Modeliranje biofizike srčanog mišića

Dragušica, Vinko

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:765379

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-23**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
FIZIČKI ODSJEK

Vinko Dragušica

MODELIRANJE BIOFIZIKE SRČANOG MIŠIĆA

Diplomski rad

Zagreb, 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
FIZIČKI ODSJEK

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
FIZIKA; SMJER ISTRAŽIVAČKI

Vinko Dragušica

Diplomski rad

Modeliranje biofizike srčanog mišića

Voditelj diplomskog rada: doc.dr.sc. Andrej Novak

Ocjena diplomskog rada: _____

Povjerenstvo: 1. _____

2. _____

3. _____

Datum polaganja: _____
Zagreb, 2024.

Prvenstveno želim izraziti iskrenu zahvalnost mojoj obitelji - mami, tati i bratu, kao i ostatku rodbine, koji su mi pružili neizmjernu podršku tijekom mog akademskog puta. Hvala i mojoj djevojci, prijateljima, kolegama, profesorima i svima drugima koji su mi bili uzor i podrška u svim izazovima koje sam susreo. Posebna zahvalnost mom mentoru, čiji su savjeti, strpljenje i podrška bili ključni za uspjeh ovog diplomskog rada. Hvala vam svima od srca.

Također, želio bih se zahvaliti profesoru Š. Manoli i cijelom osoblju Zavoda za bolesti srca i krvnih žila pri Kliničkoj bolnici Dubrava na vodstvu i stručnim savjetima vezanim za klinički elektrofiziološki dio ovog diplomskog rada. Vaša podrška i stručnost bili su ključni u usmjeravanju mojih istraživanja i pružanju dubljeg uvida u složenost kliničke elektrofiziologije.

Sažetak

U radu je predstavljen princip rada srčanog mišića, pojam elektrokardiograma i akcijskog potencijala. Matematički je izveden dvodomenski model te potom i jednodomenski model kao aproksimacija dvodomenskog. Zatim je pokazan algoritam Strangove podjele kojim se modeli mogu numerički riješiti te je izvedena varijacijska/slaba formulacija jednadžbi. Prikazani su dobiveni rezultati za pravokutnu domenu s reparametriziranim FitzHugh-Nagumo modelom, Nobleovim modelom i Beeler-Reuter modelom. Rezultati modela na domeni presjeka srca uspoređeni su s literaturom. Na jednakoj domeni modelirana je lokalna ishemija srca te su prezentirana rješenja takvog modela. Uspoređena su rješenja jednodomenskog i dvodomenskog modela i pokazano je rješenje dvodomenskog modela na trodimenzionalnoj domeni lijeve klijetke.

Ključne riječi: srce, dvodomenski model, jednodomenski model, metoda konačnih elemenata, FEniCSx, dolfinx

Modelling Biophysics of a Cardiac Muscle

Abstract

This thesis presents the physiology of the heart muscle, the concept of the electrocardiogram, and action potential. The bidomain model and subsequently the monodomain model, as an approximation of the bidomain model, are mathematically derived. Then, the Strang operator splitting scheme, which is used to solve the models numerically, is shown, and the variational/weak form of the equations is derived. The results obtained for the rectangular domain with the reparameterized FitzHugh-Nagumo model, the Noble model, and the Beeler-Reuter model are presented. The results of the model on the heart cross-section domain are compared with the literature. Local ischemia was added to the same domain, and solutions for such a model are presented. The solutions of the monodomain and bidomain models are compared, and the solutions of the bidomain model on the three-dimensional domain of the left ventricle are shown.

Keywords: heart, bidomain model, monodomain model, finite element method, FEniCSx, dolfinx

Sadržaj

1 Uvod **1**

1.1 Provodni sustav srca 1

1.2 Pregled literature 4

2 Matematički model **7**

2.1 Dvodomenski model 7

2.2 Vodljivost 12

2.3 Jednodomenski model 13

3 Numerički model **15**

3.1 Podjela operatora 15

3.2 Metoda konačnih elemenata 16

4 Rezultati **20**

4.1 Pravokutna domena 21

4.2 Usporedba s literaturom 23

4.3 Ožiljno tkivo 25

4.4 Usporedba jednodomenskog i dvodomenskog modela 27

4.5 Rješenje na 3D mreži 28

5 Zaključak **30**

Dodaci **32**

A Ionski modeli **32**

A.1 Modificirani FitzHugh-Nagumo model 32

A.2 Nobleov model 32

A.3 Beeler-Reuter model 35

Literatura **37**

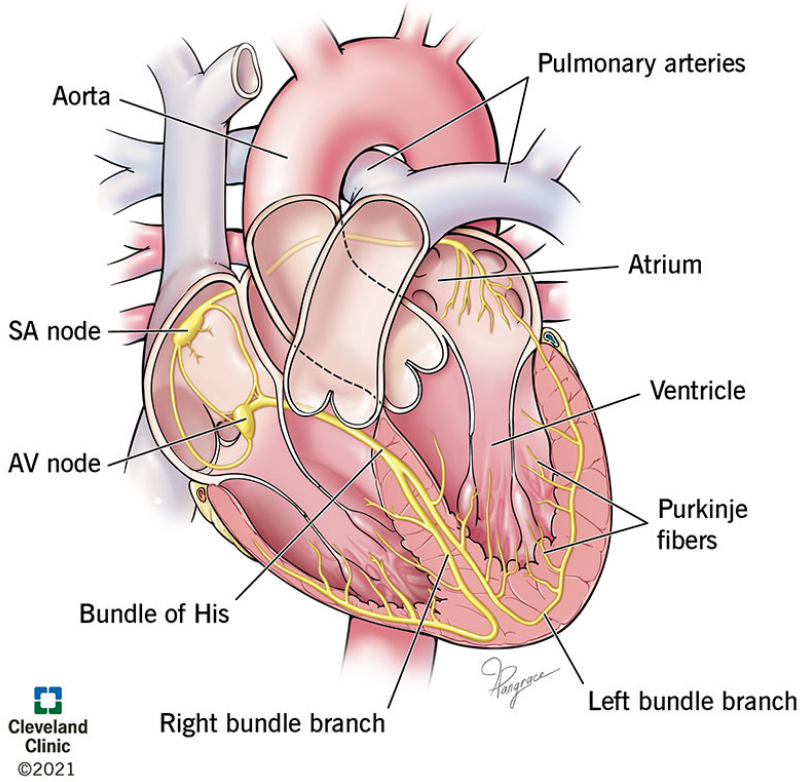
1 Uvod

Srce i krvne žile čine kardiovaskularni sustav, gdje srce pumpa krv obogaćenu kisikom u tijelo i vraća krv s ugljičnim dioksidom u pluća. Srce se sastoji od dvije strane s pretklijetkama i klijetkama, te ventila koji osiguravaju jednosmjerni tok krvi. Desna strana srca pumpa krv siromašnu kisikom u pluća, dok lijeva strana pumpa oksigeniranu krv u tijelo. Sistola i dijastola označavaju kontrakciju i opuštanje klijetki. Srce se opskrbljuje krvlju preko koronarnih arterija. Starenje utječe na srce povećavajući njegovu veličinu i smanjujući elastičnost, što može dovesti do srčanog zatajivanja.

Zbog njegove važnosti, veliki znanstveni, financijski i medicinski napori uloženi su u razumijevanje ovog organa. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, (ishemijske) bolesti srca vodeći su uzrok smrti u 2019. godini [3], s doprinosom od 16% u ukupnom broju smrtnih slučajeva. Stoga, ovaj organ iznimno je važno temeljito istražiti i razumjeti. Kako je srčani mišić smješten u prsni koš i zaštićen prsnom kosti, pristup ovom organu je otežan i ako se on želi fizički istražiti treba se obaviti dosta invazivan operativni zahvat. Zbog toga, razvijene su metode koje su neinvazivne, a daju značajne uvide u stanje srčanog mišića.

1.1 Provodni sustav srca

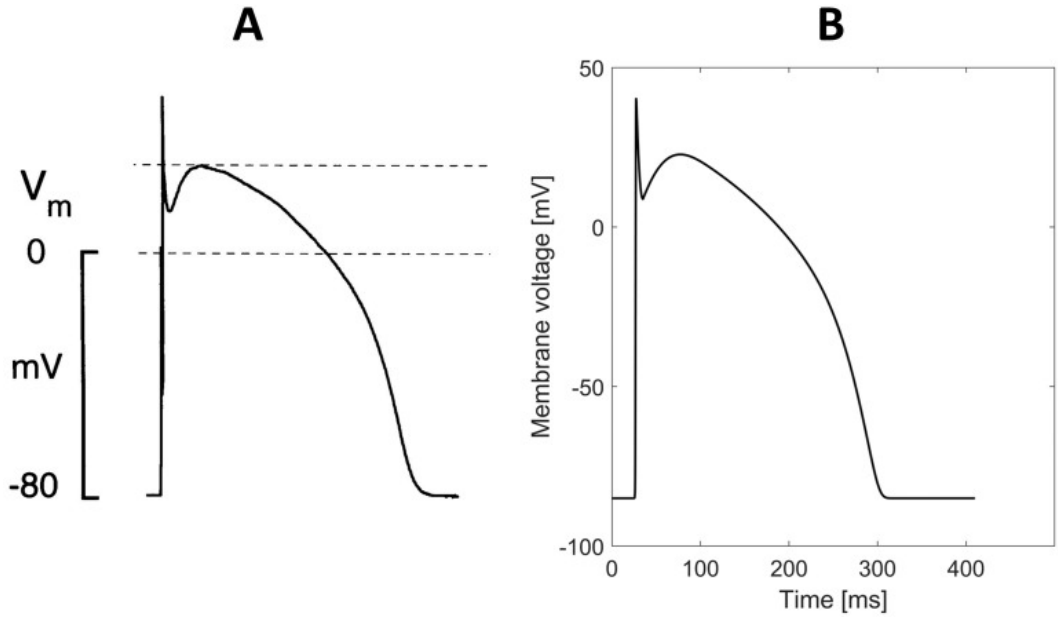
Pumpanje krvi omogućeno je jedinstvenim provodnim sustavom koji provodi srčane impulse i odvija se u nekoliko faza srčanog ciklusa. Signal predvodnik nastaje u sinoatrijskom čvoru (SA), dijelu tkiva na spoju gornje šuplje vene i visokog lateralnog dijela desnog atrija, koje je prirodni *pacemaker* srca. Signal se širi miokardom kroz specijalizirana provodna vlakna kontrahirajući pretklijetke. Kada se pretklijetke kontrahiraju, krv se potiskuje kroz atrioventrikularne zaliske u klijetke. Zatim signal dolazi do atrioventrikularnog čvora (AV) gdje se kratko usporava, a onda se nastavlja širiti Hisovim snopom prema lijevoj i desnoj klijetki konrahirajući i njih. Kada se klijetke kontrahiraju, krv se istiskuje kroz aortne i plućne zaliske u aortu i plućnu arteriju, odakle se distribuira u tijelo ili pluća. Tijekom dijastole, srčane komore se opuštaju, a srce se puni krvlju iz atrija kako bi se ponovno započeo sljedeći ciklus.



Slika 1.1: Provodni sustav srca[1].

Električni signal koji se širi miokardom i pokreće kontrakciju srčanih stanica naziva se akcijskim potencijalom. Srčane stanice, poznate kao kardiomiociti, imaju jedinstveni provodni sustav koji im omogućava depolarizaciju i repolarizaciju, s različitim frekvencijama impulsa za svaki dio, osiguravajući efikasnu funkciju srca. U mirovanju, kardiomiociti imaju relativno stabilan membranski potencijal. Međutim, pod utjecajem vanjskih podražaja, poput impulsa iz SA čvora, dolazi do depolarizacije stanice gdje se otvaraju natrijevi kanali te natrijevi ioni naglo ulaze u unutrašnjost stanice. Slijedi faza u kojoj se zatvaraju natrijevi kanali i otvaraju se kalijevi kanali te kalij iz stanice izlazi u međustanični prostor. Usporedno s time, kalcijevi ioni ulaze u stanicu te se time vrijednost potencijala podiže. Kada utok kalcijevih iona prestane, prevlada izlazak kalija, potencijal pada i stanica se repolarizira. Na Slici 1.2 vidi se karakterističan oblik akcijskog potencijala kardiomiocita. Potencijal mirovanja iznosi otprilike $-85\mathrm{mV}$. Ulazak kalcijevih iona u kardiomicite odgovoran je za plato akcijskog potencija, koji ne vidimo u npr. neuronima zato što kalcijevi ioni ne igraju dominantnu ulogu u procesu stvaranja akcijskog potencijala.

[1]Preuzeto iz Heart Conduction System (Cardiac Conduction), Heart Conduction, `https://my.clevelandclinic.org/health/body/21648-heart-conduction-system`, 11.2.2024.

