

ВВЕДЕНИЕ

Людей на сегодняшний день волнует решение проблем, связанных с медициной и здоровьем человека. Несмотря на технический прогресс, в мире существует огромное количество заболеваний, излечить которые медицина на данный момент бессильна. Кроме того, важным шагом в улучшении здоровья людей является профилактика заболеваний, которая, в большинстве случаев, может предотвратить развитие болезни.

Кардиология - одна из важнейших сфер развития медицины. Болезни сердца возникают по различным причинам, многие из которых можно предотвратить благодаря использованию средств современных технологий. Например, аритмии сердца - широко распространенное сердечное заболевание. Под аритмией на сегодняшний день понимают учащение ритма и беспорядочное сокращение сердечной мышцы, которые возникают в результате распространения не систематически возникающих электрических сигналов в сердце человека. Часто эти расстройства связываются с тревогой или напряжением и встречаются у каждого человека со временем. Данные расстройства не доставляют опасности и не рассматриваются как серьезные если они не слишком появляются.

Врачей гораздо больше беспокоят другие аритмии, в частности те, которые возникают в верхних отделах сердца. При «повреждении» или нарушениях функций синусового узла могут возникать брадикардия, тахикардия или чередование этих состояний [1]. Предсердие может выдержать лишь в течение короткого времени электрические сигналы, берущие начало из синусового узла, приводящие к сокращению сердца с частотой 200 ударов в минуту. Это состояние известно под названием пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Расстройства, которые характеризуются очень быстрым ритмом сердечных сокращений, возникающих в верхних камерах сердца, известны как наджелудочковые аритмии [2].

К настоящему времени исследованию возникновения и развития аритмии посвящено большое количество исследований, в большинстве своем эти

исследования проводятся с использованием электрокардиографии или различных видов томографии. Данные методы исследования на сегодняшний день достаточно популярны, но при этом имеют свои недостатки, к которым можно отнести тот факт, что для выявления аритмии необходимо проводить эксперименты на реальной человеческой мышце. Помимо этого, полученные результаты представляют собой поведение сердечной мышцы лишь в определенный момент времени, и о том, как сердечная система будет вести себя в последующие моменты времени, можно будет судить лишь с определенной долей вероятности. При этом для полноценного исследования возникновения и развития аритмии необходимо получить качественную картину поведения всей системы для того, чтобы иметь возможность прогнозировать ее дальнейшее поведение. Прогнозирование играют значительную роль в таких исследованиях, так как помогает выявить у конкретного человека предрасположенность к возникновению аритмии и, как следствие, оценки вероятности ее развития в более опасные заболевания, как например, ишемическая болезнь, тахикардия и т.д.

Таким образом, исследование вопроса возникновения аритмий является актуальной задачей. Источником знаний о наличии аритмии сердца являются электрические сигналы, возникающие в синусовом узле и, проходя через АВ-узел, распространяются по всему сердцу и впоследствии по организму. Эти сигналы можно зарегистрировать, а затем, после их обработки, интерпретировать состояние сердца. Проводить такие исследования непосредственно на сердце человека является сложной задачей, поэтому все большее применение при изучении аритмии находят методы имитационного моделирования.

Целью работы является создание модели, геометрическая структура которой близка к реальной геометрии человеческого сердца, а процессы, происходящие в реальной сердечной мышце, будут моделироваться на основе решения краевой задачи, состоящей из системы нелинейных дифференциальных уравнений.

Для достижения поставленной цели необходимо решить ряд задач:

- Составление математической модели процесса распространения электрических сигналов в сердце
- Выбор метода решения задачи о распространении электрических сигналов
- Составление алгоритма решения
- Программная реализация алгоритма в программном пакете
- Проведение численных экспериментов на полученной модели сердечной мышцы.

Объектом исследования, т. е. научно-практической областью, в рамках которой ведется исследование, является кардиология, а именно сердечная мышца человека. Предмет исследования - это часть объекта исследования, его признаки, свойства, которые подлежат детальному изучению. Поэтому в данном случае под предметом исследования будем понимать аритмии и причины их возникновения.

Создание данной модели необходимо для исследования процессов, происходящих в сердечной мышце, а именно для визуализации изменений, происходящих в сердце под влиянием различных факторов. Таким образом, в ходе исследования предполагается выявление зависимостей между отклонениями в распространении электрических сигналов и развитием аритмии.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Обзор существующих методов обнаружения аритмий

Изучению возникновения и обнаружения аритмий в последние десятилетия уделяется достаточно большое внимание. Существует несколько способов выявления аритмий. К ним относятся магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (в частности, с электронным лучом) (КТ), электрокардиография (ЭКГ).

МРТ относится к новейшим технологиям визуализации. Но, хотя этот метод обеспечивает получение контрастного трехмерного изображения высокой четкости, МРТ имеет свои недостатки [3]:

- Достаточно высокая стоимость оборудования и его эксплуатации;
- Нарушения ритма (при исследовании сердца);
- Невозможность надежного выявления некоторых видов патологий;
- Специальные требования к помещениям, в которых находятся приборы (экранирование от помех);
- Невозможность обследования больных с крупными металлическими имплантатами, кардиостимуляторами и т.д.

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) является одним из наиболее используемых в современной медицине лучевых методов диагностики. Однако в течение длительного времени КТ редко применялась для исследований сердца и сосудов. Это было связано с небольшой скоростью получения срезов с помощью традиционных систем КТ, поскольку у данных приборов время оборота трубки было сопоставимым с длительностью сердечного цикла. Практически единственной разновидностью КТ, пригодной для получения изображений сердца, была электронно-лучевая томография (ЭЛТ), появившаяся в 1984 г.

В 1998 г. появился метод мультиспиральной КТ, который стал широко применяться для исследований сердца и сосудов [4].

Но при этом нельзя не учитывать ряд недостатков, присущих методу КТ. Основным недостатком данного метода остается высокая лучевая нагрузка на пациента, несмотря на то, что за время существования КТ её удалось значительно снизить.

Недостатками метода электрокардиографии являются:

- напрямую не диагностирует пороки и опухоли сердца;
- не отражает наличие шумов сердца;
- тест, взятый в состоянии покоя, может не выявить имеющееся заболевание [5].

На данном этапе развития информационных технологий для исследования процессов, протекающих в сердце человека, все чаще применяются методы имитационного моделирования.

К значимым преимуществам данного метода можно отнести следующие факты:

1. Моделирование не оказывает влияния на здоровье реального человека, т. к. происходит изучение модели на компьютере.
2. Моделирование можно использовать в качестве средства обучения медицинского персонала работе с реальной сердечной системой.

3. Разработка имитационной модели системы зачастую позволяет лучше понять реальную систему.

4. Компьютерное моделирование позволяет не только получить прогноз, но и определить, какие управляющие воздействия приведут к наиболее благоприятному развитию событий.

5. Компьютерные модели проще и удобнее исследовать в силу их возможности проводить вычислительные эксперименты.

1.2 Концептуальная постановка задачи

Таким образом, для достижения поставленной цели, а именно, для создания имитационной модели сердечной мышцы, необходимо решить ряд задач.

- Создание геометрической модели сердца с параметрами, приближенными к реальным параметрам человеческого сердца.
- Составление математической модели процесса распространения электрических сигналов в сердце.
- Выбор метода решения задачи о распространении электрических сигналов.
- Составление алгоритма решения.
- Программная реализация алгоритма в программном пакете.
- Проведение численных экспериментов на полученной модели сердечной мышцы.
- Установление влияния параметров, использованных в модели, на возникновение аритмии в сердце.

Для решения поставленных задач первоначальным этапом является рассмотрение объекта исследования. Для этого выясним, что собой представляет электрическая система сердца.

Сердце состоит из четырех отделов (рисунок 1). В него входят две верхние камеры (предсердия). Из них кровь поступает в две расположенные ниже камеры (желудочки), откуда она перекачивается в легкие и другие части тела.

Роль ударника в работе сердца выполняет находящийся внутри него регулятор ритма, называемый синусовым узлом (другое название: синоатриальный или СА узел). Он обеспечивает слаженную работу всех отделов сердца путем передачи слабых электрических сигналов из предсердий через участок между предсердиями и желудочками, называемый атриовентрикулярным (АВ- узел или АВ-соединение).

АВ-узел доставляет сигнал к желудочкам, и желудочки обеспечивают циркуляцию крови в организме [6]. Иногда происходят нарушения процесса передачи этих сигналов, и тогда возникают расстройства сердечного ритма.

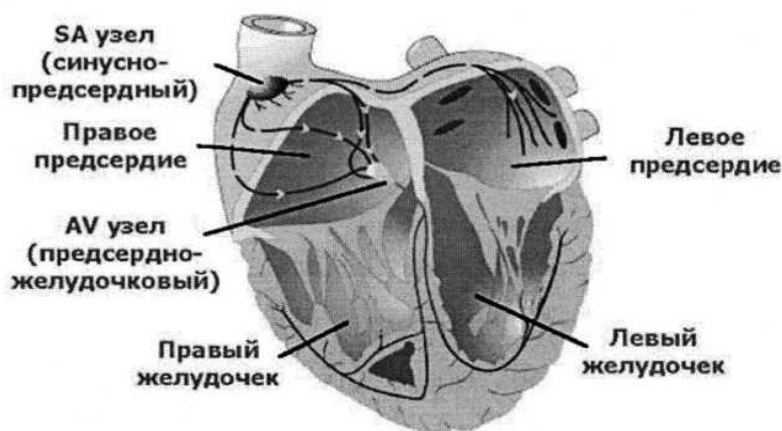


Рис. 1. Электрическая система сердца

Состояние, при котором происходит ненормальное замедление сердечной деятельности (меньше 60 сокращений в минуту), врачи называют бради-кардией. Чрезмерное ускорение сердечного ритма (больше 100 сокращений в минуту) носит название тахикардии.

Аритмии могут возникать при нарушениях проводимости электрических сигналов на любом участке сердца, от синусового узла до предсердий и желудочков. Аритмии в той или иной степени встречаются у каждого человека, но в определенных ситуациях они могут приводить к печальным последствиям. Поэтому изучения данного вопроса и построение данной модели так актуально на сегодняшний день.

Так как описанная выше модель достаточно сложна для моделирования, следует осуществить переход к упрощенной модели сердца (рисунок 2).

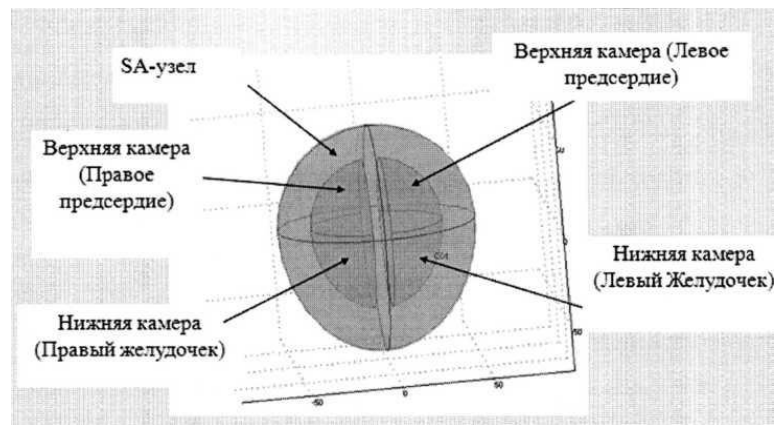


Рис. 2. Упрощенная модель сердца

Концептуальная постановка задачи. Таким образом, в данной работе ставится задача построения модели, отображающей передачу электрических сигналов в сердечной мышце.

1. 3 Обзор литературных источников

Методы математического моделирования играют большую роль в исследовании электрофизиологических процессов, происходящих в сердце, и выявлении различных нарушений сердечной деятельности.

Первая модель была предложена в 1913 году Эйнтховеном. В ней тело человека представлялось равносторонним треугольником, в центре которого располагалось сердце - источник электрического потенциала (“Треугольник Эйнтховена”, [7]). Однако интерпретация данной модели и используемая терминология (проекция вектора электрической оси сердца на стороны треугольника) не несли за собой физического смысла. Поэтому модель использовалась только для иллюстрации подключения стандартных и однополярных отведений при снятии электрокардиограмм на электрокардиографах. Толчком для создания истинно физических моделей сердечной деятельности, способствующих более глубокому пониманию природы электрических сигналов, явились следующие достижения в области биологической физики, вычислительной техники и прикладной математики.

1. На клеточном уровне достигнуто более ясное понимание связи между мембранным током и напряжением для клеток сердца.

2. Значительно обогатилось знание пространственно-временных характеристик распространения возбуждения и восстановления в миокарде.

