



**Bachelorarbeit**

# **Modellierung der Elektrophysiologie des Herzens**

Julian Lucas Hilbert

Studiengang: B.Sc. Informatik

Matrikelnummer: 5533406

Frankfurt am Main

19.08.2018

Betreuer: Prof. Dr. Gabriel Wittum, Dr. Arne Nägel



## **Erklärung zur Abschlussarbeit**

Erklärung gemäß Bachelor-Ordnung Informatik 2011 §25 Abs. 11

Hiermit erkläre ich, dass ich die Bachelorarbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe.

Frankfurt am Main, den xx.xx.2018

Julian Lucas Hilbert

## **Zusammenfassung**

Das Herz ist ein Organ, welches durch elektrische Anregung kontrahiert und Blut durch den Körper befördert. Die Ausbreitung eines elektrischen Signals im Herzmuskelgewebe soll im Folgenden modelliert werden. Wird durch ein Signal das Membranpotential einer Herzmuskelzelle über einen kritischen Punkt angehoben, reagiert die Zelle und vermag dieses Signal an benachbarte Zellen weiterzuleiten. Zellen einer Herzmuskelfaser sind miteinander verbunden, und ermöglichen so eine besonders effektive Signalübertragung in Faserrichtung. Die Orientierung der Muskelfasern ist somit bedeutend um die Ausbreitung eines elektrischen Signals im Herzen zu simulieren.

Verwendet wird ein Modell eines Hundeherzens, welches bereits Informationen über die Geometrie und die Orientierung der Muskelfasern enthält. Das Modell wird im Folgenden durch Interpolation verfeinert, die Muskelfasern werden in ProMesh visualisiert und anschließend erfolgt eine Simulation einer elektrischen Signalausbreitung mit der Software UG4.

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Einführung</b>	<b>7</b>
1.1 Anatomie des Herzens . . . . .	7
1.2 Elektrische Signalübertragung in Muskelfasern . . . . .	8
1.3 Mathematische Grundlagen . . . . .	11
<b>2 Das Herzmodell</b>	<b>19</b>
2.1 Geometrie . . . . .	19
2.2 FitzHugh-Nagumo Modell . . . . .	21
2.3 EX File Format und OpenCMISS Zinc . . . . .	23
<b>3 Implementierung</b>	<b>25</b>
3.1 Generieren feiner Gitter . . . . .	25
3.2 Visualisierung des Herzmuskelfasern . . . . .	28
3.3 Simulation einer elektrischen Signalausbreitung . . . . .	32
3.4 Diskussion . . . . .	41
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>43</b>



# 1 Einführung

## 1.1 Anatomie des Herzens

Das Herz ist ein muskuläres Organ, welches durch rhythmische Kontraktion Blut durch den Körper pumpt. Es befindet sich im Brustkorb zwischen den beiden Lungenflügeln und wird vom Herzbeutel (Perikard) umgeben, welcher dort fest verankert ist. Der Aufbau kann in eine linke- und eine rechte Hälfte unterteilt werden, wobei zwischen beiden Hälften innerhalb des Herzens keine Verbindung existiert. Eine Herzhälfte lässt sich wiederum in zwei unterschiedlich große Kammern unterteilen. Die kleinere, dünnwandige Kammer wird als Vorhof oder Atrium bezeichnet. Blut aus dem Körper sammelt sich hier, und wird anschließend in die größere Kammer, das Ventrikel, gepumpt. Die Ventrikel sind deutlich dickwandiger, da diese das Blut zurück in den Lungen- oder Körperkreislauf pumpen und somit mehr Kraft benötigen. [2]

Um bei den Pumpvorgängen ein zurückfließen des Blutes zu verhindern, befindet sich jeweils zwischen Atrium und Ventrikel eine Herzklappe, welche Blutfluss nur in eine bestimmte Richtung zulässt. Diese werden als Atrioventrikularklappe bezeichnet. Analog dazu ist an den beiden Herzausgängen ebenfalls eine Herzklappe, die Semilunarklappe. [3, S. 903-905] [1, S. 18-20]

Im linken Atrium sammelt sich Blut aus dem Lungenkreislauf, welches anschließend vom linken Ventrikel in den gesamten Körper gepumpt wird. In der linken Herzhälfte zirkuliert also ausschließlich sauerstoffreiches Blut. Im rechten Atrium hingegen kommt das sauerstoffarme Blut aus dem Körperkreislauf an und wird vom rechten Ventrikel dem Lungenkreislauf zur Anreicherung mit Sauerstoff zugeführt. Dadurch dass, wie oben bereits erläutert, keine direkte Verbindung innerhalb des Herzens zwischen linker- und rechter Hälfte besteht, wird verhindert dass sich sauerstoffarmes mit sauerstoffreichem Blut vermischt.

Der Großteil des Herzens besteht aus Herzmuskelgewebe. Die Herzwand ist eine dicke Muskelschicht, außen abgegrenzt durch das Epikardium, innen durch das Endokardium. Das Herzmuskelgewebe besteht aus Muskelfasern, welche in diskreten Schichten zusammengefügt sind. Diese Schichten sind durchschnittlich vier Zellen dick und von

Bindegewebe umgeben.[1, S. 27]

Die Kontraktion des Herzens findet durch elektrische Anregung der Muskelzellen statt. Der Herzschlag ist dabei weitgehend autonom und kann nicht willentlich beeinflusst werden. Als primärer Impulsgeber dient der Sinusknoten, welcher im oberen Teil des rechten Atriums liegt. Es handelt sich hier um eine Ansammlung von spezialisierten Herzmuskelzellen, die periodisch elektrische Signale generieren können. Diese werden anschließend über ein Erregungsleitungssystem an den Fuß des Herzens weitergeleitet. Die von dort ausgehenden Purkinje-Fasern verteilen das Signal in der Herzwand[3, S. 905].

## 1.2 Elektrische Signalübertragung in Muskelfasern

Jede Herzmuskelzelle ist von einer Zellmembran umgeben, welche den intrazellulären Raum vom extrazellulären Raum abtrennt. In diese Membran eingelassen sind Proteine, die als Verbindung zwischen intrazellulären- und extrazellulären Raum dienen. Oft sind diese Proteine nur durchlässig für eine bestimmte Art von Ionen, dies wird als selektive Permeabilität bezeichnet. [4] Im Folgenden werden diese Proteine als Ionenkanäle bezeichnet.

Wenn nun ein Konzentrationsgefälle einer bestimmten Ionensorte  $\alpha$  an der Membran vorliegt während ein Ionenkanal für Ionen vom Typ  $\alpha$  durchlässig ist, werden diese Ionen von dem Bereich höherer Konzentration in den Bereich niedriger Konzentration fließen. Da Ionen grundsätzlich elektrisch geladen sind führt dies zu einer Bewegung elektrischer Ladung und somit zum Stromfluss, wodurch sich eine Potentialdifferenz zwischen intra- und extrazellulärem Raum aufbaut, welche der Diffusion bezüglich dem Konzentrationsgefälle entgegenwirkt.

Die Potentialdifferenz  $E_\alpha$  für einen Ionentyp  $\alpha$  an der Zellmembran kann durch die Nernstgleichung (siehe Gleichung 1.1) berechnet werden.

$$E_\alpha = \frac{RT}{z_\alpha F} \cdot \ln \left( \frac{c_{\text{extra}}(\alpha)}{c_{\text{intra}}(\alpha)} \right) \quad (1.1)$$

Hierbei ist  $T$  die Temperatur in Kelvin, welche im Körper ungefähr 309K entspricht.  $R = 8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$  ist die universelle Gaskonstante,  $F = 96.485 \text{ C}^3 \text{ mol}^{-3}$  die Faraday'sche Konstante und  $z_\alpha$  die absolute Ladung des Ions.[1, S. 20-23]

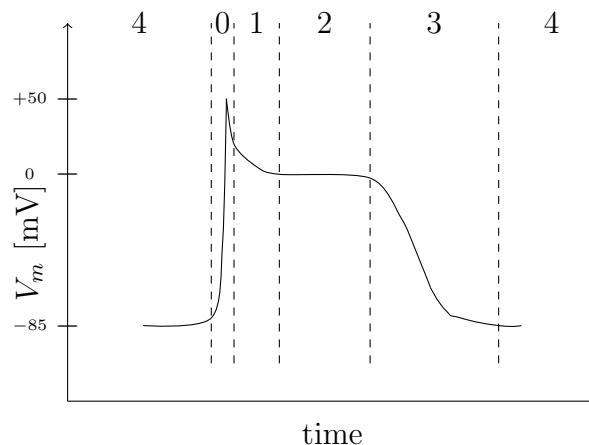
Die Ionentypen die das Membranpotential am meisten beeinflussen sind Natirum-, Kalium- und Calciumionen. Die jeweiligen Konzentrationen auf beiden Seiten der Zellmembran sowie die daraus resultierende Potentialdifferenz sind in Abbildung 1.1

Ion	$C_{\text{Intrazellulär}}$	$C_{\text{Extrazellulär}}$	$E_\alpha$
$[\text{Na}^+]$	10	140	70
$[\text{K}^+]$	145	5.4	-88
$[\text{Ca}^{2+}]$	$1.2 \cdot 10^{-5}$	1.8	128

**Abbildung 1.1:** Ionenkonzentrationen inner- und außerhalb der Herzmuskelzelle in  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , sowie das errechnete Nernstpotential in mV. [1, S. 22]

aufgelistet.

Typischerweise liegt das Ruhemembranpotential einer Herzmuskelzelle bei -85 mV. Auffällig ist, dass dies relativ nah an dem Kaliumpotential  $E_{\text{K}^+}$  liegt, da die Permeabilität für Kaliumionen in Ruhe höher ist als die der anderen Ionen.



**Abbildung 1.2:** Zeitlicher Verlauf des Aktionspotentials einer Herzmuskelzelle. Durch die gestrichelten Linien werden die vier Phasen aufgezeigt, die Ruhephase ist durch die 4 gekennzeichnet. Die Abbildung ist jener in [1, S. 24] nachempfunden.

Wenn eine äußere Anregung in Form eines Impulses das Membranpotential über einen kritischen Punkt verändert, erfolgt eine aktive Reaktion der Zelle. Diese Reaktion wird dabei als Aktionspotential bezeichnet. Dabei ist das Aktionspotential unabhängig von der Amplitude des Impulses, solange eine bestimmte Grenzwertamplitude überschritten wird. In der ersten Phase des Aktionspotentials (siehe Abbildung 1.2 Phase 0) steigt das Membranpotential innerhalb kurzer Zeit stark bis in den positiven Bereich an. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich aufgrund des anfänglichen Impulses spannungsaktivierende Natriumkanäle öffnen und somit die extrazellulär höher konzentrierten  $\text{Na}^+$  - Ionen in die Zelle einströmen, was dazu führt, dass sich das Membranpotential  $V_m$  dem Gleichgewichtspotential von Natrium

$E_{\text{Na}^+}$  annähert (Depolarisation).

Nach Phase 0 werden die Natriumkanäle wieder geschlossen und  $V_m$  fällt rasch gegen 0 mV ab (Phase 1).

Anschließend kommt es zu Phase 2, auch Plateuphase genannt, wo  $V_m$  über einen Zeitraum von bis zu mehreren hundert Millisekunden relativ konstant gehalten wird. Hier wird ein Ausstrom von positiven Ionen durch einen Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$ - Ionen ausgeglichen. In der Repolarisation (Phase 3) nähert sich  $V_m$  wieder gegen das Ruhepotential von  $-85 \text{ mV}$ , da die Membrandurchlässigkeit für  $K^+$ - Ionen ansteigt. Dabei kann es vorkommen, dass das Membranpotential zunächst auf etwas weniger als  $-85 \text{ mV}$  abfällt. Auffällig ist, dass die Repolarisation nicht durch den Ausstrom der in Phase 0 eingeströmten  $\text{Na}^+$ - Ionen geschieht, sondern durch Ausströmen von bereits in der Zelle vorhandenen  $K^+$ - Ionen. Sobald das Ruhepotential wieder erreicht wird, befindet sich das System wieder Phase 4. Um die nun gestörten Ausgangskonzentrationen an  $K^+$ - Ionen und  $\text{Na}^+$ - Ionen wieder herzustellen arbeitet unter Anderem die  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ - Pumpe. Diese tauscht jeweils  $3\text{Na}^+$ - Ionen von innerhalb der Zelle mit  $2\text{K}^+$ - Ionen außerhalb der Zelle unter Verbrauch von Adenosintriphosphat. [5][1, S. 23-25]

Herzmuskelzellen sind im Myokard durch so genannte Glanzstreifen+ (englisch *intercalated disks*) miteinander verknüpft. Die elektrische Verbindung zwischen den einzelnen, benachbarten Zellen erfolgt über *Gap Junctions*, welche in den Glanzstreifen enthalten sind. Dabei handelt es sich um eine Ansammlung von Kanälen zwischen beiden Zellen über die ein Austausch von Signalen stattfinden kann. Die für den Herzschlag entscheidende Kontraktion der Herzmuskelzellen beginnt mit der oben beschriebenen elektrischen Anregung. [6]

