

# Вычислительные технологии в моделировании электрофизиологии

---

Александр Данилов, Алексей Чернышенко, Александра Юрова  
6-8 ноября 2018

ИВМ РАН, МФТИ, Сеченовский университет

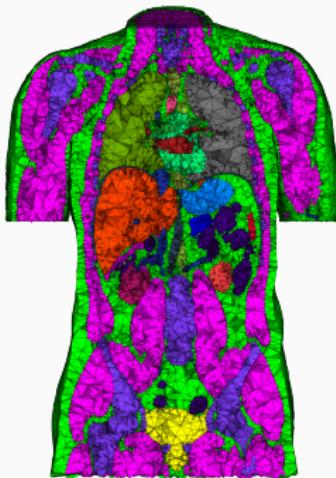
# Технологическая цепочка

Сегментация



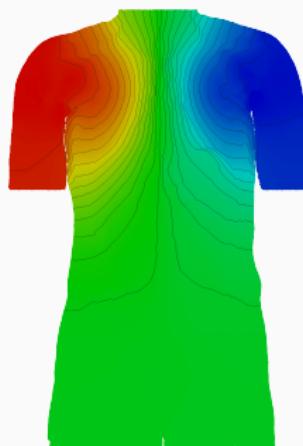
ITK-SNAP

Сетки



CGAL Mesh

МКЭ



Ani3D

ParaView

A. A. Danilov, et al. Modelling of bioimpedance measurements: unstructured mesh application to real human anatomy. RjNAMM, 2012.

## Постановка задачи

---

# Постановка задачи Bidomain

$\phi_e$  – внеклеточный электрический потенциал

$v$  – трансмембранные напряжение

$$\begin{aligned} \chi \left( C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion}(u, v) \right) - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla (v + \phi_e)) &= I_i && \text{в } \Omega \\ \nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \phi_e + \sigma_i \nabla v) &= -I_{total} && \text{в } \Omega \\ \frac{\partial u}{\partial t} &= f(u, v) \end{aligned}$$

$C_m$  – удельная емкость клеточной мембраны

$\chi$  – отношение площади к объему клетки

$\sigma_i$  и  $\sigma_e$  – внутриклеточная и внеклеточная проводимости

$I_i$ ,  $I_{total} = I_i + I_e$  – внутриклеточный и суммарный источники

$u$  – вектор фазовых переменных

$I_{ion}$  и  $f$  – заданные функции, описывающие клеточную модель

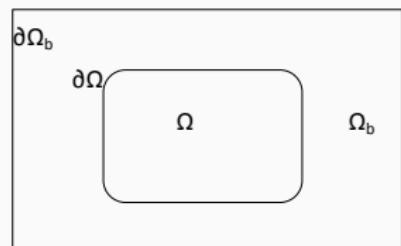
# Постановка задачи Bidomain

Граничные условия

$$\begin{aligned}\mathbf{n} \cdot (\sigma_i \nabla(v + \phi_e)) &= 0 \quad \text{на } \partial\Omega \\ \mathbf{n} \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) &= 0 \quad \text{на } \partial\Omega\end{aligned}$$

Задача “Bidomain with bath”

$$\begin{aligned}\nabla \cdot (\sigma_b \nabla \phi_e) &= 0 && \text{в } \Omega_b \\ \mathbf{n} \cdot \sigma_e \nabla \phi_e &= \mathbf{n} \cdot \sigma_b \nabla \phi_e && \text{на } \partial\Omega \\ \mathbf{n} \cdot \sigma_b \nabla \phi_e &= 0 && \text{на } \partial\Omega_b \setminus \partial\Omega\end{aligned}$$



# Постановка задачи Monodomain

Пусть  $\sigma_e = K\sigma_i$

$$\begin{aligned} & \chi \left( C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{\text{ion}}(u, v) \right) - \nabla \cdot (\sigma \nabla v) = I \quad \text{в } \Omega \\ & \frac{\partial u}{\partial t} = f(u, v) \\ & n \cdot (\sigma \nabla v) = 0 \quad \text{на } \partial\Omega \end{aligned}$$

$$\sigma = \frac{K}{1+K} \sigma_i$$

$I$  – источник тока

# Сегментация изображений и построение сеток

---

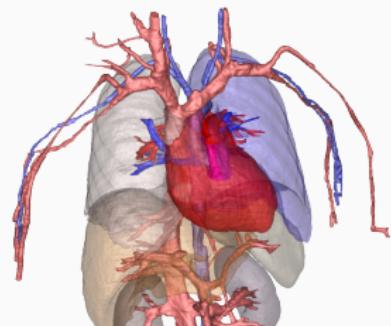
# Сегментация торса Visible Human Project



567 × 305 × 843 вокселя

1 × 1 × 1 мм

26 органов и тканей



Всего 146М вокселя, 68М внутри тела

# Неструктурированные тетраэдральные сетки

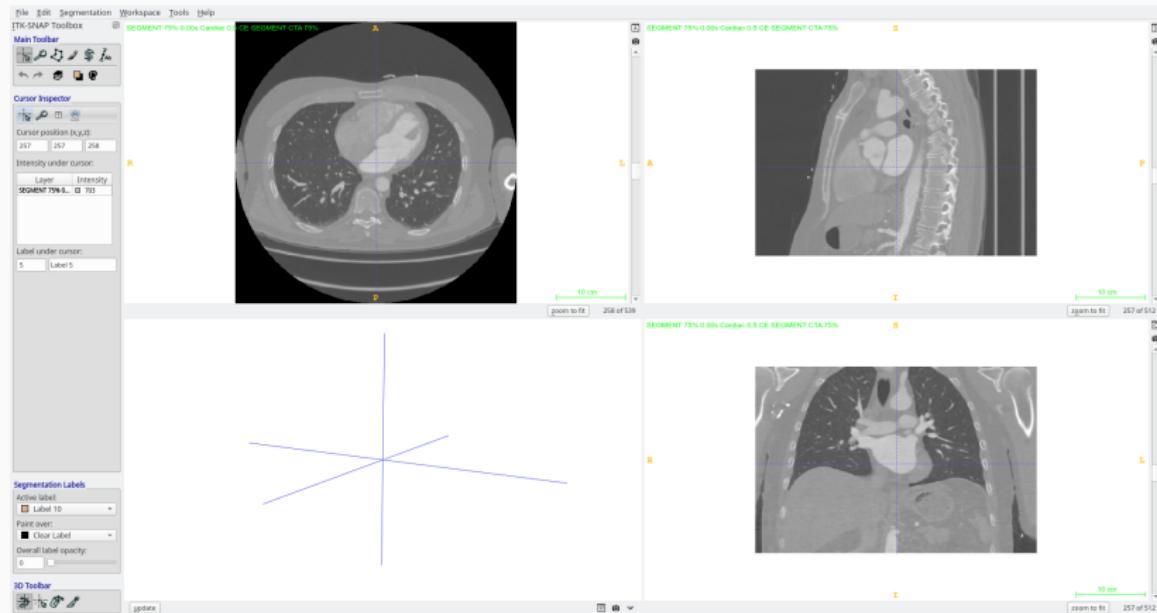
CGAL Mesh ([www.cgal.org](http://www.cgal.org)) – построение сетки Делоне