3. Развитие средств цифровой вычислительной техники до уровня, обеспечивающего возможность достаточно быстрого и точного решения “прямой задачи электрокардиографии”, т.е. вычисления поверхностной ЭКГ по известному распределению электродвижущих сил (ЭДС) в сердце.

4. Развитие методов решения обратных задач математической физики, позволяющих вычислять ЭДС сердца по данным, получаемым при

записи поверхностной ЭКГ.

Клетки различных органов могут быть подразделены на два типа: возбудимые клетки нервных волокон, сердца, клетки гладкой и скелетной мускулатуры, и невозбудимые клетки, к которым относятся, в частности, клетки эпителия и фоторецепторы. После приложения электрического тока невозбудимые клетки сразу релаксируют к своему первоначальному состоянию, в возбудимых клетках возникает последовательность процессов, зависящая от величины импульса пропускаемого через мембрану тока. Если импульс имеет надпороговую величину, на возбудимой мембране нервного волокна возникает одиночный нервный импульс - потенциал действия - который длится примерно 1 мс и распространяется по нервному волокну со скоростью от 1 до 100 м/с, сохраняя постоянную амплитуду и форму [8].

Для описания процесса возбуждения сердца предложен ряд математических моделей. Широкое распространение получили модели [9], представляющие собой начально-краевые задачи для систем уравнений в частных производных, рассматриваемых в областях с достаточно сложной геометрией, к их числу относятся модели Ландау-Гинзбурга [10] и Алиева-Панфилова [11], активно используемые для анализа различных процессов возбуждения сердца.

Основополагающей теорией о распространении нервного импульса принято считать модель Ходжкина-Хаксли.

Ходжкин Алан Ллойд (Hodgkin Alan Lloyd, 1914-1998) и Хаксли Эндрю Филдинг (Andrew Fielding Huxley, род. 1917) – английские нейрофизиологи и биофизики, лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1963 году. Их работа была выполнена на аксоне гигантского кальмара, который представляет собой длинную цилиндрическую трубку, отходящую от нейрона, электрический сигнал распространяется вдоль внешней мембраны трубки. Это нервное волокно достигает толщины 0.5–1 мм (что в сотни раз превышает толщину нервных волокон млекопитающих) и представляет собой очень удобный объект для таких исследований.

Помимо экспериментального исследования, Ходжкин и Хаксли предложили модель [12], описывающую процессы ионного транспорта через мембрану и прохождение импульса потенциала вдоль мембраны. Работа британских ученых была удостоена Нобелевской премии 1963 г.

Механизм работы мембранного генератора выглядит следующим образом [13]. В состоянии покоя между наружной поверхностью нервного волокна и находящейся внутри протоплазмы существует разность потенциалов, составляющая примерно 60 – 90 мВ, причем поверхность клетки заряжена положительно по отношению к протоплазме. Эта разность потенциалов называется потенциалом покоя. Она обусловлена тем, что ионный состав протоплазмы нервных и мышечных клеток сильно отличается от ионного состава окружающей внеклеточной жидкости; в протоплазме концентрация ионов калия в 30 - 50 раз больше, а ионов натрия - в 10 раз меньше, чем снаружи.

Положительно заряженные ионы калия, выходя через клеточную мембрану наружу, создают потенциал покоя. Ионы натрия (заряженные тоже положительно), проходя в обратном направлении, создают противоположный эффект, но так как в состоянии покоя мембрана значительно более проницаема для калия, чем для натрия, первый процесс доминирует, и в результате возникает указанная выше разность потенциалов.

Когда мембрана переходит в возбужденное состояние (под влиянием внешнего воздействия, возбуждения соседних участков мембраны и т. д.) избирательным образом меняется ее проницаемость для различных ионов.

Сначала происходит резкое увеличение натриевой проницаемости мембраны и поток положительно заряженных ионов натрия устремляется внутрь клетки. При этом разность потенциалов по обе стороны мембраны сначала снижается до нуля, а затем меняет знак: аксоплазма становится заряженной положительно по отношению к внеклеточной среде, причем разность потенциалов достигает в максимуме примерно 30 мВ [14]. (Таким образом, полное изменение мембранного потенциала по сравнению с исходным

значением составляет примерно 100-120 мВ.)

После этого снова начинает преобладать поток ионов калия наружу, и система постепенно возвращается к исходному состоянию покоя. Далее на рисунке приводится изменение потенциала при возбуждении (рисунок 3).

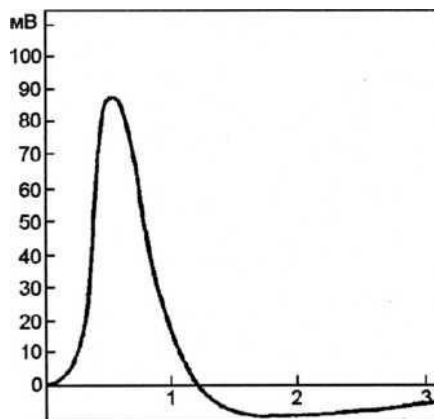


Рис. 3. Форма нервного импульса во времени.

Потенциал отсчитывается от уровня потенциала покоя. По оси абсцисс отложено время в мс, по оси ординат - потенциал в мВ. Опыты с использованием фармакологических агентов позволили разделить протекающий поперек мембраны ток на составляющие, соответствующие Na^+ и K^+ токам (I_{Na} и I_{K}). В формировании тока принимают участие и другие ионы, в частности ионы Ca^{2+} . В модели Ходжкина-Хаксли их вклад характеризовали общим током «утечки» (I_{L}). Общий ток $I(t)$ представляет собой сумму токов отдельных ионов через мембрану и «емкостного тока», вызванного вариациями трансмембранного потенциала V . Таким образом, имеем следующее уравнение (1):

$$I(t) = C \frac{dV}{dt} + I_i, \quad (1)$$

где C - емкость мембраны, $I = I_{\text{Na}} + I_{\text{K}} + I_{\text{L}}$.

На основе экспериментальных данных (о зависимости проводимости мембраны для различных ионов от потенциала на мембране) А. Ходжкин и Э. Хаксли описали величины ионных токов с помощью функций, зависящих от «концентраций» некоторых гипотетических частиц, перемещающихся в мембране под действием электрического поля. Моделью Ходжкина-Хаксли называется следующая система нелинейных дифференциальных уравнений (2 -

5):

$$\frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = C \frac{\partial V}{\partial t} + (V - E_K) \bar{g}_K n^4 + (V - E_{Na}) \bar{g}_{Na} m^3 h + (V - E_0) \bar{g}_0, \quad (2)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = a_n (1 - n) - \beta_n n, \quad (3)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = a_m (1 - m) - \beta_m m, \quad (4)$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = a_h (1 - h) - \beta_h h, \quad (5)$$

где a – радиус волокна,

R – Удельное сопротивление протоплазмы,

C – удельная емкость мембраны,

$E_K, E_{Na}, E_0, \bar{g}_K, \bar{g}_{Na}, \bar{g}_0$ – постоянные параметры,

n, m и h – функции потенциала и времени, определяющие поведение натриевого и калиевого токов,

$a_n, a_m, a_h, \bar{\beta}_n, \bar{\beta}_m, \bar{\beta}_h$ – заданные функции потенциала, имеющие следующий

вид (6-11):

$$a_n = 0,01 \cdot (V + 10) \left[\exp\left(\frac{V + 10}{10}\right) - 1 \right]^{-1}, \quad (6)$$

$$a_m = 0,1 \cdot (V + 25) \left[\exp\left(\frac{V + 25}{25}\right) - 1 \right]^{-1}, \quad (7)$$

$$a_h = 0,07 \exp(V / 20), \quad (8)$$

$$\bar{\beta}_n = 0,125 \exp(V / 80), \quad (9)$$

$$\bar{\beta}_m = 4 \exp(V / 18), \quad (10)$$

$$\bar{\beta}_h = \left[\exp\left(\frac{V + 30}{30}\right) + 1 \right]^{-1}. \quad (11)$$

Коэффициенты в формулах подобраны эмпирически. Модель (6 - 11) позволяет описать основные свойства [15] проводящего нервного волокна. Рассмотрим некоторые из них.

1. Генерация импульсов. Допустим, что нервное волокно, находившееся первоначально в покое, стимулируется на протяжении короткого времени внешним источником тока. Как показывает анализ уравнений, при этом, прежде всего, начнет возрастать величина $m(V, t)$, что приведет к увеличению натриевого тока, равного $(V - E_{Na}) \overline{g_{Na}} m^3 h$, а следовательно и к увеличению разности потенциалов между протоплазмой и внешней средой (то есть усилению деполяризации волокна). При увеличении деполяризации величина m растет, а величина h уменьшается, причем эти изменения m и h связаны так, что величина $m^3 h$, входящая в выражение для натриевого тока, сначала растет, а потом начинает убывать.

2. Подпороговая стимуляция, порог. Известно, что изменение потенциала мембраны приводит к возбуждению нервного волокна и возникновению в нем импульса лишь в том случае, когда это начальное изменение превышает некоторую определенную величину, называемую порогом, а слишком малые «подпороговые» изменения потенциала затухают, не порождая импульса. Наличие такого порога аналогично существованию определенной температуры воспламенения, то есть температуры, до которой нужно нагреть данное вещество для того, чтобы оно загорелось.

3. Рефрактерность. Наличие у всех нервных и мышечных волокон рефрактерности, то есть некоторого периода невозбудимости, наступающего после прохождения импульса, тоже естественно вытекает из рассматриваемой модели. Как мы уже видели, через некоторое время после возникновения в волокне импульса параметр h становится мал, а параметр n возрастает, в этих условиях при любом увеличении мембранного потенциала соответствующий калиевый ток будет превышать натриевый, то есть любая стимуляция будет подпороговой. В этом и состоит явление рефрактерности.

4. Аккомодация. Из эксперимента известно, что если действовать на нервное волокно током постепенно нарастающей силы, то такое воздействие приводит к возникновению импульса в волокне лишь в том случае, если скорость

нарастания тока превышает некоторую определенную величину; при слишком медленном увеличении тока волокно не возбуждается (это явление называется «аккомодацией», или «привыканием» волокна). В модели Ходжки- на-Хаксли наличие аккомодации объясняется тем, что при медленном нарастании тока успевают развиваться натриевая инактивация, в силу чего натриевый ток не может превысить калиевый, и импульс не возникает. Минимальную скорость нарастания тока, при которой еще возможно возникновение импульса, можно определить с помощью численного решения уравнений Ходжкина - Хаксли.

Система (2 - 5) слишком сложна для аналитического исследования. Были предложены упрощенные модели, способные описать те же свойства. Наиболее популярная из них - предложенная независимо Ландау-Гинзбурга.

Модель Ландау-Гинзбурга позволяет качественно описывать процесс распространения возбуждения в миокарде и дает хорошую точность моделирования таких наблюдаемых характеристик, как продолжительность импульса и скорость его распространения [16].

Но некоторые другие характеристики процесса, такие как форма импульса и восстанавливающие свойства среды, модель Ландау-Гинзбурга описывает не точно. Модель Алиева-Панфилова более точно описывает форму наблюдаемых импульсов в миокарде. Модель Алиева-Панфилова (11) записывается так:

$$u_t = D\Delta u - ku(u - a)(u - 1) - uw, \quad (12)$$

$$w_t = -\left(\varepsilon_0 + \frac{\mu_1 w}{u + \mu_2}\right)(w + ku(u - a - 1)), \quad (13)$$

$$\frac{\partial u}{\partial n}(x, y, t) = 0, \quad (14)$$

$$(x, y) \in G, t \in [0, T]. \quad (15)$$

где G – ограниченная область, $D, k, \alpha, \varepsilon_0, \mu_1, \mu_2$ – заданные положительные постоянные.

Как и в модели Ландау-Гинзбурга, функция $u(x, y, t)$ – это

трансмембранный потенциал, функция $w(x, y, t)$ – медленная восстанавливающая переменная, связанная с ионными токами. Постоянные коэффициенты $\varepsilon_0, \mu_1, \mu_2$ уравнения (13) позволяют точно приблизить форму моделируемого импульса к экспериментальным данным [17]. Различия формы фронта распространяющегося импульса показаны на рисунке 4.