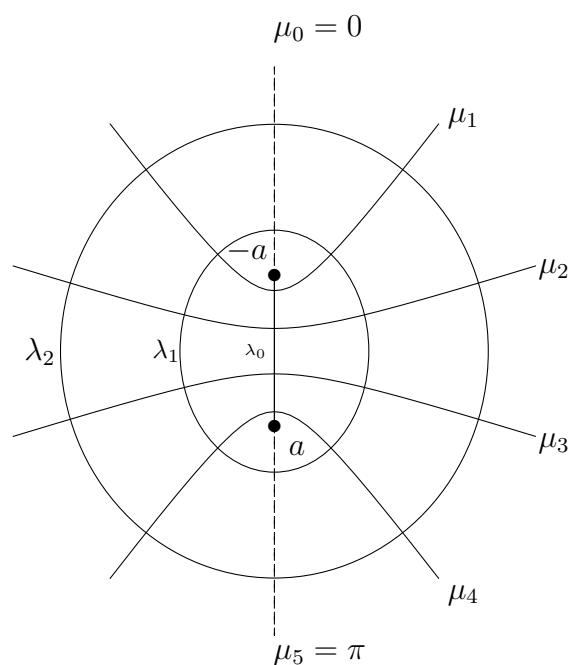
## 1.3 Mathematische Grundlagen

### 1.3.1 Prolate sphäroidale Koordinaten

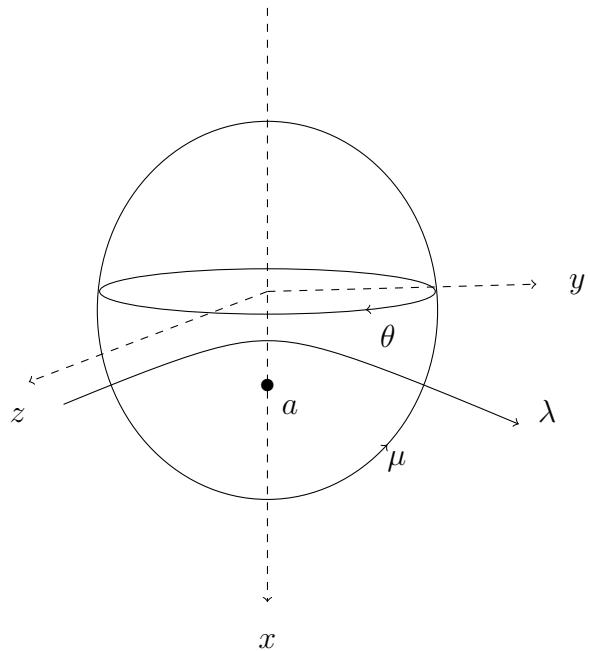
Eine Darstellung der Herzgeometrie in kartesischen Koordinaten wird im Grunde nur für die Darstellung in ProMesh, sowie die anschließende Rechnung verwendet. Ansonsten erfolgt die Darstellung in prolat sphäroidalen Koordinaten. Es handelt sich dabei um ein orthogonales Koordinatensystem, welches durch Rotation eines zweidimensionalen elliptischen Koordinatensystems um die Hauptachse der Ellipse entsteht. Ein einzelner Punkt wird somit bei gegebenem Brennpunkt  $a$  eindeutig durch den Schnittpunkt von drei Oberflächen gegeben:  $\lambda$  entspricht einem Rotationsellipsoid,  $\mu$  einem Hyperboloid und  $\theta$  beschreibt die oben erwähnte Rotation einer Halbebene um die Hauptachse der Ellipse (siehe Abbildung 1.4). Die Umwandlung von prolaten sphäroidalen Koordinaten  $(\lambda, \mu, \theta)$  in kartesische Koordinaten  $(x, y, z)$  erfolgt über folgende Transformation [7]:

$$\begin{aligned} x &= a \cosh \lambda \cos \mu \\ y &= a \sinh \lambda \sin \mu \cos \theta \\ z &= a \sinh \lambda \sin \mu \sin \theta \end{aligned} \tag{1.2}$$

Verwenden eines solchen Koordinatensystems hat von Vorteil, dass es - vorausgesetzt günstige Brennpunkte wurden gewählt - bereits annähernd die Form eines Herzens beschreit. Im Datensatz wurde hierfür der Brennpunkt auf 35.25 gesetzt. Zu beachten ist außerdem, dass im Herzmodell die  $x$  - Achse von oben nach unten läuft.



**Abbildung 1.3:** Elliptisches Koordinatensystem. Punkt wird beschrieben durch die Schnittstelle einer Hyperbel  $\mu_i$  mit einer Ellipse  $\lambda_i$ , wobei diese konfokal sind, also die gleichen Brennpunkte ( $a$  und  $-a$ ) besitzen.



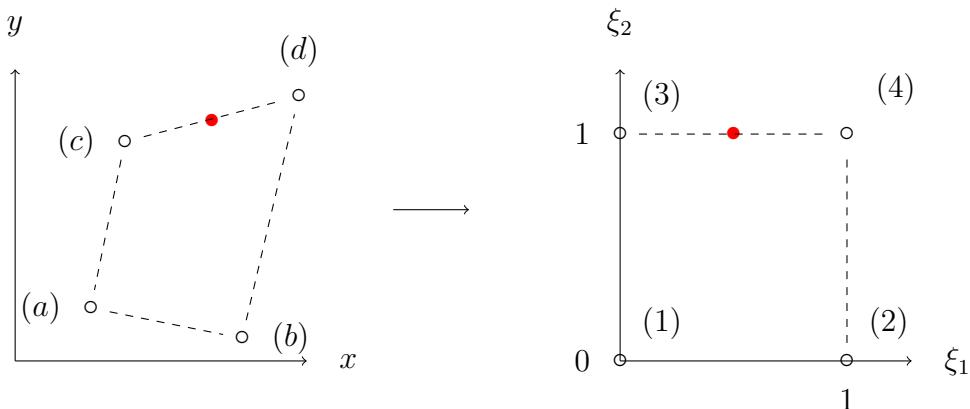
**Abbildung 1.4:** Darstellung eines prolaten sphäroidalen Koordinatensystems welches durch Rotation eines elliptischen Koordinatensystems um die  $x$  - Achse entsteht. Anschaulich betrachtet: Bei fixiertem  $\mu$  und  $\theta$  führt eine Änderung von  $\lambda$  zu einer Bewegung auf einer Hyperbel, bei fixiertem  $\lambda$  und  $\theta$  führt eine Änderung von  $\mu$  zu einer Bewegung auf einer Ellipse und bei fixiertem  $\lambda$  und  $\mu$  führt eine Änderung von  $\theta$  zu einer Kreisbewegung.

### 1.3.2 Lokales Koordinatensystem

Elemente des Herzmodells werden als eine Teilmenge der Knotenmenge des Gitters in Verbindung mit einer Konnektivität definiert. Knoten, die einem Element angehören werden als lokale Knoten des Elements bezeichnet. Auf diesen lokalen Knoten wird nun ein lokales, orthonormales Koordinatensystem erstellt, wobei jeder lokale Knoten an einem Eckpunkt eines Würfels mit Seitenlänge eins liegt. Die Raumrichtungen des lokalen Koordinatensystems werden mit  $\xi_i$  bezeichnet. Zur vereinfachten Darstellung wird dies zunächst in zwei Raumdimensionen veranschaulicht.

In Abbildung 1.5 bilden jeweils vier Knoten ein Element, wobei jeder Knoten durch einen Kreis symbolisiert wird.

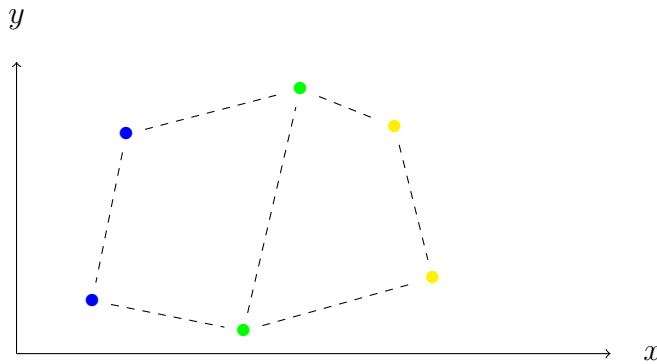
Das Beispielelement besteht in diesem Fall aus den Knoten mit globalen Indizes aus der Indexmenge  $\{a, b, c, d\}$ . Unabhängig davon wird jedem Knoten in der lokalen Knotenmenge ein Index aus der Menge  $\{1, 2, 3, 4\}$  zugewiesen.



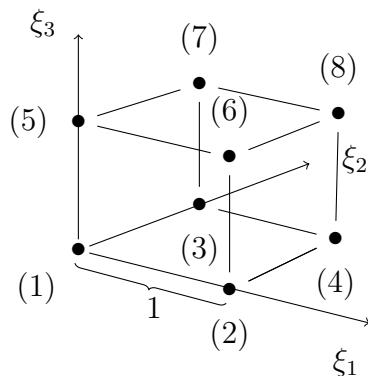
**Abbildung 1.5:** Darstellung eines viereckigen Elements in globalen  $(x, y)$ -Koordinaten (links) und die Abbildung auf die lokalen Elementkoordinaten (rechts).

Benachbarte Elemente im Gitter teilen sich die Knoten, über die sie in Kontakt stehen (siehe Abbildung 1.6). Somit teilen sich die Elemente an diesen Stellen auch die gleichen in den Knoten definierten Parameter, falls vorhanden. Um ein vorhandenes Gitter zu verfeinern müssen neue Knoten generiert werden. Dies kann Elementweise durch Interpolation der lokalen Knoten in Verbindung mit geeigneten Basisfunktionen erreicht werden.

Im Herzmodell liegen  $\xi_1$ ,  $\xi_2$  und  $\xi_3$  jeweils in horizontaler-, vertikaler- und radialer Richtung des prolaten sphäroidalen Koordinatensystems [?].



**Abbildung 1.6:** Zwei benachbarte Elemente. Die blauen Knoten gehören der lokalen Knotenmenge von Element 1 an, die gelben Knoten der lokalen Knotenmenge von Element 2 und die grünen Knoten befinden sich in den lokalen Knotenmengen beider Elemente.



**Abbildung 1.7:** lokales Koordinatensystem in drei Raumrichtungen. Angegeben sind die lokalen Knotenindizes.

### 1.3.3 Interpolation

Das generieren neuer Knoten in einem Element kann durch Interpolation mit verschiedenen Basisfunktionen erreicht werden. Zunächst wird wieder der zweidimensionale Fall betrachtet. Relativ einfach geht dies mit den linearen Lagrange Basisfunktionen  $\Psi_i$ . Diese sind in Abhängigkeit von den lokalen Koordinaten  $0 \leq \xi_i \leq 1$  wie folgt

definiert [1, S. 52]:

$$\begin{aligned}\Psi_1(\xi_1, \xi_2) &= (1 - \xi_1)(1 - \xi_2) \\ \Psi_2(\xi_1, \xi_2) &= \xi_1(1 - \xi_2) \\ \Psi_3(\xi_1, \xi_2) &= (1 - \xi_1)\xi_2 \\ \Psi_4(\xi_1, \xi_2) &= \xi_1\xi_2\end{aligned}\tag{1.3}$$

Sei nun  $v$  ein neuer Knoten, der an irgendeinem Punkt  $(\xi_1, \xi_2)$  im lokalen Koordinatensystem liegt. Für die in  $v$  definierten Parameter  $u(\xi_1, \xi_2)$ , gilt anschließend:

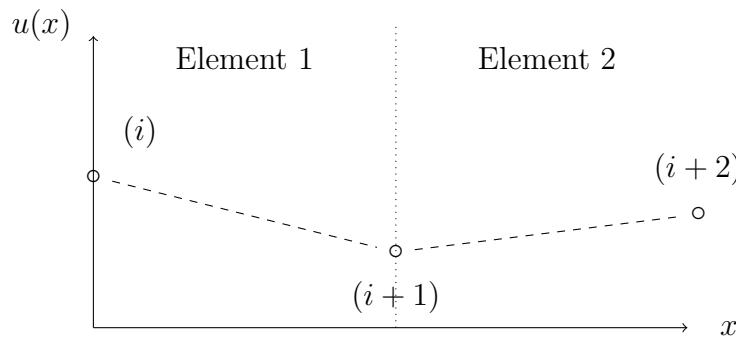
$$u(\xi_1, \xi_2) = \Psi_1(\xi_1, \xi_2)u^{(1)} + \Psi_2(\xi_1, \xi_2)u^{(2)} + \Psi_3(\xi_1, \xi_2)u^{(3)} + \Psi_4(\xi_1, \xi_2)u^{(4)}\tag{1.4}$$

Wobei  $u^{(i)}$  dem Knoten mit Index  $i$  des lokalen Koordinatensystems als Parameter zugewiesen wurde.

Aus Gleichung 1.4 ist ersichtlich, dass für  $(\xi_1, \xi_2) \in (\{0, 1\} \times \{0, 1\})$  jeweils die Werte  $u^{(1)}, u^{(2)}, u^{(3)}$  und  $u^{(4)}$  berechnet werden. Stetigkeit der Interpolation über die Elementgrenzen ist durch das Teilen der Kontaktknoten zweier Elemente gegeben.

Eine Einschränkung der linearen Lagrange Interpolation ist die Differenzierbarkeit. Bei dem Übergang von einem Element zum nächsten ist zwar der Wert der Parameter im geteilten Knoten identisch und somit stetig, dies muss jedoch nicht für die Ableitung gelten.

Dies ist anschaulich im eindimensionalen Fall zu erkennen. Abbildung 1.8



**Abbildung 1.8:** Eindimensionale lineare Interpolation. Die gestrichelte Linie beschreibt eine lineare Lagrange Interpolation zwischen jeweils zwei Punkten.