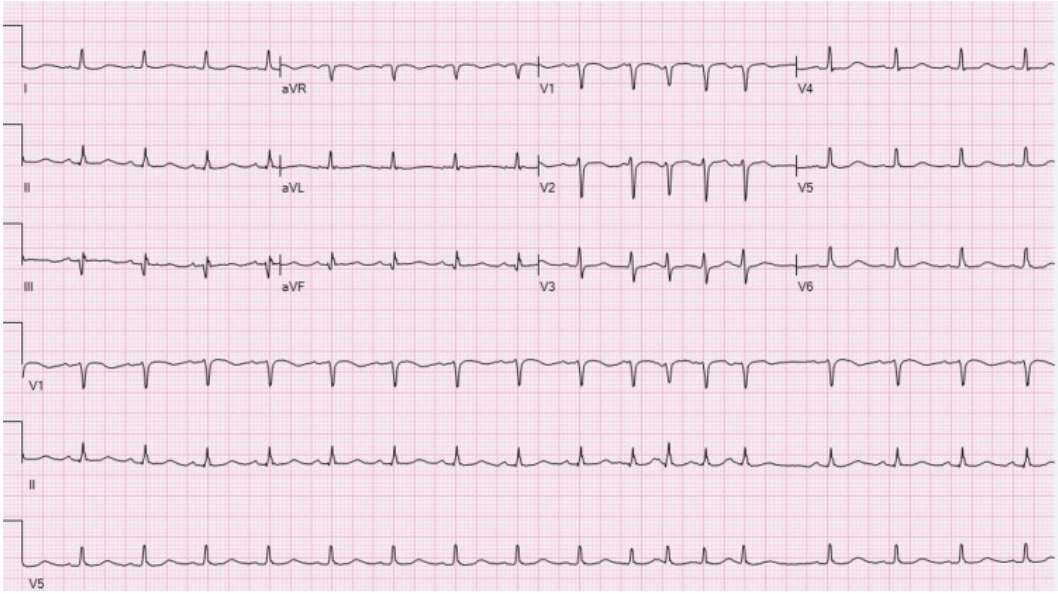


Slika 1.2: Lijevo: eksperimentalno izmjereni akcijski potencijal. Desno: akcijski potencijal dobiven simulacijom[2].

Serija ovakvih aktivacija kroz srce rezultira karakterističnim oblikom električnog signala koji se može očitati na površini kože elektrokardiografijom. Elektrokardiografiju je kao metodu osmislio W. Einthoven 1901. godine i za to je dobio Nobelovu nagradu. Kod snimanja elektrokardiograma (EKGa) pacijentu se postave četiri elektrode na ekstremitete i šest elektroda prekordijalno, na prsni koš. Razlika potencijala mjeri se u 12 kanala. Primjer 12-kanalnog EKG signala može se vidjeti na Slici 1.3.

Širenje srčanih impulsa na elektrokardiogramu očituje se kao niz negativnih i pozitivnih otklona. P-val na elektrokardiogramu predstavlja depolarizaciju pretklijetki, QRS-kompleks depolarizaciju klijetki, a T-val repolarizaciju klijetki. Nakon toga, srce se repolarizira, a električna aktivnost se stabilizira te se proces ponavlja što se na EKGu očituje kroz peridičnost signala.

[2]Preuzeto iz Biasi, N.; Tognetti, A. A computationally efficient dynamic model of human epicardial tissue. // Plos one. Vol. 16 10 (2021).



Slika 1.3: Primjer 12-kanalnog elektrokardiograma[3].

Velika prednost EKGa njegova je iznimno brza primjenjivost te činjenica da ne zahtjeva posebne pripreme pacijenta za postupak. To je važno zato što EKG igra važnu ulogu u dijagnosticiranju, na primjer, akutnog koronarnog sindroma koji nastaje naglo i može životno ugroziti pacijenta.

Razumijevanje dinamike srčanih signala ključno je za istraživanje i razvoj terapija za srčane bolesti [14]. Problem rekonstrukcije elektrokardiograma iz matematičkog modela spada u domenu matematičke elektrofiziologije. U takvim modelima cilj je doći do rješenja kao funkcije koja posjeduje oblik i ponašanje elektrokardiograma. Motivirani time, u narednim poglavljima se fokusiramo na uspostavljanje matematičkog formalizma koji modelira propagaciju akcijskih potencijala kroz miokard. Na temelju toga mogu se dalje graditi složeni modeli koji opisuju elektrokardiograme.

1.2 Pregled literature

Prvi značajni model akcijskog potencijala konstruirali su A. Hodgkin i A. Huxley 1952. godine i za taj model dobili su Nobelovu nagradu. Hodgkin-Huxleyev [4] model plod je višegodišnjeg istraživanja i on opisuje propagaciju akcijskih potencijala kroz akson divovske lignje. Iako je on reprezentacija rada neurona, princip

[3]Preuzeto iz Gheith, Z.; Alqam, B.; Jagana, R. A Rare Case of Pulmonary Emboli Presenting With ST Elevation on ECG. // Cureus. Vol. 14, 9 (2022).

rada je sličan i kod srčanog tkiva. FiztHugh-Nagumo model [5, 6] pojednostavljenje je Hodgkin-Huxley modela i često se koristi kod jednostavnijih simulacija rada srca zbog svoje jednostavnosti.

Na temelju tih jednostavnijih modela izgrađeni su složeniji modeli kao što su Nobleov model [7], Beeler-Reuter model [8], Luo-Rudy model [9] i mnogi drugi. Jednostavniji modeli uzimaju u obzir samo natrijeve i kalijeve ione kao nositelje naboja dok napredniji modeli uzimaju u obzir i djelovanje kalcijevih i drugih iona. Iscrpan pregled ionskih modela srčanog tkiva, od jednostavnijih do složenijih, može se pronaći u [11].

Nakon što se uspostavi model stanice (ionski model), sljedeći korak je modeliranje provođenja signala kroz srčano tkivo. U ovu svrhu najčešće se koristi dvodomenski model [23], iako se može modelirati na druge načine [38]. Dvodomenski model smatra se zlatnim standardom za simulaciju rada srca i može se koristiti u kombinaciji s drugim modelima [12, 13]. Iako postoje precizniji modeli od ovog [22], on je popularan zbog relativne jednostavnosti i svestranosti [21]. Ipak, presložen je za analitičko rješavanje pa se rješenje ovog sustava gotovo uvijek dobiva numerički. Postoji više metoda kojima se ovakve jednadžbe mogu numerički riješiti i u ovom radu fokus će biti na metodi konačnih elemenata (FEM).

Prvi korak u rješavanju sustava je definicija domene na kojoj se jednadžbe rješavaju. Kod metode konačnih elemenata, ta domena je mreža (eng. *mesh*). Stoga, da bi se dobili realistični rezultati, potrebno je osigurati kvalitetnu mrežu srčanog mišića. Umjesto pukog rješavanja dvodomenskih sustava na sintetičkim podacima, danas je cilj napraviti ciljane i individualizirane modele za pojedinog pacijenta. Stoga, moguće je individualnu mrežu srca dobiti segmentacijom snimki dobivenih pomoću MRI ili CT [10]. Parametri modela kao što su vodljivosti tkiva i kapaciteti također se dobivaju iz elektrofizioloških podataka o pacijentu. Ovakvi modeli zatim se mogu koristiti za resinkronizaciju rada srca (CRT) [17] i predviđanje ishemija [18, 19].

U ovom radu koristi se dvodomenski model uz nekoliko različitih ionskih modela. Sustav se rješava u programskom jeziku Python uz pomoć programskog paketa dolfinx [24]. Cilj je pronaći numeričko rješenje dvodomenskog modela i dobiti simulacije propagacije električnih signala kroz zdravo i bolesno srce. Na temelju toga model se može proširiti tako da se u njega nadoda i ostatak tijela te propagacija signala kroz njega. Mjerenjem transmembranskog potencijala na površini tijela može se rekostruirati EKG.

2 Matematički model

Pri konstrukciji preciznog modela ljudskog srca, potrebno je uzeti u obzir veliki broj stanica od kojih se ono sastoji. Naime, srce se sastoji od 1 milijarde do 10 milijardi stanica [25]. Stoga, precizan matematički model trebao bi uzeti u obzir ponašanje svake od tih stanica i interakcije među njima. Takav model računalno je prezahtjevan pa se umjesto toga koriste razne aproksimacije i usrednjavanja. Iako postoje modeli koji se baziraju na ponašanjima pojedinih stanica [16] i mehaničkih sila među njima [20], u ovom radu koristi se dvodomenski model [23], sustav od dvije reakcijsko-difuzijske parcijalne diferencijalne jednadžbe [37] u kojima se tkivo tretira kao kontinuum. Za dvodomenski model postoje matematički izvodi [2, 15] u kojima se procesom homogenizacije dolazi do dvodomenskih jednadžbi, no ovdje je predstavljen heuristički izvod koji prati onaj u [1].

2.1 Dvodomenski model

U ovom izvodu veličine od interesa usrednjuju se na domeni srčanog mišića. Tu domenu označavamo s $\mathbb{H}$, a njezin rub s $\partial\mathbb{H}$. Usrednjavanje se vrši tako da se za veličinu $f(\boldsymbol{x}, t)$ u točki $P \in \mathbb{H}$ definira njezina srednja vrijednost $\bar{f}(\boldsymbol{x}, t)$ koja se izračuna u okolini točke P gdje je ta okolina dovoljno mala u usporedbi s cijelom domenom dok s druge strane sadrži dovoljno srčanih stanica da usrednjavanje ima smisla. U tom smislu, treba imati na umu da će u izvodu koji slijedi sve veličine koje definiramo na domeni srca biti one usrednjene.

Postoje modeli koji opisuju srce kao pasivan vodič [1], ali u dvodomenskom modelu uzima se u obzir činjenica da se srčane stanice mogu pobuditi i da imaju posebna vodljiva svojstva. Prvo, kao što ime nalaže, definiraju se dvije domene – intracelularna (unutarstanična) i ekstracelularna (izvanstanična) domena. Prva se odnosi na prostor unutar srčanih stanica, a druga na prostor izvan njih. Kardiomiociti su međusobno spojeni rascjepnim spojevima (propusnim vezama) koji osiguravaju protok iona i malih molekula između susjednih stanica. Iako su intracelularni i ekstracelularni prostor odijeljeni staničnom membranom, kako je ovo model kontinuuma, ovdje se dvije navedene domene tretira kao jedan skup čija unija predstavlja srčanu domenu $\mathbb{H}$.

U izvodu se polazi od opće Maxwellove jednadžbe za električno i magnetsko polje

$$\nabla \times \boldsymbol{E}(\boldsymbol{x}, t) = -\frac{\partial \boldsymbol{B}(\boldsymbol{x}, t)}{\partial t}. \tag{2.1}$$

Ova jednadžba se uz pretpostavku kvazistacionarnosti [26] svodi na $\nabla \times \boldsymbol{E} = 0$, pa se može definirati električni potencijal $U(\boldsymbol{x}, t)$ takav da je $\boldsymbol{E} = -\nabla U$. Nadalje, ako je vodljivost srčanog tkiva jednaka $M(\boldsymbol{x}, t)$ (M je generalno tenzorska veličina), tada se gustoća struje $\boldsymbol{J}(\boldsymbol{x}, t)$ može pisati kao $\boldsymbol{J} = M\boldsymbol{E}$ odnosno $\boldsymbol{J} = -M\nabla U$.

Uz navedene pretpostavke može se na intracelularnoj i ekstracelularnoj domeni, odnosno domeni $\mathbb{H}$, definirati intracelularni potencijal $U_i(\boldsymbol{x}, t)$ i ekstracelularni potencijal $U_e(\boldsymbol{x}, t)$. Tada se glavna veličina od interesa, transmembranski potencijal, definira kao

$$V_m(\boldsymbol{x}, t) := U_i - U_e.$$

Iako intracelularne i ekstracelularne potencijale zamišljamo kao odvojene veličine definirane na domeni srca, oni su povezani činjenicom da u stvarnosti između intracelularnog i ekstracelularnog prostora, iako postoji nevodljiva membrana, može teći struja zbog ionskih kanala koji, ovisno o transmembranskom potencijalu V_m, mogu propustiti ili blokirati prolaz pojedinih iona.