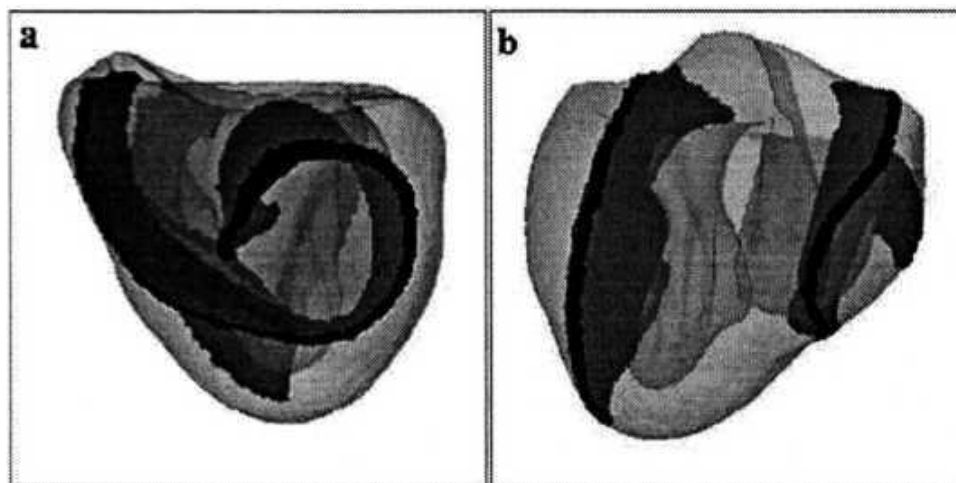


Рис. 4. Реентри (вихрь) в реалистичной модели сердца.

В результате (рисунок 4) видно, что в сердце формируется достаточно сложная форма вихря (спиральной волны), возникающая из-за использования реалистичной геометрии желудочков и анизотропии, (а) и (b) - фронтальный и боковой вид желудочков сердца.

1.4 Выводы по 1 главе

Таким образом, на сегодняшний день моделированию поведения электрического потенциала в сердечной мышце уделяется достаточно большое внимание. Этому способствовали не только накопленные знания в области медицины, электродинамики и химии, но и значительный прорыв в сфере автоматизации и компьютеризации. Если модель Ходжкина-Хаксли, удостоенная в начале 60-ых гг. XX века Нобелевской премии, позволяет качественно описать прохождение электрического потенциала сквозь мембрану, но слишком сложна для аналитического исследования, то уже через два десятилетия был предложен ряд математических моделей, представляющие

собой начально-краевые задачи для систем уравнений в частных производных, к их числу относятся модели Ландау-Гинзбурга и Алиева-Панфилова, активно используемые для анализа различных процессов возбуждения сердца. Модель Ландау-Гинзбурга представляет собой в некотором смысле упрощенную модель системы Ходжкина-Хаксли, позволяющую наглядно увидеть на фазовых портретах те свойства системы, которые определяют ее качественное поведение. Таким образом, в данной работе ставится задача построения модели, отражающей передачу электрического потенциала в сердце, геометрическая структура данной модели должна быть максимально приближена к геометрии реальной сердечной мышцы.

2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ПОСТАНОВКИ ЗАДАЧИ

2.1 Уравнения Ландау-Гинзбурга

После выявления основных особенностей, имеющих место в исследуемом объекте, необходимо составить математическое описание, чтобы приступить к рассмотрению математических свойств объекта.

При моделировании процессов работы в сердце применяются в литературе подходы, связанные с моделированием в возбудимых средах. Из литературных источников [19] известно, что раз в секунду по сердцу пробегает волна временного уменьшения разности потенциалов между наружной и внутренней сторонами мембраны сердечных клеток. Волны, распространяющиеся без затухания и сохраняющие свои характеристики постоянными за счет непрерывного подвода энергии извне, называют автоволнами. Наглядным аналогом автоволнового процесса служит распространение волны горения в среде, которая способна к последующему восстановлению своих свойств. Отдельные мышечные волокна сердца по своим электрическим характеристикам аналогичны нервному волокну. Мышечная ткань состоит из плотно переплетенных волокон, электрически связанных друг с другом в участках контакта. Импульс возбуждения может переходить с одного волокна на другое, так что волны возбуждения способны распространяться по сердечной ткани в любом направлении, в этом смысле сердечная ткань является возбудимой средой.

В 1945 году Винер совместно с Розенблютом построили математическую модель [20], позволившую им в упрощенном виде объяснить основные особенности процессов в возбудимых средах. В модели Винера и Розенблота постулируется, что возбудимая среда образована сетью из элементов, каждый из которых способен пребывать в трех состояниях - покоя, возбуждения и рефрактерности; переходы между состояниями осуществляются скачком, подчиняясь определенным правилам.

Основные свойства волн, распространяющихся в возбудимых средах: каждый элемент возбудимой среды (ВС) может находиться в одном из трех состояний: а) возбуждения, возбужденный элемент ВС может возбудить

соседний элемент, находящийся в состоянии покоя; б) остаточной рефрактерности, в течение времени после возбуждения среда остается невозбудимой - рефрактерной («рефрактерный хвост»), в этом состоянии элемент ВС уже не может передать возбуждение соседнему элементу, но и сам еще остается невозбудимым; и в) покоя, из состояния покоя в состояние возбуждения элемент ВС может быть переведен либо внешним воздействием, либо воздействием соседних возбужденных элементов;

1) Волна возбуждения от соседних возбужденных элементов распространяется только по области покоящихся элементов возбудимой среды с постоянной для этой среды скоростью;

2) Длина волны возбуждения (длина волны Винера) определяет ширину невозбудимого участка ВС - зоны рефрактерности.

Из основных свойств волн, распространяющихся в возбудимой среде, следует, что они не могут интерферировать. Две встречных волны гасят друг друга. Это объясняется тем, что возбуждение связано с рефрактерностью ВС в течение некоторого времени.

Для моделирования процессов в возбудимых средах в данной работе используются уравнения Ландау-Гинзбурга.

Уравнения Ландау-Гинзбурга (16-17) для возбудимых сред описывают простейшие физиологические модели с двумя переменными, активатора и ингибитора:

$$\begin{cases} u_{1t} - \Delta(u_1 - c_1 u_2) = u_1 - (u_1 - c_3 u_2)(u_1^2 + u_2^2) & (16) \\ u_{2t} - \Delta(c_1 u_1 + u_2) = u_2 - (c_3 u_1 + u_2)(u_1^2 + u_2^2) & (17) \end{cases}$$

где u_1 – потенциал активатора, и u_2 – потенциал ингибитора. Константы c_1 и c_3 – параметры, отражающие свойства материала. Эти константы определить наличие и характер устойчивых решений. Эти константы также определяются электропроводящие свойства клеток сердечной мышцы.

Начальное условие определяет начальное потенциальное распределение потенциалов u_1 и u_2 Для реализации этого начального распределения в моделях

уравнений Ландау-Гинзбурга используются следующие логические выражения (18-19):

$$u_1(0, x, y, z) = \tanh(z) \quad (18)$$

$$u_2(0, x, y, z) = -\tanh(z) \quad (19)$$

В данных логических выражениях определяется, в какой области находится каждая из точек: в области активатора (18) или в области ингибитора (19).

Граничные условия (20-22) как для u_1 , так и для u_2 принимаются изолированными (граничное условие Неймана), основываясь на допущении, что модель закрытая, т.е. ионные токи распространяются внутри сердца, замыкаясь на его поверхности, и не уходят наружу в другие органы.

$$\left. \frac{\partial u_1}{\partial n} \right|_{M(x,y,z)} = 0, \quad (20)$$

$$\left. \frac{\partial u_2}{\partial n} \right|_{M(x,y,z)} = 0, \quad (21)$$

$$M(x, y, z) \in S, \quad (22)$$

где $M(x, y, z)$ - точка, лежащая на поверхности сердца, \vec{n} - вектор нормали.

Параметры, которые используются в модели, применительно к распространению электрических сигналов, имеют значения (таблица 1). Участвующие в выражениях параметры взяты в безразмерной форме согласно выводу.

Таблица 1. Параметры, используемые в модели

Параметр	Значение	Описание
c_1	2	PDE параметр
c_3	-0.2	PDE параметр

2.2 Выводы по 2 главе

Модель Ландау-Гинзбурга представляет собой в некотором смысле упрощенную модель системы Ходжкина-Хаксли, позволяющую наглядно увидеть на фазовых портретах те свойства системы, которые определяют ее качественное поведение, в частности, существование порога возбуждения. Модель Ландау-Гинзбурга позволяет качественно описывать процесс распространения возбуждения в миокарде и дает хорошую точность моделирования таких наблюдаемых характеристик, как продолжительность импульса и скорость его распространения.

3. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОЛОГИИ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА И ТЕХНОЛОГИИ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА ПРИ РЕШЕНИИ ЗАДАЧИ.

Методология прикладных математических исследований основана на методологии системного анализа и включает определение используемых понятий, общую характеристику проблемы системных исследований и системный подход - наиболее общую часть методологии прикладных исследований, ее основу.

Технологический цикл вычислительного эксперимента состоит из двух фаз и шести этапов.

1. Калибровка модели

- 1) Анализ изучаемых процессов, явлений, систем;
- 2) Построение математической модели изучаемых процессов, явлений, систем;
- 3) Построение вычислительных алгоритмов;
- 4) Программирование вычислительных алгоритмов;
- 5) Вариантные расчеты и сравнение с данными физического эксперимента.

2. Прогноз с помощью модели

- б) Прогностические исследования математической модели в заданной области параметров.

На первом этапе на основе обзора литературы формулируется концептуальная постановка задачи. В данной работе, исходя из контекста рассматриваемых явлений, концептуальная постановка задача может быть сформулирована следующим образом: создать модель передачи электрических сигналов, геометрическая структура которой близка к геометрии реальной сердечной мышцы. Для решения этой задачи необходимым условием являлись изучение возникновения электрических импульсов, процессов их передачи, рассмотрение характера среды, в которой эти импульсы наблюдаются.

Следующим этапом технологического цикла является математическая постановка задачи, в данной работе ее можно сформулировать как решение системы нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных (16-17) при заданных начальных (18-19) и граничных условиях (20-22). На этапе построения математической модели возникает необходимость прибегнуть к некоторым допущениям. В частности, следует учитывать тот факт, что геометрия созданной сердечной мышцы будет достаточно упрощенной с усредненными размерами реального сердца и будут составлять 54x54x70 мм.

На этапе построения вычислительных алгоритмов к математической модели применяются те или иные математические методы с целью ее алгоритмизации. Так как рассматриваемая в данной работе система нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных не имеет аналитического решения, поэтому для получения результатов принято решение использования численного метода - метода конечных элементов. Для реализации метода конечных элементов выбран математический пакет мультифизического моделирования COMSOL Multiphysics.

На следующем этапе с помощью программы COMSOL Multiphysics проводится построение модели, задание физических параметров, ввод начальных и граничных условий, генерация конечноэлементной сетки. В итоге получено визуальное решение системы уравнений Ландау-Гинзбурга, графики, демонстрирующие процесс распространения электрического сигнала в сердце.

На пятом этапе проводится представление, обработка, анализ и интерпретация полученных результатов. Производятся тестовые расчеты для нахождения оптимального решателя для конкретной задачи. Таким образом, решаемая задача может быть разбита по этапам вычислительного эксперимента. Прогнозирование на основе построенной модели на данном этапе не представляется возможным вследствие принятых в модели упрощений, но при более детальном изучении задачи и совершенствовании модели оно может быть выполнено.

4. ВЫБОР МЕТОДА РЕШЕНИЯ

4.1 Обзор существующих методов

Процессы, происходящие в легковозбудимых средах, описываются нелинейными дифференциальными уравнениями. Точных аналитических методов решения нелинейных дифференциальных уравнений, за редким исключением, не существует, в связи с этим было разработано большое количество разнообразных методов приближенного анализа нелинейных систем. Наиболее распространенными методами являются: метод линеаризации и метод конечных элементов.

Метод линеаризации заключается в замене нелинейных зависимостей линейными, что возможно только для малых возмущений (отклонений). Применяется в основном при исследовании условий устойчивости и условий самовозбуждения. Для исследования поведения системы при больших амплитудах (стационарные автоколебания, переходные процессы) данный метод не используется [23].

Метод конечных элементов - один из наиболее эффективных численных методов решения математических задач, описывающих состояние физических систем сложной структуры [24].

В науке и технике постоянно ставится задача расчета систем, имеющих сложную геометрическую конфигурацию и нерегулярную физическую структуру. Компьютеры позволяют выполнять такие расчеты при помощи приближенных численных методов. Метод конечных элементов (МКЭ) является одним из них. В последние десятилетия он занял ведущее положение и получил широкое применение.

При этом если исходная задача относительно функции состоит из функционального уравнения, например дифференциального уравнения с соответствующими граничными условиями, то задача разбиения геометрического тела на подобласти методом конечных элементов относительно ее значений в узлах представляет собой систему алгебраических

уравнений.