An der Grenze zwischen Element 1 und Element 2 in Knoten  $i + 1$  hat die Funktion  $u(x)$  einen Knick und ist somit nicht stetig differenzierbar.

Die Lagrange Basisfunktionen gehören somit zur Differentiationsklasse  $C^0$  [1, S. 55]. Es bietet sich an, Basisfunktionen zu wählen welche in  $C^1$  liegen, wobei  $C^1$  alle Funktionen umfasst, die mindestens einmal stetig differenzierbar sind. Dies wird durch kubisch hermitesche Basisfunktionen ermöglicht. Zusätzlich zu den Parametern werden in jedem Knoten außerdem Ableitungen entsprechend der Raumrichtungen gesetzt. Da die Parameter in den Knoten benachbarter Elemente an den Kontaktstellen übereinstimmen gilt dies natürlich auch für die Ableitungen. Im eindimensionalen Fall werden also zwei abhängige Variablen pro Knoten benötigt:  $u, \frac{\partial u}{\partial \xi}$ . In zwei Raumdimensionen schon vier:  $u, \frac{\partial u}{\partial \xi_1}, \frac{\partial u}{\partial \xi_2}, \frac{\partial^2 u}{\partial \xi_1 \partial \xi_2}$ . [1, S. 58]

Die eindimensionalen kubisch hermitesche Basisfunktionen sind wie folgt definiert:

$$\begin{aligned} H_1^0(\xi) &= 1 - 3\xi^2 + 2\xi^3 \\ H_1^1(\xi) &= \xi(\xi - 1)^2 \\ H_2^0(\xi) &= \xi^2(3 - 2\xi) \\ H_2^1(\xi) &= \xi^2(\xi - 1) \end{aligned} \tag{1.5}$$

Aus den in Gleichung 1.5 gegebenen kubischen Polynomen lässt sich folgende Abhängigkeit des Parameters  $u$  in zwei Raumdimensionen definieren[8]:

$$\begin{aligned} u(\xi_1, \xi_2) &= H_1^0(\xi_1)H_1^0(\xi_2)u^{(1)} + H_2^0(\xi_1)H_1^0(\xi_2)u^{(2)} \\ &\quad + H_1^0(\xi_1)H_2^0(\xi_2)u^{(3)} + H_2^0(\xi_1)H_2^0(\xi_2)u^{(4)} \\ &\quad + H_1^1(\xi_1)H_1^0(\xi_2) \left( \frac{\partial u}{\partial \xi_1} \right)^{(1)} + H_2^1(\xi_1)H_1^0(\xi_2) \left( \frac{\partial u}{\partial \xi_1} \right)^{(2)} \\ &\quad + H_1^1(\xi_1)H_2^0(\xi_2) \left( \frac{\partial u}{\partial \xi_1} \right)^{(3)} + H_2^1(\xi_1)H_2^0(\xi_2) \left( \frac{\partial u}{\partial \xi_1} \right)^{(4)} \\ &\quad + H_1^0(\xi_1)H_1^1(\xi_2) \left( \frac{\partial u}{\partial \xi_2} \right)^{(1)} + H_2^0(\xi_1)H_1^1(\xi_2) \left( \frac{\partial u}{\partial \xi_2} \right)^{(2)} \\ &\quad + H_1^0(\xi_1)H_2^1(\xi_2) \left( \frac{\partial u}{\partial \xi_2} \right)^{(3)} + H_2^0(\xi_1)H_2^1(\xi_2) \left( \frac{\partial u}{\partial \xi_2} \right)^{(4)} \\ &\quad + H_1^1(\xi_1)H_1^1(\xi_2) \left( \frac{\partial^2 u}{\partial \xi_1 \partial \xi_2} \right)^{(1)} + H_2^1(\xi_1)H_1^1(\xi_2) \left( \frac{\partial^2 u}{\partial \xi_1 \partial \xi_2} \right)^{(2)} \\ &\quad + H_1^1(\xi_1)H_2^1(\xi_2) \left( \frac{\partial^2 u}{\partial \xi_1 \partial \xi_2} \right)^{(3)} + H_2^1(\xi_1)H_2^1(\xi_2) \left( \frac{\partial^2 u}{\partial \xi_1 \partial \xi_2} \right)^{(4)} \end{aligned} \tag{1.6}$$

Für die Interpolation im Herzmodell wird eine Kombination der obigen Verfahren benutzt um eine dreidimensionale Interpolation in den einzelnen Elementen zu

ermöglichen.

Die Winkel  $\theta$  und  $\mu$  werden jeweils in alle drei Raumrichtungen mit linearen Lagrange Basisfunktionen interpoliert.  $\lambda$  hingegen wird in  $\xi_1$ - und  $\xi_2$ - Richtung mit kubisch hermitesch Basisfunktionen und in  $\xi_3$ -Richtung linear interpoliert.

Da angenommen wird, dass die Muskelfasern in der  $(\xi_1, \xi_2)$  Ebene liegen, wird beim Faserwinkel  $\eta$  in  $\xi_1$ - und  $\xi_2$ -Richtung linear- und in  $\xi_3$  -Richtung kubisch hermitesch interpoliert[8].

## 2 Das Herzmodell

### 2.1 Geometrie

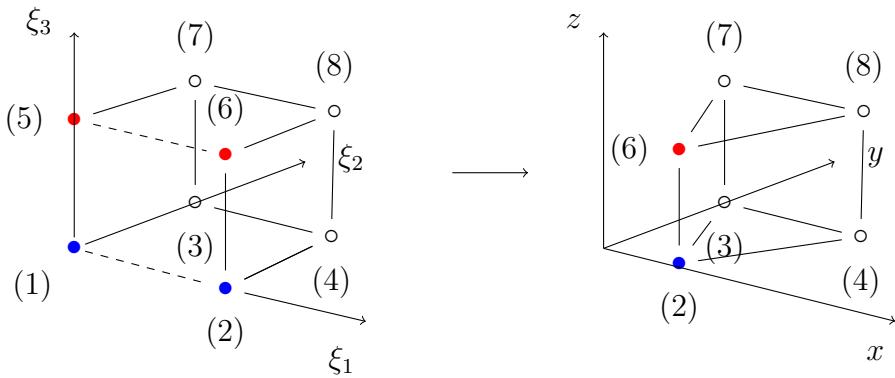
Für diese Arbeit wurde ein Modell eines Hundeherzens verwendet.[?] Die Geometrie des Herzens wurde durch einen Fitting-Prozess auf Basis von experimentell ermittelten dreidimensionalen Koordinaten erstellt.[7]

Im Datensatz enthalten sind die Koordinaten von 99 Knoten, welche 60 Elemente in Form von Hexaedern bilden. Bei den Hexaedern am Fuß des Herzens handelt es sich im Datensatz zwar formal um Hexaeder, jedoch bilden dort in Form eines *Edge-Collapse* mehrere lokale Knoten auf den selben globalen Knoten ab, sodass die Form eines Prismas entsteht (siehe Abbildung 2.1). Für die Darstellung des Modells in Pro-Mesh wurden diese Hexaeder direkt als Prismen implementiert.

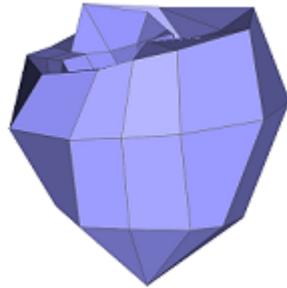
In jedem Knoten eines Elements sind Ableitungen entsprechend den lokalen Koordinaten gegeben, sodass eine neuer Knoten gegebenenfalls auch durch kubische hermitesche Interpolation erzeugt werden kann (siehe Unterabschnitt 1.3.3). Dies wird im Folgenden auch verwendet, um feinere Gitter aus dem Datensatz zu generieren.

Da ein Knoten jeweils zu mehreren aneinandergrenzenden Elementen gehören kann, ist eine stetige Differenzierbarkeit über benachbarte Elemente gegeben.

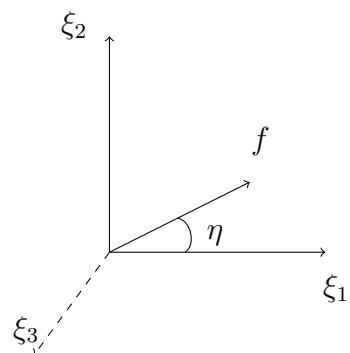
Wichtig für die Modellierung des Herzens sind außerdem die Ausrichtungen der Muskelfasern, da diese letztendlich die elektrische Leitfähigkeit der Herzmuskulatur mitbestimmen. In jedem Knoten ist hierfür der Winkel der in diesem Punkte verlaufenden Muskelfasern zwischen den lokalen Koordinatenachsen  $\xi_1$  und  $\xi_2$  angegeben (siehe Abbildung 2.3). Die Faserwinkel für neu erstellte Knoten werden ebenfalls durch Interpolation aus den Faserwinkeln der benachbarten Knoten berechnet.



**Abbildung 2.1:** Beispiel für einen *Edge Collapse*: jeweils zwei farblich markierte Knoten im lokalen Koordinatensystem bilden auf denselben globalen Knoten ab. Es ergibt sich die Form eines Prismas.



**Abbildung 2.2:** Darstellung der Herzgeometrie mit 99 Knoten in ProMesh



**Abbildung 2.3:** Faserwinkel  $\eta$  der Muskelfaserrichtung  $f$ , angegeben in lokalen Koordinaten, wobei angenommen wird dass dieser in der  $(\xi_1, \xi_2)$ -Ebene liegt.

## 2.2 FitzHugh-Nagumo Modell

Das FitzHugh-Nagumo Modell [9] beschreibt ein System, welches anregbare Zellen eines lebenden Organismus simuliert, beispielsweise Neuronen oder in diesem Fall Herzmuskelzellen. Im Folgenden sei  $V$  ein Membranpotential und  $W$  eine Erholungsvariable, welche notwendig ist damit das System nach einer Anregung wieder in den Ruhezustand zurückkehrt. Dann gilt für die Änderungen von  $V$  und  $W$  mit der Zeit folgendes:

$$\frac{dV}{dt} = \dot{V} = V - \frac{V^3}{3} - W + I_{\text{ext}} \quad (2.1)$$

$$\frac{dW}{dt} = \dot{W} = (V - \alpha - \beta \cdot W) \cdot \tau^{-1} \quad (2.2)$$

wobei  $I_{\text{ext}}$  einer externen Anregung entspricht,  $\alpha$  und  $\beta$  Kontrollparameter sind und  $\tau \gg 1$  garantiert, dass  $\dot{V} \gg \dot{W}$  erfüllt ist. Wenn diese Differentialgleichungen im Phasenraum der  $V, W$ -Ebene dargestellt werden, dann bilden alle Punkte  $(v, w) \in V \times W$  mit  $\dot{V}(v, w) = 0$  die Nullkline von  $V$ . Analog dazu bildet  $\dot{W}(v, w) = 0$  die Nullkline von  $W$ . An jedem Punkt der Nullkline einer der Variablen hängt das System also vollständig von der Änderung der jeweils anderen Variablen ab. Hieraus folgt anschließend, dass an dem Schnittpunkt oder an den Schnittpunkten der beiden Nullkinen, also für  $\dot{V} = \dot{W} = 0$  keine Bewegung erfolgt und das System im Gleichgewicht ist. Im Folgenden sei nun der Schnittpunkt der Nullkinen von  $V$  und  $W$  zwischen den beiden Extrema der Nullkline von  $V$ . In diesem Fall handelt es sich bei dem System um einen Oszillator. Dies kann graphisch anhand einer Trajektorie im Phasenraum verdeutlicht werden, dafür sollte zunächst  $\dot{V}$  und  $\dot{W}$  für Bereiche außerhalb der Nullkinen untersucht werden. Bekannt ist, dass  $\dot{V}(v, w) = 0$  die Nullkline von  $V$  bildet. Wird  $v$  fixiert und  $w$  um einen Betrag  $\Delta w$  verändert, gilt für  $\dot{V}$  folgendes:

$$\dot{V}(v, w + \Delta w) = v - \frac{v^3}{3} - (w + \Delta w) + I_{\text{ext}} \quad (2.3)$$

Einsetzen von  $\dot{V}(v, w) = 0$  führt zu:

$$\dot{V}(v, w + \Delta w) = -\Delta w \quad (2.4)$$

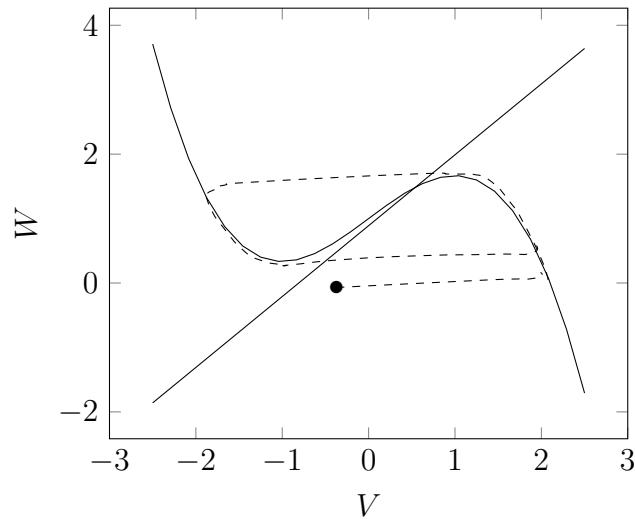
Ein Punkt  $(v, w + \Delta w)$  liegt oberhalb der Nullkline, wenn  $\Delta w > 0$  und unterhalb für  $\Delta w < 0$ . Es folgt, dass  $\dot{V}$  für alle Punkte unterhalb der Nullkinen positiv und für alle Punkte oberhalb der Nullkinen negativ ist.

