



# Elementos Finitos con Euler Explícito para la Ecuación de FitzHugh-Nagumo

Integrantes: Agustín Caracci, Rafael Kaempfer, Joaquín Oyarzún.

## 1. Introducción

Las células excitables presentan voltajes  $v$  de membrana que satisfacen las ecuaciones de FitzHugh - Nagumo. El voltaje se dispara bajo una condición de excitación determinada por un impulso  $I_{app}$  que entra en el volumen celular, lo que se considera como el estímulo de entrada. Frente a esta excitación se genera una corriente de relajación  $w$  que será la segunda variable que permite crear el sistema de EDO's para la formulación original:

$$\begin{aligned}\dot{v} &= v - \frac{v^3}{3} - w + RI_{app} \\ \tau \dot{w} &= v + a - bw\end{aligned}$$

Las gráficas comunes de este comportamiento se observan en el diagrama de tiempo y fase dados por la Figura 1.

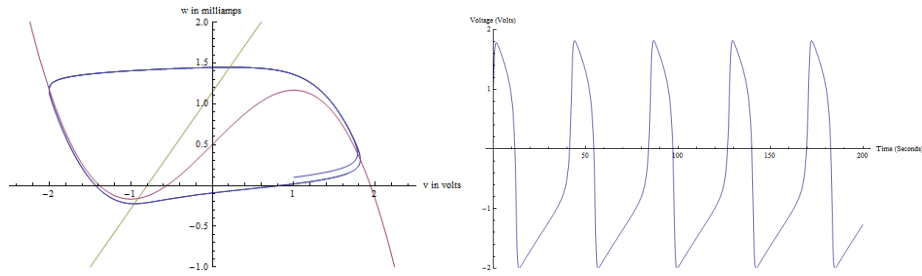


Figura 1: Diagrama de fase y tiempo. Fuente: Wikipedia

La motivación de este proyecto es poder realizar una generalización de este comportamiento sobre un dominio en dos dimensiones con la finalidad de visualizar el flujo del potencial eléctrico en órganos (en particular músculos), en donde el de mayor relevancia clínica es el corazón.

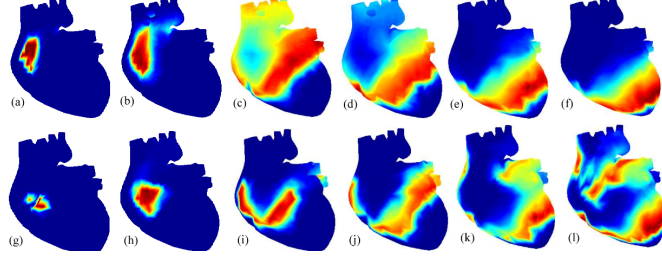


Figura 2: Propagación de la onda eléctrica en corazón. Fuente: Hui Yang, et al., 2016

## 2. Estudio de la ecuación

Considere el conjunto  $\Omega \subset \mathbb{R}^2$  cuya frontera poligonal  $\Sigma$  tiene vector normal  $\mathbf{n}$  y  $T > 0$  es el tiempo final. Se definen  $\Omega_T = \Omega \times (0, T)$  y  $\Sigma_T = \Sigma \times (0, T)$  como el dominio y frontera del problema respectivamente. Sean  $v = v(x, t)$  el potencial transmembranal y  $w = w(x, t)$  la corriente de relajación de la célula. Definimos las ecuaciones de FitzHugh - Nagumo (basadas en el modelo de Hodgkin - Huxley, *ganador del premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1963*) en dos dimensiones como:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial v}{\partial t} - D \left( \int_{\Omega} v(x, t) dx \right) \Delta v + I_{\text{ion}}(v, w) = I_{\text{app}}(x, t), \quad (x, t) \in \Omega_T \\ \frac{\partial w}{\partial t} - H(v, w) = 0, \quad (x, t) \in \Omega_T \\ D \left( \int_{\Omega} v(x, t) dx \right) \nabla v \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (x, t) \in \Sigma_T \\ v(x, 0) = v_0(x), \\ w(x, 0) = w_0(x). \end{array} \right.$$