С уменьшением максимального размера элементов увеличивается число узлов и неизвестных узловых параметров. Вместе с этим повышается возможность более точно удовлетворить уравнениям задачи и тем самым приблизиться к искомому решению, в настоящее время уже изучены многие вопросы, касающиеся сходимости приближенного решения методом конечных элементов к точному решению. Существует несколько важных достоинств метода конечных элементов.

1. Метод конечных элементов позволяет построить удобную схему формирования системы алгебраических уравнений относительно узловых значений искомой функции. Приближенная аппроксимация решения при помощи простых полиномиальных функций и все необходимые операции выполняются на отдельном типовом элементе. Затем производится объединение элементов, что приводит к требуемой системе алгебраических уравнений. Такой алгоритм перехода от отдельного элемента к их полному набору особенно удобен для геометрически и физически сложных систем.

2. Каждое отдельное алгебраическое уравнение, полученное на основе метода конечных элементов, содержит незначительную часть узловых неизвестных от общего их числа. Другими словами, многие коэффициенты в уравнениях алгебраической системы равны нулю, что значительно облегчает ее решение.

3. Задачи, решение которых описывается функциями, удовлетворяющими функциональным уравнениям, носят название континуальных. В отличие от них решение так называемых дискретных задач точно определяется конечным числом параметров, удовлетворяющих соответствующей системе алгебраических уравнений. Метод конечных элементов, так же как и другие численные методы, по существу приближенно заменяет континуальную задачу на дискретную. Это позволяет более полно представить себе весь процесс решения задачи, избежать многих возможных ошибок и правильно оценить получающиеся результаты [16].

4.2 Выводы по 4 главе

Для получения решения системы Ландау-Гинзбурга необходимо воспользоваться одним из существующих численных методов. Метод конечных элементов выбран в качестве наиболее оптимального метода решения системы нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных. Использование данного метода подразумевает введение некоторых упрощений в исходную модель. В частности, поверхность геометрического тела для МКЭ представляет собой набор подобластей, определяемых конечным числом параметров.

5. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА

Блок-схема алгоритма построения трехмерной модели сердца и моделирования распространения электрических сигналов представлена на рисунке 6.



Рис. 6. Блок-схема алгоритма моделирования электрических сигналов в сердце

В блоке 2 происходит формирование размеров области, а именно определяются размеры:

- a) сферы;
- b) эллипсоида;
- c) цилиндра (рисунок 2).

В блоке 3 вводятся значения требуемых параметров (таблица 1) согласно заданной системе уравнений, описывающих распространение сигнала.

В блоке 4 вводятся коэффициенты дифференциальных уравнений

системы (1), начальные условия (3) и смешанные граничные условия, определяется интервал времени, в течение которого будет происходить распространение и определяется шаг по времени.

В блоке 5 производится обращение к процедуре метода конечных элементов, в которой производится формирование расчетной конечно-элементной сетки.

В блоке 6 формируются результаты расчетов.

В блоке 7 производится визуализация полученных результатов в виде 3D графиков и анимации.

6. ПРОГРАММНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА

6.1 Введение COMSOL MULTIPHYSICS 4.3b

Программное обеспечение COMSOL Multiphysics позволяет моделировать практически все физические процессы, которые описываются частными дифференциальными уравнениями. COMSOL Multiphysics содержит различные решатели, которые помогут быстро справиться даже с самыми сложными задачами, а простая структура приложения обеспечивает простоту и гибкость использования.

COMSOL Multiphysics является удобной, высокопроизводительной и универсальной средой для моделирования физических процессов. Используя настраиваемые шаблоны, можно моделировать любую комбинацию взаимосвязанных физических полей.

Пакет предоставляет пользователям полный спектр инструментов для моделирования: построения модели, описания физического процесса, построения сетки разбиения, моделирования и постобработки результатов расчета. Пакет позволяет моделировать самые различные приложения: жидкостные потоки, распределение тепла, электромагнитные и акустические эффекты. Моделирование учитывает различные свойства материалов, источники воздействия и граничные условия, а набор дополнительных модулей позволяет решать различные прикладные задачи.

Среди рассматриваемых дисциплин в программном пакете COMSOL – механика конструкций, теплоперенос, инженерная химия (в том числе с учётом химической кинетики), электротехника, акустика, геофизика, оптические и высокочастотные эффекты.

Уникальной чертой COMSOL Multiphysics является способность использовать возможности MATLAB.

Основные возможности COMSOL Multiphysics:
Высокопроизводительный, интерактивный и удобный интерфейс пользователя. Мощные прямые и итеративные решатели. Инструменты для проведения

линейного, нелинейного, стационарного и нестационарного анализа, а также анализа собственного значения. Полная свобода при указании физических свойств в виде аналитических выражений или функций. Неограниченные возможности для моделирования взаимосвязанных физических полей. Общие формулировки для быстрого моделирования произвольных систем частных дифференциальных уравнений. Инструменты автоматизированного проектирования для моделирования в одномерном, двумерном и трехмерном пространстве. Автоматическое создание ячеек различных форм (треугольник, квадрат, тетраэдр, параллелепипед и призма). Расширенные библиотеки моделей (более 100 готовых примеров). Параметрический решатель для работы с нелинейными моделями. Интерактивная заключительная обработка и графическое представление модели. Генератор отчетов для автоматического составления документации по моделям. Поддержка сложных вычислений на 64-битных платформах.

Главной задачей моделирования реальных процессов является решение мультифизических задач. Используя моделирование на основе уравнений, можно работать с функциями, содержащими общие переменные.

С COMSOL Multiphysics достаточно ввести необходимые уравнения через клавиатуру, при этом не требуется переписывать код или осуществлять каких-либо сложных манипуляций. Предоставляется возможность вносить любые изменения в режимы моделирования.

27 июня 2013 компанией COMSOL был представлен новый релиз ее флагманского продукта, который называется COMSOL Multiphysics 4.3b, предназначенный для симуляции и моделирования физических систем. Одно из главных преимуществ данной версии - модуль LiveLink for Excel, благодаря которому можно общаться с результатами имитационного моделирования из таблиц Excel. Также версией 4.3b предлагаются дополнительные опции для проведения сложных мультифизических экспериментов (с вычислительной точки зрения) благодаря тому, что ею поддерживаются кластерные вычисления на платформе Amazon EC2 (Elastic Compute Cloud).

В данной версии самими разработчиками особое внимание уделяется модулю LiveLink, предназначение которого - запуск и анализ экспериментов COMSOL Multiphysics прямо в среде пакета Excel. Данным модулем вкладка COMSOL фактически добавляется в ленточное оформление современных версий Excel. Пользователи в этой вкладке могут совершать контроль работы COMSOL-модели. Так, корректировать и просматривать переменные и параметры, которые используются в модели COMSOL Multiphysics, можно прямо из электронной таблицы Excel, а все изменения, которые были внесены через Excel, в любой момент могут быть синхронизированы с моделью COMSOL.

Благодаря модулю LiveLink для Excel можно загружать и сохранять файлы Excel с данными калибровки, валидации, с результатами экспериментов, а также с любыми данными, которые имеют отношение к симуляциям, выполняемые в пакете Comsol Multiphysics скачать его и предлагает разработчик ПО. Модулем LiveLink для Excel в дополнительном окне в виде интерактивных 3D-графиков отображаются результаты симуляции. Пользователи данные графики в Excel могут вставлять буквально при помощи одного щелчка мыши.

6.2 Построение модели

Для создания модели и проведения расчетов задачи в среде COMSOL была проведена следующая последовательность действий:

- Выбор вида и начальных параметров моделирования,
- Определение рабочей области и построение геометрии,
- Ввод исходных данных, зависимостей переменных от пространства и времени,
- Указание физических свойств и начальных условий, ввод параметров и построение сетки,
- Определение параметров решателей и запуск расчета,

- Настройка режима отображения,
- Получение результатов в виде графиков, таблиц, анимации и т.д.

Распишем подробнее каждую из стадий.

На данной стадии определяем размерность модели (Space dimension), в данном случае - модель трехмерная. Также определяем физический раздел в Навигаторе моделей (Model navigator) (каждому разделу соответствует определенное дифференциальное уравнение) и количество зависимых переменных.

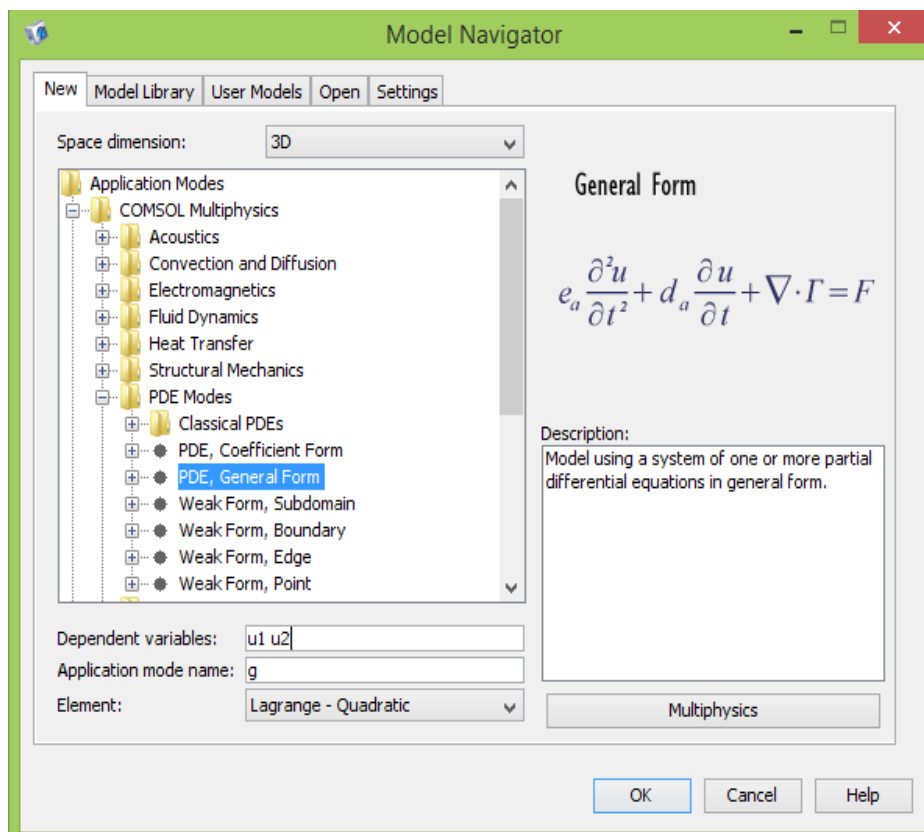


Рис. 7. Определение начальных параметров моделирования в Навигаторе моделей.

Для решения задачи о передачи сигналов выбран физический раздел COMSOL Multiphysics, далее его подраздел - приложение дифференциальных уравнений в частных производных для моделирования на основе уравнений. Система уравнений Ландау-Гинзбурга описывает процесс с использованием двух активных зон - активатора и ингибитора, количество зависимых переменных определяем равным двум (рисунок 7).

На данном этапе создается геометрическое тело, необходимое для визуализации процессов передачи сигналов.

Чтобы построить трехмерную модель сердца, нужно, в первую очередь, создать тело формы, напоминающей форму сердца. Для этого следует создать сферу и эллипсоид радиусом 54 мм и высотой 70 мм (рисунок 8, 9) при помощи специальных кнопок на Панели рисования (Draw toolbar).