Der selbe Ansatz kann für  $\dot{W}$  verwendet werden. Es wird sich herausstellen, dass

$\dot{W} > 0$  für Punkte unterhalb der Nullkline von  $W$  ist und  $\dot{W} < 0$  für Punkte oberhalb.

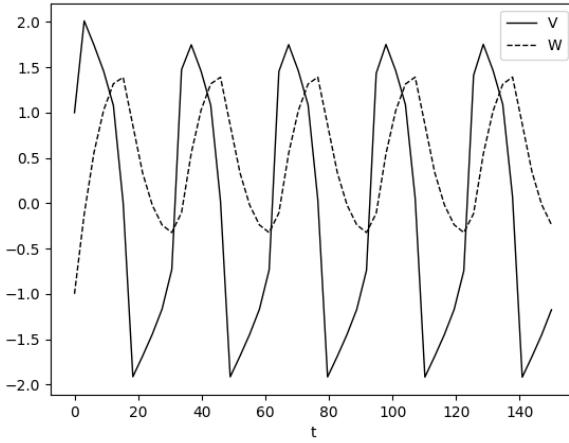
Betrachte nun Abbildung 2.4. Der markierte Punkt soll Startwert einer Trajektorie sein. Er befindet sich unterhalb beider Nullklinen, also sollte eine Bewegung in positive  $V$ - und  $W$ -Richtung beschrieben werden. Da jedoch  $\dot{V} \gg \dot{W}$  gilt, wird die Änderung der Position von einer Bewegung in  $V$ -Richtung dominiert. Sobald sich die Trajektorie der Nullkline von  $V$  nähert geht  $\dot{V}$  gegen null. Da  $\dot{W}$  immer noch positiv ist, überquert die Trajektorie die Nullkline von  $V$  und  $\dot{V}$  ändert somit das Vorzeichen.  $\dot{V} < 0$  und  $\dot{W} > 0$  führen anschließend zu einer Bewegung entlang der Nullkline von  $V$ . Sobald das Maximum der Nullkline von  $V$  überquert ist, entfernt sich die Trajektorie von der Nullkline von  $V$  und  $\dot{V}$  dominiert erneut die zeitliche Änderung der Position. Die Nullkline von  $W$  wird überquert, was einen Wechsel des Vorzeichens von  $\dot{W}$  zur Folge hat. Nach überschreiten der Nullkline von  $V$  führen  $\dot{V} > 0$  und  $\dot{W} < 0$  zu einer Bewegung entlang der Nullkline von  $V$  bis das Minimum überquert ist. Sobald die Trajektorie wieder unterhalb der Nullklinen von  $W$  angekommen ist, ist erneut wie zu Beginn  $\dot{V} > 0$  und  $\dot{W} > 0$ .

Das System führt also immer wieder diesen Zyklus aus, ohne den Fixpunkt zu treffen.



**Abbildung 2.4:** Darstellung der Nullklinen von  $V$  (kubisch) und  $W$  (linear). Der Gleichgewichtspunkt befindet sich an der Schnittstelle der beiden Nullklinen. Die gestrichelte Linie beschreibt die Trajektorie, die in dem schwarz markierten Punkt beginnt.

Werden nun  $V$  und  $W$  gegen die Zeit aufgetragen, ergibt sich Abbildung 2.5. Deutlich zu erkennen ist, dass periodische Spikes der Spannung und Erholungsva-



**Abbildung 2.5:** Plot von  $V$  und  $W$  gegen die Zeit. Als Parameter wurden  $\beta = 0.7$ ,  $\alpha = 0.5$  und  $\tau = 10$  gewählt.

riablen auftreten. Dieses Verhalten kann ausgenutzt werden, Schrittmacherzellen zu modellieren, welche in gleichmäßigen Abständen elektrische Impulse zur Anregung des Herzschlags generieren.

## 2.3 EX File Format und OpenCMISS Zinc

Der Datensatz besteht aus jeweils einer `heart.exnode` und `heart.exelem` Datei. In `heart.exnode` sind 99 Knoten mit den räumlichen Koordinaten (in prolaten sphäroidalen Koordinaten) sowie den Faserwinkeln gegeben. Falls ein Wert durch Polynome höheren Grades interpoliert wird, sind außerdem die jeweils benötigten Ableitungen des Werts bezüglich der lokalen Koordinaten gespeichert.

`heart.exelem` beschreibt die einzelnen Elemente des Modells, also welche Knoten zu welchen Elementen gehören und welche Basisfunktionen zur Interpolation neuer Knoten verwendet werden. Genaueres zum sogenannten EX File Format unter [10].

Die Daten können mit der OpenCMISS-Zinc API gelesen und bearbeitet werden. Diese stellt unter Anderem Anbindungen für Python und C++ bereit, welche für diese Arbeit verwendet wurden (Version 1.3.0.20180409141131 der Linux Development-Distribution; Download und Hinweise zur Installation unter [11]).

Eine Dokumentation der Zinc-API ist hier zu finden:[12]



## 3 Implementierung

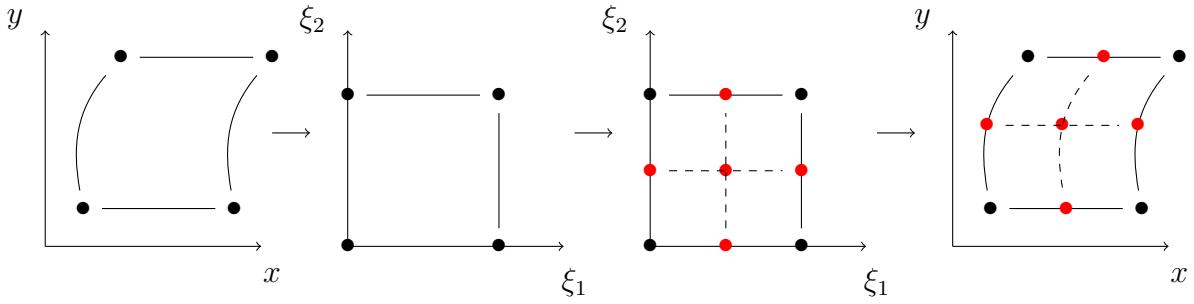
### 3.1 Generieren feiner Gitter

Bei dem EX-File-Format handele es sich nicht um ein verbreitetes Format zur Darstellung von Geometrien. Deshalb empfiehlt es sich, zur Visualisierung einen Übersetzer in ein geläufigeres Format zu schreiben. In diesem Fall wurde das *Visualisation Toolkit*, kurz VTK verwendet. Das Herzmodell wird hierbei als unstrukturiertes Gitter implementiert.

Die Verfeinerung des Herzmodells beruht auf dem Prinzip, dass aus einem gegebenen Element neue Knoten über Interpolation generiert werden, welche wiederum neue Elemente bilden. Da jedes Element auf ein lokales, orthonormales Koordinatensystem abbildet, bei dem die jeweiligen Eckpunkte eines Würfels mit Kantenlänge 1 die Knoten des Elements darstellen (vergleiche Abbildung 1.3.2), kann die Verfeinerung uniform für jedes Element auf dessen lokalem Koordinatensystem stattfinden. Anschließend muss lediglich eine Rücktransformation auf die globalen Koordinaten stattfinden. Dies ist in zwei Dimensionen anschaulich in Abbildung 3.1 dargestellt. Dort findet in beide Raumrichtungen eine einfache Verfeinerung statt. Aus einem Element werden also vier neue Elemente generiert. Grundsätzlich ist es so, dass jede Verfeinerungsstufe in eine Raumrichtung die Anzahl der Elemente in dieser Raumrichtung verdoppelt. Im dreidimensionalen Fall des Herzens nimmt also die Anzahl der Elemente mit Faktor  $2^{(v+h+r)}$  zu, wobei  $v$ ,  $h$  und  $r$  die Anzahl der Verfeinerungen in die Raumrichtungen sind. Da zu Beginn 60 Elemente existieren, gilt für die Gesamtanzahl an Elementen nach der Verfeinerung:

$$\#\text{Elemente} = 60 \cdot 2^{(v+h+r)}$$

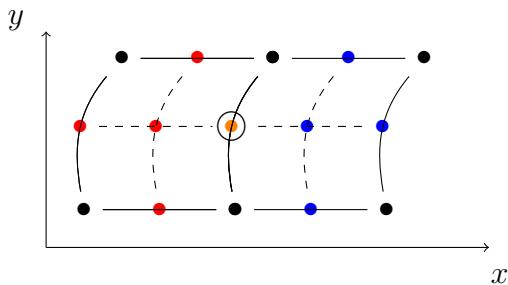
Der Algorithmus zur Verfeinerung des Gitters iteriert über alle Elemente des Gitters und unterteilt jedes Element gemäß der gewählten Verfeinerungsstufen in neue Elemente mit gegebenenfalls neuen Knoten. Unter Betrachtung von Abbildung 3.2 lässt sich feststellen, dass ein Knoten  $v_i$  am Rand eines Elements die gleichen globalen Koordinaten wie ein bereits generierter Knoten  $v_j$  am Rand eines benachbarten



**Abbildung 3.1:** Graphische Darstellung der Verfeinerung eines verzerrten Elements. Zunächst wird das Element in lokalen Koordinaten umgewandelt, dort werden neue Knoten generiert (Als rote Punkte dargestellt). Das Element wird mit den neuen Knoten zurück in globale Koordinaten transformiert. Zu erkennen ist, dass die Elementgrenzen der neuen Elemente ebenfalls verzerrt sind.

Elements haben kann. Da die Anforderung an die Stetigkeit über Elementgrenzen hinweg erfüllt ist, müssen  $v_i$  und  $v_j$  deshalb die gleichen Parameter haben, also gilt  $u(v_i) = u(v_j)$  und es kann  $v_j$  für  $v_i$  verwendet werden.

Die Herausforderung besteht nun darin, Knoten gleicher Position zu erkennen und



**Abbildung 3.2:** Zwei benachbarte, verfeinerte Elemente. Zu beachten ist, dass der markierte Knoten beim Bearbeiten beider Elemente entsteht, falls keine weiteren Vorkehrungen getroffen werden.

anschließend zu verwenden. Ein naiver Ansatz wäre dafür jeden potentiell zu erstellenden Knoten mit jedem bereits verwendeten Knoten zu vergleichen und erst wenn der Vergleich mit allen Knoten negativ war, diesen zu erstellen. Dies führt aber für große Knotenmengen zu nicht akzeptabler Rechenzeit.

Die verwendete Methode um doppelte Knoten zu vermeiden greift auf den naiven Ansatz zurück, führt diesen allerdings auf Knotenmengen aus, die durch ein vorsor-

tieren sehr viel kleiner sind als.

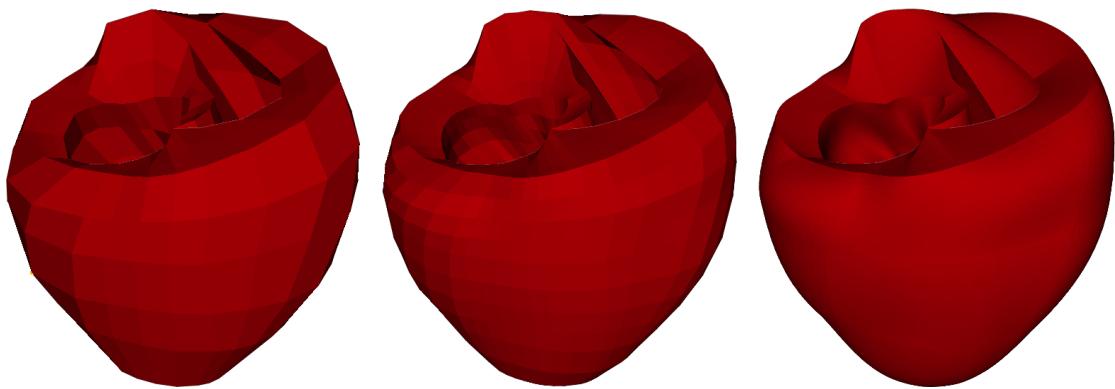
Vor dem eigentlichen Verfeinern wird jedem Knoten  $v_i$  ein Wert  $w(v_i)$  zugeordnet, welcher der Summe seiner  $x, y$  und  $z$  Koordinaten entspricht. Daraufhin werden  $n$  Behälter erstellt und jedem Behälter  $B_j$  wird ein gleichgroßes Intervall  $I_j$  zugeordnet, wobei das Minimum (Maximum) aller  $w(v_i)$  im Intervall des ersten (letzten) Behälters liegt.

Anschließend kann für alle Knoten bestimmt werden: Knoten  $v_i$  ist genau dann Behälter  $B_j$  zuzuordnen, wenn gilt:  $w(v_i) \in I_j$ .

Sei nun  $v_{\text{neu}}$  ein potentieller Knoten, mit  $w(v_{\text{neu}}) \in I_j$ . Es wird nun  $v_{\text{neu}}$  mit allen Knoten  $v_i \in B_{j-1} \cup B_j \cup B_{j+1}$  verglichen. Sollte einer dieser Knoten mit  $v_{\text{neu}}$  übereinstimmen, wird dieser Knoten verwendet. Andernfalls wird  $v_{\text{neu}}$  erstellt und  $B_j$  zugeordnet.