Para efectos del proyecto, se simplificará el problema original considerando como constante (igual a 1) las integrales sobre el voltaje (primera ecuación) y en la condición de frontera. De esta manera, obtenemos la siguiente versión simplificada de las ecuaciones de FitzHugh - Nagumo (que consideraremos en todo el desarrollo del proyecto):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial v}{\partial t} - D \Delta v + I_{\text{ion}}(v, w) = I_{\text{app}}(x, t), \quad (x, t) \in \Omega_T \\ \frac{\partial w}{\partial t} - H(v, w) = 0, \quad (x, t) \in \Omega_T \\ D \nabla v \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (x, t) \in \Sigma_T \\ v(x, 0) = v_0(x), \\ w(x, 0) = w_0(x), \end{array} \right.$$

en donde  $D > 0$  es la tasa de difusión (dependiente del potencial transmembranal),  $I_{\text{app}}(x, t)$  es el estímulo e  $I_{\text{ion}}(v, w)$  es la corriente iónica definida por la función  $I_{\text{ion}} : \Omega_T \times \Omega_T \rightarrow \Omega_T$ :

$$\begin{aligned} I_{\text{ion}}(v, w) &= I_{\text{ion},1}(v) + I_{\text{ion},2}(w), \\ &= -\lambda v(v - \theta)(1 - v) + \lambda w. \end{aligned}$$

Adicionalmente  $H : \Omega_T \times \Omega_T \rightarrow \Omega_T$  está dado por  $H(v, w) := av - bw$ , en donde  $a, b \in \mathbb{R}^+$  y  $\lambda, \theta \in \mathbb{R}$  ( $\lambda$  es el parámetro umbral para la activación eléctrica) son valores fijos.

Con la finalidad de interpretar resultados, buscamos resolver la ecuación de FitzHugh - Nagumo bajo la consideración:  $I_{\text{app}}(x, t) = 0$ , para todo  $(x, t) \in \Omega_T$ . Esto nos lleva a considerar la ecuación simplificada:

$$\begin{cases} \frac{\partial v}{\partial t}(x, t) = D \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}(x, t) + \lambda v(1 - v)(v - \theta) - \lambda w, \\ \frac{\partial w}{\partial t}(x, t) = av - bw, \\ v(x, 0) = v_0(x), \\ w(x, 0) = w_0(x), \end{cases} \quad (1)$$

que corresponde a un sistema acoplado de una ecuación diferencial parcial parabólica junto a una ecuación diferencial ordinaria.

Para resolver (1), expresaremos el sistema de forma matricial. En efecto:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} v \\ w \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} D & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \begin{pmatrix} v \\ w \end{pmatrix} + F \begin{pmatrix} v \\ w \end{pmatrix}, \\ \begin{pmatrix} v(x, 0) \\ w(x, 0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} v_0 \\ w_0 \end{pmatrix}, \end{cases} \quad (2)$$

en donde  $F : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$  es una función suave definida por:

$$F \begin{pmatrix} v \\ w \end{pmatrix} := \begin{pmatrix} v(1 - v)(v - \theta) - w \\ av - bw \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -I_{\text{ion}}(v, w) \\ H(v, w) \end{pmatrix}.$$

Por temas de notación, diremos  $U(x, t) = \begin{pmatrix} v_0(x) \\ w_0(x) \end{pmatrix}$  y  $A = \begin{bmatrix} D & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$ . De esta manera, (2) se puede expresar de manera más compacta:

$$\begin{cases} \frac{\partial U}{\partial t}(x, t) = A \frac{\partial^2 U}{\partial x^2}(x, t) + F(U(x, t)), \\ U(0) = U_0(x) = \begin{pmatrix} v_0(x) \\ w_0(x) \end{pmatrix}. \end{cases} \quad (3)$$

Resolveremos (3) recurriendo al Principio de Duhamel. Pero antes, debemos estudiar la ecuación del calor:

$$\frac{\partial u}{\partial t}(x, t) = a \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(x, t),$$

con condición inicial  $u(x, 0) = u_0(x)$  y  $a > 0$ . La solución de esta ecuación está dada por:

$$\begin{aligned} u(x, t) &= H(x, t) * u_0(x), \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} H(x - y, t) u_0(y) dy, \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{4\pi at}} e^{-\frac{1}{4at}(x-y)^2} u_0(y) dy. \end{aligned}$$

en donde  $H(t, x)$  corresponde al núcleo del calor y  $*$  es la convolución en  $\mathbb{R}$ . Para obtener las soluciones de la ecuación (matricial):

$$\begin{cases} \frac{\partial U}{\partial t}(x, t) = A \frac{\partial^2 U}{\partial x^2}(x, t), \\ U(0) = U_0(x), \end{cases}$$

debemos considerar su núcleo de Green asociado, el cuál está dado por la matriz:

$$G(x, t) := \begin{bmatrix} \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{1}{4Dt} x^2} & 0 \\ 0 & \delta(x) \end{bmatrix}.$$