Ani3D ([sf.net/p/ани3д](http://sf.net/p/ani3d)) – улучшение качества сетки

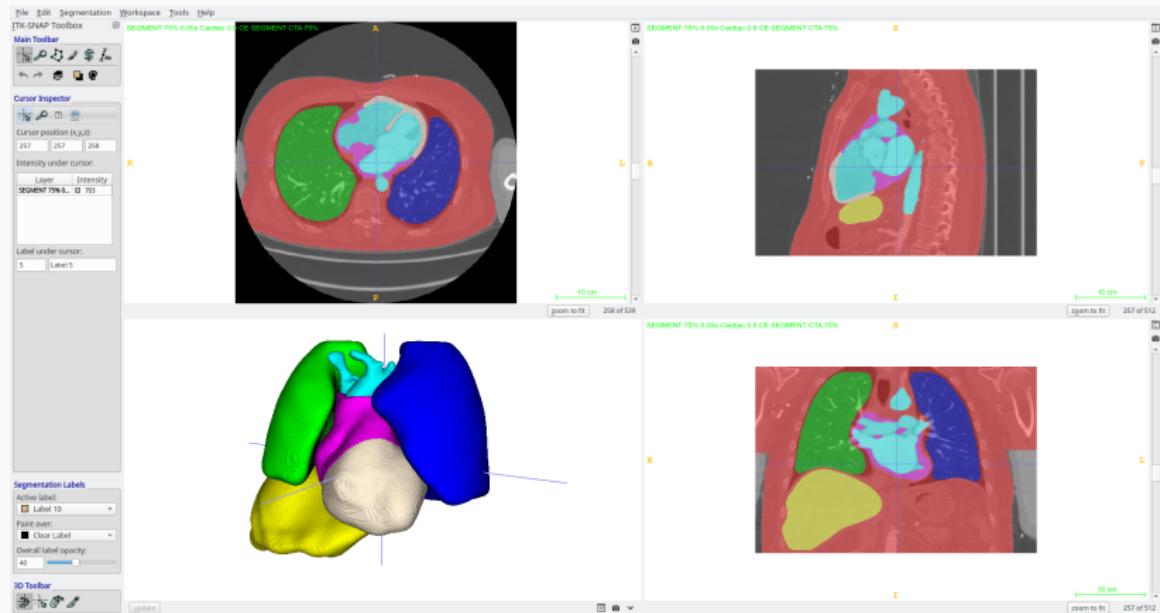


413 508 вершин, 2 315 329 тетраэдров, 84 430 боковых граней

# Персонализированная сегментация



# Персонализированная сегментация

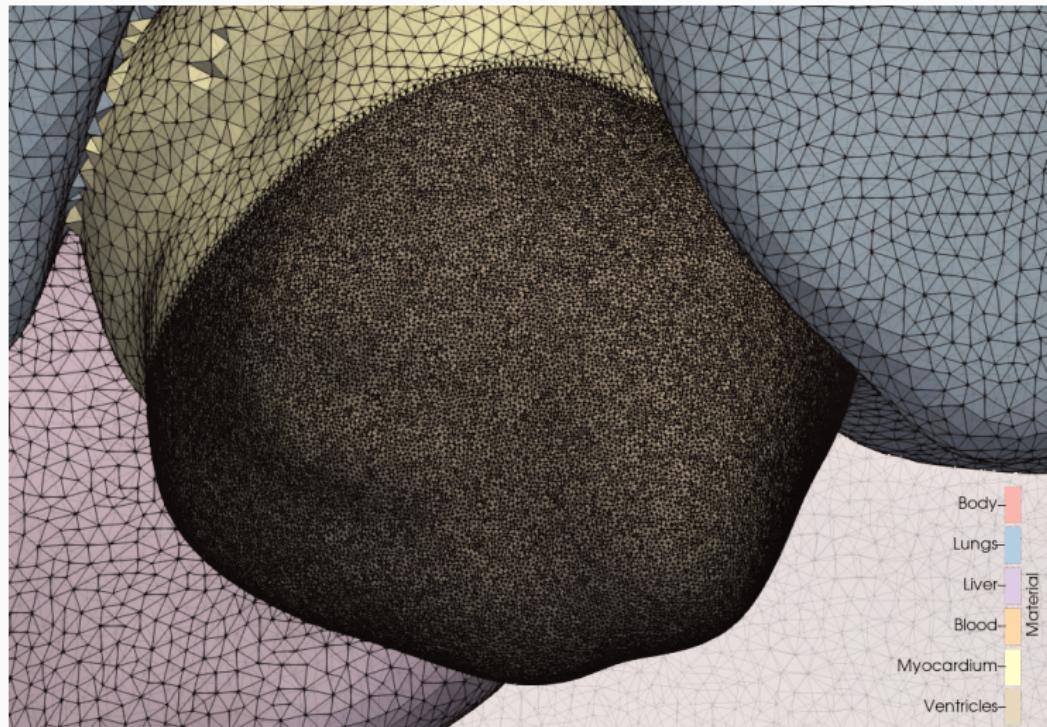


# Модель торса и сердца



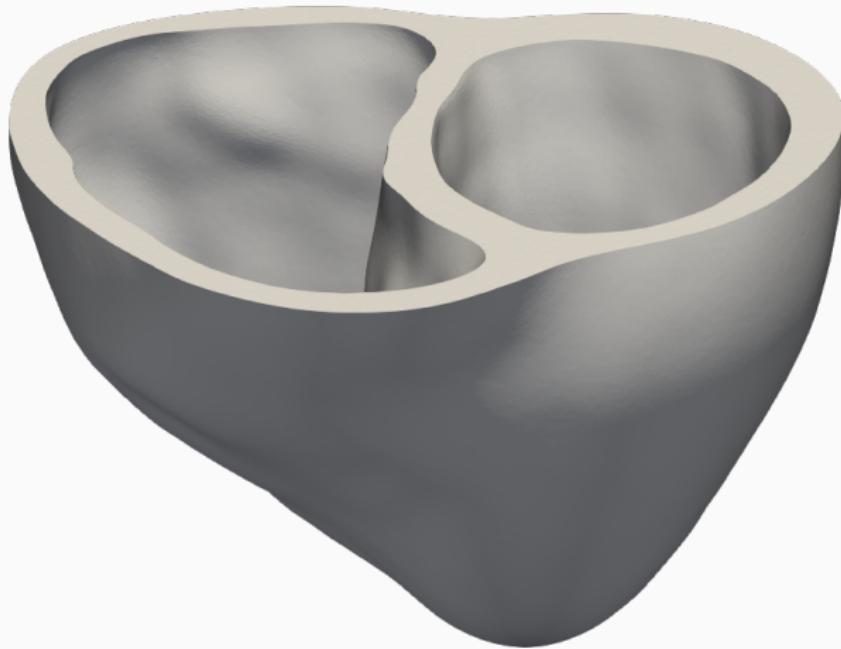
Торс: 5.97M ячеек, 981K вершин

# Модель торса и сердца



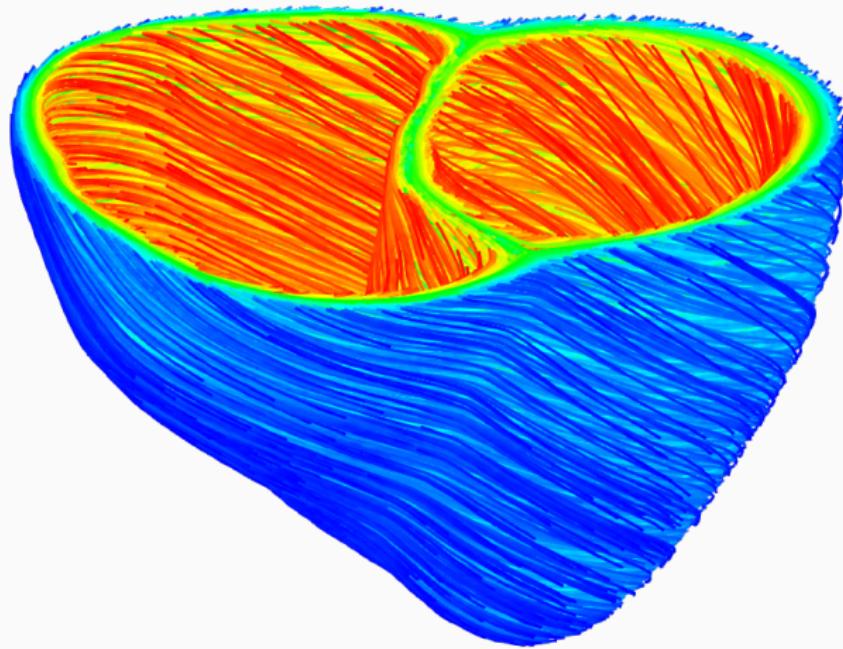
Торс: 5.97M ячеек, 981K вершин

## Модель торса и сердца

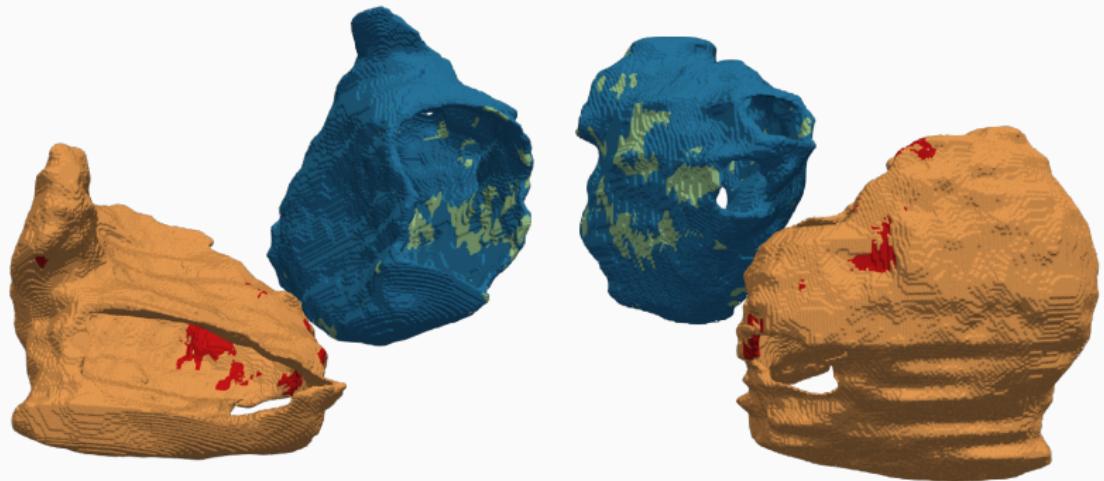


Желудочки сердца: 2.47M ячеек, 440K вершин

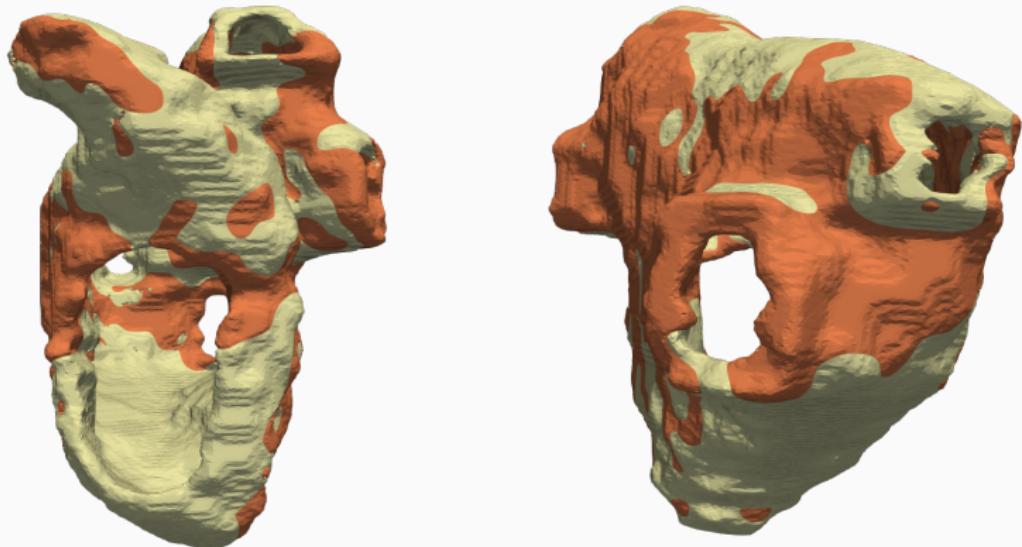
## Модель торса и сердца



Желудочки сердца: 2.47M ячеек, 440K вершин

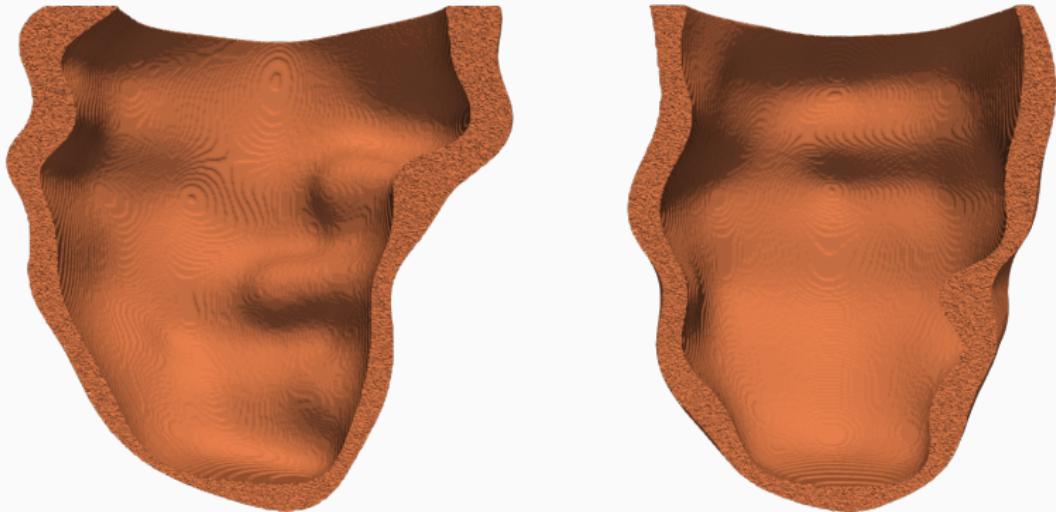


$h$ , мкм	$N_V$ , млн	$N_T$ , млн
600	0.65	3.1
500	1	5.5
400	2	10



$h$ , мкм	$N_V$ , млн	$N_T$ , млн
400	1.2	6.8
350	1.8	10

# Левый желудочек, Trayanova Lab, JHU



$h$ , мкм	$N_V$ , млн	$N_T$ , млн	время, мин
680	0.97	5.4	
400	4.5	27	
375	5.5	33	15
350	6.8	41	20