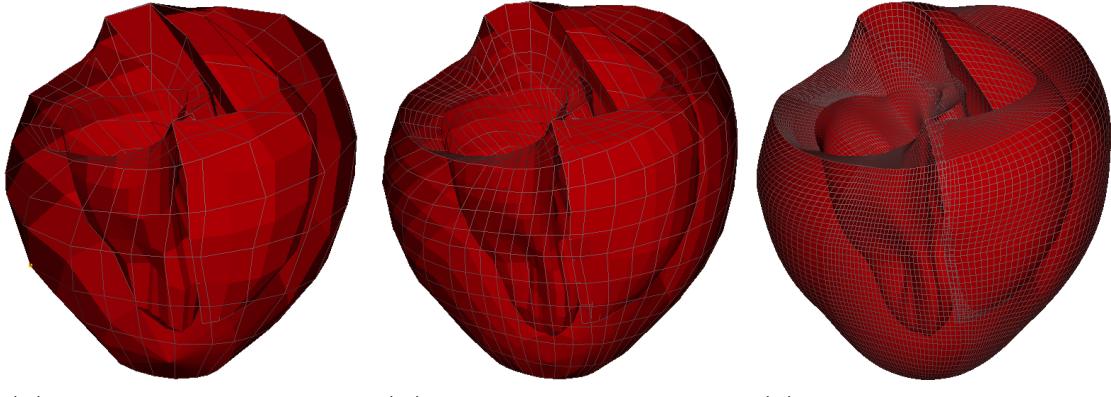
Für den Fall dass der Wert eines Knotens nahe einer Intervallgrenze eines Behälters liegt und Rundungsfehler nicht ausgeschlossen werden können, wird in der Vereinigung des Behälters mit seinen beiden benachbarten Behältern gesucht.

Das Ergebnis der Verfeinerung des Herzgitters ist in Abbildung 3.3 und Abbildung 3.4 zu sehen:



(a) Eine Verfeinerung pro Raumrichtung    (b) Zwei Verfeinerungen pro Raumrichtung    (c) Vier Verfeinerungen pro Raumrichtung

**Abbildung 3.3:** Darstellung des Modell des Herzens in unterschiedlichen Verfeinerungsstufen.



(a) Eine Verfeinerung pro Raumrichtung    (b) Zwei Verfeinerungen pro Raumrichtung    (c) Vier Verfeinerungen pro Raumrichtung

**Abbildung 3.4:** Alternative Darstellung von Abbildung 3.3 , wobei die dem Be- trachter zugewandte Oberfläche durch ein Gitter ersetzt wird.

## 3.2 Visualisierung des Herzmuskelfasern

Für eine anschauliche Evaluation der späteren Simulation ist es von Vorteil, die Richtung der Muskelfasern im Modell des Herzens graphisch darzustellen, denn in diese Richtungen ist eine erhöhte Leitfähigkeit und somit schnellere Ausbreitung eines elektrischen Signals zu erwarten. Bekannt ist, dass die Richtung der Herzmuskelfasern als Winkel zwischen der  $\xi_1$ - Achse des lokalen Koordinatensystems und dem Faservektor  $f$  in der  $(\xi_1, \xi_2)$ - Ebene gegeben ist.  $f$  ist hierbei ein Vektor, welcher im auszuwertenden Punkt in Richtung der dort verlaufenden Herzmuskelfasern verläuft.

Um an einem beliebigen Punkt  $v = (\xi_1, \xi_2, \xi_3)$  in einem Element den Verlauf der Herzmuskelfasern darzustellen, wird wie folgt vorgegangen:

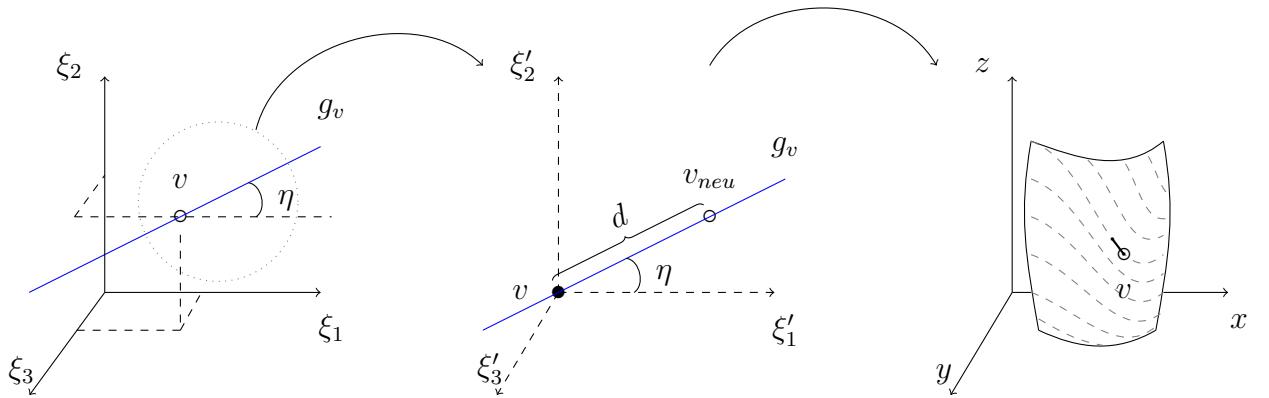
Zunächst wird mittels Interpolation der Faserwinkel  $\eta$  an diesem Punkt, sowie dessen globale Koordinaten bestimmt. Anschließend wird im lokalen Koordinatensystem eine Gerade  $g_{\xi_1, \xi_2, \xi_3}$  erzeugt, welche  $\eta$  als Steigungswinkel bezüglich der  $\xi_1$  Achse hat und in einer zur  $(\xi_1, \xi_2)$ - Ebene parallelen Ebene liegt. Die Geradengleichung ist somit definiert durch:

$$\vec{g}_{\xi_1, \xi_2, \xi_3} = a \cdot \begin{pmatrix} 1 \\ \tan(\eta) \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \xi_1 \\ \xi_2 \\ \xi_3 \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

wobei  $a$  ein Parameter ist.

Auf  $\vec{g}_{\xi_1, \xi_2, \xi_3}$  wird nun ein Punkt  $v_{\text{neu}}$  generiert, welcher möglichst nah an  $v$  liegen soll (siehe Abbildung 3.5). Da die einzelnen Elemente des Herzmodells im Allgemeinen verzerrt sind, kann sonst nicht garantiert werden, dass Die Richtung der Muskelfasern

in  $v$  hinreichend gut approximiert werden (siehe Abbildung 3.6).

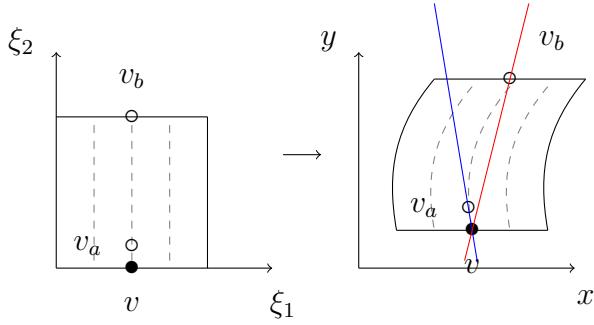


**Abbildung 3.5:** Für Knoten  $v$  mit lokalen Koordinaten  $(\xi_1, \xi_2, \xi_3)$  soll die Richtung der Herzmuskelfasern approximiert werden. Es wird die Gerade  $g_v$  erstellt (siehe Gleichung 3.1) anhand der ein neuer Knoten  $v_{neu}$  generiert wird. Im mittleren Bild beschreiben  $\xi'_i$  Halbgeraden, welche parallel zu jeweils  $\xi_i$  sind und in  $v$  beginnen. Die globalen Koordinaten von  $v$  und  $v_{neu}$  spannen eine weiterer Gerade im globalen Koordinatensystem auf. Eine Kante zwischen einem beliebigen Knoten der globalen Gerade und  $v$  bilden die Visualisierung der Muskelfaserrichtung in  $v$ . In der rechten Abbildung ist dies verdeutlicht. Dabei beschreiben die gestrichelten Linien den Verlauf der Muskelfasern. Die Kante von  $v$  ausgehend nähert eine Tangente an den Verlauf der Muskelfasern in Punkt  $v$  an.

Letztendlich wird die Darstellung der Faserrichtung als Kante zwischen zwei Knoten umgesetzt. Da die Distanz zwischen  $v$  und  $v_{neu}$  nach der Rücktransformation in globale Koordinaten ebenfalls sehr klein ist, wird ein dritter Knoten erstellt. Dies geschieht direkt in globalen Koordinaten auf der Geraden  $g_{v,\text{global}}$  die von  $v$  und  $v_{neu}$  aufgespannt wird. Dabei findet zunächst eine Koordinatentransformation von prolaten sphäroidalen Koordinaten zu euklidischen Koordinaten statt. Für  $g_{v,\text{global}}$  gilt:

$$g_{v,\text{global}} = \vec{v} + a \cdot (\vec{v}_{neu} - \vec{v}) \quad (3.2)$$

Wobei  $\vec{v}, \vec{v}_{neu}$  die jeweiligen euklidischen Koordinaten von  $v, v_{neu}$  sind und  $a$  ein Parameter ist. Aus ästhetischen Gründen ist es sinnvoll, wenn alle Kanten, die letztendlich die Richtung der Muskelfasern darstellen, die gleich Länge  $d = 2r$  haben. Außerdem wird im Folgenden, anders als bisher,  $v$  nicht einen Endpunkt der Kante darstellen, sondern in der Mitte liegen. Es werden also zwei Knoten  $v_r^+$  und  $v_r^-$  gesucht, die von



**Abbildung 3.6:** Bei Betrachtung eines verzerrten Elements wird deutlich, warum  $v_{\text{neu}}$  möglichst nah an  $v$  gewählt werden sollte: Auch wenn  $v$ ,  $v_a$  und  $v_b$  im lokalen Koordinatensystem auf der selben Geraden (Polynom nullter Ordnung) liegen, können die drei Punkte im globalen Koordinatensystem auf einem Polynom höherer Ordnung liegen. Insofern approximiert eine Kante auf der Geraden zwischen dem näher gelegenen  $v_a$  und  $v$  die Faserrichtung besser als eine Kante auf der Geraden zwischen  $v_b$  und  $v_a$

einer Kante verbunden werden. Für  $v_r^\pm$  gilt unter Verwendung von Gleichung 3.2:

$$v_r^\pm = \vec{v} \pm \frac{r}{\|\vec{v} - \vec{v}_{\text{neu}}\|_2} \cdot (\vec{v}_{\text{neu}} - \vec{v}) \quad (3.3)$$

Wobei  $\|p - q\|_2$  der euklidische Abstand zwischen zwei Punkten  $p$  und  $q$  ist. Wird dieses Verfahren für jeden Knoten der gewünschten Verfeinerungsstufen durchgeführt, ergibt sich folgende Darstellung:



**Abbildung 3.7:** Darstellung der Muskelfasern jeweils in der Mitte der Herzwand. Zweifache Verfeinerung in jeweils horizontaler- und vertikaler Richtung

Zu erkennen ist, dass die Muskelfasern an der Oberfläche des Herzens (siehe Ab-



**Abbildung 3.8:** Darstellung der Muskelfasern jeweils und der Oberfläche der Herzwand. Zweifache Verfeinerung in jeweils horizontaler- und vertikaler Richtung



**Abbildung 3.9:** Ansicht (b) aus den vorherigen Abbildungen, diesmal mit den Muskelfasern an der Oberfläche und in der Mitte der Herzwand überlagert. Die Muskelfasern an der Oberfläche sind gelb markiert.

bildung 3.8) grundsätzlich anders verlaufen als im Zentrum der Herzwand (siehe Abbildung 3.7). An der Oberfläche verlaufen die Muskelfasern hauptsächlich vertikal, während sie in der Mitte der Herzwand hauptsächlich horizontal verlaufen. Es wurde jeweils zweimal in horizontaler- und vertikaler Raumrichtung verfeinert. In den Abbildungen (a) sind hinter den Muskelfasern der Herzwand noch die Muskelfasern der Trennwand zwischen den beiden Herzkammern zu sehen. Interessant ist hierbei, dass hier das Gegenteil passiert: auf der Oberfläche der Herztrennwand verlaufen die Muskelfasern hauptsächlich horizontal, während die Muskelfasern in der Mitte der Herztrennwand vertikal verlaufen.