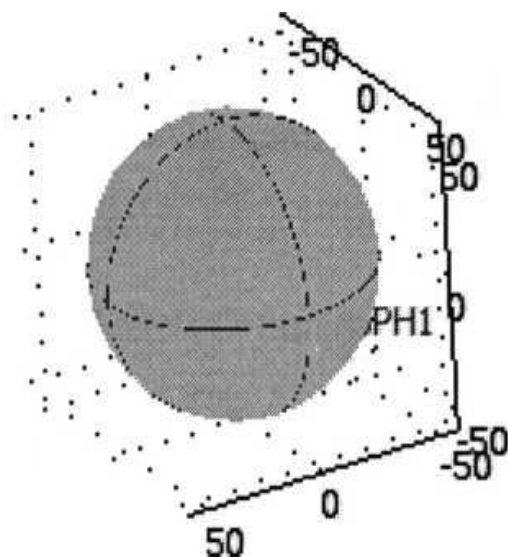


Рис. 8. Создание сферы

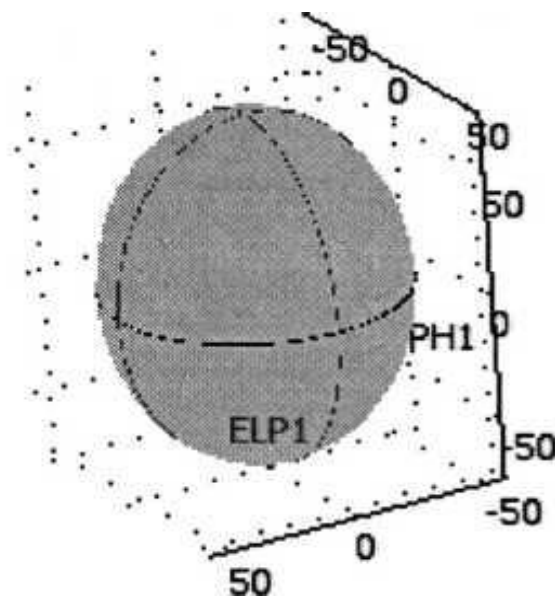


Рис. 9. Создание эллипсоида

Затем происходит создание тела упрощенной формы сердца путем слияния верхней половины сферы с нижней половиной эллипсоида. Для этого нужно разделить оба тела через середину с помощью Рабочей плоскости (Work plane). Затем оба тела поочередно разрезаются через эту середину, и для них удаляются нижняя и верхняя часть соответственно. Далее оставшиеся половины соединяются в один объект (рисунок 10).

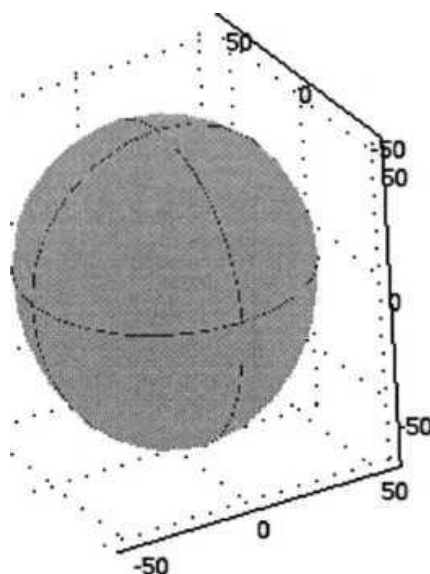


Рис. 10. Тело упрощенной формы сердца

Чтобы создать полость внутри сердца, следует вставить тело аналогичной формы с измененным масштабным коэффициентом, в данном случае был взят коэффициент $2/3$. Затем из большего объекта вычитается меньший и получается полость внутри сплошного полого тела (рисунок 11).

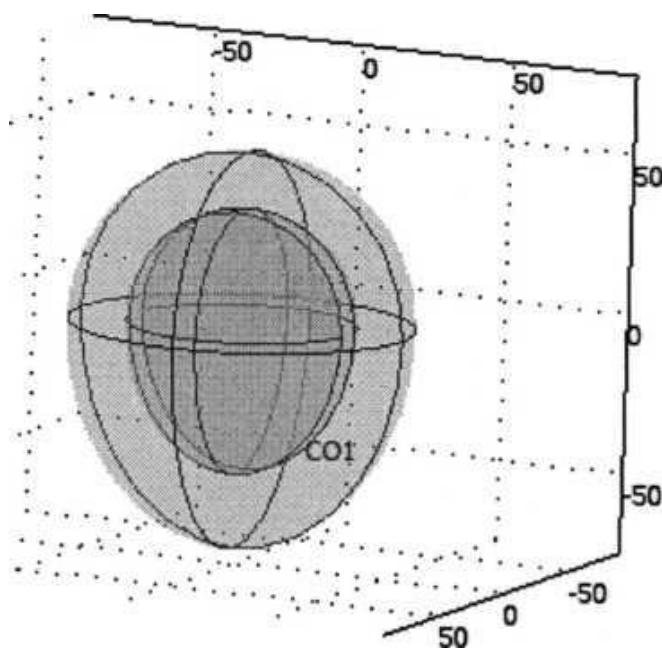


Рис. 11. Создание внутренней полости

Чтобы создать стенки, отделяющие четыре камеры, нужно создать две цилиндры диаметром 47 мм ($\geq 70 \cdot 2/3$) и высотой 10 мм. Центры цилиндр находятся в точке начала осчета, одна перпендикулярна оси Oz , другая – Ox . Затем их объединим с вышепостроенным полым телом. Далее для того, чтобы

видеть распространение сигналов внутри геометрического тела, вырежем четвертую часть из полученной модели. Таким образом, получили модель, представленную в разрезе (рисунок 12).

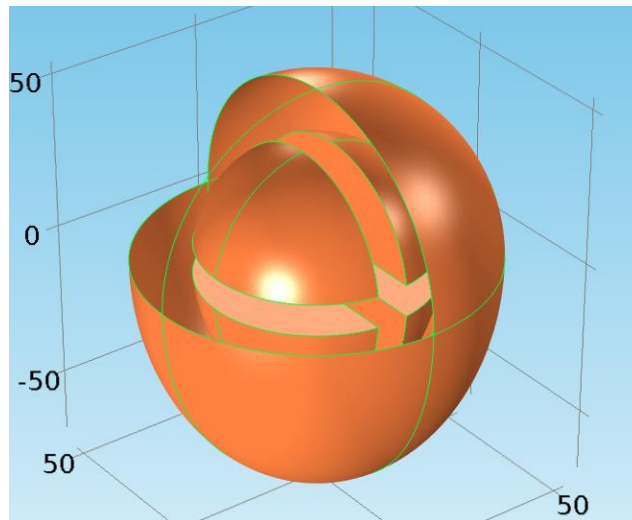


Рис. 12. Геометрическая структура сердца в разрезе

Далее задаем исходные данные, зависимости переменных от координат и времени во вкладке Урегулирование подобласти (Subdomain settings), основываясь на системе уравнений (5) (рисунок 13).

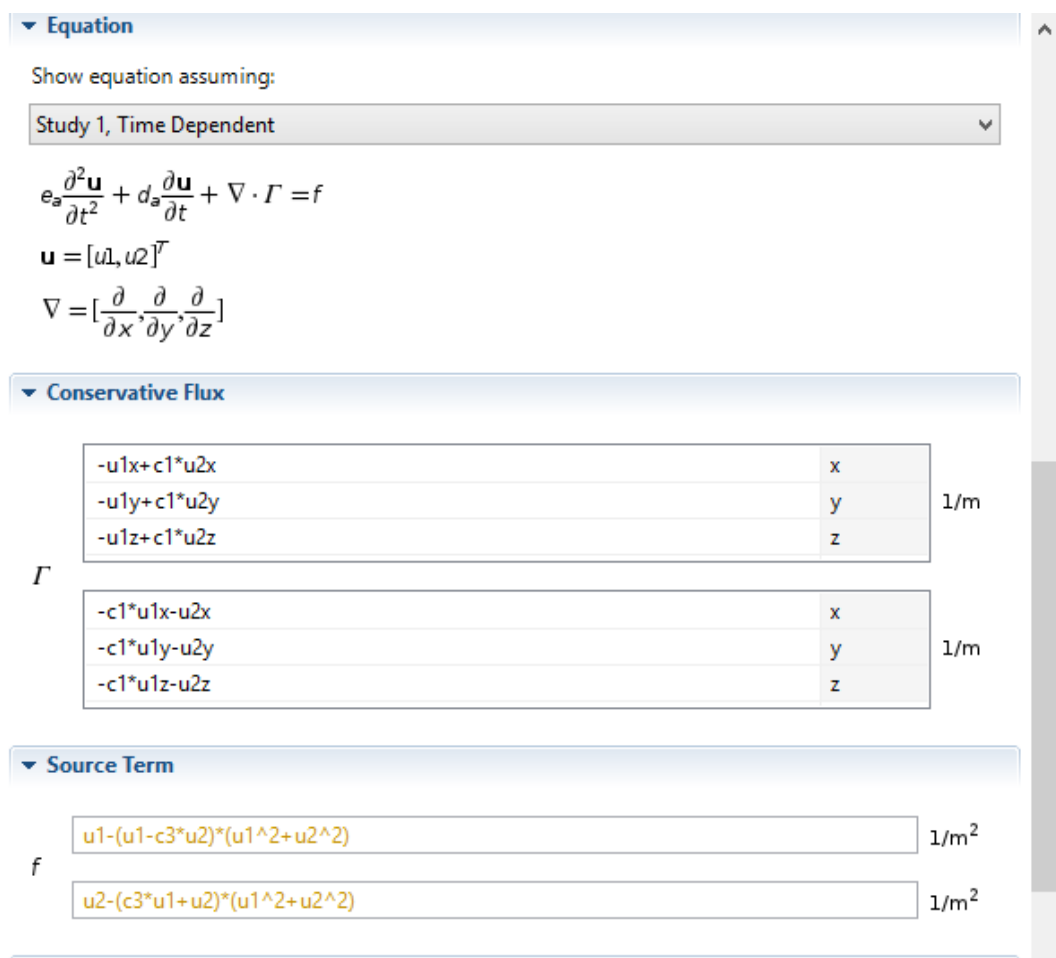


Рис.13. Урегулирование подобласти

На данной стадии, учитывая анатомические особенности сердечной мышцы и характер уравнений Ландау-Гинзбурга, требуется введение в систему уравнений параметров, приведенных в таблице 1 (рисунок 14)

Parameters

Name	Expression	Value	Description
c1	2	2.0000	
c3	-0.2	-0.20000	

Рис.14. Введение параметров уравнений

Теперь требуется ввод граничных условий (Boundary settings) в специальном для этого подразделе в настройке физических параметров. Так как через границы области решения нет потоков (условия Неймана), обнуляем все необходимые настройки (рисунок15).

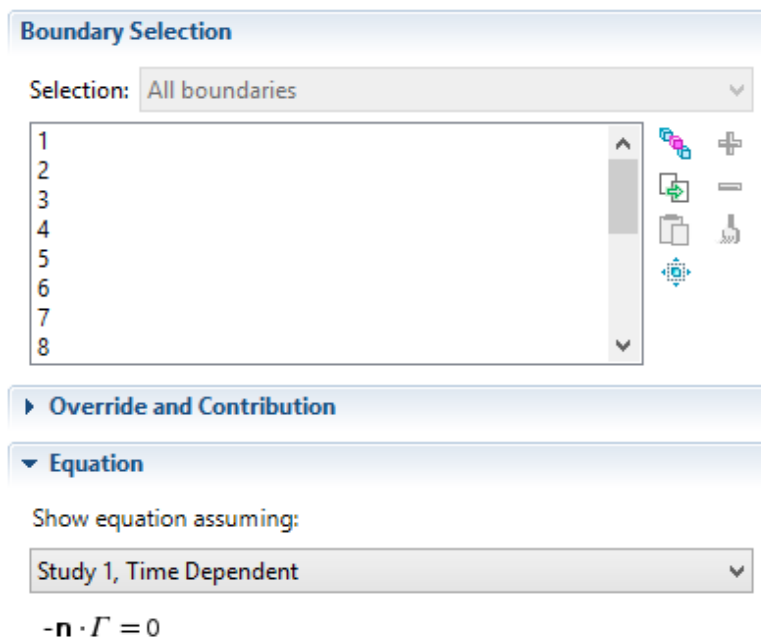


Рис.15. Введение граничного условия

На этапе задания параметров сетки программный пакет позволяет решить задачу методом конечных элементов, предварительно для получения первоначального решения следует определиться с количеством узлов сетки разбиения. Для этого сгенерируем сетку и получаем, что все геометрическое тело разбито на 15626 конечный элемент. Чтобы получить более мелкую сетку, произведена операция Улучшения сетки (Refine mesh) (рисунок 16).

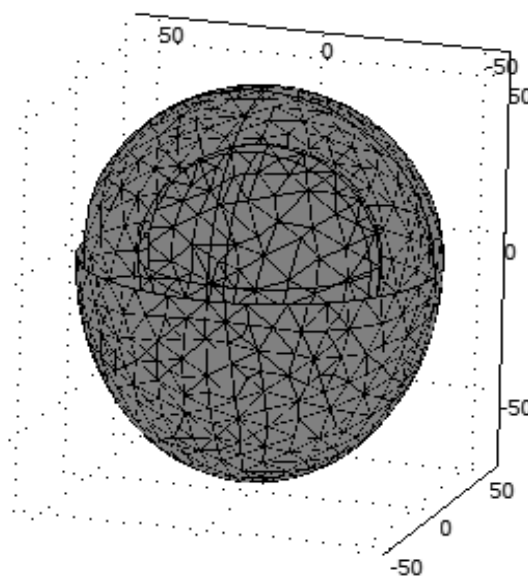


Рис.16. Получение конечномерной сетки

По окончании подбора узлов сетки встал вопрос о решении задачи. Для этого определим Параметры решающего устройства (Solver parameters) в соответствующем окне (рисунок 17), а именно решаем, что процесс происходит с временной зависимостью, определяем, что визуализация будет длиться 45 секунд для наибольшей наглядности. Также решаем, что распространение сигнала будет происходить относительно переменной активатора u_1 .