## Численная схема

---

# Численная схема

- Схема расщепления и неявная схема по времени
- МКЭ с  $P_1$  элементами на тетраэдральных сетках
- Реализовано с помощью пакета Ani3D ([sf.net/p/ani3d](#))
- Система ОДУ – SUNDIALS/CVODE

$$\mathbf{K}_{i+e} \phi_e^{n+1} = -\mathbf{K}_i \mathbf{v}^n + \mathbf{M} \mathbf{i}_{\text{total}}$$
$$\left( \frac{1}{\chi C_m} \mathbf{K}_i + \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} \right) \mathbf{v}^{n+1} = \mathbf{M} \left( \frac{1}{\Delta t} \mathbf{v}^n - \frac{1}{C_m} \mathbf{i}_{\text{ion}} + \frac{1}{\chi C_m} \mathbf{i}_i \right) - \frac{1}{\chi C_m} \mathbf{K}_i \phi_e^{n+1}$$

$\mathbf{K}_{i+e}$  – матрица оператора  $-\nabla \cdot (\sigma_i + \sigma_e) \nabla$

$\mathbf{K}_i$  – матрица оператора  $-\nabla \cdot \sigma_i \nabla$

$\mathbf{M}$  – матрица масс

$\phi_e^n$  – вектор неизвестных  $\phi_e$

$\mathbf{v}^n$  – вектор неизвестных  $\mathbf{v}$

$\mathbf{i}_*$  – вектор правых частей  $I_*$

## Численная верификация: аналитическое решение

$$\Omega = [0, 1]^3$$