Uz intracelularnu vodljivost $M_i(\boldsymbol{x}, t)$ i ekstracelularnu vodljivost $M_e(\boldsymbol{x}, t)$ mogu se definirati i intracelularna struja $\boldsymbol{J_i}(\boldsymbol{x}, t)$ te ekstracelularna struja $\boldsymbol{J_e}(\boldsymbol{x}, t)$ kao

$$\boldsymbol{J_i} = -M_i \nabla U_i, \tag{2.2}$$

$$\boldsymbol{J_e} = -M_e \nabla U_e. \tag{2.3}$$

Također, uvodi se i pretpostavka da se naboji ne mogu akumulirati u nekoj točki, odnosno da u nekoj točki postoji samo tok naboja između intracelularnog i ekstracelularnog prostora. To implicira činjenicu da je zbroj intracelularnog naboja $q_i(\boldsymbol{x}, t)$ i ekstracelularnog naboja $q_e(\boldsymbol{x}, t)$ konstantan u vremenu

$$\frac{\partial}{\partial t}(q_i + q_e) = 0. \tag{2.4}$$

Uz ovo, također za svaku od domena vrijedi jednadžba kontinuiteta

$$\nabla \cdot \boldsymbol{J_i} + \frac{\partial q_i}{\partial t} = -\chi I_{ion}, \tag{2.5}$$

$$\nabla \cdot \boldsymbol{J_e} + \frac{\partial q_e}{\partial t} = \chi I_{ion}, \tag{2.6}$$

u kojoj je uvedena ionska struja $I_{ion}(\boldsymbol{x}, t)$ koja je određena ionskim modelom i pokrata χ koja označava omjer površine i volumena stanice jer se intracelularni i ekstracelularni naboji i struje mjere po jedinici volumena, a ionska struja po jedinici površine. Iz (2.5) i (2.6) vidi se da ionska struja teče između intracelularne i ekstracelularne domene. Ako se zbroje (2.5) i (2.6) te iskoristi (2.4) dobije se

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{J_i} + \boldsymbol{J_e}) = 0, \tag{2.7}$$

što vodi na očuvanje struje. Ako se sada u to uvrste definicije (2.2) i (2.3) dobije se

$$\nabla \cdot (M_i \nabla U_i + M_e \nabla U_e) = 0. \tag{2.8}$$

Količina naboja $q(\boldsymbol{x}, t)$ koja se može odvojiti pod utjecajem potencijala V_m jednaka je

$$q = \chi C_m V_m, \tag{2.9}$$

gdje je C_m električni kapacitet stanične membrane a q se definira preko intracelularnog naboja $q_i(\boldsymbol{x}, t)$ i ekstracelularnog naboja $q_e(\boldsymbol{x}, t)$ kao

$$q := \frac{q_i - q_e}{2}. \tag{2.10}$$

Opet se uvodi omjer površine i volumena srčane stanice χ jer se C_m mjeri po jedinici površine dok se V_m i q mjere po jedinici volumena. Ako se uvrsti (2.10) u (2.9) i onda se to derivira po vremenu, dobije se

$$\chi C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{2} \frac{\partial (q_i - q_e)}{\partial t}. \tag{2.11}$$

Prethodna jednadžba i (2.4) daju

$$\frac{\partial q_i}{\partial t} = -\frac{\partial q_e}{\partial t} = \chi C_m \frac{\partial V_m}{\partial t}. \tag{2.12}$$

Uvrštavanjem prethodne jednadžbe u (2.5) dobije se

$$-\nabla \cdot \boldsymbol{J_i} = \chi C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \chi I_{ion}. \tag{2.13}$$

Sada se u prethodnu jednadžbu može uvrstiti (2.2) kako bi se dobilo

$$\nabla \cdot (M_i \nabla U_i) = \chi C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \chi I_{ion}. \tag{2.14}$$

Za sada sustav koji opisuje dinamiku intracelularnog i ekstracelularnog potencijala glasi

$$\nabla \cdot (M_i \nabla U_i) = \chi C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \chi I_{ion}, \tag{2.15}$$

$$\nabla \cdot (M_i \nabla U_i + M_e \nabla U_e) = 0. \tag{2.16}$$

Iz tih jednadžbi može se eliminirati U_i pomoću definicije transmembranskog potencijala $V_m := U_i - U_e$ pa na kraju slijede jednadžbe za V_m i U_e

$$\nabla \cdot (M_i \nabla (V_m + U_e)) = \chi C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \chi I_{ion}, \tag{2.17}$$

$$\nabla \cdot (M_i \nabla V_m + (M_i + M_e) \nabla U_e) = 0. \tag{2.18}$$

I_{ion} se zasebno modelira i kao što je u uvodu navedeno, postoji veliki broj modela koji se mogu koristiti u ovu svrhu. Nakon odabira ionskog modela, jedino što preostaje za potpunu definiciju modela su rubni uvjeti. Da bi se dobili rubni uvjeti, pretpostavi se da je srce uronjeno u izolirajući medij te da stoga struja ne može teći iz srca prema van, odnosno da normalna komponenta intracelularne i ekstracelularne struje na rubu srčane domene $\partial\mathbb{H}$ iščezava

$$\hat{\boldsymbol{n}} \cdot \boldsymbol{J_i} = 0, \tag{2.19}$$

$$\hat{\boldsymbol{n}} \cdot \boldsymbol{J_e} = 0. \tag{2.20}$$

Ovdje $\hat{\boldsymbol{n}}$ označava jedinični vektor normale na rubu $\partial\mathbb{H}$. Ako se u prethodne dvije jednadžbe uvrste definicije struja (2.2) i (2.3) i iskoristi definicija transmembranskog potencijala $V_m := U_i - U_e$, dobiju se rubni uvjeti u kojima je eliminiran U_i

$$\hat{\boldsymbol{n}} \cdot (M_i \nabla (V_m + U_e)) = 0, \tag{2.21}$$

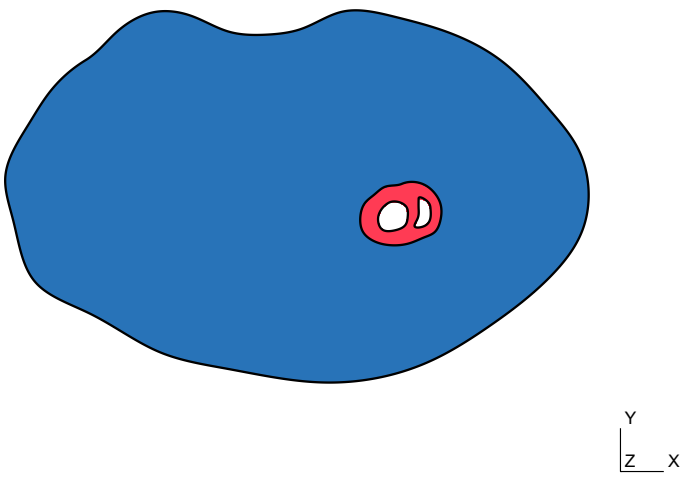
$$\hat{\boldsymbol{n}} \cdot (M_e \nabla U_e) = 0. \tag{2.22}$$

Iako je u izvodu pretpostavljeno da je oko srca izolirajući medij, umjesto toga unutar modela se može uključiti i dodatna domena $\mathbb{T}$ s rubom $\partial\mathbb{T}$ koja predstavlja torzo, odnosno dio tijela oko srca (torzo) koji je vodljiv. Za taj dio domene pretpostavi se da je pasivni vodič i na njemu se rješava generalizirana Laplaceova jednadžba

$$-\nabla \cdot (M_T \nabla V_T) = 0, \tag{2.23}$$

skupa s pripadnim rubnim uvjetom na $\partial\mathbb{T}$

$$\hat{\boldsymbol{n}}_{\mathbf{0}} \cdot (M_T \nabla V_T) = 0. \tag{2.24}$$

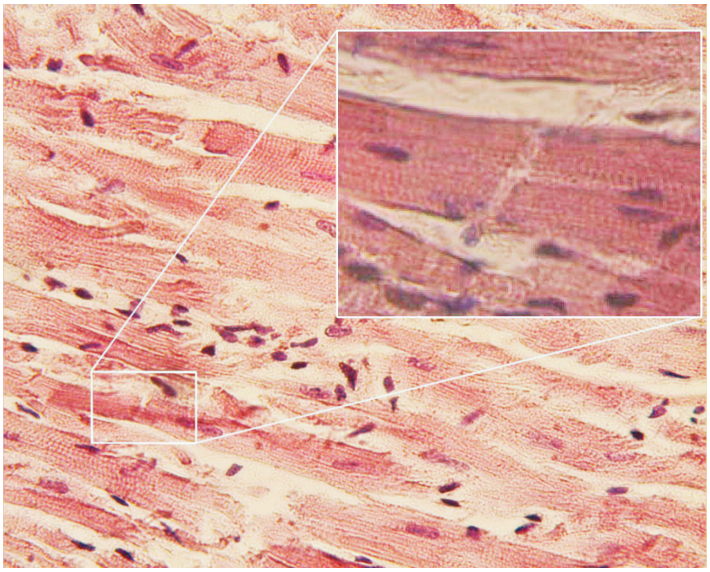


Slika 2.1: Primjer domene srca i torza. Plava boja predstavlja domenu torza $\mathbb{T}$, a crvena domenu srca $\mathbb{H}$.

Domena torza u ovom je radu zbog svoje računalne zahtjevnosti zanemarena, no takav pristup može se vidjeti u [1, 27].

2.2 Vodljivost

Iako su M_i i M_e uvedeni kao veličine koje općenito mogu biti tenzorske, nije eksplicitno navedeno kako su modelirane kod srčane domene. Modeliranje tih varijabli, kao i izvod, potječe iz [1]. Naime, vodljivost srca je neizotropna jer je srčani mišić satkan od srčanih vlakana koja su usmjerena pa miokard ima dobru vodljivost u smjeru njihovog pružanja dok je vodljivost u smjeru okomitom na njihov smjer pružanja značajno manja. Dodatno, vlakna su složena u snopove tako da postoje 3 karakteristična smjera u kojima se vodljivost po iznosu razlikuje. Ti smjerovi su longitudinalni, transverzalni i normalni. Longitudinalni smjer predstavlja smjer vlakana, transverzalni smjer je onaj okomit na vlakna, ali u ravnini snopa a normalni smjer je onaj okomit na longitudinalni i transverzalni, odnosno smjer normale na ravninu snopa. Na Slici 2.2 mogu se vidjeti srčana vlakna i smjer njihova pružanja.



Slika 2.2: Slika srčanog tkiva pod mikroskopom na kojoj se jasno vide srčana vlakna[4].

Vodljivost u longitudinalnom smjeru je najveća, dok je vodljivost u transverzalnom smjeru manja a ona u normalnom smjeru najmanja. Sada možemo vodljivosti M_i i M_e modelirati prema sljedećoj shemi

$$M_{ij} = a_{i,l}a_{j,l}\sigma^l + a_{i,t}a_{j,t}\sigma^t + a_{i,n}a_{j,n}\sigma^n. \tag{2.25}$$

Indeksi i i j u prehodnoj jednadžbi označavaju komponente tenzora i vektora, a

[4]Preuzeto iz Cardiac muscle, (19.1.2024.), Wikipedia, `https://en.wikipedia.org/wiki/Cardiac_muscle`, 6.2.2024.

$\boldsymbol{a_l}(\boldsymbol{x})$, $\boldsymbol{a_t}(\boldsymbol{x})$ i $\boldsymbol{a_n}(\boldsymbol{x})$ jedinična vektorska polja koja predstavljaju longitudinalni, transverzalni i normalni smjer na snopove, a σ^l, σ^t i σ^n iznosi vodljivosti u danim smjerovima. Na kraju, prema opisanoj shemi, slijedi da su intracelularna i ekstracelularna vodljivost jednake

$$M_i = \sigma_i^t \cdot \mathbb{1} + (\sigma_i^l - \sigma_i^t) \cdot \boldsymbol{a_l} \otimes \boldsymbol{a_l} + (\sigma_i^n - \sigma_i^t) \cdot \boldsymbol{a_n} \otimes \boldsymbol{a_n}, \tag{2.26}$$

$$M_e = \sigma_e^t \cdot \mathbb{1} + (\sigma_e^l - \sigma_e^t) \cdot \boldsymbol{a_l} \otimes \boldsymbol{a_l} + (\sigma_e^n - \sigma_e^t) \cdot \boldsymbol{a_n} \otimes \boldsymbol{a_n}, \tag{2.27}$$

gdje indeksi i i e označavaju na koju domenu se veličina odnosi (intracelularna ili ekstracelularna). Radi potpunosti, na kraju se navodi kompletni skalirani dvodomenski model skupa s pripadnim rubnim uvjetima.

$$\boxed{\begin{aligned} \nabla \cdot (M_i^* \nabla (V_m + U_e)) &= \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}^*, && \forall \boldsymbol{x} \in \mathbb{H}, \\ \nabla \cdot (M_i^* \nabla V_m + (M_i^* + M_e^*) \nabla U_e) &= 0, && \forall \boldsymbol{x} \in \mathbb{H}, \\ \boldsymbol{n} \cdot M_i^* \nabla (V_m + U_e) &= 0, && \forall \boldsymbol{x} \in \partial\mathbb{H}, \\ \boldsymbol{n} \cdot (M_e^* \nabla U_e) &= 0, && \forall \boldsymbol{x} \in \partial\mathbb{H}. \end{aligned}}$$

U navedenim jednadžbama korištene su skalirane vrijednosti

$$M_i^* := \frac{M_i}{\chi C_m}, \quad M_i^* := \frac{M_i}{\chi C_m}, \quad I_{ion}^* := \frac{I_{ion}}{C_m},$$

za intracelularnu i ekstracelularnu vodljivost te ionsku struju.