После настройки Параметров решателя (Solver Parameters) запускаем Расчет (Solve). Таким образом, для описанной геометрической модели с заданным количеством элементов разбиения задача решилась приблизительно за 3 минут 30 секунд на стандартном стационарном компьютере. Визуальное решение представляется на рисунке 18.

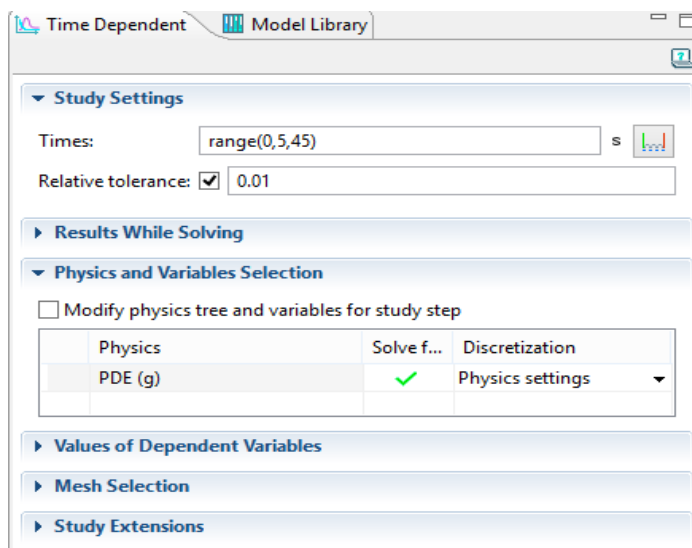


Рис. 17. Настройка параметров решающего устройства

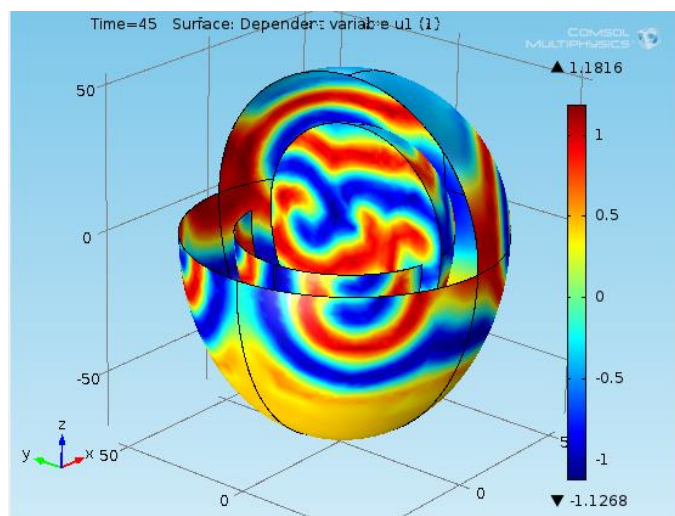


Рис. 18. Представление визуального решения

На данном рисунке представлено распределение электрического потенциала u_1 по поверхности камер сердца. Наиболее интенсивный красный цвет соответствует наибольшему значению потенциала, синий, в свою очередь, представляет поверхность, по которой в данный момент времени потенциал не распространяется.

Из рисунка можно увидеть, что распределение формируется характерным спиралевидным узором, начинаясь в том месте, где предположительно в сердце человека находится синусно-предсердный узел, а затем затухает на периферии.

6.3 Выводы по главе 6

В данной главе была создана модель распространения электрического потенциала в пакете COMSOL Multiphysics 4.3b. Геометрическое тело представляет собой упрощенную модель сердца. Решение системы нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных средствами программного пакета представляет собой качественную картину распространения электрических сигналов с заданными электрофизическими, химическими параметрами, представленными в таблице 1.

7. ПРОВЕДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

7.1 Выявление зависимости поведения решения от изменения коэффициентов системы уравнений ландау-гинзбурга.

На рисунке 19 показаны визуальные решения в разные моменты времени. Видно, что при одних и тех же коэффициентах c_1 и c_3 , если время t увеличивается от 25 до 95 с то решение спиральных волн ионных токов по поверхностной сумке сердечной мышцы показывает, что длина пространственный волны повышается.

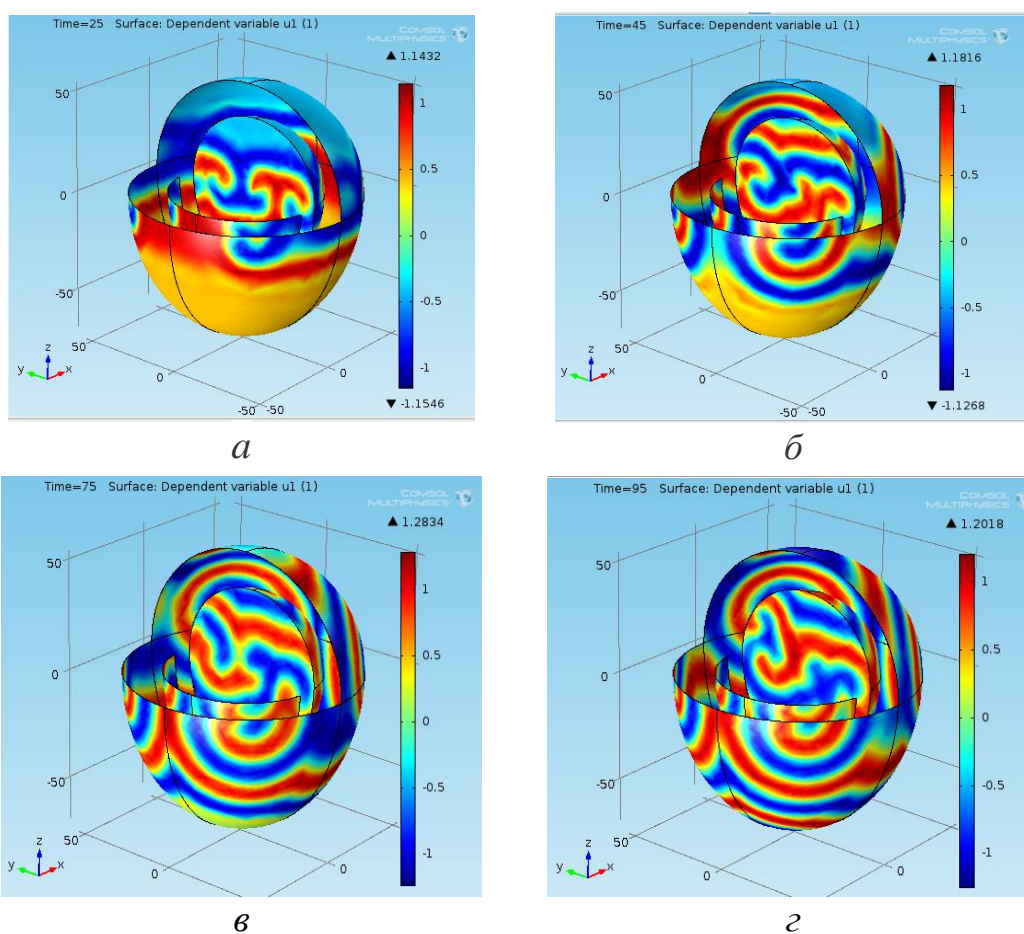


Рис. 19. Представление визуального решения в моменты $t = 25$ с (а), $t = 45$ с (б)
 $t = 75$ с (в) и $t = 95$ с (г) при $c_1 = 2$; $c_3 = -0,2$.

Изменив параметры c_1 , c_2 системы дифференциальных уравнений в частных производных наблюдали результаты, показывающиеся на рисунках 20 и 21.

Из портретов потенциал ионов токов сердечных сумки в один и тоже времени ($t = 45$ с) видно, что десяти кратной увеличений коэффициент c_1 (при постоянно коэффициент $c_3 = -0,2$) решение спиральных воль ионных токов по поверхностной сумке сердечной мышце длина пространственный волны увеличивается.

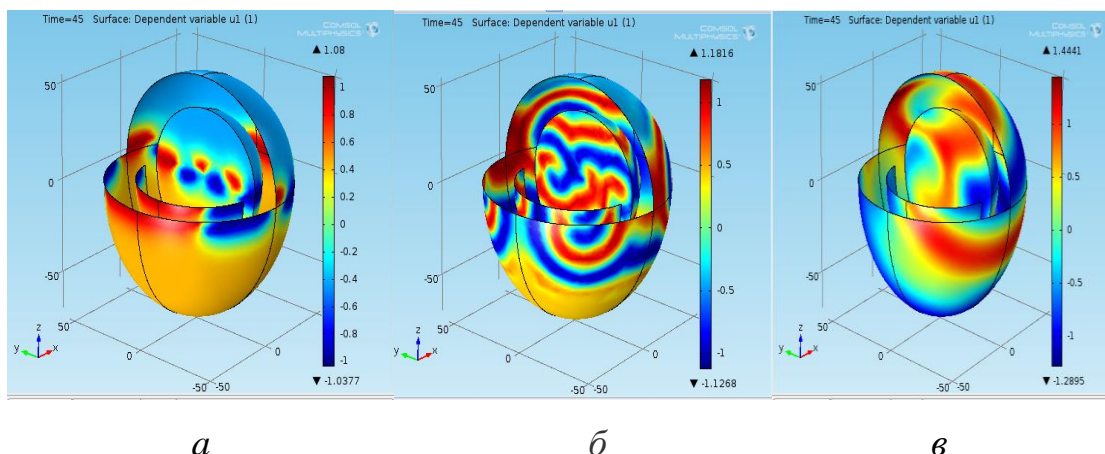


Рис.20. Представление визуального решения при $c_1 = 0,2$ (а); $c_1 = 2$ (б), $c_1 = 20$ (в) и $c_3 = -0,2$

Из рисунка 21 видно, что при одном и том же времени, например $t = 45$ с, если коэффициент c_3 увеличивается в 10 раз по абсолютной величине (при постоянном коэффициенте $c_1 = 2$) то решение спиральных волн ионных токов по поверхностной сумке сердечной мышцы показывает, что длина пространственный волны уменьшается.

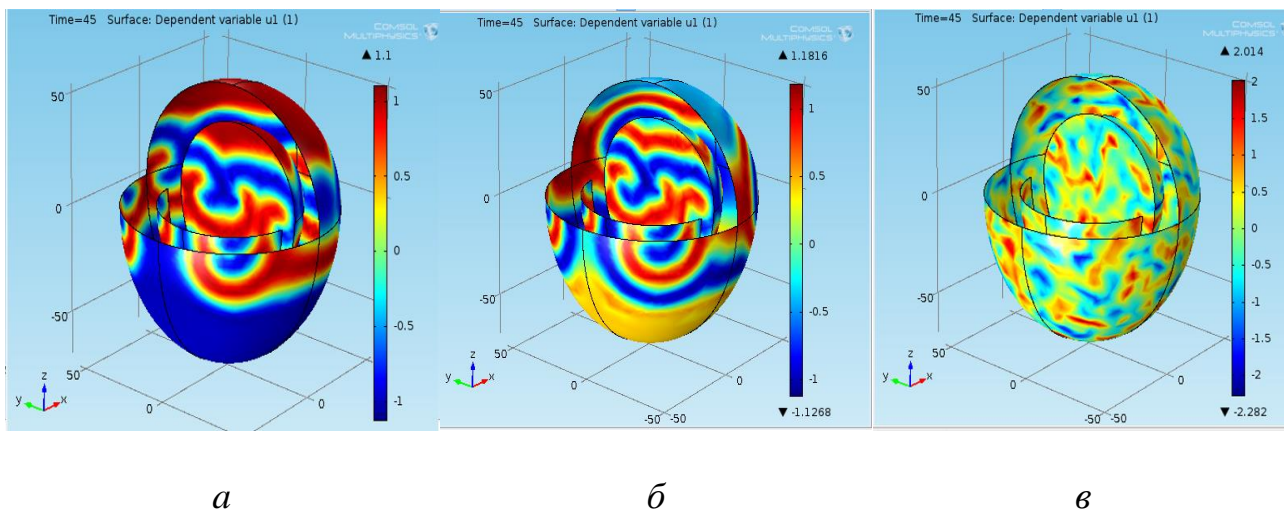


Рис. 21. Представление визуального решения при $c_1 = 2$; $c_3 = -0,02$ (а), $c_3 = -0,2$ (б), $c_3 = -2$ (в)

На рисунке 22 представлена зависимость возникновения мерцательной аритмии δ от значений c_3 при $c_1 = 1,5$. Численные расчеты показали, что мерцательная аритмия отсутствует ($\delta = 0$) при $1 \leq c_3 \leq 2$ и присутствует ($\delta = 1$) при остальных значениях c_3 .