En virtud del núcleo de Green  $G(x, t)$ , obtenemos la solución correspondiente:

$$\begin{aligned} U(x, t) &= G(x, t) * U_0(x), \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} G(x - y, t) U_0(y) dy, \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \begin{bmatrix} \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{1}{4Dt} (x-y)^2} & 0 \\ 0 & \delta(x - y) \end{bmatrix} \begin{pmatrix} v_0(y) \\ w_0(y) \end{pmatrix} dy, \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \left[ \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{1}{4Dt} (x-y)^2} v_0(y) + \delta(x - y) w_0(y) \right] dy. \end{aligned}$$

Note que (3) es un problema de valores iniciales no homogéneo. Al igual que en una ecuación diferencial ordinaria no homogénea, podemos utilizar el Principio de Duhamel (que también es valido en EDP's). De esta manera, la solución del sistema (3) está dada por:

$$U(x, t) = G(x, t) * U_0(x) + \int_0^T G(x, t - s) * F(U(x, s)) ds.$$

En términos de la convolución  $*$ , se obtiene finalmente:

$$\begin{aligned} U(x, t) &= \int_{-\infty}^{\infty} G(x - y, t) \cdot U_0(y) dy + \int_0^T \int_{-\infty}^{\infty} G(x - y, t - s) \cdot F(U(y, s)) dy ds, \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \left[ \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{1}{4Dt} (x-y)^2} v_0(y) + \delta(x - y) w_0(y) \right] dy \\ &\quad + \int_0^T \int_{-\infty}^{\infty} \begin{bmatrix} \frac{1}{\sqrt{4\pi D(t-s)}} e^{-\frac{1}{4D(t-s)} (x-y)^2} & 0 \\ 0 & \delta(x - y) \end{bmatrix} \begin{pmatrix} -I_{\text{ion}}(v(y, s), w(y, s)) \\ H(v(y, s), w(y, s)) \end{pmatrix} dy ds, \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \left[ \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{1}{4Dt} (x-y)^2} v_0(y) + \delta(x - y) w_0(y) \right] dy \\ &\quad - \int_0^T \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{1}{4Dt} (x-y)^2} \cdot I_{\text{ion}}(v(y, s), w(y, s)) dy ds \\ &\quad + \int_0^T \int_{-\infty}^{\infty} \delta(x - y) \cdot H(v(y, s), w(y, s)) dy ds, \end{aligned}$$

que corresponde a la solución integral de la ecuación de FitzHugh- Nagumo con estímulo  $I_{\text{app}}(x, t) = 0$ , para todo  $(x, t) \in \Omega_T$ .

### 3. Método numérico

Para aproximar una solución a la ecuación, se propone utilizar un método de elementos finitos en el espacio y un paso de Euler explícito en el tiempo. Sean  $p, q \in V = H_0^1(\Omega)$ , consideremos los siguientes funcionales:

$$\begin{aligned} a((v, w), (p, q)) &= D \int_{\Omega} \nabla v \cdot \nabla p \, d\Omega + \int_{\Omega} I_{ion}(v, w) \cdot p \, d\Omega - \int_{\Omega} wq \, d\Omega \\ m((v, w), (p, q)) &= \int_{\Omega} vp \, d\Omega + \int_{\Omega} H(v, w) \cdot q \, d\Omega \\ \ell(p, q) &= \int_{\Omega} I_{app} p \, d\Omega \end{aligned}$$