### 3.3 Simulation einer elektrischen Signalausbreitung

Die Ausbreitung elektrischer Signale über die Muskelfasern im Herzen soll nun anschaulicht werden. Als Modell für die Herzmuskelzellen wird dabei eine angepasste Version des in Abbildung 2.2 angesprochenen FitzHugh-Nagumo-Modell verwendet [13]:

$$\frac{du}{dt} = c_1 u(u - a)(1 - u) - c_2 W \quad (3.4)$$

$$\frac{dW}{dt} = b(u - dW) \quad (3.5)$$

Wobei  $c_1$  eine Geschwindigkeitskonstante für den Depolarisationsprozess und  $c_2$  eine Geschwindigkeitskonstante für den Repolarisationsprozess ist,  $u$  und  $a$  stellen jeweils das normalisierte Membran- und Schwellwertpotential dar:

$$u = \frac{V - V_r}{V_p - V_r} \quad (3.6)$$

$$a = \frac{V_s - V_r}{V_p - V_r} \quad (3.7)$$

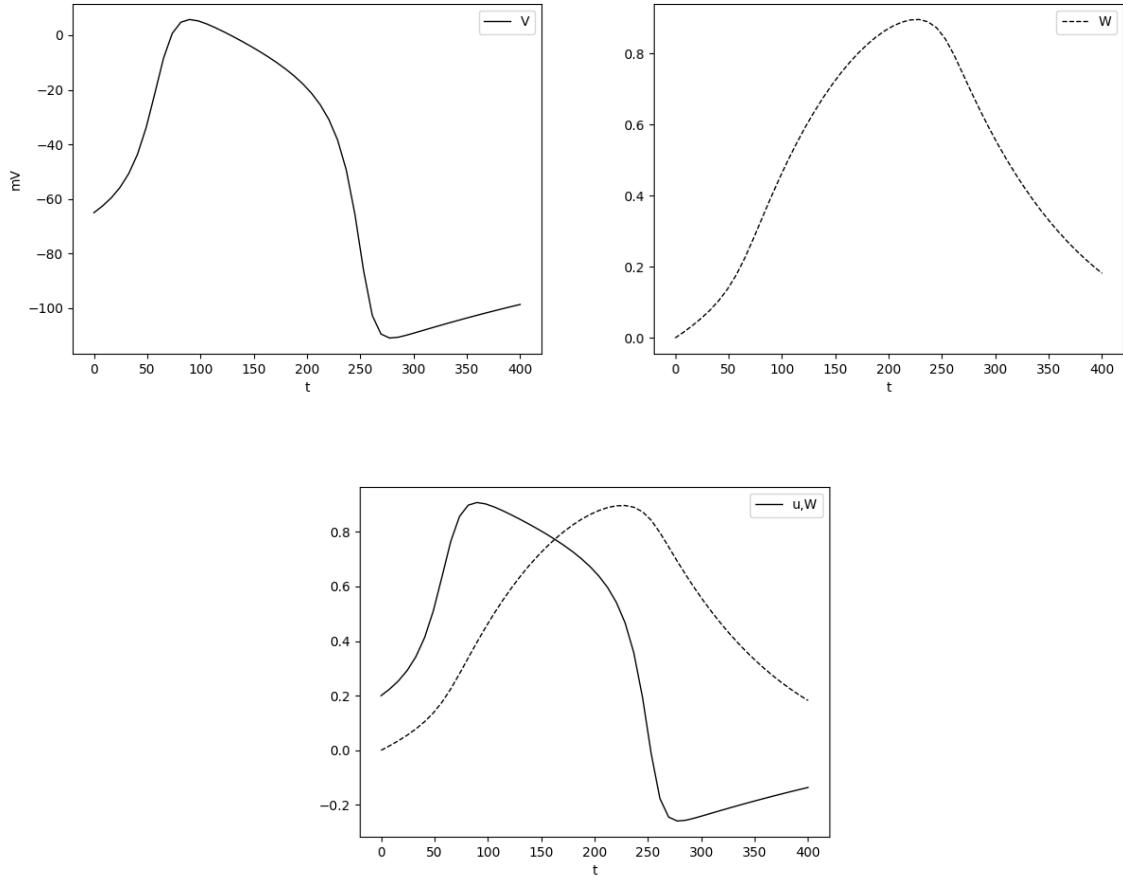
Diese werden durch das Schwellwertpotential  $V_s$ , das Plateaupotential  $V_p$  und das Ruhepotential  $V_r$  definiert. Die verwendeten Werte für die einzelnen Parameter sind in Abbildung 3.10 gegeben.

Die Lösungsfunktion  $u$  kann im Anschluss an die Rechnung einfach zu  $V$  umskaliert werden, indem  $V = u(V_p - V_r) + V_r$  gesetzt wird. Deshalb wird diese Folgenden im auch weiter verwendet.

Ein Plot des modifizierten FitzHugh-Nagumo-Modells ist in Abbildung 3.11 zu se-

Parameter	Wert
$V_r$	-85mV
$V_s$	-75mV
$V_p$	15mV
$c_1$	$0.175\text{ms}^{-1}$
$c_2$	$0.03\text{ms}^{-1}$
$b$	$0.011\text{ms}^{-1}$
$d$	0.55
$C_m$	$0.01\mu\text{Fmm}^{-2}$

**Abbildung 3.10:** Parameter der modifizierten FitzHugh-Nagumo Modellgleichung. Die Werte wurden entsprechend [1, S. 133] gewählt.



**Abbildung 3.11:** In der oberen Reihe ist der Plot von  $V$  und  $W$  des modifizierten FitzHugh-Nagumo-Modells aufgetragen . Unten die skalierte Version. Praktischer Weise passen hier  $u$  und  $W$  auf die selbe Skala.

hen. Beim Vergleich mit Abbildung 2.5 fällt sofort auf, dass die Plateauphase, ähnlich dem Aktionspotential einer Herzmuskelzelle (siehe Abbildung 1.2), stark in die Länge gezogen ist.

Die Ausbreitung eines elektrischen Signals im Herzmuskelgewebe beschreibt eine anisotrope Diffusion. Die elektrische Leitfähigkeit in Richtung der Herzmuskelfasern ist nach [14] um Faktor 2.5 größer als rechtwinklig dazu. In diesem Fall wird vereinfacht davon ausgegangen, dass die Leitfähigkeit in einem Punkt der Herzwand allein von der räumlichen Orientierung der dort befindlichen Herzmuskelfasern abhängt.

Die Ausbreitung des Signals kann nun als partielle Differentialgleichung formuliert werden, welche anschließend über einen Finite-Elemente Ansatz numerisch gelöst

wird:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla V) + r \quad (3.8)$$

$D$  stellt hier einen ortsabhängigen Diffusionstensor und  $r$  den Reaktionsterm der FitzHugh-Nagumo Gleichung dar. Sei im Folgenden  $\sigma_f$  die Leitfähigkeit in Richtung der Muskelfasern,  $\sigma_g$  die Leitfähigkeit orthogonal zur Richtung der Muskelfasern und  $\vec{f}$  der Richtungsvektor der Herzmuskelfasern in einem beliebigen Punkt. Für  $D$  und diesem Punkt gilt anschließend:

$$D = \begin{bmatrix} \vec{f} & \vec{f}_o & \vec{f}'_o \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sigma_f & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_g & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_g \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \vec{f}^\top \\ \vec{f}'_o^\top \\ \vec{f}'_o^\top \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

$\vec{f}_o$  und  $\vec{f}'_o$  werden hierbei so gewählt, dass  $\vec{f}$ ,  $\vec{f}_o$  und  $\vec{f}'_o$  jeweils orthogonal zueinander stehen. Unter Berücksichtigung der Erholungsvariablen  $W$ , welche keine Diffusion beschreibt, lässt sich folgendes System partieller Differentialgleichungen aufstellen:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla u) + (c_1 u(u - a)(1 - u) - c_2 W) \quad (3.10)$$

$$\frac{\partial W}{\partial t} = b(u - dW) \quad (3.11)$$

Für die einzelnen Parameter wurden die Werte aus Abbildung 3.10 verwendet. Das Auswerten der Muskelfaserrichtungen in einzelnen Punkten wird durch einen Oct-Tree implementiert. Es handelt sich dabei um ein Analogon des binären Suchbaums für einen dreidimensionalen Datensatz. In einem Preprocessing wird ein feines Gitter der Muskelfasern erzeugt, und Punkt für Punkt in den Baum eingefügt. Zur Laufzeit des Lösers kann somit eine gute Approximation der Muskelfaserrichtung in logarithmischer Zeit gefunden werden.

Als Anfangs- und Randwert des Problems wurde jeweils der Gleichgewichtszustand des Systems ausgewählt. Dieser liegt sowohl für  $u$  als auch für  $W$  bei null. Zur Lösung wurde die Software UG4 [15] mit SuperLU-Anbindung[16] verwendet.

Zu Beginn der Simulation wurde in einer kleinen Kugel am Rand der Herzwand  $u = 0.6$  vorgegeben. Da dies über dem Schwellwert des Fitzhugh-Nagumo Modells liegt reagiert die Zelle und gibt das Signal an angrenzende Zellen weiter. Die visuelle Auswertung der Simulationsdaten erfolgte über ParaView [17].