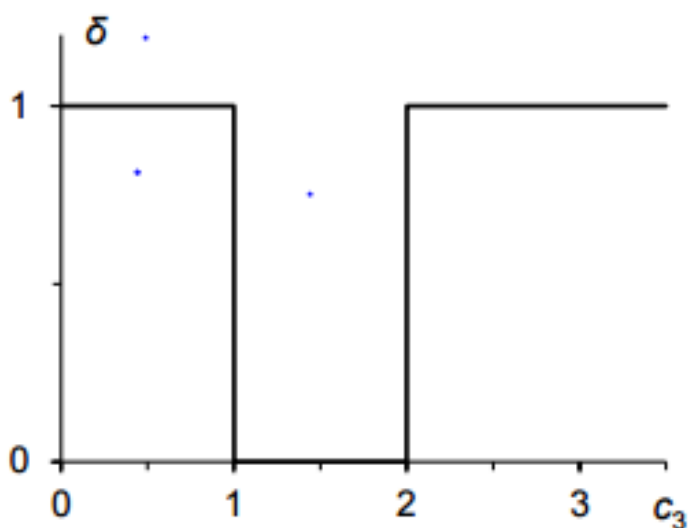


Рис.22 Область значений c_3 , характеризующих стабильное сердцебиение

7.2 Выводы по главе 7

Проведенные расчеты показывают, что метод конечных элементов, реализованный в пакете COMSOL Multiphysics и модули (в частности, основанные на математической формулировке задачи), встроенные в самом пакете способны к решению поставленной задачи и моделированию физических процессов распределения электрических сигналов в сердце. В главе также была построена трехмерная модель сердца с визуализацией передачи электрических сигналов в сердечной системе. Следует отметить, что представленные результаты в данной главе пригодны для качественной оценки поведения, ожидаемого от системы при заданных параметрах соответствующих с биохимическими и электрофизическими свойствами тканей. Численно показано, что для $c_1 = 1,5$ мерцательная аритмия отсутствует при $1 \leq c_3 \leq 2$ и присутствует при остальных значениях c_3 . В дальнейшем в ходе проведения вычислительных экспериментов необходимо также подбирать параметры решателей и сеток таким образом, чтобы избежать численной неустойчивости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении выпускной квалификационной работы получены основные результаты, в частности, на основании анализа литературы получена математическая модель сердечной мышцы человека, позволяющая проводить исследования по влиянию параметров электрических импульсов на распространение электрических сигналов в сердце.

Для решения поставленной задачи о распространении сигналов использован метод конечных элементов, предназначенный для получения численного решения и реализован в мощных математических пакетах. Разработанный алгоритм построения модели был реализован в программном пакете COMSOL Multiphysics версии 4.3b, который, в свою очередь, позволил составить геометрическую модель, описать законы распространения электрического сигнала, обратиться к процедуре вызова метода конечных элементов и получить визуальное решение поставленной задачи.

Для решения поставленной задачи использовались различные решатели, проведен сравнительный анализ решателей в зависимости от времени, потраченного на построение решения и затрат оперативной памяти, выделяемой под процесс решения. На основании проведенных экспериментов сделаны выводы о том, какой из решателей наиболее эффективен для решения поставленной задачи в программном пакете, в ходе проведения экспериментов на модели выявлены зависимости между коэффициентами уравнения и поведением решения при одних и тех же дополнительных условиях. На основании проведенных расчетов можно заключить, что при изменении тех или иных параметров, мы можем не только наблюдать изменение периода рефрактерности, явление аккомодации, изменение размеров области увеличенного и пониженного значений электрического потенциала, но и управлять характером распространения сигнала, в частности, предотвращать развитие спиральных волн.

Составлен линейный график проведения исследования, рассчитана тру-

доемкость работ, определена величина нарастания технической готовности работы и удельного веса каждого этапа, рассчитана себестоимость исследования. Также произведена оценка эффективности выпускной работы и оценен экономический эффект, который может возникнуть в случае практического использования данной работы и использования представленного исследования в качестве превентивного метода обнаружения аритмий.

Проведен анализ выявления вредных и опасных факторов проектируемой среды, освещены вопросы, касающиеся охраны окружающей среды, защиты в чрезвычайных ситуациях, а также правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности. Проведено исследование по выявлению оптимальных условий труда математика-программиста, в качестве объекта исследования выступали рабочее место программиста и помещение, в котором оно находится.

Рекомендации по использованию и модификации модели: на основе полученных данных модель можно изменять с целью получения более детального результата. Для этого необходимо изменить параметры настройки сетки, а именно увеличить число узлов разбиения. Тем не менее, детализация сетки может потребовать несколько часов вычислительного времени на решение уравнения, в то время как модель, описанная здесь, была получена в течение приблизительно 10 минут на стандартном персональном компьютере. Для решения более сложных задач, имеющих более мелкую сетку, обычно рекомендуется использование 64-битовых платформ, в дальнейшем планируется продолжать исследование влияния параметров математической модели на получаемое решение, т.к. зная, каким образом рассмотренные электрофизические, биологические и химические компоненты влияют на характер распространения сигнала, становится возможным предотвращать развитие аритмий с помощью лекарств, содержащих данные компоненты.

1 Literature review

1.1 Review of existing methods for the detection of arrhythmias

Nowadays much attention is paid to study and detect of arrhythmias. There are several ways to do it. These include magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (in particular, with the electron beam) (CT), electrocardiography (ECG).

MRI is referred to the latest imaging technologies. Although this method provides contrast three-dimensional high-definition images, MRI has its lacks [3]:

- Fairly high cost of the equipment and its exploitation;
- Rhythm disturbances (during heart study);
- To detect certain types of pathologies reliably;
- Special requirements for premises to install the devices (shielding from interference);
- Inability to survey patients with large metal implants, cardiac pacemakers, etc.

X-ray computed tomography (CT) is one of the most used in the modern medicine among the radiation diagnostic techniques. However, for a long time CT has been rarely used for studies of heart and blood vessels. It was associated with a low rate of sectioning by conventional CT systems, because a tube rotation time was comparable to the duration of the cardiac cycle in these devices. Virtually the only kind of CT suitable for heart imaging was electron-beam tomography (CRT), which appeared in 1984

In 1998, the multi slice CT method has appeared. It has become widely used for studies of heart and blood vessels [4].

However there is a number of lacks for CT method. The main of them is the high radiation dose for the patient, despite the fact it has been significantly reduced during the history of CT development.

Electrocardiography method has the following disadvantages:

- does not directly diagnose tumors and malformations of heart;
- does not reflect the presence of heart murmurs;

- tests to be taken at rest, does not detect existing disease [5].

At this stage of development of information technologies simulation methods are often used to study the processes occurring in a human heart.

There are some advantages of this method:

1. Simulation has no real influence on human health, because the model is represented by a computer.
2. Simulation can be used as medical personnel training to work with real cardiac system in the future.
3. Creating a simulation model allows to understand better a real system better..
4. Computer simulation allows not only to predict, but also to determine what kind of control actions will lead to the most favorable consequences.
5. Computer models are easier and more convenient to examine owing to computational experiments.

1.2 Conception of the problem

Thus, to create a simulation model of heart muscle, it is necessary to solve several problems:

- Create geometrical model of a heart with the parameters similar to the actual parameters of a human heart.
- Build up a mathematical model of electrical signals propagation in a heart muscle.
- Select a method for solving a problem of propagation.
- Draw up a solution algorithm.
- Implement the algorithm in the software package.
- Conduct numerical experiments on the model of the heart muscle.
- Identify the impact of the parameters used in the model on the arrhythmias **development.**

The initial step to achieve the objectives is to consider the object of the research. **To do this**, let's find out what the electrical system of heart consists of.

The heart consists of four parts (Figure A.1). It includes two upper chambers (**called atria**). From these two chambers blood enters the two conjugated chambers (**ventricles**) located below, from where it is pumped to the lungs and other body parts.

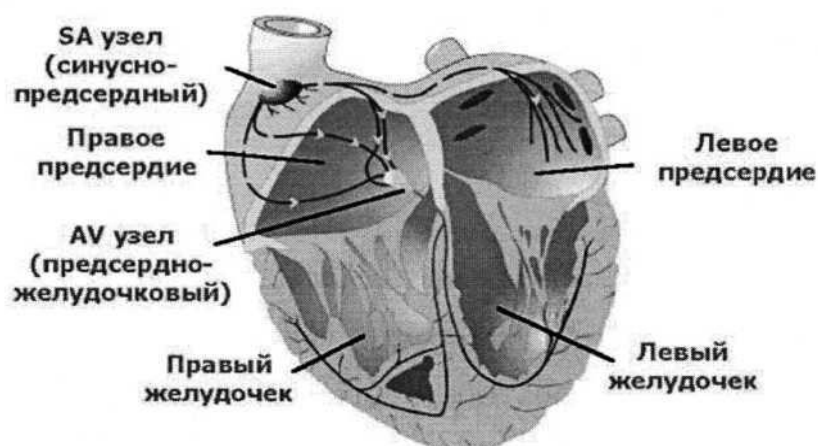


Figure A. 1 - Electrical system of the heart

The sinus node (aka the sinoatrial or SA node) acts as a heart control regulator. It provides coordinated work of all parts of the heart by passing the weak electrical signals from the atria through the area between the atria and ventricles called AV node(aka AV connection). AV node delivers the signals to the ventricles and the ventricles pump blood to the body. Sometimes there are violations of the transfer of these signals, and then a heart rhythm disorder appears [6].

A condition in which there is an abnormal cardiac slowing (less than 60 beats per minute), is called bradycardia. Excessive acceleration of heart rate (over 100 beats per minute) is called tachycardia.

Arrhythmias occur when there is a sequence of electrical signals in any part of the heart, from the sinus node to the atria and ventricles. Every person can have arrhythmia during the life, but in certain situations, it can lead to the tragic consequences.

Therefore, the study of this issue and the construction of this model are very important nowadays.

Since the model described above is quite complicated to create, it has to be converted to a simplified model of the heart (Figure A.2).

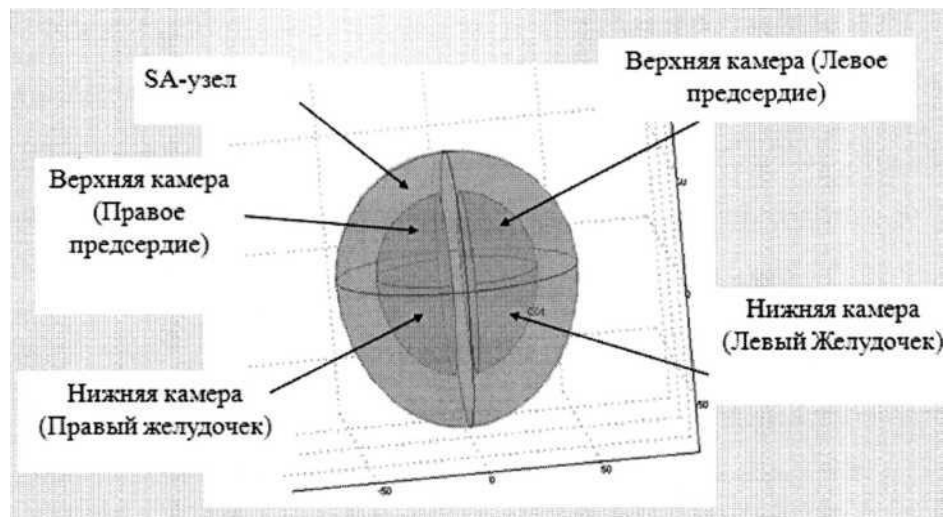


Figure A.2 - Simplified model of the heart

Thus, creating the model that shows the transmission of the electrical signals in the heart muscle is the main goal of this research.

1.3 Literature review

Mathematical modeling techniques play an important role in the study of electrophysiological processes in the heart and in detecting various cardiac disorders.