2.3 Jednodomenski model

Dvodomenski model u nekim je sitacijama prezahtjevan za rješavanje, pa se može uvesti dodatna pretpostavka koja reducira složenost sustava. Pretpostavlja se da su intracelularni i ekstracelularni tenzor vodljivosti proporcionalni, odnosno da vrijedi $M_e = \lambda M_i$ gdje je $\lambda \in \mathbb{R}$ konstanta. Uz tu pretpostavku iz jednadžbi (2.17) i (2.18) dobije se sljedeće

$$\nabla \cdot (M_i \nabla (V_m + U_e)) = \chi C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \chi I_{ion}, \tag{2.28}$$

$$\nabla \cdot (M_i \nabla V_m + (1+\lambda) M_i \nabla U_e) = 0. \tag{2.29}$$

Uvrštavanjem (2.29) u (2.28) dobiva se standardni oblik jednodomenskog modela

$$\frac{\lambda}{1+\lambda} \nabla \cdot (M_i \nabla V_m) = \chi C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \chi I_{ion}. \tag{2.30}$$

Da bi se dobili rubni uvjeti, opet se uvrštava $M_e = \lambda M_i$ u rubne uvjete dvodomenskog modela (2.21) i (2.22) pa slijedi

$$\hat{\boldsymbol{n}} \cdot (M_i \nabla (V_m + U_e)) = 0, \tag{2.31}$$

$$\hat{\boldsymbol{n}} \cdot (\lambda M_i \nabla U_e) = 0. \tag{2.32}$$

Ako se sada uvrsti (2.32) u (2.31) dobije se krajnji oblik rubnog uvjeta jednodomenskog modela

$$\hat{\boldsymbol{n}} \cdot (M_i \nabla V_m) = 0. \tag{2.33}$$

Kao i kod dvodomenskog modela, navodimo radi potpunosti cjelokupni skalirani jednodomenski model

$$\boxed{\begin{aligned} \nabla \cdot (M^* \nabla V_m) &= \frac{\partial V_m}{\partial t} + I^*_{ion}, \qquad && \forall \boldsymbol{x} \in \mathbb{H}, \\ \hat{\boldsymbol{n}} \cdot (M^* \nabla V_m) &= 0, && \forall \boldsymbol{x} \in \partial \mathbb{H}. \end{aligned}}$$

Ovdje je

$$M^* := \frac{\lambda}{1+\lambda} \frac{M_i}{\chi C_m}, \quad I^*_{ion} := \frac{I_{ion}}{C_m},$$

i od sada nadalje sve oznake varijabli odnose se na skalirane veličine i za jednodomenski i za dvodomenski sustav jednadžbi. To znači da se od sada izostavlja oznaka * koja označava da je veličina skalirana znajući da se radi o skaliranim veličinama. Iako je u jednodomenskom modelu eliminirana jedna nepoznanica (U_e), on je svejedno, kao i dvodomenski model, prekompleksan za rješavanje analitičkim putem pa se pri rješavanju obaju modela najčešće pribjegava metodi konačnih elemenata.

3 Numerički model

3.1 Podjela operatora

Kod rješavanja kompleksnih sustava diferencijalnih jednadžbi, česta je praksa da se postupak rješavanja jednadžbi podijeli na više koraka. Postoje razni načini na koje se to može učiniti, a ovdje se koristi Strangova podjela [28]. Prije toga, vremenski interval $[0, T]$ na kojem se jednadžba rješava diskretizira se i time on prelazi u niz $[0, \Delta t, 2\Delta t, ..., T - \Delta t, T]$ za prikladno odabrani Δt. Ovdje ćemo uvesti oznaku $t_n := n\Delta t$ koja označava n-ti vremenski trenutak u nizu. Cijeli postupak predstavljen ovdje prati izlaganje iz [1], a temelji se na tom da se rješavanje jednadžbe

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \nabla \cdot (M_i \nabla (V_m + U_e)) - I_{ion}, \tag{3.1}$$

podijeli na rješavanje jednadžbi

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = -I_{ion}, \tag{3.2}$$

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \nabla \cdot (M_i \nabla (V_m + U_e)). \tag{3.3}$$

Pretpostavimo da se rješenje traži između dva proizvoljna trenutka t_n i $t_{n+1} := t_n + \Delta t$. Algoritam jedne iteracije Strangove podjele sastoji se od sljedeća 3 koraka:

1. Pretpostavi se da je $V_m(t_n)$ poznato, odnosno dobiveno iz rješavanja sustava u prethodnoj iteraciji. Tada se riješi sustav

   $$\frac{\partial V_m}{\partial t} = -I_{ion},$$

   skupa s ostatkom pripadajućih diferencijalnih jednadžbi koje opisuju dinamiku ostalih varijabli modela u intervalu $t \in [t_n, t_n + \frac{\Delta t}{2}]$ gdje se kao početne vrijednosti koriste rješenja sustava iz prethodne iteracije.

2. Rješenje koje se dobije u prošlom koraku sada je početna vrijednost za jednadžbe

   $$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \nabla \cdot (M_i \nabla (V_m + U_e)),$$

   $$0 = \nabla \cdot (M_i \nabla V_m) + \nabla \cdot ((M_i + M_e) \nabla U_e).$$

Ove jednadžbe riješe se skupa s pripadnim rubnim uvjetima (2.21) i (2.22) u vremenskom intervalu $t \in [t_n, t_n + \Delta t]$.

3. Opet, rješenje koje se dobije u prethodnom koraku koristi se kao početna vrijednost u jednadžbama jednakima kao u prvom koraku

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = -I_{ion}.$$

Kao i prije, uz ovo je potrebno riješiti i diferencijalne jednadžbe koje opisuju dinamiku ostalih varijabli ionskog modela, no sada u intervalu $t \in [t_n + \frac{\Delta t}{2}, t_n + \Delta t]$. Za početne vrijednosti tih varijabli uzimaju se one dobivene na kraju prvog koraka.

Ovime je opisan algoritam za rješavanje dvodomenskog modela između proizvoljnih trenutaka t_n i t_{n+1}. Iterativnim ponavljanjem ovog postupka za t od 0 do $N\Delta t$ aproksimativno se može riješiti kompletan sustav. Dobiveno rješenje je aproksimativno, a preciznost ovog algoritma je $\mathcal{O}(\Delta t^2)$. Iako se ovim postupkom sustav pojednostavljuje, svaki od koraka opet nije dovoljno jednostavan za analitičko rješavanje. Stoga, vremenska derivacija

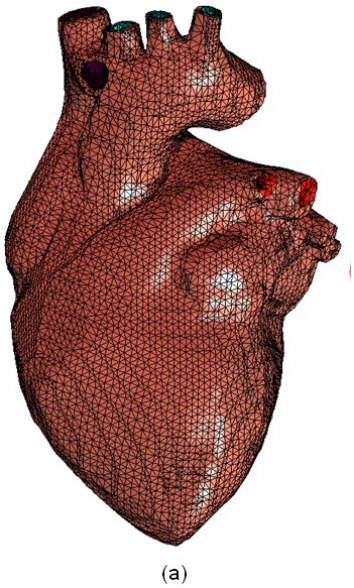
$$\frac{\partial V_m}{\partial t},$$

u drugom se koraku aproksimira Crank-Nicolsonovom metodom [31], a u prvom i trećem koraku Runge-Kutta metodama. Nakon što se sustav diskretizira u vremenu, preostaje diskretizacija u prostoru. U tu svrhu koristi se metoda konačnih elemenata.

Postupak za jednodomenski model analogan prethodno predstavljenom može se pronaći u [1, 29].

3.2 Metoda konačnih elemenata

Postoji niz numeričkih metoda kojima se mogu riješiti navedene jednadžbe, no metoda konačnih elemenata ovdje je dosta pogodna jer ona dobro radi na domenama nepravilnog i nestrukturiranog tipa kao što je srčani mišić. Primjer nestrukturirane mreže srca može se vidjeti na Slici 3.1, a više o metodi konačnih elemenata može se pronaći u [30].



Slika 3.1: Nestrukturirana mreža srca[5].

Kao što je rečeno u prošlom poglavlju, da bi se riješile jednadžbe

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \nabla \cdot (M_i \nabla (V_m + U_e)), \tag{3.4}$$

$$0 = \nabla \cdot (M_i \nabla V_m) + \nabla \cdot ((M_i + M_e) \nabla U_e), \tag{3.5}$$

potrebno ih diskretizirati u vremenu Crank-Nicolson metodom [31]. Nakon diskretizacije sustav glasi

$$\frac{V_m^{n+1} - V_m^n}{\Delta t} = \nabla \cdot \left(M_i \nabla \left(\frac{V_m^{n+1} + V_m^n}{2} + U_e \right) \right), \tag{3.6}$$

$$0 = \nabla \cdot \left(M_i \nabla \left(\frac{V_m^{n+1} + V_m^n}{2} \right) + \nabla \cdot ((M_i + M_e) \nabla U_e \right). \tag{3.7}$$

Kako bi sustav bio pogodan za rješavanje metodom konačnih elemenata potrebno ga je prevesti u slabi oblik. Svaku od jednadžbi potrebno je pomnožiti testnim funkcijama ϕ i ψ iz prikladno izabranog prostora testnih funkcija V te integrirati na domeni $\mathbb{H}$. Nakon tog slijede jednadžbe

$$\int_{\mathbb{H}} \frac{V_m^{n+1} - V_m^n}{\Delta t} \phi \, \mathrm{d}V = \int_{\mathbb{H}} \nabla \cdot \left(M_i \nabla \left(\frac{V_m^{n+1} + V_m^n}{2} + U_e \right) \right) \phi \, \mathrm{d}V, \qquad \forall \phi \in V, \tag{3.8}$$

[5]Preuzeto iz Zhang, Y.; Chandrajit B. Finite Element Meshing for Cardiac Analysis. // Univ. of Texas at Austin: ICES Technical Report. Vol. 2004 (2004), str. 4-26.

$$0 = \int_{\mathbb{H}} \nabla \cdot \left(M_i \nabla \frac{V_m^{n+1} + V_m^n}{2} \right) \psi + \nabla \cdot ((M_i + M_e) \nabla U_e) \psi \, \mathrm{d}V, \qquad \forall \psi \in V. \tag{3.9}$$

Sada se na ovim jednadžbama može iskoristiti identitet

$$\nabla \cdot (\psi \boldsymbol{A}) = \psi \nabla \cdot \boldsymbol{A} + (\nabla \psi) \cdot \boldsymbol{A},$$

i Gaussov teorem

$$\int_{\mathbb{H}} \nabla \cdot \boldsymbol{F} \, \mathrm{d}V = \int_{\partial \mathbb{H}} \boldsymbol{F} \cdot \hat{\boldsymbol{n}} \, \mathrm{d}S,$$

pa slijedi

$$\begin{aligned} \int_{\mathbb{H}} \frac{V_m^{n+1} - V_m^n}{\Delta t} \phi \, \mathrm{d}V = & \int_{\partial \mathbb{H}} \phi M_i \nabla \left(\frac{V_m^{n+1} + V_m^n}{2} + U_e \right) \cdot \hat{\boldsymbol{n}} \, \mathrm{d}S \\ & - \int_{\mathbb{H}} M_i \nabla \left(\frac{V_m^{n+1} + V_m^n}{2} + U_e \right) \cdot \nabla \phi \, \mathrm{d}V, \qquad \forall \phi \in V, \end{aligned} \tag{3.10}$$

$$\begin{aligned} 0 = & \int_{\partial \mathbb{H}} \psi \left(M_i \nabla \frac{V_m^{n+1} + V_m^n}{2} \right) \cdot \hat{\boldsymbol{n}} \, \mathrm{d}S - \int_{\mathbb{H}} \left(M_i \nabla \frac{V_m^{n+1} + V_m^n}{2} \right) \cdot \nabla \psi \, \mathrm{d}V \\ & + \int_{\partial \mathbb{H}} \psi (M_i + M_e) \nabla U_e \cdot \hat{\boldsymbol{n}} \, \mathrm{d}S - \int_{\mathbb{H}} (M_i + M_e) \nabla U_e \cdot \nabla \psi \, \mathrm{d}V, \qquad \forall \psi \in V. \end{aligned} \tag{3.11}$$

Ako se u ove jednadžbe uvrste rubni uvjeti (2.21) i (2.22) lako se vidi da integrali po rubu iščezavaju i dobije se krajnji oblik slabe forme dvodomenskog modela

$$\int_{\mathbb{H}} \frac{V_m^{n+1} - V_m^n}{\Delta t} \phi \, \mathrm{d}V + \int_{\mathbb{H}} M_i \nabla \left(\frac{V_m^{n+1} + V_m^n}{2} + U_e \right) \cdot \nabla \phi \, \mathrm{d}V = 0, \qquad \forall \phi \in V, \tag{3.12}$$

$$\int_{\mathbb{H}} M_i \nabla \left(\frac{V_m^{n+1} + V_m^n}{2} \right) \cdot \nabla \psi \, \mathrm{d}V + \int_{\mathbb{H}} (M_i + M_e) \nabla U_e \cdot \nabla \psi \, \mathrm{d}V = 0, \qquad \forall \psi \in V. \tag{3.13}$$

U ovim jednadžbama U_e se pojavljuje samo u članovima s derivacijom, a to znači da ako je neki U_e rješenje onda je i $U_e + C$ rješenje jednadžbe za svaki $C \in \mathbb{R}$. Da bi se fiksirala proizvoljna konstanta C, odabire se uvjet $\int_{\mathbb{H}} U_e \, \mathrm{d}V = 0$, odnosno zahtjeva se da srednja vrijednost funkcije U_e na domeni $\mathbb{H}$ iščezava. Stoga, nakon svakog koraka u numeričkom rješavanju rješenje U_e se mora normirati na 0.