Notemos que  $a$  no es una forma bilineal, pues evalúa la variable  $v$  en un polinomio cúbico. Por otro lado,  $m$  es bilineal y  $\ell$  es lineal. Discretizamos el tiempo con paso  $\Delta t$ . Luego, si usamos un esquema de paso explícito simple para aproximar la derivada temporal, obtenemos la siguiente formulación:

$$\frac{m((v^{n+1} - v^n, w^{n+1} - w^n), (p, q))}{\Delta t} + a((v^n, w^n), (p, q)) = \ell(p, q)$$

Asumiendo que conocemos los datos en el tiempo  $n$ , despejamos las incógnitas y obtenemos el siguiente problema variacional:

$$m((\delta v^{n+1}, \delta w^{n+1}), (p, q)) = \Delta t \ell(p, q) - \Delta t a((v^n, w^n), (p, q))$$

Luego, discretizando el espacio con una malla  $\mathcal{T}_h$  de  $\Sigma$  y tomando  $V_N \subset V$  un espacio de polinomios lineales a trozos sobre los elementos de  $\mathcal{T}_h$ , podemos asociar cada forma (bi)lineal a una matriz. De esta forma, en cada iteración se debe resolver el siguiente sistema lineal:

$$M \delta \mathbf{u}_h^{n+1} = \Delta t (\mathbf{l} - A(\mathbf{u}_h^n))$$

Donde  $\mathbf{u}_h^n$  es un vector que contiene las aproximaciones de  $v^n$  y  $w^n$  para la malla  $\mathcal{T}_h$ , y  $\delta \mathbf{u}_h^{n+1}$  es equivalente a  $\mathbf{u}_h^{n+1} - \mathbf{u}_h^n$ . La matriz  $M$  se asocian a la forma bilineal  $m$ ,  $A$  es la discretización del operador  $a$ , y  $\mathbf{l}$  es un vector asociado a la forma lineal  $\ell$ .

Nos enfocamos en este método porque tiene una implementación sencilla, lo que nos da el tiempo para experimentar con distintas condiciones iniciales. Además, los cambios que hay que hacerle al paso temporal para obtener métodos de mayor orden no es tan elaborado, por lo que es un buen primer paso para enfrentar este problema no lineal.

De forma adicional, se intentó probar un método de galerkin discontinuo, pero este no resultó converger. También se probó un paso temporal con Euler implícito, pero no se logró implementar de forma correcta.

## 4. Simulaciones computacionales

### 4.1. Experimentos

Se realizan 3 simulaciones computacionales. Para todas, tomamos  $\Omega = (0, 1)^2$  y utilizamos una malla triangular. Los parámetros y condiciones iniciales replican los utilizados en [Anaya et al., 2020], lo cual nos permitirá hacer una evaluación cualitativa del desempeño del esquema, pues podemos comparar los gráficos con los obtenidos por ellos.

1. Tomamos el intervalo temporal  $[0, 5]$ ,  $D = 0,5$ ,  $a = 0,15$ ,  $b = 0,9$ ,  $\lambda = -100$ ,  $\theta = 0,4$ ,  $h = 1/32$  y  $\Delta t = 1/80$ . Las condiciones iniciales se definen como

$$v_0(x, y) = 1 + 0,5 \cos(4\pi x) \cos(4\pi y), \quad w_0(x, y) = 1 + 0,5 \cos(8\pi x) \cos(8\pi y).$$

Para este ejemplo, se tomara el estímulo externo  $I_{app}$  igual a 0. Los resultados obtenidos se grafican en la Figura 3.

Podemos ver la evolución del voltaje en el dominio.