$$\mathbf{u} = (u_1, u_2, u_3), \quad l_i = 0, \quad l_{\text{total}} = 0$$

$$\mathbf{f}(u, v) = \begin{bmatrix} (u_1 + u_3 - v)^2 u_2^2 + 0.5(u_1 + u_3 - v)u_2^2(v - u_3) \\ -(u_1 + u_3 - v)u_2^3 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$l_{ion}(u, v) = -\frac{C_m}{2}(u_1 + u_3 - v)u_2^2(v - u_3) + \frac{\beta(v - u_3)}{\chi}$$

Точное решение  $\phi_e = -(1+t)^{1/2} \cos(\pi x) \cos(2\pi y) \cos(3\pi z)$

Начальные условия и прочие параметры заданы в

P. Pathmanathan, R. A. Gray, *Verification of computational models of cardiac electro-physiology*. IJNMBE 2014; 30: 525–544.

# Анализ сходимости

Таблица 1: Monodomain

$N$	$\ err\ _{L_2}$	порядок
555	7.045e-1	–
3202	2.777e-1	1.73
21476	7.271e-2	2.24
152351	2.038e-3	1.96

Таблица 2: Bidomain

$N$	$\ err\ _{L_2}$	порядок
555	2.737e-1	–
3202	9.534e-2	1.96
21476	2.501e-2	2.24
152351	6.824e-3	2.00

Задача с аналитическим решением из

P. Pathmanathan, R. A. Gray, *Verification of computational models of cardiac electro-physiology*. IJNMBE 2014; 30: 525–544.