The first model was proposed in 1913 by Einthoven. In his view the human body is an equilateral triangle, the heart is located in the center/ the heart is a source of electrical potential ("Einthoven triangle", [7]). However, the interpretation of the model and the terminology (the projection of the vector of electrical axis on the sides of triangle) didn't have any physical sense. Therefore, the model was used for illustration purposes only in the electrocardiogram at electrocardiographs. The impetus for the creation of true physical models of cardiac activity, contributing to a better understanding of the nature of electrical signals, was given by the following developments in the field of biological physics, computer science and applied mathematics:

1. At the cellular level a clearer understanding of the relationship between membrane voltage and current was achieved.
2. The knowledge of the spatial and temporal characteristics of excitation and Recovery propagation in the myocardium was greatly increased.

3. The digital computer technology developed to a level that ensures the possibility of sufficiently fast and accurate solutions of "direct problem of electrocardiography", i.e. calculating surface ECG by the known distribution of electromotive Forces (EMF) in the heart.

4. The methods for solving inverse problems of mathematical physics were greatly developed; now they allow calculating the EMF data from the results of recording surface of ECG.

Cells of different limbs may be classified into two types: excitable cells of lerve fibers, heart, smooth and skeletal muscle cells and no excitable cells, which include, in particular, epithelial cells and photoreceptors. No excitable cells immediately relax to its original state after effects of an electric current. In excitable cells a sequence of processes occurs, depending on the magnitude of the momentum flowing through the membrane current. If the pulse has above-threshold value, a single nerve impulse occurs on excitable membranes of nerve fibers. This impulse is called the action potential and it takes approximately 1 ms and propagates along the nerve fiber at a rate of 1 to 100 meter per second to preserve a constant amplitude and shape [8].

To describe the process of heart excitation a number of mathematical models was offered. The initial-boundary problems for systems of partial differential equations are very popular. They are considered in areas with fairly complex geometry [9]. These include models of Ginzburg–Landau [10] and Aliev-Panfilov [11] equations; they are often used for the analysis of various processes of heart excitation.

The underlying theory of the propagation of nerve impulses is considered to be the Hodgkin-Huxley model.

Alan Lloyd Hodgkin (Hodgkin Alan Lloyd, 1914-1998) and Andrew Fielding Huxley (Andrew Fielding Huxley, b. 1917) are British neuroscientists and biophysicists. They have won the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 1963. Their work has been performed on the giant squid axon, which is a long cylindrical tube extending from the neuron. An electrical signal spreads along the outer membrane of the tube. This nerve fiber reaches a thickness of 0.5-1 mm (which is hundreds of times greater

than the thickness of the nerve fibers of mammals) and is a very convenient object for such studies.

In addition to experimental studies, Hodgkin and Huxley proposed the model [12] which describes the processes of ion transport through the membrane and the potential pulse passing along the membrane.

The principle of membrane generator work is as follows [13]. In the quiescent state there is a difference of potentials between the outer surface of the nerve fibers and cytoplasm located within, which is approximately 60-90 mV. Cell surface is positively charged in comparison with cytoplasm. This difference of potentials is called the resting potential. It is due to the fact that the ionic composition of the protoplasm of nerve and muscle cells is rather different from the ionic composition of the surrounding extracellular fluid; protoplasm contains 30-50 times more potassium ion concentration and 10 times less sodium ions than the outside.

Positively charged potassium ions leaving through the cell membrane create the resting potential. The sodium ions (also positively charged), passing in the opposite direction, create the opposite effect, but due to the fact that the membrane is substantially more permeable to potassium than sodium in resting position, the first process is dominant and the result is presented in the above potential difference.

When the membrane is in an excited state (due to an external impact) its permeability is selectively changing for different ions. First, there is a sharp increase in sodium permeability of the membrane and the flow of positively charged sodium ions rushes into the cell. At the beginning, the potential difference on both sides of the membrane is reduced to zero and then it changes sign: axoplasm becomes positively charged in relation to the extracellular environment, and the difference of potentials reaches a maximum of about 30 mV [14]. (Thus, there is a total change in membrane potential compared with an initial value of about 100-120 mV.)

Then the flow of potassium ions going out begins to dominate again, and the system gradually returns to the original state of rest. The following figure shows the variation in the excitation potential (Figure A.3).

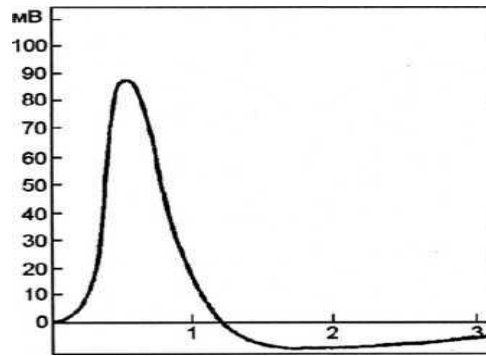


Figure A.3 - The form of nerve impulse in time

Potential is measured from the level of the resting potential. The abscissa indicates the time in ms and the ordinate indicates potential in mV. Experiments using pharmacological agents have allowed dividing a current flowing across the membrane into components corresponding to Na^+ and K^+ currents (I_{Na} and I_{K}). Other ions are also involved in the process of current formation too, in particular there are ions Ca^{2+} . In the Hodgkin-Huxley model their contribution is called as the total current of «leakage» (I_{L}). The total current $I(t)$ is the sum of currents of individual ions going through the membrane and the "capacitive current" caused by variations of the transmembrane potential V . Thus, we have the following equation (1):

$$I(t) = C \frac{dV}{dt} + I_i, \quad (1)$$

Here C is the capacitance of the membrane, $I = I_{\text{Na}} + I_{\text{K}} + I_{\text{L}}$.

On the basis of experimental data Hodgkin and Huxley described the magnitude of ionic currents using functions that depend on "concentrations" of some hypothetical particles moving in the membrane under the influence of an electric field. Hodgkin-Huxley model is the following system of nonlinear differential equations (2-5):

$$\frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = C \frac{\partial V}{\partial t} + (V - E_k) \bar{g}_k n^4 + (V - E_{Na}) \bar{g}_{Na} m^3 h + (V - E_0) \bar{g}_0, \quad (2)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = a_n (1 - n) - \beta_n n, \quad (3)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = a_m (1 - m) - \beta_m m, \quad (4)$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = a_h (1 - h) - \beta_h h, \quad (5)$$

Here n , m and h are functions of capacity and time. They determine the behavior of sodium and potassium currents,

a - the fiber radius,

R - resistivity of protoplasm,

C - the specific capacitance of the membrane,

$E_k, E_{Na}, E_0, \bar{g}_k, \bar{g}_{Na}, \bar{g}_0$ – constant parameters,

$a_n, a_m, a_h, \bar{\beta}_n, \bar{\beta}_m, \bar{\beta}_h$ – potential function having the following form (6-11):

$$a_n = \frac{0,01(V + 10)}{\exp \frac{V + 10}{10} - 1}, \quad (6)$$

$$a_m = \frac{0,1(V + 25)}{\exp \frac{V + 25}{25} - 1}, \quad (7)$$

$$a_h = 0,07 \exp(V / 20), \quad (8)$$

$$\beta_n = 0,125 \exp(V / 80), \quad (9)$$

$$\beta_m = 4 \exp(V / 18), \quad (10)$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp \frac{V + 30}{30} + 1}. \quad (11)$$

The coefficients in the formulas are chosen empirically. The model (6-11) allows us to describe the basic properties [15] of the conducting nerve fibers. Some of them are represented below.

1. Pulse Generation. Let's assume that the nerve fiber is at rest. It is then stimulated for a short time by an external current source. As the analysis of equations shows, the value $m(V, t)$ primarily starts to increase, which in turn increases sodium

current equal to $(V - E_{Na}) \overline{g_{Na}} m^3 h$ and then the potential difference between the cytoplasm and the external environment will increase too (i.e. strengthening of fiber depolarization). The value of m is increasing while depolarization is increasing and the value of h is decreasing. These changes of m and h are connected in such way that the value $m^3 h$ in the expression for the sodium current increases first and then starts to decrease.

2. Sub-threshold stimulation, a threshold. It is known that the change in membrane potential leads to the stimulation of the nerve fibers and the impulse occurred in it only when this initial change exceeds a certain value, called the threshold. Besides, too small "sub-threshold" potential changes damp down without impulse generating. The presence of such a threshold is similar to the existence of certain ignition temperature, i.e. the temperature needed to heat the substance to caught fire.

3. Refractoriness. The fact that all the nerve and muscle fibers have refractoriness, i.e. a period of no excitability coming after the impulse; can also be drawn from this model. As we have seen, after the occurrence of an impulse in the fiber the parameter h has become small, and the parameter n has been increased. In these circumstances, with any increase in membrane potential the corresponding potassium current exceeds the sodium one. That means any stimulation is sub-threshold. This is the phenomenon of refractoriness.

4. Accommodation. It is known from the experiments that acting on the nerve fiber by gradually increasing current strength leads to an impulse occurrence only if the rate of current rise exceeds a certain value. Besides, slow increase of the current does not cause the fiber excitation (this phenomenon is called "accommodation" or "addiction" of fibers). In the Hodgkin-Huxley model the accommodation appears because of the sodium inactivation, whereby the sodium current cannot exceed the potassium and the momentum does not appear. The lowest rate of current rise that still allows the impulse occurrence can be determined by numerical solution of the Hodgkin - Huxley.

System (2-5) is too complicated for analytical study. That is why simplified models have been proposed. These models can describe the same properties. The most

popular of them is suggested by Landau and Ginzburg independently.

The Ginzburg–Landau model can qualitatively describe the process of excitation propagation in the myocardium and gives good accuracy for simulation of observable characteristics such as impulse duration and its propagation velocity [16].

But some other process characteristics, such as impulse shape and rejuvenating properties of the medium are not described by the Ginzburg–Landau accurately. The Aliev-Panfilov model [10] describes the shape of the impulses observed in the myocardium more accurately. Aliev-Panfilov model (11) can be written as:

$$u_t = D\Delta u - ku(u-a)(u-1) - uw, \quad (12)$$

$$w_t = -\left(\varepsilon_0 + \frac{\mu_1 w}{u + \mu_2}\right)(w + ku(u-a-1)), \quad (13)$$

$$\frac{\partial u}{\partial n}(x, y, t) = 0, \quad (14)$$

$$(x, y) \in G, t \in [0, T] \quad (15)$$

Here G is a bounded domain, $D, k, \alpha, \varepsilon_0, \mu_1, \mu_2$ are preset positive constants.

As in the Ginzburg–Landau model the function $\mathbf{u}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{t})$ is a transmembrane potential, function $w(x, y, t)$ is slowly recovering variable associated with ionic currents. Constant coefficients $\varepsilon_0, \mu_1, \mu_2$ (13) can accurately approximate the shape of the simulated pulse to the experimental data [17]. The difference in the shape of the propagating impulse front is shown in Figure A.4.

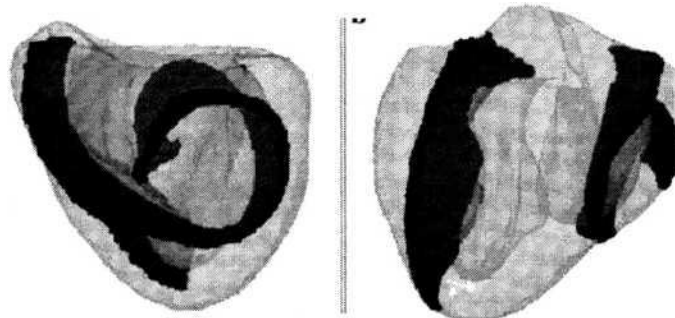


Figure A.4 - Reentri (vortex) in a realistic model of the heart

The result (Figure 4) shows that rather complicated form of the vortex is formed in the heart (they are called «spiral waves»). This is due to the use of the realistic

geometry and anisotropy of the ventricles, (a) and (b) are the front and side view of the heart ventricles.

1.4 Conclusions

Thus, much attention is paid today to the modeling of the electric potential propagation in the cardiac muscle. It is facilitated not only by the accumulated knowledge in the medical sphere, electrodynamics and chemistry, but also by a major breakthrough in the automation and computerization sphere. The first step in this process was made by the Hodgkin-Huxley model, which was awarded with the Nobel Prize in the early 60s of the XX century. It can qualitatively describe the passage of an electric potential through the membrane, but is too complex for an analytical study. Then after two decades a number of mathematical models was proposed. They represent the initial- boundary value problems for systems of partial differential equations. These include models of Ginzburg–Landau and Aliev-Panfilov equations. They are actively used to analyze the different processes of the heart excitation. Ginzburg–Landau model is a simplified model of the Hodgkin-Huxley; it allows visualizing the phase portrait of the properties determining its qualitative behavior. Thus, this paper seeks to construct a model that visualizes the transfer of the electric potential in the heart. The geometric structure of the model should be as close to the real geometry of the heart muscle as possible.