Jednakim postupkom kao za dvodomenski model može se dobiti i slaba forma drugog koraka u Strangovoj podjeli jednodomenskog modela. Isto kao i u dvodomenskom modelu, koristi se Crank-Nicolsonova metoda pa slijedi jednadžba

$$\frac{V_m^{n+1} - V_m^n}{\Delta t} = \frac{\lambda}{\lambda + 1} \nabla \cdot M_i \nabla \left(\frac{V_m^{n+1} + V_m^n}{2} \right), \tag{3.14}$$

koja se jednakim postupkom kao i u dvodomenskom modelu može prevesti u slabi oblik

$$\int_{\mathbb{H}} \frac{V_m^{n+1} - V_m^n}{\Delta t} \phi \, \mathrm{d}V + \int_{\mathbb{H}} \frac{\lambda}{\lambda + 1} M_i \nabla \left(\frac{V_m^{n+1} + V_m^n}{2} \right) \cdot \nabla \phi \, \mathrm{d}V = 0, \qquad \forall \phi \in V. \tag{3.15}$$

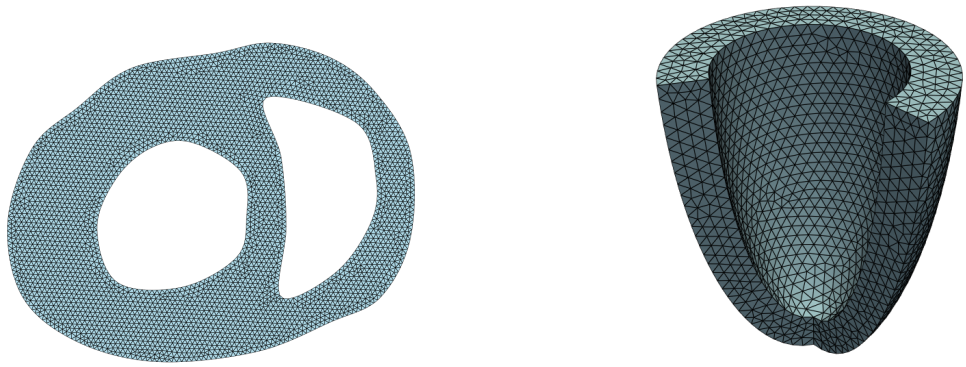
Kako je metoda konačnih elemenata numerička metoda, prirodno je da se implementira u nekom programskom jeziku. U tu svrhu u ovom radu koristi se programski jezik *Python* i računalno okruženje *FEniCSx* [24] koje se sastoji od više programskih paketa koji su specijalizirani za rješavanje parcijalnih diferencijalnih jednadžbi metodom konačnih elemenata.

4 Rezultati

Prvi korak u rješavanju jednadžbi modela je definicija domene na kojoj se jednadžbe rješavaju. U ovom radu koristit će se mreže na kojima se standardno rješavaju jednadžbe metodom konačnih elemenata. Domena na kojima se testira model je strukturirana pravokutna mreža, a domene na kojima se realnije simuliraju modeli su nestrukturirana trodimenzionalna mreža lijeve klijetke i nestrukturirana dvodimenzionalna mreža prereza srca. Obje domene konstruirane su u programu *Gmsh* [35] koji služi za izradu mreža koje se mogu koristiti kao domene u metodi konačnih elemenata. Konstruirane mreže vidljive su na Slici 4.1. Dvodimenzionalna mreža sastoji se od 6760 dvodimenzionalnih elemenata (trokuta), a trodimenzionalna mreža od 19781 trodimenzionalnih elementa (tetraedara). Nakon definiranja domene, konstruira se računalni kod koji učitava mrežu, definira potrebne funkcije, rješava problem i vizualizira razne veličine. Rezultati koji se dobiveni opisani su u nastavku[6], a vrijednosti vodljivosti za model mogu se pronaći u tablici 4.1. Dodatno, za χ je uzeta vrijednost $2000\,\mathrm{cm}^{-1}$, kao u [1].

$\sigma_l^i[\mathrm{mS\,cm^{-1}}]$	$\sigma_t^i[\mathrm{mS\,cm^{-1}}]$	$\sigma_n^i[\mathrm{mS\,cm^{-1}}]$	$\sigma_l^e[\mathrm{mS\,cm^{-1}}]$	$\sigma_t^e[\mathrm{mS\,cm^{-1}}]$	$\sigma_n^e[\mathrm{mS\,cm^{-1}}]$
3.0	1.0	0.31525	2.0	1.65	1.3514

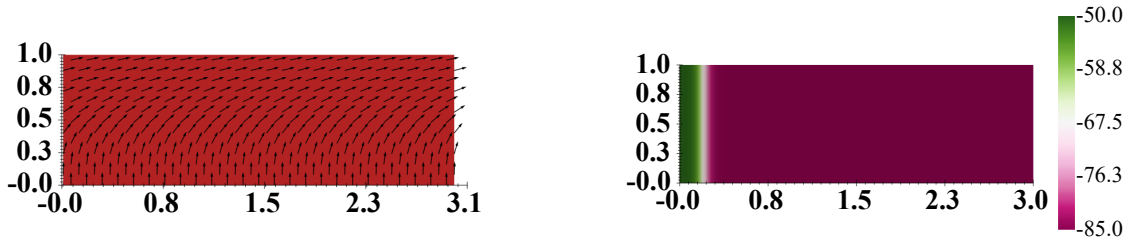
Tablica 4.1: Vrijednosti za vodljivosti korištene u modelima (preuzeto iz [1]).



(a) 2D mreža prereza srca. (b) 3D mreža lijeve klijetke.

Slika 4.1: Mreže korištene u simulacijama.

[6]Kompletni kodovi, video simulacije i detalji pojedinih rješenja mogu se pronaći u Modeliranje-biofizike-srcanog-tkiva, (6.2.2024.), GitHub, `https://github.com/VinkoGitHub/Modeliranje-biofizike-srcanog-misica`, 12.2.2024.



(a) Longitudinalni smjer srčanih vlakana. (b) Početna vrijednost za V_m.

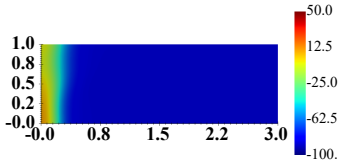
Slika 4.2: Smjer srčanih vlakana i početni uvjet[8].

4.1 Pravokutna domena

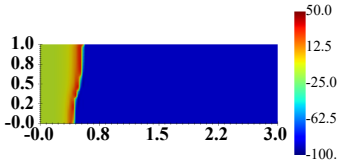
Inicijalno, model je testiran na pravokutnoj domeni dimenzija $3\mathrm{cm} \times 1\mathrm{cm}$. Broj točaka na mreži je 1250, a vremenska evolucija je od $t = 0\mathrm{ms}$ do $t = 500\mathrm{ms}$ za 3 ionska modela[7]. Modeli koji su korišteni u ovom radu su modificirani FitzHugh-Nagumo model (oznaka MFN), Nobleov model (oznaka N) i Beeler-Reuter model (oznaka BR). Odabrani smjerovi vlakana i početni uvjet vidljivi su na Slici 4.2. Početni uvjet je odabran tako da je za $x < 0.2\mathrm{cm}$ transmembranski potencijal jednak $-50\mathrm{mV}$ dok je za $x > 0.2\mathrm{cm}$ transmembranski potencijal jednak potencijalu mirovanja, odnosno $V_m = -85\mathrm{mV}$.

Rješenje $V_m(\boldsymbol{x}, t)$ za navedene modele može se vidjeti na Slici 4.2. Razvidno je da se rješenja značajno razlikuju. Očito je da rješenje dobiveno modificiranim FitzHugh-Nagumo modelom ima najmanju brzinu propagacije, rješenje dobiveno Nobleovim modelom ima veću brzinu propagacije dok ono dobiveno Beeler-Reuter modelom ima najveću brzinu propagacije. Također, područje koje ostaje depolarizirano nakon prolaska svakog od ovih signala je različito veličinom za svaki od modela. Najveće je za Beeler-Reuter model, a najmanje za FitzHugh-Nagumo model. Iako sa Slike 4.3 nije vidljivo, sustav opisan Nobleovim modelom nakon nekog vremena depolarizirao bi čitavu domenu zato što je taj model autooscilatoran i nije pogodan za opis šire klase kardiomiocita, ali može modelirati, na primjer, stanice sinoatrijskog čvora.

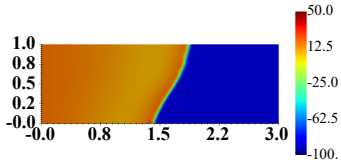
[7]Više informacija o ionskim modelima može se pronaći u dodatku A.
[8]Na svim slikama dimenzije udaljenosti su prikazane u cm, potencijali u mV i struje u mA.



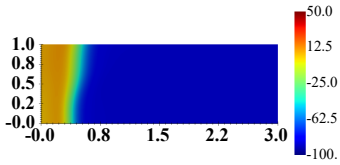
(a) $t = 50\text{ms}$, MFN model.



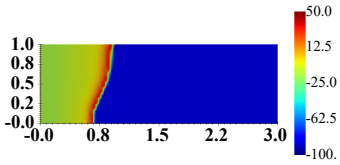
(b) $t = 50\text{ms}$, N model.



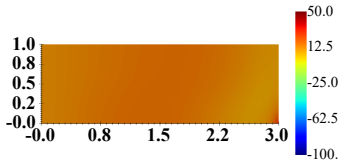
(c) $t = 50\text{ms}$, BR model.



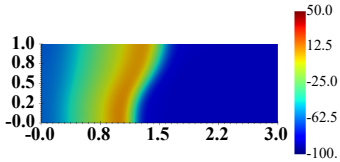
(d) $t = 100\text{ms}$, MFN model.



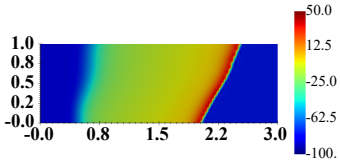
(e) $t = 100\text{ms}$, N model.



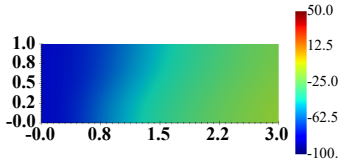
(f) $t = 100\text{ms}$, BR model.



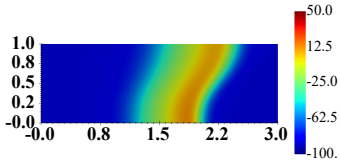
(g) $t = 300\text{ms}$, MFN model.



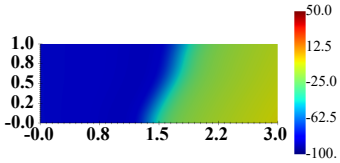
(h) $t = 300\text{ms}$, N model.



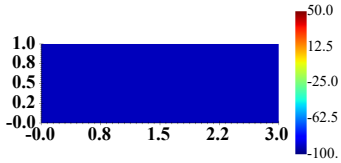
(i) $t = 300\text{ms}$, BR model.



(j) $t = 500\text{ms}$, MFN model.



(k) $t = 500\text{ms}$, N model.



(l) $t = 500\text{ms}$, BR model.

Slika 4.3: Usporedba dinamike srčanih impulsa uz tri različita ionska modela na pravokutnoj domeni.

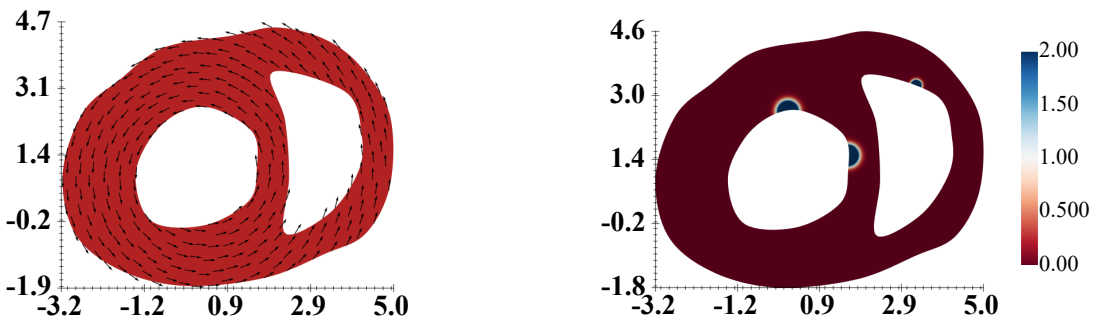
Na Slici 4.3 vidimo očekivani rezultat, signal koji se širi od područja koje je depolarizirano prema području koje je u stanju mirovanja. Također, brzina širenja impulsa veća je u području u kojem su vlakna usmjerena paralelno sa smjerom širenja impulsa, kao što je i očekivano.

4.2 Usporedba s literaturom

Nakon što je pokazana ispravnost računalnog koda i smislenost rješenja na pravokutnoj domeni, slijedi usporedba s rješenjima iz [1]. Na Slici 4.4 može se vidjeti smjer srčanih vlakana i mjesta stimulacije strujom I_{app} koji su odabrani tako da budu što sličniji onima iz [1]. Domena koja predstavlja presjek srčanog mišića konstruirana je u programu *Gmsh* kako bi bila što sličnija onoj iz [1] jer domena iz literature nije javno dostupna.