# N-version Benchmark, Niederer et al., 2011

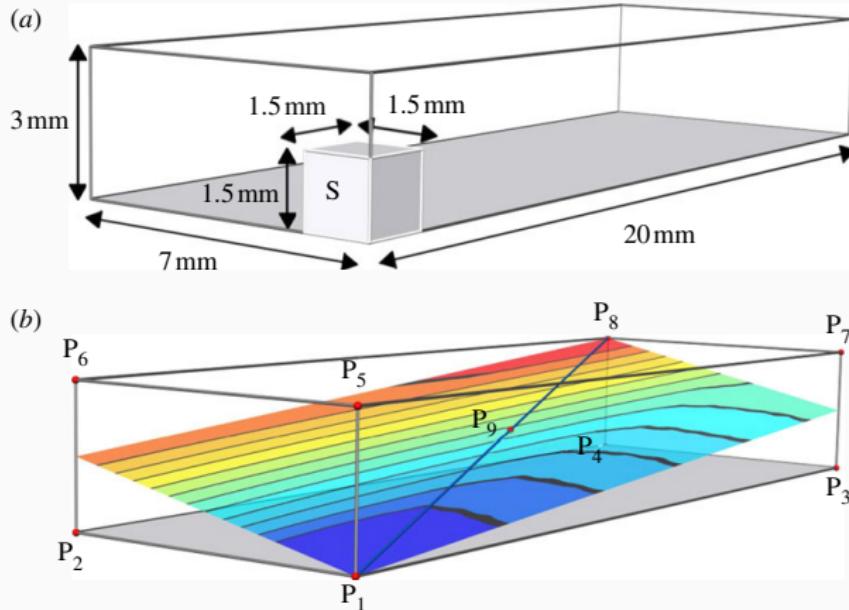


Figure 1. (a) Schematic showing the dimensions of the simulation domain. The stimulus was applied within the cube marked S. (b) Summary of points at which activation time was evaluated. Activation times at points P<sub>1</sub>–P<sub>9</sub> were evaluated and are available in the electronic supplementary material. Plots of the activation time were evaluated along the line from P<sub>1</sub> to P<sub>8</sub> and plots of the activation along the plane shown are provided in two dimensions.

# N-version Benchmark, Niederer et al., 2011

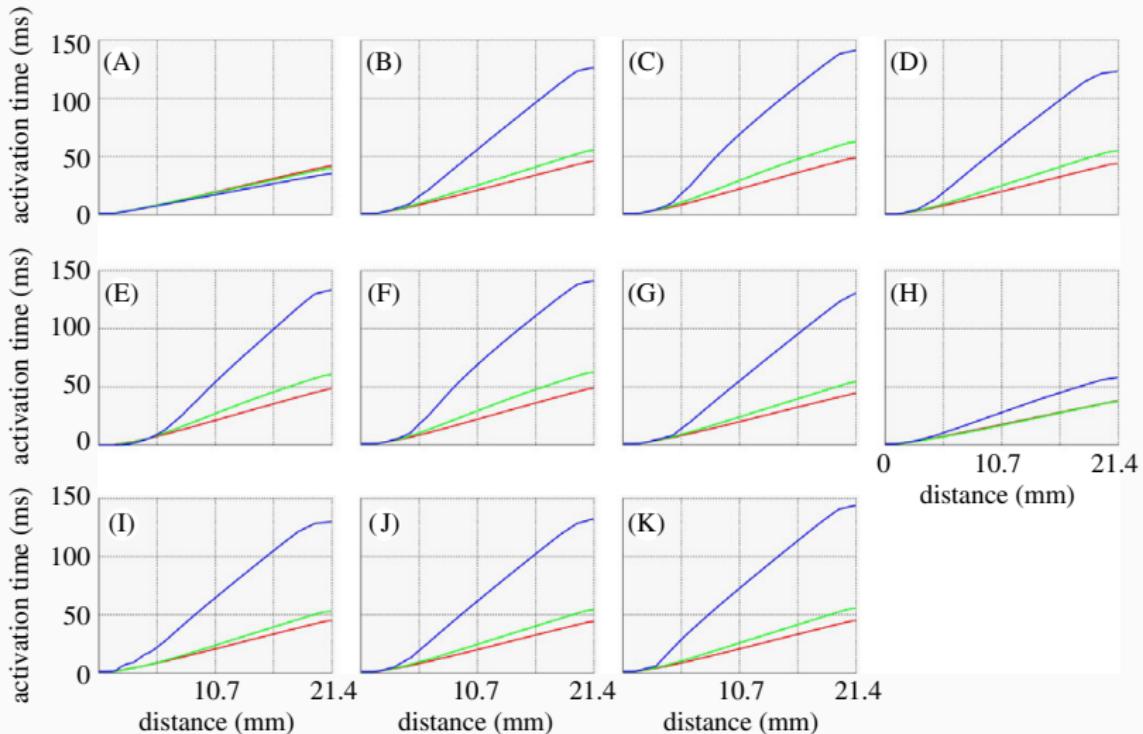
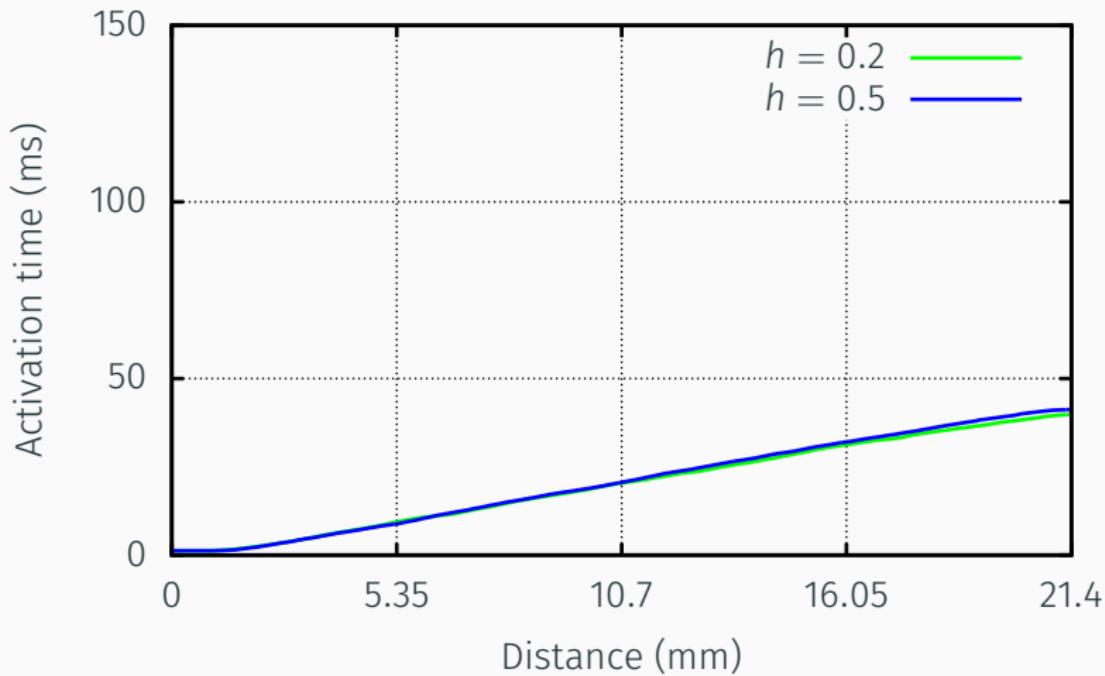