### 3.3.1 Visualisierung

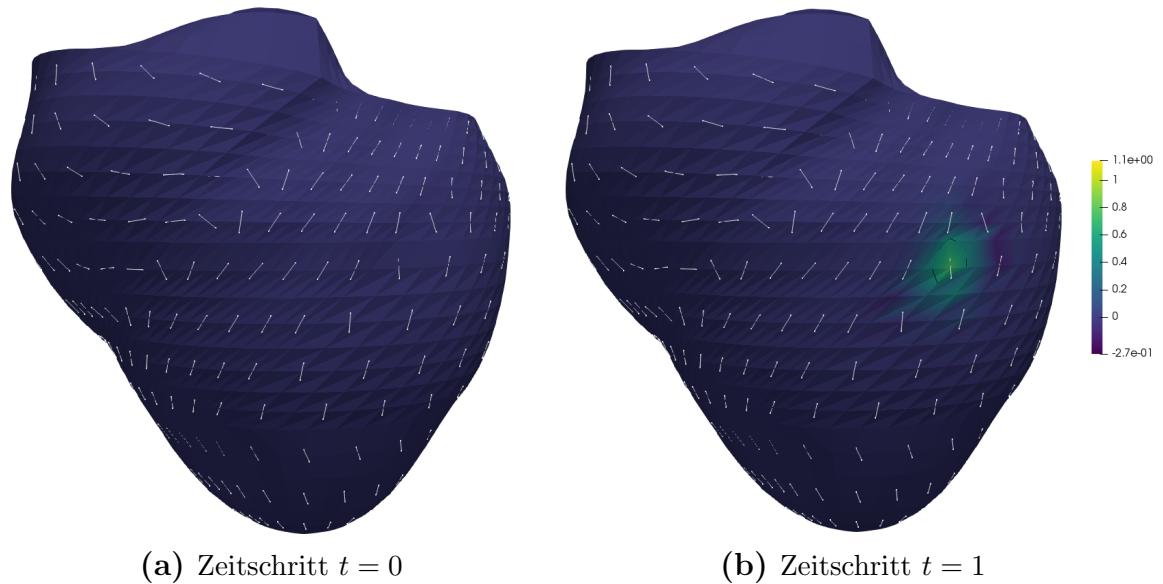


Abbildung 3.12

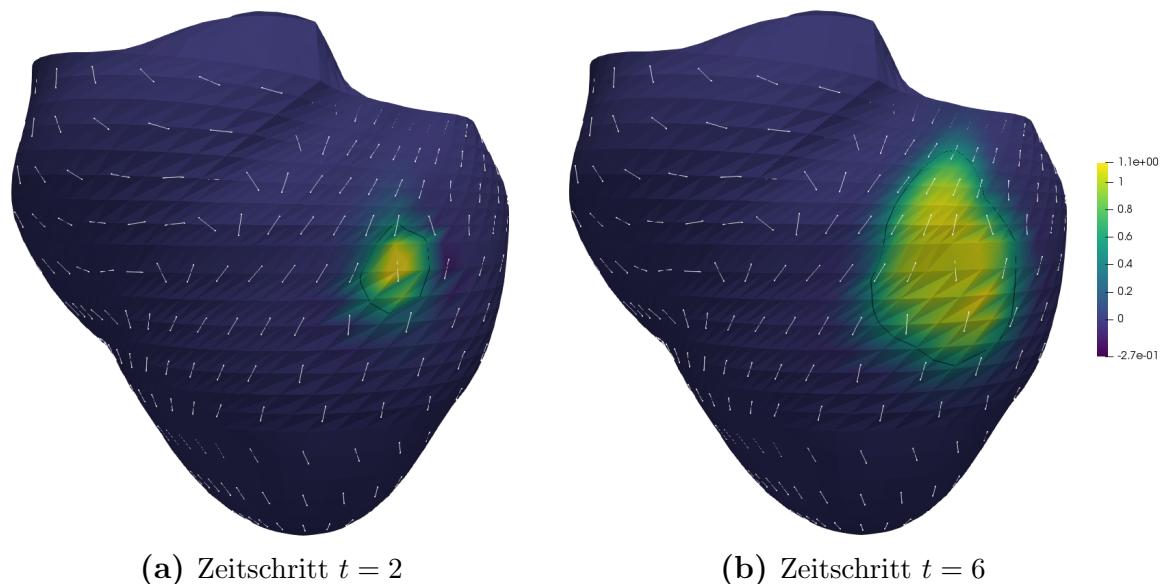


Abbildung 3.13

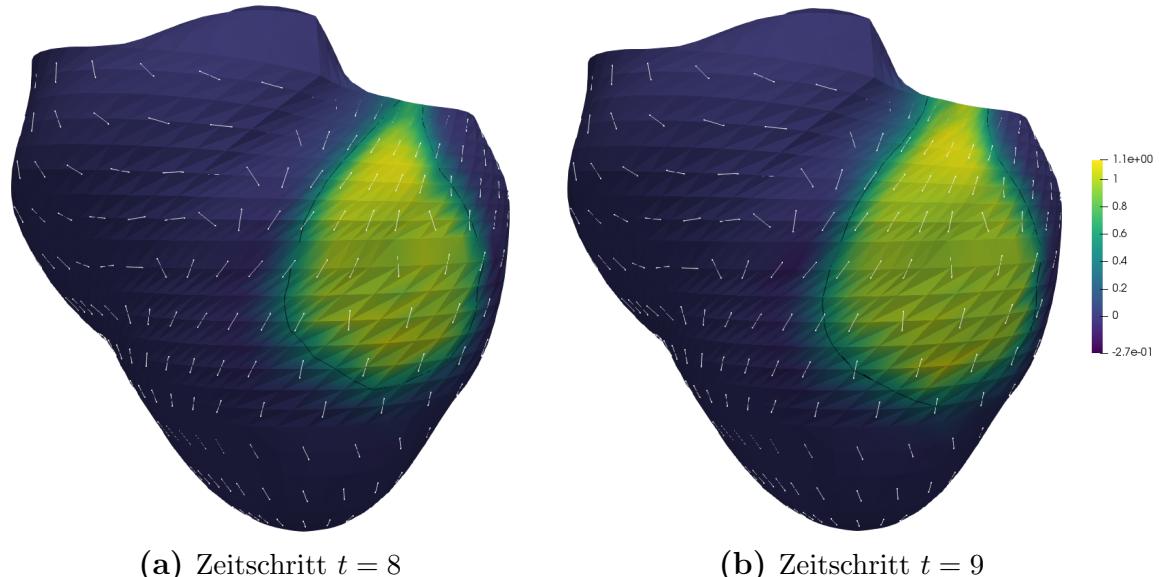


Abbildung 3.14

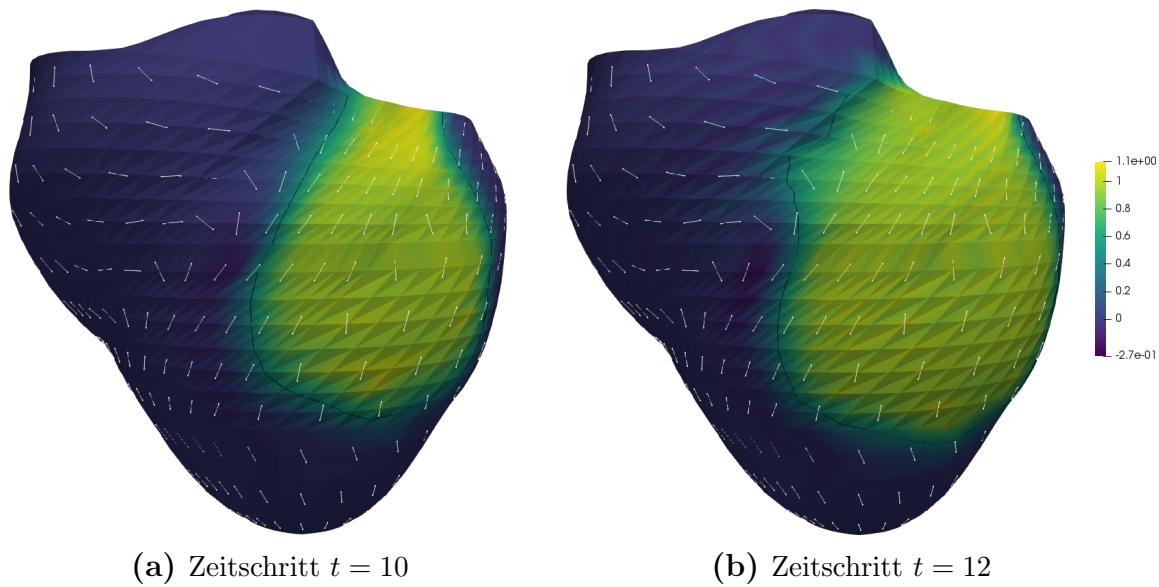


Abbildung 3.15

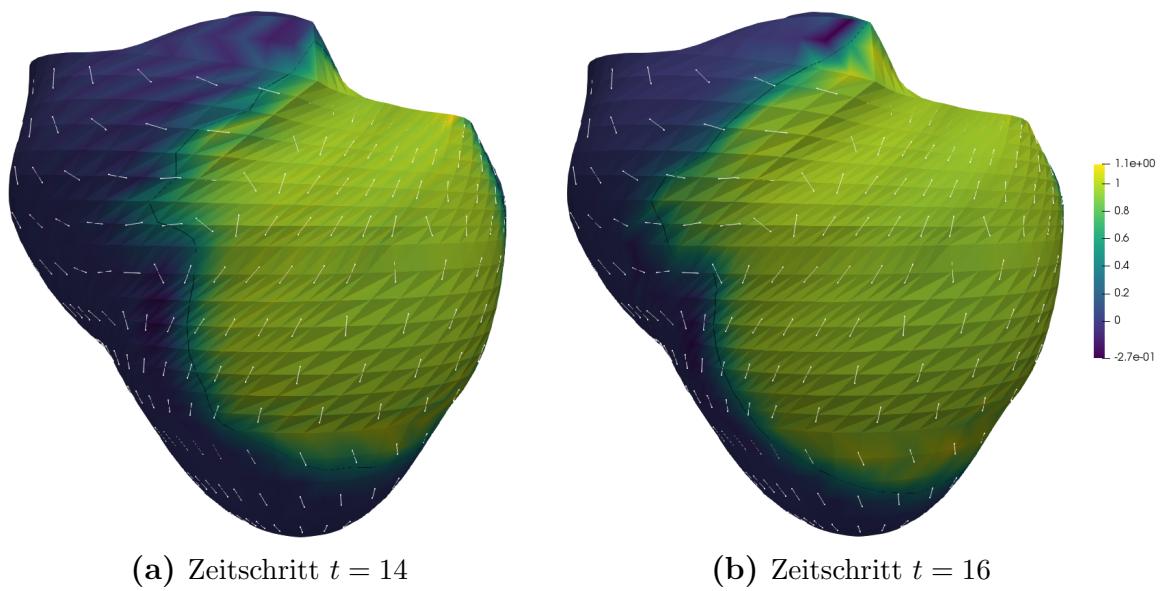


Abbildung 3.16

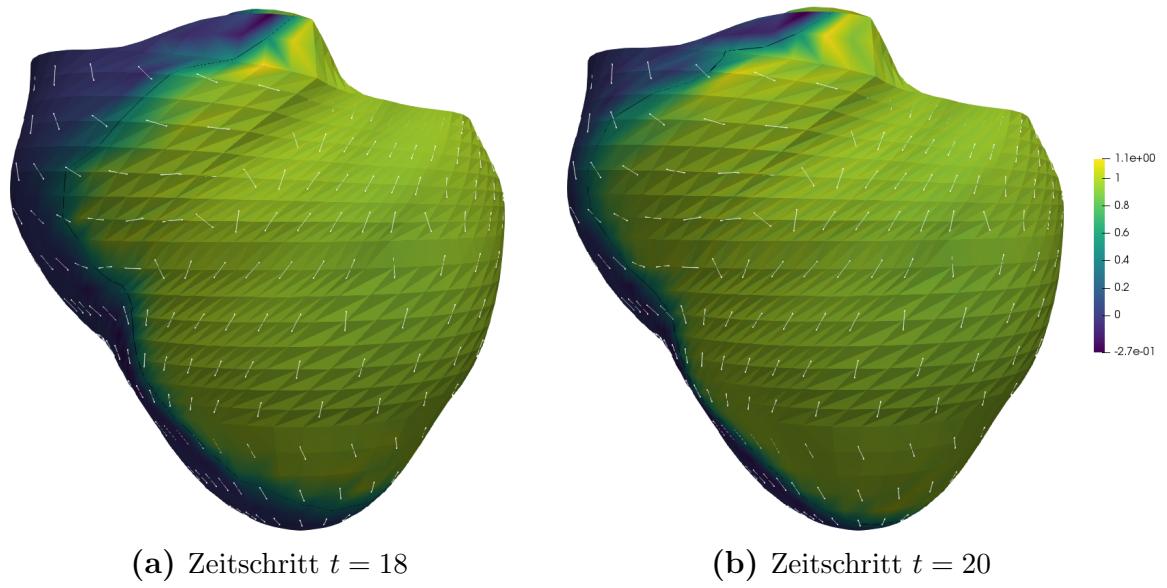


Abbildung 3.17

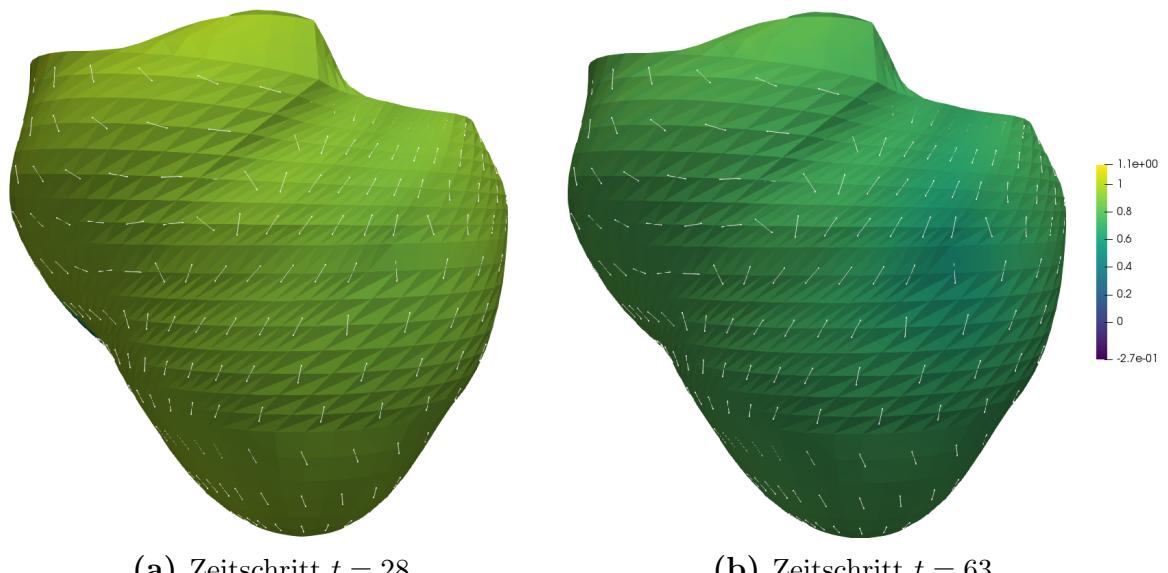


Abbildung 3.18

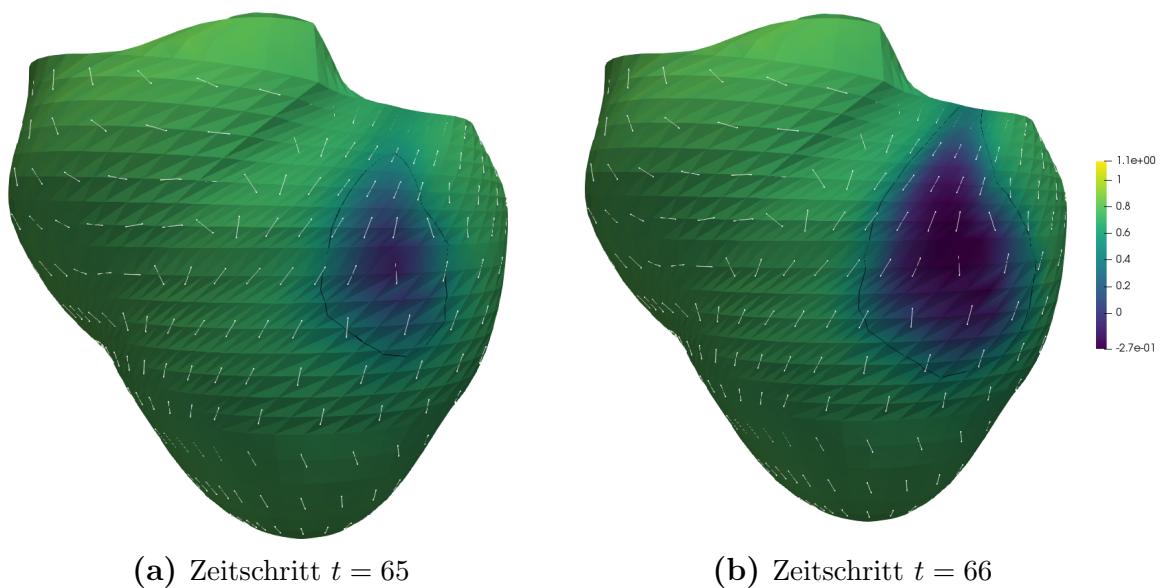


Abbildung 3.19

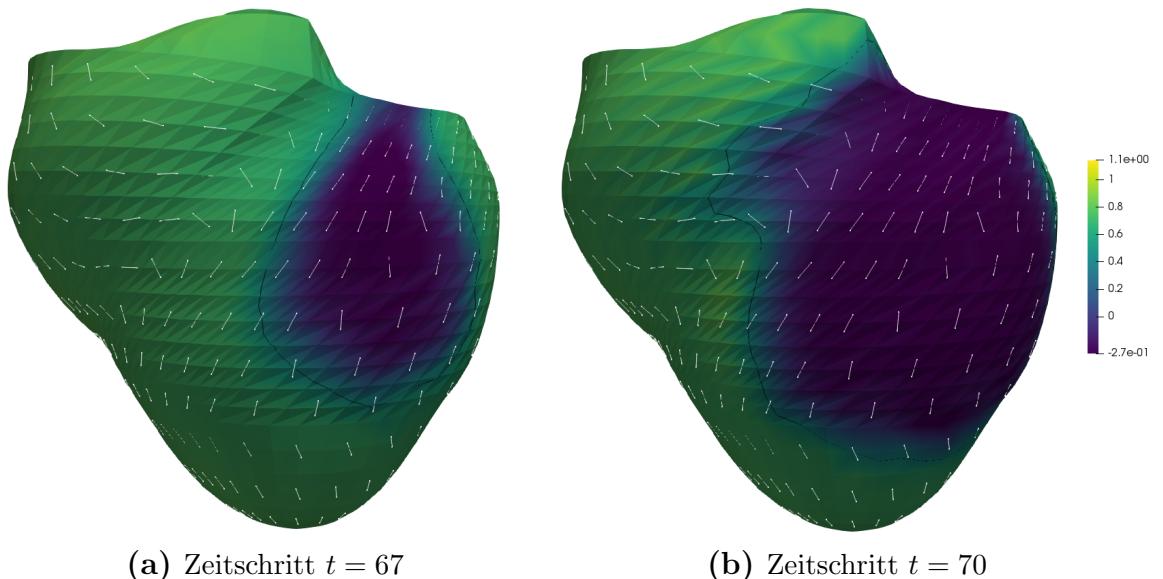


Abbildung 3.20

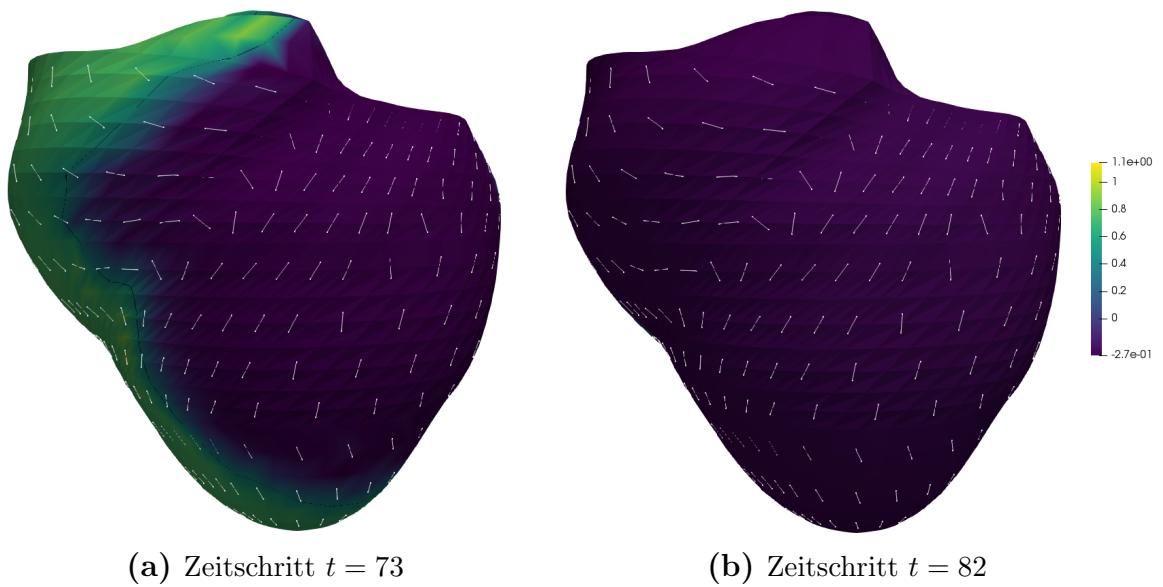
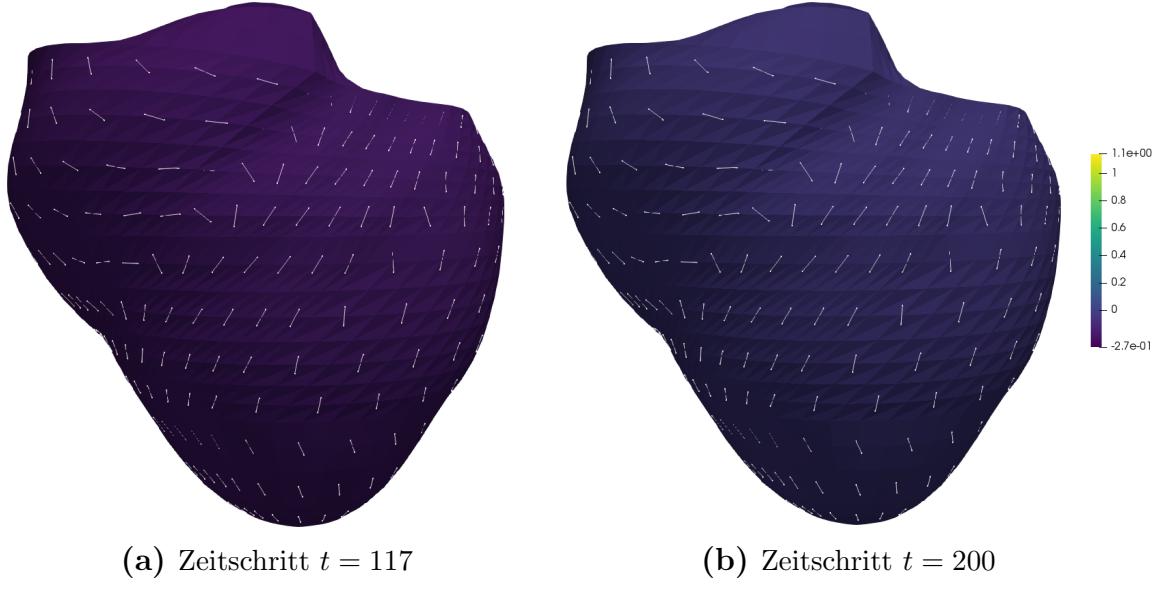


Abbildung 3.21



**Abbildung 3.22**

### 3.3.2 Auswertung

Unter Betrachtung der Ergebnisse aus Unterabschnitt 3.3.1 lässt sich der Verlauf des Membranpotentials des modifizierten FitzHugh-Nagumo-Modells erkennen (siehe Abbildung 3.11). Das Anlegen der anfänglichen Spannung reicht aus (Abbildung 3.12 (b)), um das Schwellwertpotential der örtlichen Zellen zu überschreiten, somit reagiert das System und das Membranpotential steigt rasch auf 1 an (Abbildung 3.13 (a)). Durch den Diffusionsterm in Gleichung 3.10 verteilt sich diese Spannung räumlich, es kommt zum Stromfluss. Dies führt dazu, dass bei benachbarten Zellen ebenfalls das Schwellwertpotential überschritten wird und diese ebenfalls angeregt werden. Da das modifizierte FitzHug-Nagumo-Modell durch eine verlängerte Plateauphase ausgezeichnet wird, bleibt die Spannung in bereits angeregten Zellen relativ konstant. Somit breitet sich der Bereich der Zellen, für die das Membranpotential  $u \approx 1$  ist, mit fortschreitender Zeit immer weiter aus. Gut zu erkennen ist, dass die Leitfähigkeit in Richtung der Muskelfasern erhöht ist: Die Diffusion des Membranpotentials in diese Richtungen ist beschleunigt. Betrachte hierfür zum Beispiel Abbildung 3.13 (b). Zwischen Abbildung 3.19 (a) und (b) befindet sich das gesamte System in der Plateauphase. Da diese das Membranpotential jedoch nur ungefähr konstant hält und gleichzeitig mit einem leichten Abfallen des Membranpotentials in Verbindung steht, ist die kleine Differenz im Membranpotential der beiden Abbildungen zu erklären. Mit Abbildung 3.20 (a) endet die Plateauphase, es kommt zur Repolarisation. Wie in Abbildung 3.11 zu erkennen führt dies allerdings zu einer Hyperpolarisation, das

Membranpotential sinkt unter das Ruhepotential auf ungefähr  $-0.2$ . Der räumliche Verlauf der Repolarisation ist identisch mit dem räumlichen Verlauf der Depolarisation. Hyperpolarisierte Zellen nähern sich dem Ruhepotential langsam an, vergleiche hierzu den Übergang von Abbildung 3.21 (b) zu Abbildung 3.22 (b). In letzterer Abbildung befindet sich das System wieder im Ausgangszustand. Das Membranpotential jeder Herzmuskelzelle entspricht dem Ruhepotential, es könnte nun eine erneute Anregung stattfinden.

## 3.4 Diskussion

Das Erstellen feiner Gitter aus Abschnitt 3.1 funktioniert sehr gut, da es sich jedoch bei der Visualisierung der Herzmuskelfasern um ein approximatives Verfahren handelt, können bei stark verzerrten Elementen Abweichungen vom soll-Wert entstehen. Hinzu kommt, dass für die anschließende Rechnung in Abschnitt 3.3 die Orientierung der Herzmuskelfasern erneut nur approximativ bestimmt wird. Im schlimmsten Fall könnte es deshalb zu bemerkbaren Abweichungen der Muskelfaserrichtung vom Ideal kommen. Dies wurde im Verlauf dieser Arbeit jedoch nicht weiter untersucht.