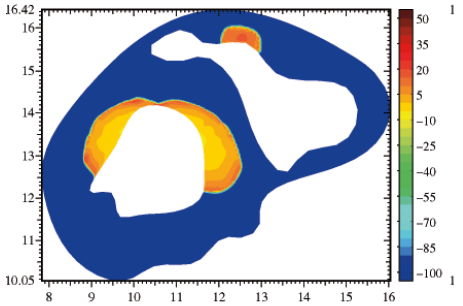
Iako se ne koriste jednaki ionski modeli (ovdje se koristi Beeler-Reuter model dok se u literaturi koristi model Winslowa [33]), na Slici 4.5 jasno je vidljivo da su rješenja iz literature dosta slična dobivenim rješenjima. Stoga, može se potvrditi podudarnost dobivenog rješenja s onim iz literature. Iako su rješenja slična, ona nisu identična. Podudarnost nije savršena iz više potencijalnih razloga – na primjer korištenje različitih modela, različite geometrije, smjera vlakana i početnih uvjeta, broja točaka i razmaka među njima i tako dalje.

Bez obzira na to što je domena koju koristimo dvodimenzionalna (realno srce je trodimenzionalno), svejedno ćemo se i u nastavku uvelike držati nje zbog jednostavnosti i preglednosti. Naime, rješavanje ovakvog sustava na trodimenzionalnoj mreži srca računalno je dosta zahtjevnije zbog višestruko većeg broja točaka koji se pojavljuju na takvim domenama.

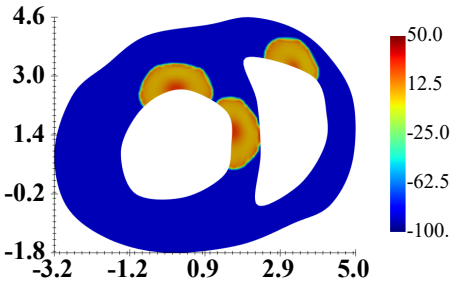


(a) Longitudinalni smjer srčanih vlakana. (b) Lokacija i iznos stimulacije strujom I_{app}.

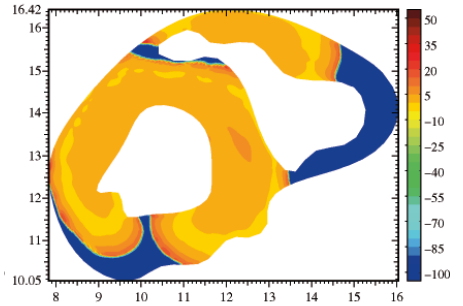
Slika 4.4: Smjer srčanih vlakana te lokacija i iznos stimulacije.



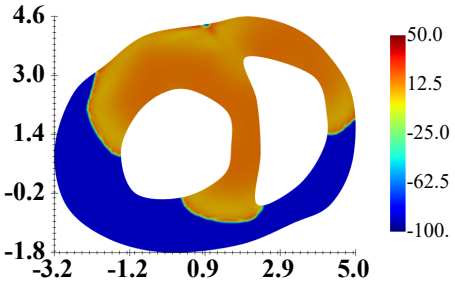
(a) $t = 25\text{ms}$



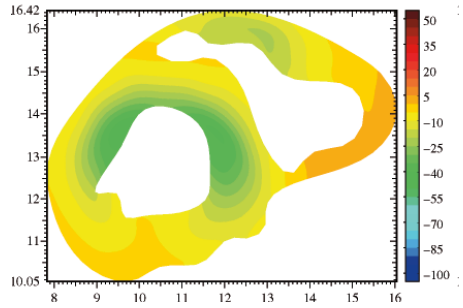
(b) $t = 25\text{ms}$



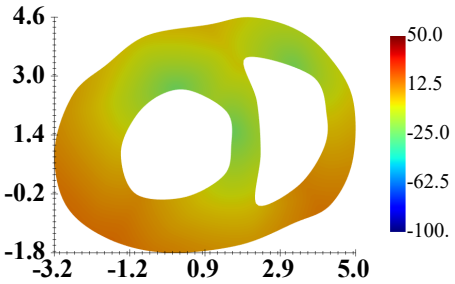
(c) $t = 75\text{ms}$



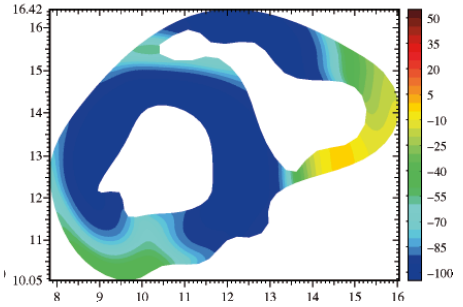
(d) $t = 75\text{ms}$



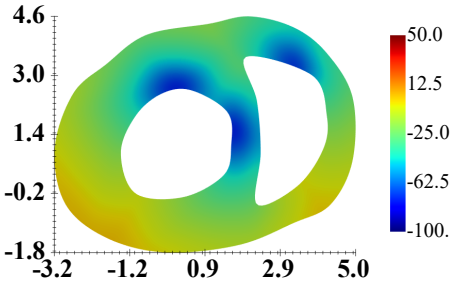
(e) $t = 220\text{ms}$



(f) $t = 220\text{ms}$



(g) $t = 290\text{ms}$

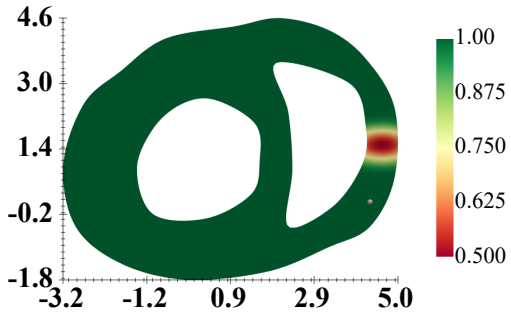


(h) $t = 290\text{ms}$

Slika 4.5: Usporedba dobivenih rezultata s literaturom. Lijevo se nalaze rezultati iz literature, a desno rješenja dobivena metodom opisanom u ovom radu.

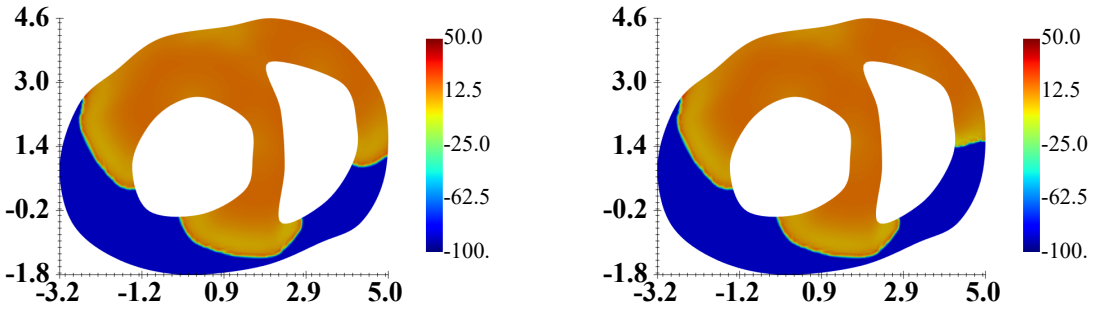
4.3 Ožiljno tkivo

U sljedećem primjeru uvedeno je ožiljno tkivo (kao posljedica ishemije) u određenom dijelu srčanog mišića. Domena, primijenjena struja i smjer srčanih vlakana jednaki su kao i u prethodnom odjeljku (Slika 4.4). Područje ožiljnih promjena pokazano je na Slici 4.6. Na Slici je također prikazana točka u kojoj se potencijal prati u ovisnosti o vremenu. Ožiljno tkivo je modelirano tako da dio tkiva koji je zahvaćen ima bitno smanjenu vodljivost, pa signal kroz taj dio tkiva prolazi otežano ili, ovisno o količini za koju je umanjena vodljivnost, biva ugušen. U ovom primjeru u području ožiljka, vodljivost je smanjena otprilike dva puta. To znači da bi signal tamo trebao dvaput teže prolaziti.



Slika 4.6: Područje ishemije i točka u kojoj se bilježi potencijal V_m. Bojom je prikazan faktor za koji je vodljivost umanjena u danoj točki.

Na Slici 4.7 vidi se rješenje u trenutku $t = 100\text{ms}$ za potpuno zdravo tkivo (primjer iz odjeljka 4.2) i rješenje za tkivo sa ishemijom. Može se primjetiti da u području zahvaćenom ishemijom signal sporije prolazi pa se u jednakim trenutcima signal kod zdravog tkiva propagirao dalje od onog kod ožiljnog tkiva.

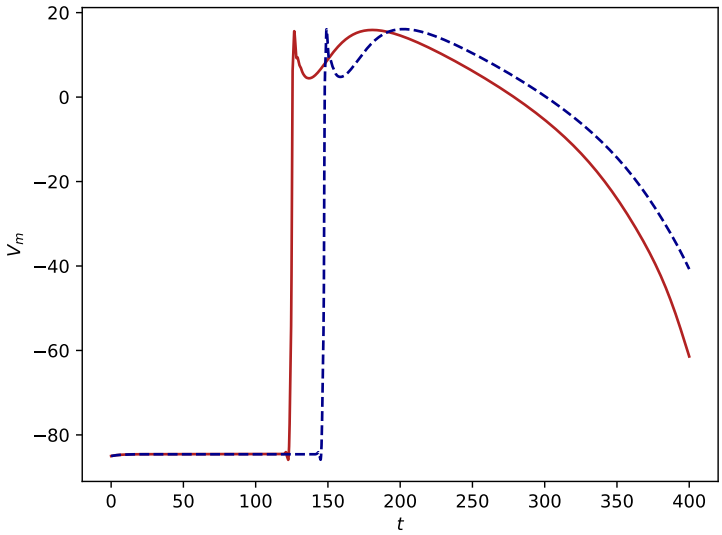


(a) $t = 100\mathrm{ms}$, zdravo tkivo.

(b) $t = 100\mathrm{ms}$, ožiljno tkivo.

Slika 4.7: Usporedba rješenja zdravog i bolesnog tkiva u $t = 100$.

U točki sa Slike 4.6 prate se signali za rješenja iz potpoglavlja 4.2 i ovog potpoglavlja, odnosno zdravi signal i signal s ishemijom. Dobiveni signali nalaze se na Slici 4.8.



Slika 4.8: Usporedba signala na zdravom i bolesnom tkivu. Puna crvena linija predstavlja zdravi signal dok iscrtkana plava linija predstavlja signal bolesnog tkiva. Na x-osi nalazi se vrijeme u ms, a na y-osi transmembranski napon u mV.

Kao što je očekivano, signal kod ožiljnog tkiva kasni za signalom kod zdravog tkiva. Kako je kod ishemije propagacija signala otežana, prirodno je da se dogodi opisana pojava. Također, važno je primjetiti da iako jedan kasni za drugim, oblici signala kod primjera sa ishemijom i zdravog primjera ne razlikuju se bitno.

4.4 Usporedba jednodomenskog i dvodomenskog modela

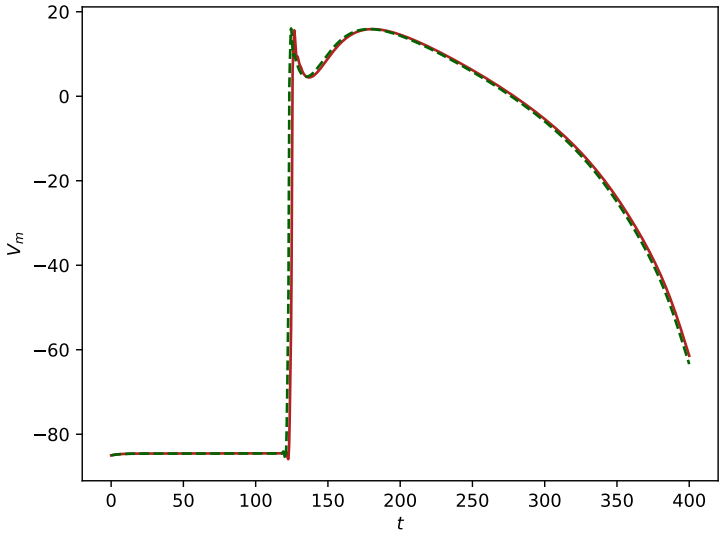
Kako je jednodomenski model aproksimacija dvodomenskog, prirodno je usporediti rješenja koja dva modela daju. U tu svrhu oba modela riješena su na jednakim domenama i uz iste početne uvjete. Kao i u prošlom primjeru, domene i početni uvjeti jednaki su kao i u odjeljku 4.2, a od tamo je preuzeto i zdravo dvodomensko rješenje s kojim se uspoređuje jednodomensko rješenje.

Kako jednodomenski model sadrži parametar λ, potrebno je odrediti način za određivanje iznosa tog parametra. Ovdje će se pratiti pristup iz [34] prema kojem se parametar λ dobije tako da se minimizira izraz

$$\begin{bmatrix} \sigma_e^l \\ \sigma_e^t \\ \sigma_e^n \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} \sigma_i^l \\ \sigma_i^t \\ \sigma_i^n \end{bmatrix}. \tag{4.1}$$

Kao što je u članku navedeno, minimalna vrijednost tog izraza dobije se metodom najmanjih kvadrata i slijedi $\lambda = 0.8$ pa je ta vrijednost korištena i ovdje. U jednakoj točki kao i u odjeljku 4.3 (Slika 4.6) prati se signal u svim vremenskim trenutcima i na grafu se prikažu rješenja za jednodomensko i dvodomensko rješenje. Dobiveni signali prikazani su na Slici 4.9 na kojoj se jasno vidi da se jednodomensko i dvodomensko rješenje uvelike poklapaju te se može zaključiti da je jednodomenski model u ovom slučaju poprilično dobra aproksimacija dvodomenskog. Nadalje, vrijeme rješavanja sustava modeliranih jednodomenskim modelom je do 10 puta manje od vremena rješavanja sustava modeliranih dvodomenskim modelom uz iste početne uvjete.