Figure 2. Activation times along the blue line depicted in figure 1b between points  $P_1$  and  $P_8$  for solutions with  $\Delta t = 0.005 \text{ ms}$  and  $\Delta x = 0.1 \text{ mm}$  (red line),  $0.2 \text{ mm}$  (green line) and  $0.5 \text{ mm}$  (blue line). Plot labels correspond to code indexing listed in table 4.

# N-version Benchmark, Niederer et al., 2011



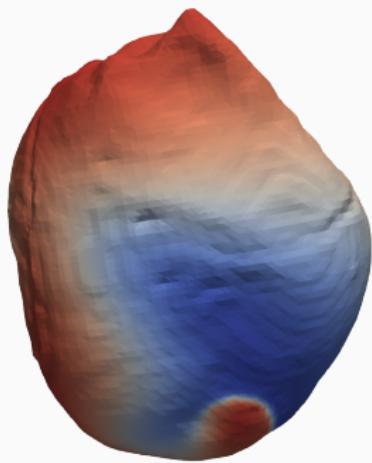
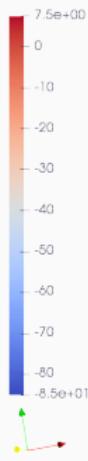
## Сравнение с Chaste

- Уравнения Monodomain
- Сетка – Oxford Rabbit Heart
- Клеточная модель – Mahajan 2008
- S1-S2 протокол активации ( $t_2 = 170$  мс)
- Доступно референтное решение в Chaste

Полная постановка задачи в

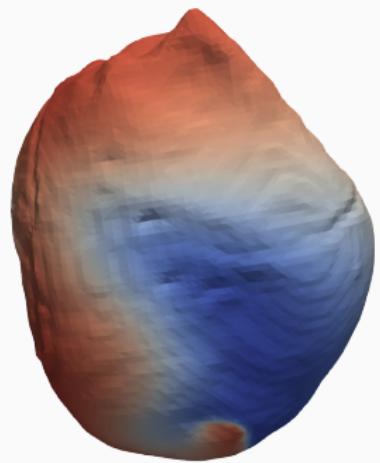
P. Pathmanathan, R. A. Gray, *Verification of computational models of cardiac electro-physiology*. IJNMBE 2014; 30: 525–544.

# Сравнение с Chaste



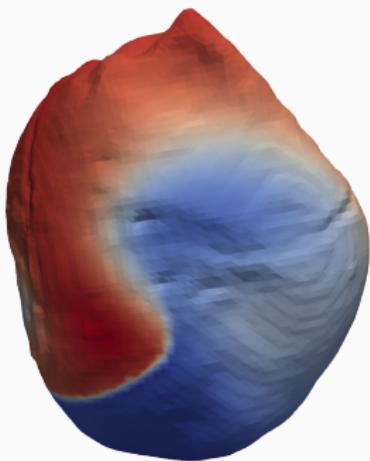
300 мс

Ani3D



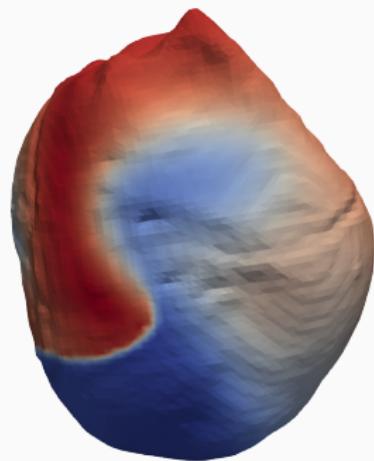
Chaste

# Сравнение с Chaste



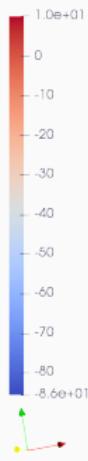
400 мс

Ani3D

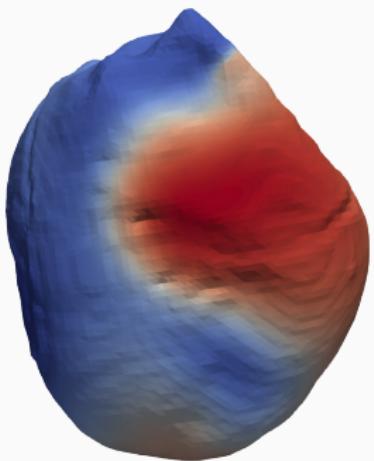


Chaste

# Сравнение с Chaste



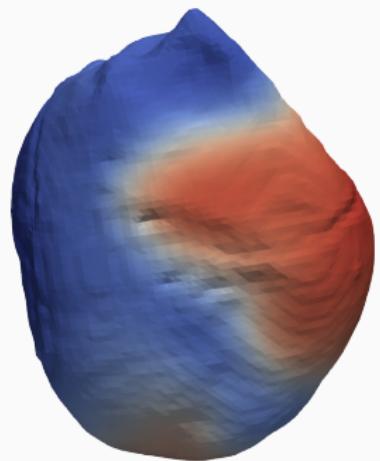
500 мс



Ani3D



Chaste



## Прямая задача ЭКГ

---

# Векторная модель ЭКГ

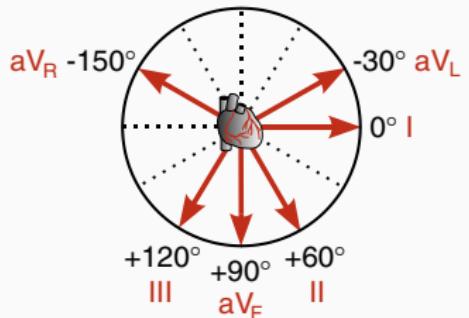
$\mathbf{q}_{\text{heart}}$  – электрический вектор сердца