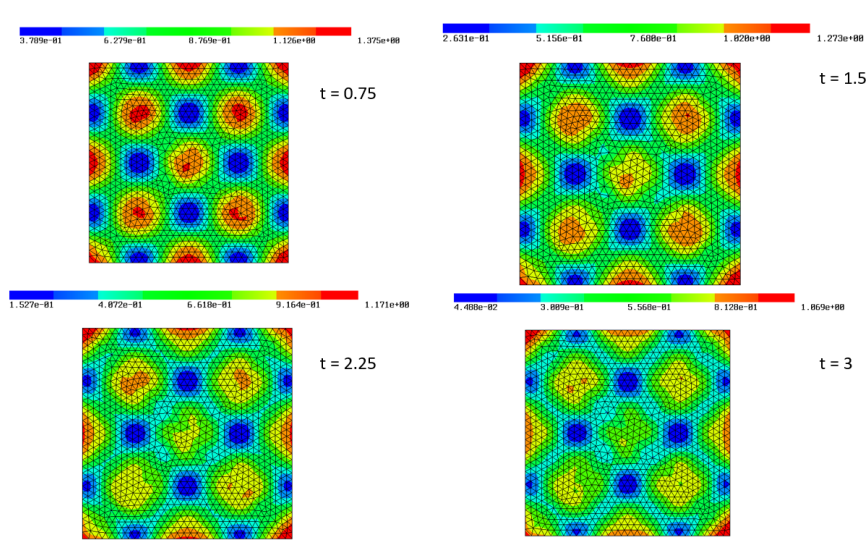


Figura 3: Caso 1

- Tomamos el intervalo  $[0, 5]$ ,  $a = 0,168$ ,  $b = 1$ ,  $\lambda = -100$ ,  $\theta = 0,25$ ,  $h = 1/32$  y  $\Delta t = 1/80$ . Las condiciones iniciales elegidas son

$$v_0(x, y) = 1 - \frac{1}{1 + \exp(-50(x^2 + y^2)^{1/2} - 0,1)}, \quad w_0(x, y) = 0$$

Además, se realiza un estímulo instantáneo en  $t = 0$  aplicado en el punto  $(0,5, 0,5)$  al potencial transmembrana,

$$I_{app} = \begin{cases} 5 & \text{si } (x - 0,5)^2 + (y - 0,5)^2 < 0,04, \\ 0 & \text{e.o.c.} \end{cases}$$

Los resultados se grafican en la Figura 4.

- Tomamos el intervalo  $[0, 3]$ ,  $a = 0,168$ ,  $b = 1$ ,  $\lambda = -100$ ,  $\theta = 0,25$ ,  $h = 1/32$  y  $\Delta t = 1/80$ . Se toman las siguientes condiciones iniciales:

$$v_0(x, y) = \begin{cases} 1,4 & \text{si } x < 0,5 \wedge y < 0,5 \\ 0 & \text{e.o.c} \end{cases}$$

$$w_0(x, y) = \begin{cases} 0,15 & \text{si } x > 0,5 \wedge y < 0,5 \\ 0 & \text{e.o.c} \end{cases}$$

Para este ejemplo, se tomara el estímulo externo  $I_{app}$  igual a 0. Estas condiciones iniciales debiesen producir que el voltaje tome un comportamiento espiral. Sin embargo, vemos en la Figura 5 que esto no ocurrió.

Claramente, el método no es capaz de capturar la dinámica del sistema, por lo que simplemente se observa como el potencial se disipa a través del dominio.

## 4.2. Convergencia y estabilidad

Se realizó un estudio de auto convergencia para estudiar el desempeño del algoritmo propuesto. Para esto, se usaron las condiciones iniciales del caso 1 y se utilizó  $h = 1/512$  y  $CFL = 0,5$  como *benchmark*. Luego,