Stoga, jednodomenski model može se zbog svoje jednostavnosti i brzine koristiti kao praktična zamjena za dvodomenski model u nekim situacijama gdje iznimna preciznost nije od velike važnosti i gdje je od interesa kvalitativno, a ne kvantitativno rješenje.

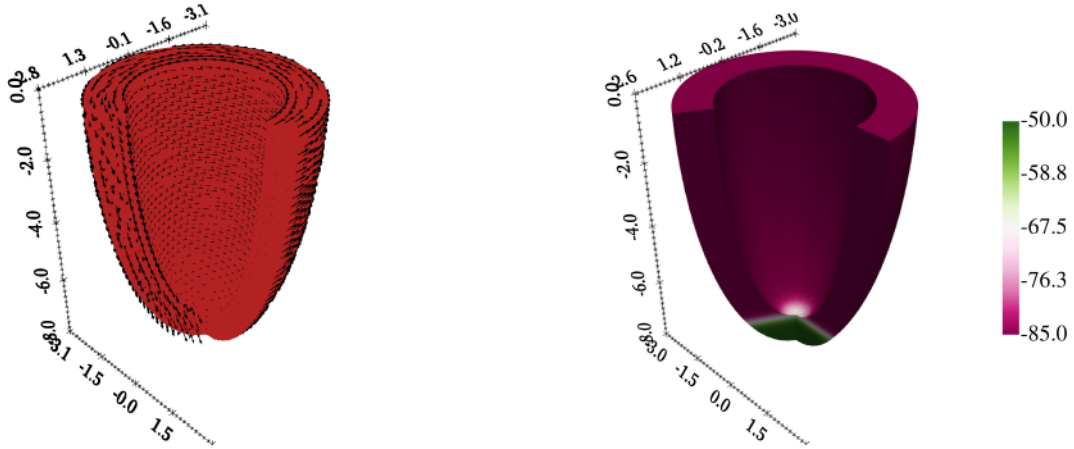


Slika 4.9: Usporedba jednodomenskog i dvodomenskog rješenja. Puna crvena linija predstavlja dvodomenski signal dok iscrtkana zelena linija predstavlja jednodomenski signal. Na x-osi nalazi se vrijeme u ms, a na y-osi transmembranski napon u mV.

4.5 Rješenje na 3D mreži

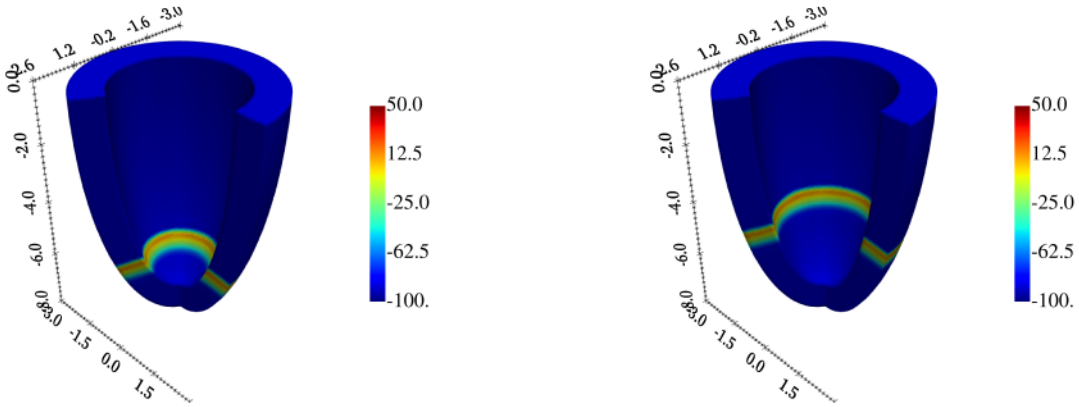
Trodimenzionalna mreža koja se koristi u radu model je lijeve srčane klijetke i sadrži znatno veći broj konačnih elemenata od prethodno korištenog dvodimenzionalnog modela prereza srca. Posljedično, računalno je dosta zahtjevnije rješavati jednadžbe na ovoj domeni pa se stoga, zbog jednostavnosti, umjesto Beeler-Reuter modela koristi modificirani FitzHugh-Nagumo model. Početni uvjet postavljen je tako da je tkivo depolarizirano u vršku srca (lat. *apex*) a ostatak klijetke je u stanju mirovanja. Smjer srčanih vlakana skupa sa prikazom transmembranskog potencijala u početnom trenutku može se vidjeti na Slici 4.10. Normalni smjer na snopove odabran je tako da pokazuje u z-smjeru i time je okomit na longitudinalno pružanje srčanih vlakana koja se nalaze u $x - y$ ravnini.

Na Slici 4.11 vidi se dinamika srčanog signala u 4 vremenska trenutka. Signal se širi od vrška lijeve klijetke prema lijevoj pretklijetki kao što je i očekivano. Iako izgled signala i brzina nisu fizikalno ispravni, svejedno se može reći da se dobiju kvalitativno smislena rješenja i za trodimenzionalnu domenu te da se uz jaču računalnu moć mogu simulirati ishemije i razne druge modifikacije i na realnim trodimenzinalnim modelima srca.

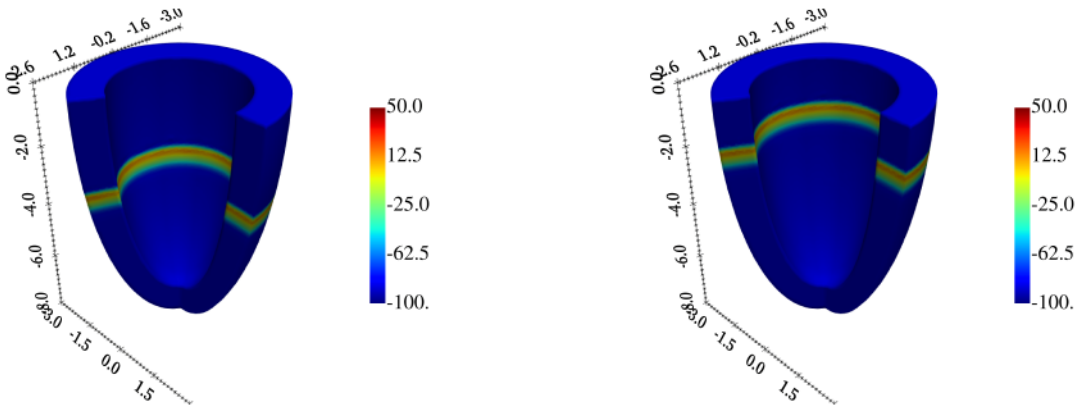


(a) Longitudinalni smjer srčanih vlakana. (b) Početna vrijednost V_m.

Slika 4.10: Smjer srčanih vlakana i početna vrijednost transmembranskog potencijala.



(a) $t = 500\,\mathrm{ms}$ (b) $t = 1000\,\mathrm{ms}$



(c) $t = 1500\,\mathrm{ms}$ (d) $t = 2000\,\mathrm{ms}$

Slika 4.11: Propagacija signala kroz lijevu klijetku.

5 Zaključak

U radu je opisan rad srčanog mišića, pojam elektrokardiograma i akcijskih potencijala. Dan je iscrpan pregled literature na tu temu te je izveden matematički model opisa srčanog mišića. Izvedene su dvodomenske jednadžbe i iz njih jednodomenski model kao aproksimacija. Opisano je kako se modeliraju vodljivosti srca i njihova veza sa srčanim vlaknima. Pokazan je numerički algoritam kojim se dvodomenski i jednodomenski sustavi rješavaju, uključujući Strangovu podjelu operatora i Runge-Kutta metode. Dana je varijacijska ili slaba forma jednadžbi koja se može koristiti u metodi konačnih elemenata.

Cijeli sustav riješen je za niz primjera. Na pravokutnoj domeni zaključeno je da sustav daje smislena rješenja te da se može koristiti na kompleksnijim domenama. Rješenje na dvodimenzionalnom presjeku srca uspoređeno je s onim iz literature te je zaključeno da se dva rješenja podudaraju. Nakon toga, jednadžbe modela riješene su na domeni ožiljnog tkiva i to rješenje uspoređeno je sa zdravim rješenjem. Zaključeno je da signal ima manju brzinu propagacije kroz tkivo zahvaćeno ožiljkom. Sljedeće, uspoređeni su jednodomenski i dvodomenski modeli i zaključeno je da je jednodomenski model poprilično dobra aproksimacija dvodomenskog i da se može koristiti kao jednostavna i brza zamjena dvodomenskog modela u simulacijama. Na kraju je dvodomenski model riješen na trodimenzionalnoj mreži koja predstavlja lijevu klijetku. Za ionski model korišten je reparametrizirani FitzHugh-Nagumo model te je zaključeno da se dobiveno rješenje slaže s očekivanjem i potvrđeno je da sustavi daju smislene rezultate i na dvodimenzinalnim i na trodimenzionalnim domenama.

Dobiveni rezultati mogu se poboljšati korištenjem naprednijih ionskih modela, realnijih mreža koje predstavljaju srčani mišić, mreža s boljom prostornom rezolucijom i boljom raspodjelom konačnih elemenata, korištenjem procesora s većom računalnom moći, paralelizacijom računalnih procesa i tako dalje. Također, dvodomenski i jednodomenski model mogu se koristiti u kombinaciji s drugim modelima kako bi se povećala njihova robustnost i kvaliteta rezultata. Tako se dvodomenski model može upariti s modernim metodama umjetne inteligencije [36] kako bi se dobili bolji rezultati.

Ovaj rad dobra je polazna osnova za kompleksnije simulacije kao što su simulacija kompletnog srčanog mišića uz razne modifikacije tkiva ili svojstava miokarda. Također, u model se može dodati i vezanje srčanog mišića s ostatkom tijela te se na taj način mjerenjem potencijala na standardiziranim točkama na površini tijela može očitati EKG signal koji se onda može uspoređivati s realnim EKG signalima.

Dodaci

Dodatak A Ionski modeli

A.1 Modificirani FitzHugh-Nagumo model

Modificirani FitzHugh-Nagumo model temelji se na originalnom FitzHugh-Nagumo modelu, uz modifikaciju kao u [32] i skaliranje parametara tako da vrijednosti budu fizikalne [1]. Model se sastoji od dvije vezane diferencijalne jednadžbe za transmembranski potencijal V_m i pomoćnu varijablu w

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}V_m}{\mathrm{d}t} = \frac{c_1}{V_{amp}^2}(V_m - V_{rest})(V_m - V_{th})(V_{peak} - V_m) \\ -\frac{c_2}{V_{amp}}(V_m - V_{rest})w + I_{app},\end{aligned} \tag{A.1}$$

$$\frac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t} = b(V_m - V_{rest} - c_3 w), \tag{A.2}$$

gdje je definirano $V_{amp} := V_{peak} - V_{rest}$, te $V_{th} = V_{rest} + aV_{amp}$. Da bi rješenje što vjernije predstavljalo eksperimentalno mjerene akcijske potencijale, za parametre su korištene vrijednosti iz [1] koje se mogu vidjeti u Tablici A.1.

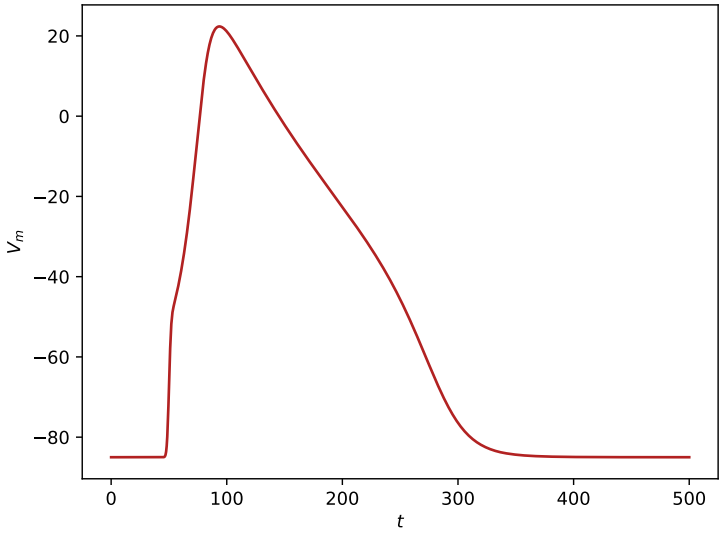
a	b	c_1	c_2	c_3	V_{rest}	V_{peak}	C_m
0.13	0.013	0.26	0.1	1.0	-85	40	1.0

Tablica A.1: Parametri modificiranog FitzHugh-Nagumo modela (preuzeto iz [1])

Ako se napravi ovakav odabir parametara onda slijedi da je $V_{th} = -68.75\mathrm{mV}$, a rješenje za početne vrijednosti $V_m^0 = -85\mathrm{mV}$, $w^0 = 1$ i primjenjenu struju jakosti $I_{app} = 10\mathrm{mA}$ u vremenskom rasponu od $50\mathrm{ms}$ do $53\mathrm{ms}$ može se vidjeti na Slici A.1.

