждения в безразмерных координатах, используемых для вычислений, были равны (82, 50). Погрешность в граничных данных (измерения в трех точках) бралась равной 1%, параметр σ был фиксированным $\sigma = 2$. Предложенный численный метод дал результат (84.25, 52.49), что соответствует погрешности 5.6 мм в реальной геометрии. Такая точность является достаточной для медицинских целей.

Вычислительные эксперименты показали, что точность решения достаточно сильно зависит от расположения точного искомого импульса. На рисунке 2 отмечены различные точки локализации начального возбуждения и соответствующие им области достоверности решения обратной задачи.

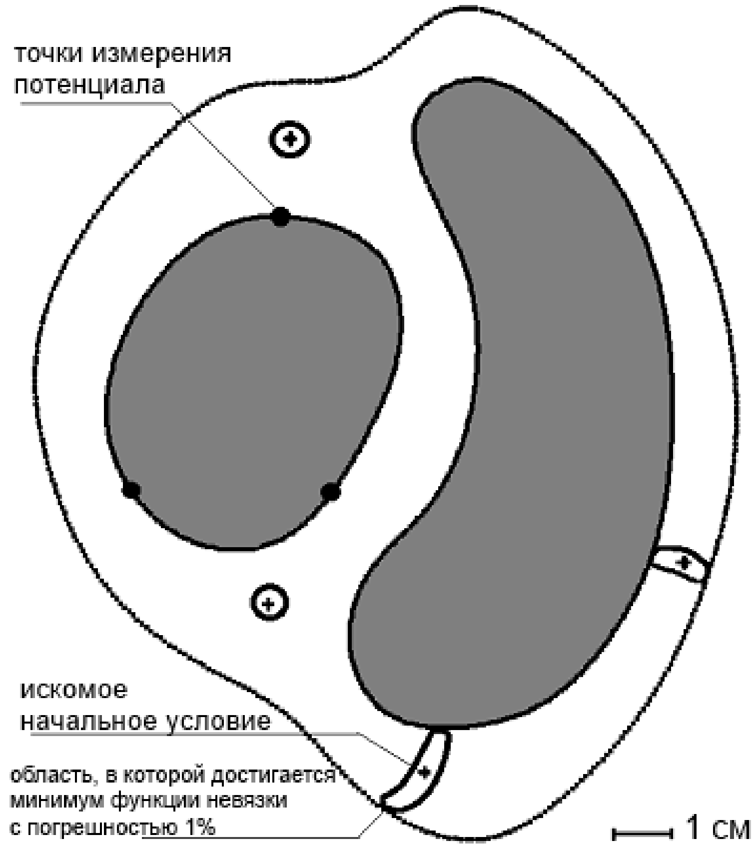

Рис. 2. Погрешность решения обратной задачи

Проведенные численные эксперименты показали, что ширина области достоверности решения обратной задачи составляет 6-8 мм и не зависит существенно от положения искомого центра возбуждения и точек измерения потенциала.

Литература.

1. FitzHugh R. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane // Bull. Math. Biophysics. 1955. N 17. P. 257–278.
2. FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane // Biophysical J. 1961. N 1. P. 445–466.
3. Nagumo J., Arimoto S., and Yoshizawa S. An active pulse transmission line simulating nerve axon // Proc. IRE. 1962. N 50. P. 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. P. 293-301.
5. Sundnes J., Lines G. T., Cai X. et al. Computing the Electrical Activity in the Heart. 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. Т. 2. № 1. С. 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. Т. 48. № 2. С. 314–323.
8. He Y., Keyes D.E. Reconstructing parameters of the FitzHugh-Nagumo system from boundary potential measurements // Journal of Computational Neuroscience. 2007. Vol. 23. N 2. P. 251–264.
9. Pavel'chak I.A., Tuikina S.R. Numerical solution method for the inverse problem of the modified FitzHugh–Nagumo model // Computational Mathematics and Modeling. 2012. Vol. 23, N 2. P. 208–215
10. Павельчак И.А. Численный метод определения локализованного начального условия в моделях Фитц-Хью–Нагумо и Алиева–Панфилова // Вестник МГУ. Вычислительная математика и кибернетика. 2011. № 3. С. 7–13.
11. Franz M.R., Burkhoff D., Spurgeon H., Weisfeldt M.L., Lakatta E.G. In vitro validation of a new cardiac catheter technique for recording monophasic action potentials // Eur Heart J. Vol. **7**. N 1. P. 34–41. 1986.