$$\mathbf{q}_{\text{heart}} = \int_{\Omega} \sigma \nabla v \, dV$$

$\mathbf{p}$  – вектор проекции отведения

$s$  – сигнал отведения

$$s = \mathbf{q}_{\text{heart}} \cdot \mathbf{p}$$



Kotikanyadanam M., Göktepe S., Kuhl E. *Computational modeling of electrocardiograms: A finite element approach toward cardiac excitation.* IJNMBE 2010; **26**: 524–533

# Полная модель ЭКГ

$\Omega_0$  – тело вокруг сердца

$\Gamma_{\text{ext}}$  – внешняя граница

$\Gamma_H$  – интерфейс между  $\Omega$  и  $\Omega_0$

$$\begin{aligned} -\nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \phi_0) &= \nabla \cdot (\sigma_i \nabla v) && \text{в } \Omega \\ -\nabla \cdot (\sigma_0 \nabla \phi_0) &= 0 && \text{в } \Omega_0 \\ \mathbf{n} \cdot \sigma_0 \nabla \phi_0 &= 0 && \text{на } \Gamma_{\text{ext}} \\ + \text{непрерывность } \phi_0 & && \text{на } \Gamma_H \end{aligned}$$

$v$  – решение задачи Monodomain / Bidomain

$\phi_0$  – электрический потенциал

$\sigma_0$  – тензор проводимости (неоднородный)