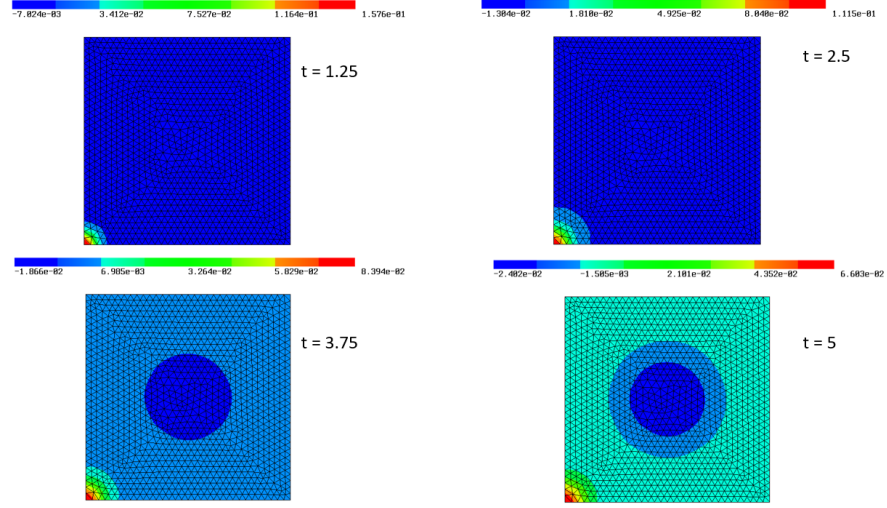


Figura 4: Caso 2

se corrió el algoritmo con valores de  $h$  en  $\{0,2, 0,1, 0,05, 0,025\}$  y  $CFL$  en  $\{2, 1,5, 1, 0,5\}$ , para un total de 16 experimentos. Los resultados se ilustran en la figura 6. Por un lado, se puede observar que a medida que el  $h$  se va acercando a  $1/512$ , el *ritmo* de convergencia va creciendo. Por otro, se ve que el valor de  $CFL$  casi no afecta sobre los 3 valores decimales.

## 5. Discusión

En la parte analítica, se pudo obtener una solución integral para el problema de FitzHugh-Nagumo sobre un dominio infinito en una dimensión. Aproximaciones numéricas a este resultado podrían ser útiles para análisis de convergencia en este escenario.

En el estudio numérico, se logró obtener resultados satisfactorios para los primeros 2 escenarios propuestos, pero no para el tercero. Creemos que esto se debe a tres motivos:

- Se realizaron simplificaciones significativas a la ecuación para que el alcance del proyecto fuese realizable.
- Se usan estrategias poco sofisticadas para una ecuación de alta complejidad.
- No se implementó de forma correcta la no linealidad del funcional  $a$ .

Con respecto al primer punto, no había mucho que hacer: se debía limitar la complejidad del problema para poder tener resultados en el tiempo disponible. Para el segundo, habría sido interesante poder implementar métodos de mayor orden en el paso temporal, pues Euler explícito es, con toda certeza, insuficiente para estos problemas. Por último, no incorporar la no linealidad en la programación se debió a programar con poco tiempo y a no explorar la documentación de NGSolve con mas detención. Después de la presentación, se encontraron recursos que podrían haber sido útiles para esta parte del proyecto.

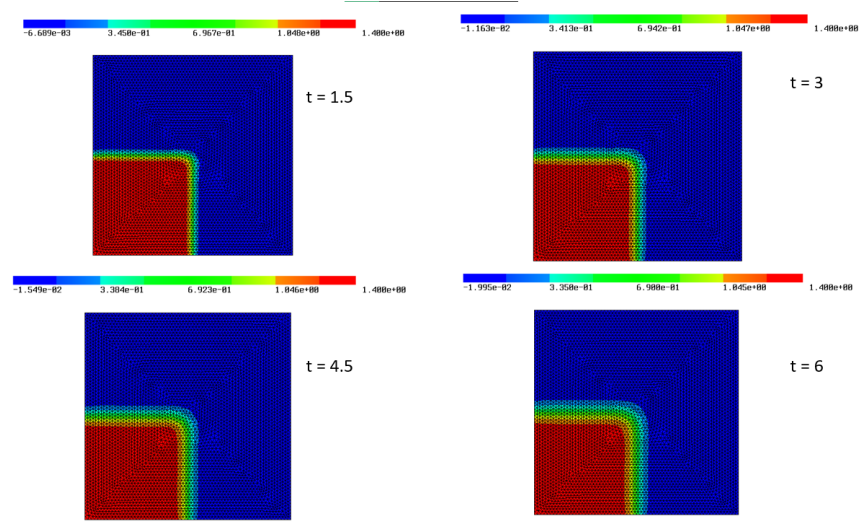


Figura 5: Caso 3

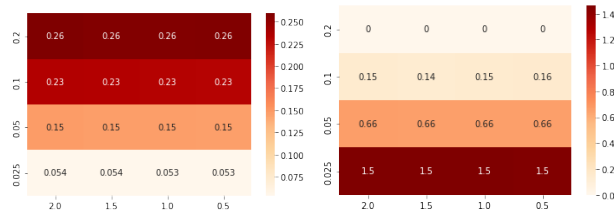


Figura 6: Error y *ritmo* de convergencia

## Referencias

[Anaya et al., 2020] Anaya, V., Bendahmane, M., Mora, D., and Sepúlveda, M. (2020). A virtual element method for a nonlocal fitzhugh–nagumo model of cardiac electrophysiology. *IMA Journal of Numerical Analysis*, 40(2):1544–1576.