Wie in Abschnitt 3.3 bereits angesprochen geschieht die Signalweiterleitung in diesem Modell allein über das Herzmuskelgewebe, wobei die anisotrope Ausbreitung des elektrischen Signals in einem Punkt von der örtlichen Orientierung der Herzmuskelfasern abhängt. In der Realität handelt es sich dabei um einen komplexen Prozess, der unter Anderem von der Lage der Purkinje-Fasern in der Herzwand abhängt. Es ist deshalb zu erwähnen, dass die Ergebnisse der Simulation bestenfalls eine Näherung an die reale Signalausbreitung sind.

Ansonsten entspricht das Ergebnis größtenteils den Erwartungen, in der visuellen Auswertung sind klar die einzelnen Phasen des FitzHugh-Nagumo-Modells zu erkennen und die Orientierung der Muskelfasern wird bei der Berechnung der Diffusion korrekt berücksichtigt. Allein die Zeitskala unterscheidet sich zum Teil deutlich von der Modellgleichung. Vergleiche hierfür Abbildung 3.11 mit den Abbildungen aus Unterabschnitt 3.3.1.

Das bestehende Modell bildet eine gute Basis um weiter ausgebaut zu werden. Zunächst könnten beispielsweise die Purkinje-Fasern als Regionen erhöhter Leitfähigkeit implementiert werden, oder eine Kontraktion der einzelnen Elemente bei elektrischer Anregung, um einen Herzschlag zu simulieren. Außerdem wäre es praktisch, eine Mehrgitterhierarchie der Verfeinerungsstufen zu erstellen. Dies würde es ermöglichen, das

### *3 Implementierung*

---

Differentialgleichungssystem mit einem geometrischen Mehrgitterverfahren zu lösen.  
Das direkte Lösen mit einem feinen Gitter ist vergleichsweise sehr rechenaufwändig.

# Literaturverzeichnis

- [1] Martin L Buist Andrew J Pullan, Leo K Cheng. *Mathematically Modelling the Electrical Activity of the Heart*. Wiley, 2005.
- [2] M.M. Madani and E. Golts. Cardiovascular anatomy. In *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier, 2014.
- [3] Neil A. Campbell. *Biologie*. Spektrum Verlag, 1998.
- [4] Jennifer E. Fairman Clare O'Connor, Jill U. Adams. *Essentials of Cell Biology*. Scitable, 2014.
- [5] Hue-Teh Shih. Anatomy of the action potential in the heart. *Texas Heart Institute Journal*, 21(1):30–41, 1994.
- [6] Gülistan Meşe, Gabriele Richard, and Thomas W. White. Gap junctions: Basic structure and function. *Journal of Investigative Dermatology*, 127:2516–2524, 2007.
- [7] Ian LeGrice, Peter Hunter, Alistair Young, and Bruce Small. The architecture of the heart: a data-based model. *Biophysical Journal*, 1(6):445–466, 2001.
- [8] P. M. F. Nielsen, I. J. Le Grice, B. H. Smail, and P. J. Hunter. Mathematical model of geometry and fibrous structure of the heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 260:H1365–H1378, 1991.
- [9] FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *the royal society*, 359, 1961.
- [10] The ex file format. [http://opencmiss.org/documentation/data\\_format/ex\\_file\\_format.html](http://opencmiss.org/documentation/data_format/ex_file_format.html). Accessed: 2018-07-22.
- [11] Opencmiss - getting started. [http://opencmiss.org/documentation/getting\\_started\\_oclibs.html](http://opencmiss.org/documentation/getting_started_oclibs.html). Accessed: 2018-07-22.
- [12] Opencmiss-zinc c++ api documentation. <http://opencmiss.org/documentation/apidoc/zinc/latest/index.html>. Accessed: 2018-07-22.

- [13] Jack M. Rogers and Andrew D. McCulloch. A collocation-galerkin finite element model of cardiac action potential propagation. *IEE Transactions on Biomedical Engineering*, 41(8):743–757, 1994.
- [14] Bradley J. Roth. Electrical conductivity values used with the bidomain model of cardiac tissue. *IEEE Trans Biomed Eng.*, 44(4):326–328, 1997.
- [15] Ug4. <https://gcsc.uni-frankfurt.de/simulation-and-modelling/ug4/>. Accessed: 2018-08-17.
- [16] Superlu. <http://crd-legacy.lbl.gov/~xiaoye/SuperLU/>. Accessed: 2018-08-17.
- [17] Paraview. <https://www.paraview.org/>. Accessed: 2018-08-18.