# Полная модель тела человека

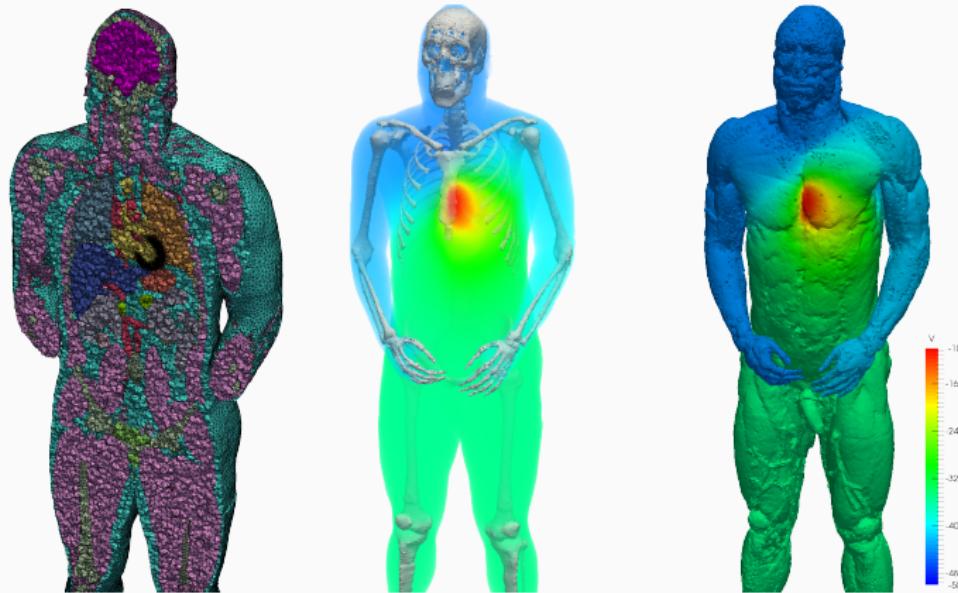


Модель VHP, сетка CGAL Mesh, решение Ani3D

$$\text{Отведение ЭКГ } s = V_h \cdot p_h$$

$V_h$  – трансмембранное напряжение,  $p_h$  – фиксированный вектор

# Полная модель тела человека

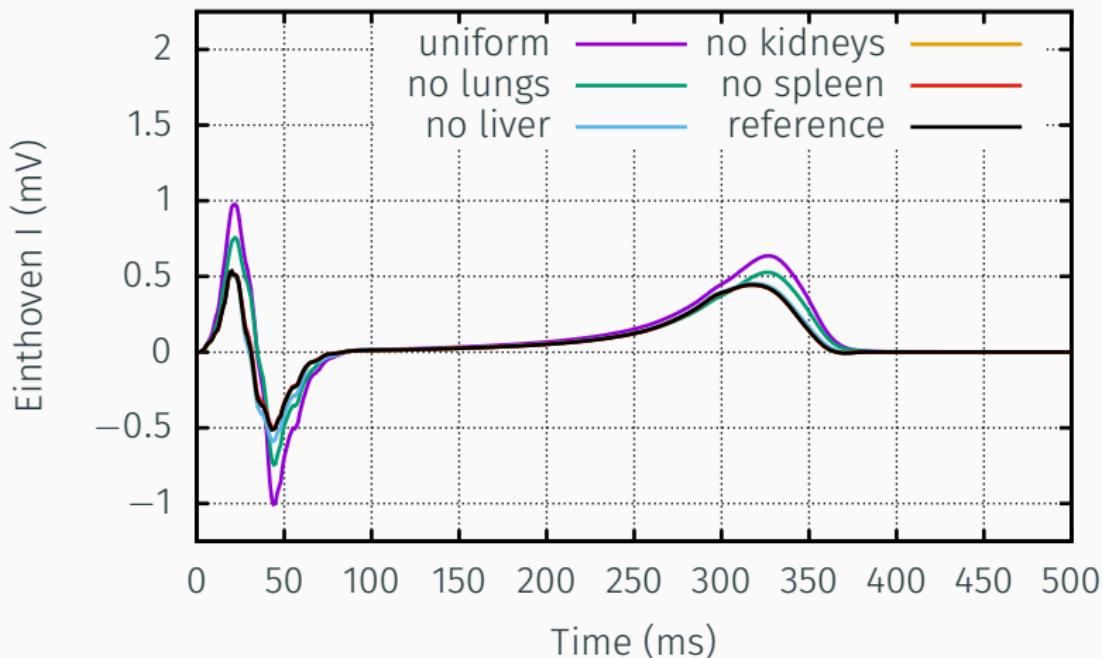


Модель VHP, сетка CGAL Mesh, решение Ani3D

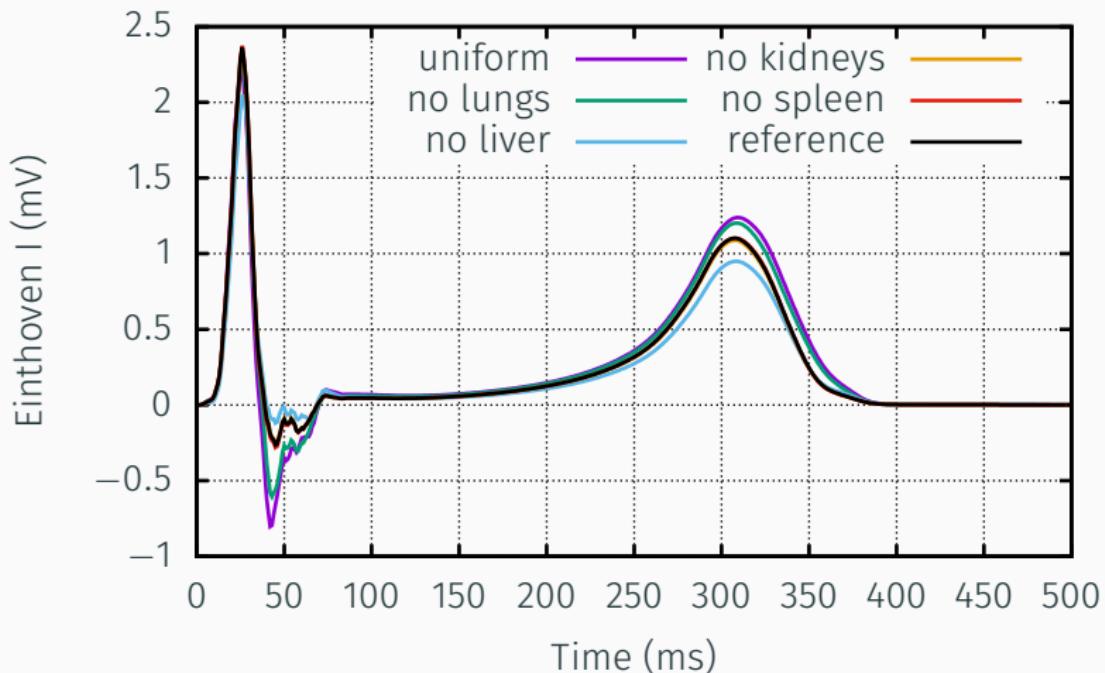
$$\text{Отведение ЭКГ } s = \mathbf{V}_h \cdot \mathbf{p}_h$$

$\mathbf{V}_h$  – трансмембранные напряжение,  $\mathbf{p}_h$  – фиксированный вектор

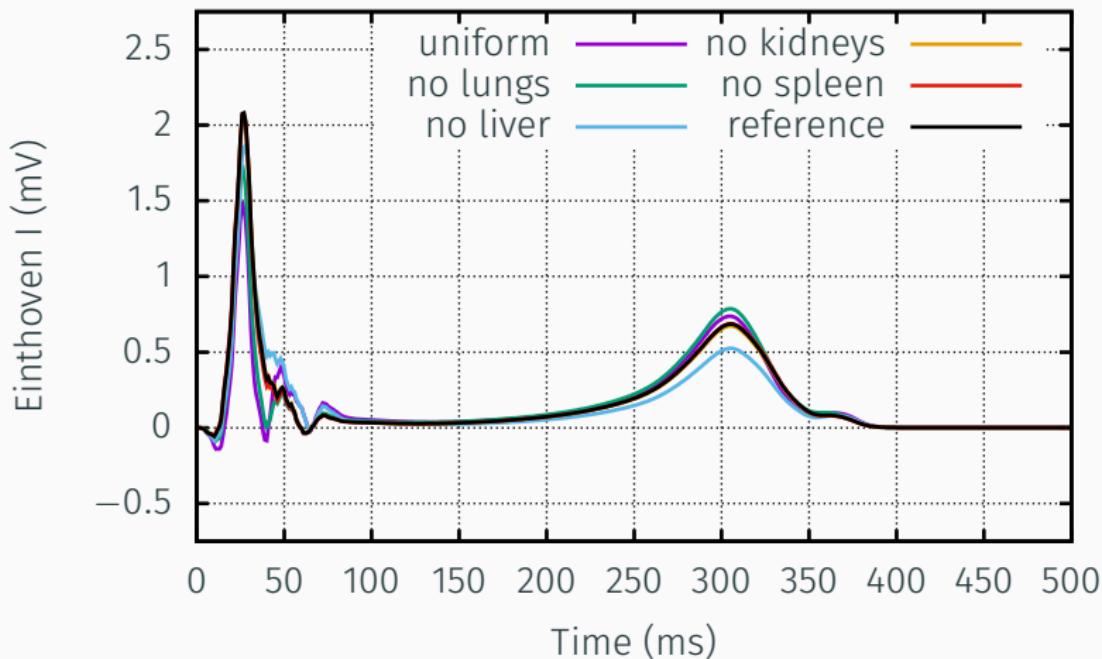
# Чувствительность ЭКГ к сегментации



# Чувствительность ЭКГ к сегментации



# Чувствительность ЭКГ к сегментации



# Выходы

- Представлены методы сегментации и построения сеток
- Разработана модель электрофизиологии на основе Ani3D
- Проведено сравнение с бенчмарками
- Разработаны методы быстрого решения прямой задачи ЭКГ
- Проведен анализ чувствительности ЭКГ к сегментации

Спасибо за внимание!