A.2 Nobleov model

1962. godine D. Noble predložio je model koji opisuje srčane stanice, odnosno srčane potencijale. Konkretno, Noble je konstruirao model koji opisuje Purkinjeova vlakna,



Slika A.1: Oblik akcijskog potencijala modificiranog FiztHugh-Nagumo modela. Na x-osi nalazi se vrijeme u ms, a na y-osi transmembranski napon u mV.

a uzima u obzir dinamiku iona kalija i natrija. Model se sastoji od jednadžbi koje opisuju dinamiku transmembranskog potencijala V_m i jednadžbi koje opisuju dinamiku pomoćnih varijabli m, n i h

$$-C_m \frac{\mathrm{d}V_m}{\mathrm{d}t} = g_{Na}(V_m - V_{Na}) + (g_{K_1} + g_{K_2})(V_m - V_K) - I_{app}, \tag{A.3}$$

$$\frac{\mathrm{d}g}{\mathrm{d}t} = \alpha_g(V_m)(1-g) - \beta_g(V_m)g, \quad g \in [m, n, h]. \tag{A.4}$$

U prethodnim jednadžbama je

$$g_{K_2} := \bar{g}_{K_2} n^4, \quad g_{K_1} := 1.2 \exp\left(-\frac{V_m + 90}{50}\right) + 0.015 \exp\left(\frac{V_m + 90}{60}\right), \quad g_{Na} := \bar{g}_{Na} m^3 h + g_i,$$

dok su parametri dani u Tablici A.2.

$\bar{g}_{Na}$	$\bar{g}_{K_2}$	g_i	V_{Na}	V_K	C_m
400	1.2	0.14	40	−100	12.0

Tablica A.2: Parametri Nobleovog modela (preuzeto iz [1])

Na kraju, preostaje definirati još α_g i β_g iz (A.4). Obje varijable su oblika

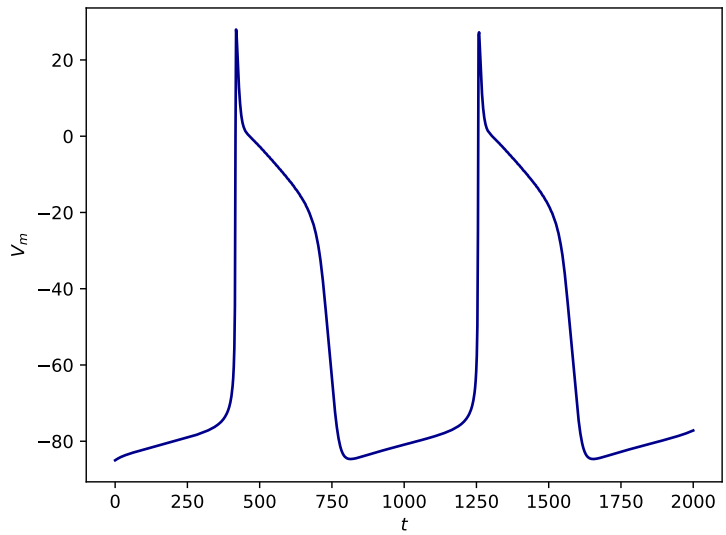
$$\alpha_g = \beta_g = \frac{C_1 \exp(C_2(V_m - V_0)) + C_3(V_m - V_0)}{1 + C_4 \exp(C_5(V_m - V_0))}, \tag{A.5}$$

gdje se parametri za pojedine α_g i β_g mogu pronaći u Tablici A.3.

	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	V_0
α_m	0	0	0.1	-1.0	$-1/15$	-48.0
β_m	0	0	-0.12	-1.0	0.2	-8.0
α_h	0.17	$-1/20$	0	0	0	-90
β_h	1.0	0	0	1.0	-0.1	-42.0
α_n	0	0	0.0001	-1.0	-0.1	-50.0
β_n	0.002	$-1/80$	0	0	0	-90

Tablica A.3: Parametri varijabli α_g i β_g Nobleovog modela (preuzeto iz [1]).

Za vizualizaciju u ovom slučaju nije potrebno pobuđivati sustav primjenjivanjem struje jer je, kao što je već naglašeno, sustav autooscilatoran. Stoga, odabrane su samo početne vrijednosti $V_m^0 = -85\mathrm{mV}$, $m^0 = 0.0$, $h^0 = 0.9$, $n^0 = 0.6$ i rješenje uz takav odabir može se vidjeti na Slici A.2.



Slika A.2: Oblik akcijskog potencijala Nobleovog modela. Na x-osi nalazi se vrijeme u ms, a na y-osi transmembranski napon u mV.

Sa Slike A.2 očito je da se akcijski potencijali aktiviraju bez pobude i periodički.

A.3 Beeler-Reuter model

Iako Nobleov model dobro opisuje srčani akcijski potencijal, ipak posjeduje niz problema. Naime, model je autooscilatoran pa ne može opisati većinu srčanih stanica koje u principu nisu samopobudljive. Također, u njemu nije uzeta u obzir dinamika iona kalcija. G.W. Beeler and H. Reuter stoga su 1975. godine konstruirali model [8] koji opisuje ventrikularne stanice koje zapravo sačinjavaju većinu srca za razliku od stanica Purkinjeovih vlakana koje modelira Nobleov model. Ovaj model uzima u obzir i dinamiku iona kalcija te nije autooscilatoran tako da je pogodan za opis većine srčanog tkiva. Model sadrži jednadžbe koje opisuju dinamiku transmembranskog potencijala V_m, pomoćnih varijabli m, h, j, d, f i x te dinamiku intracelularne koncentracije kalcija c koja je zbog zgodnijeg zapisa skalirana kao $c := 10^7[Ca]_i$. Jednadžbe glase

$$-C_m \frac{\mathrm{d}V_m}{\mathrm{d}t} = I_{Na} + I_K + I_x + I_s - I_{app}, \tag{A.6}$$

$$\frac{\mathrm{d}c}{\mathrm{d}t} = 0.07(1-c) - I_s, \tag{A.7}$$

$$\frac{\mathrm{d}g}{\mathrm{d}t} = \alpha_g(V_m)(1-g) - \beta_g(V_m)g, \quad g \in [m, h, j, d, f, x]. \tag{A.8}$$

Koeficijenti α_g i β_g imaju jednaki oblik kao i u Nobleovom modeu i parametri za njih mogu se pronaći u Tablici A.4.

	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	V_0
α_m	0	0	1	-1	-0.1	-47.0
β_m	40	-0.056	0	0	0	-72.0
α_h	0.126	-0.25	0	0	0	-77.0
β_h	1.7	0	0	1	-0.082	-22.5
α_j	0.055	-0.25	0	1	-0.2	-78.0
β_j	0.3	0	0	1	-0.1	-32.0
α_d	0.095	-0.01	0	1	-0.072	5.0
β_d	0.07	-0.017	0	1	0.05	-44.0
α_f	0.012	-0.008	0	1	0.15	-28.0
β_f	0.0065	-0.02	0	1	-0.2	-30.0
α_x	0.0005	-0.083	0	1	0.057	-50.0
β_x	0.0013	-0.06	0	1	-0.04	-20.0

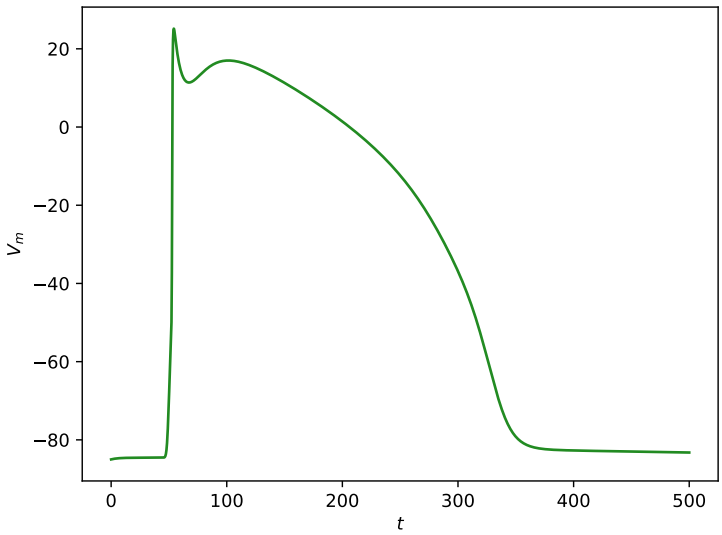
Tablica A.4: Parametri varijabli α_g i β_g Beeler-Reuter modela[9].

[9] Iako su parametri većinom preuzeti iz [1], primjećeno je je rješenje sa svim parametrima iz [1] nefizikalno pa su neki od njih popravljeni usporedbom s [8].

Za ovaj model je $C_m = 1.0\,\mu\mathrm{F/cm}^2$, a ostale veličine koje se nalaze u jednadžbama definiraju se na sljedeći način[10]

$$
\begin{aligned}
I_{Na} &= (4m^3hj + 0.003)(V_m - 50),\\
I_K &= 1.4 \cdot \frac{\exp(0.04(V_m + 85)) - 1}{\exp(0.08(V_m + 53)) + \exp(0.04(V_m + 53)} + \\
&\qquad 0.07 \cdot \frac{V_m + 23}{1 - \exp(-0.04(V_m + 23))},\\
I_x &= 0.8x \cdot \frac{\exp(0.04(V_m + 77)) - 1}{\exp(0.04(V_m + 35))},\\
I_s &= 0.09fd \cdot (V_m - 127.698 + 13.0287 \ln c).
\end{aligned}
$$

Ako se početne vrijednosti odaberu kao $V_m^0 = -85\mathrm{mV}$, $c^0 = 1.0$ $m^0 = 0.011$, $h^0 = 0.99$, $j^0 = 0.97$, $d^0 = 0.003$, $f^0 = 1.0$, $x^0 = 0.0074$ i ako se primjeni struja jakosti $I_{app} = 10\mathrm{mA}$ u vremenskom rasponu od $50\mathrm{ms}$ do $53\mathrm{ms}$, dobiveno rješenje modela može se vidjeti na Slici A.3.



Slika A.3: Oblik akcijskog potencijala Beeler-Reuter modela. Na x-osi nalazi se vrijeme u ms, a na y-osi transmembranski napon u mV.

Usporedbom sa stvarnim akcijskim potencijalom srčanih stanica, vidi se da ovaj model daje rješenje koje je dosta sličnije eksperimentalno dobivenim podatcima od npr. modificiranog FitzHugh-Nagumo modela.

[10]Neke od ovih veličina nisu jednake kao u [1] jer je primjećeno da model ne daje fizikalne rezultate korištenjem tih vrijednosti pa su promijenjene da bi bile kao u originalnom radu [8].

Literatura

[1] Sundnes, J.; Lines, G. T.; Cai, X.; Nielsen, B. F.; Mardal, K. A.; Tveito, A. Monographs in Computational Science and Engineering. Springer, 2006.

[2] Franzone, P. C.; Pavarino, L. F.; Scacchi, S. Mathematical cardiac electrophysiology. Springer, 2014.

[3] The top 10 causes of death, (9.12.2020.), World Health Organization, `https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death`, 4.2.2024.

[4] Hodgkin, A. L.; Huxley, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. // The Journal of Physiology. Vol. 117, 4 (1952), str. 500.

[5] FitzHugh, R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. // Biophysical Journal. Vol 1, 6 (1961), str. 445-566.

[6] Nagumo, J.; Arimoto, S.; Yoshizawa, S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. // Proceedings of the IRE. Vol. 50, 10 (1962), str. 2061-2070.

[7] Noble D. A modification of the Hodgkin–Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials. // The Journal of Physiology. Vol. 160, 2 (1962), str. 317-352.

[8] Beeler, G. W.; Réuter, H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. // The Journal of Physiology. Vol. 268, 1 (1977), str. 177-210.

[9] Luo, C. H.; Rudy, Y. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. // Circulation Research. Vol. 68, 6 (1991), str. 1501-1526.

[10] Fastl, T.E.; Tobon-Gomez, C.; Crozier, A.; Whitaker, J.; Rajani, R.; McCarthy, K. P.; Sanchez-Quintana, D.; Ho, S. Y.; O'Neill, M. D.; Plank, G.; Bishop, M. J.; Niederer, S. A. Personalized computational modeling of left atrial geometry and transmural myofiber architecture. // Medical Image Analysis. Vol. 47 (2018), str. 180-190.

[11] Models of cardiac cell, (24.8.2008.), Scholarpedia, http://www.scholarpedia.org/article/Models_of_cardiac_cell, 4.2.2024.

[12] Neic, A.; Campos, F. O.; Prassl, A. J.; Niederer, S. A.; Bishop, M. J.; Vigmond, E. J.; Plank, G. Efficient computation of electrograms and ECGs in human whole heart simulations using a reaction-eikonal model. // Journal of computational physics. Vol. 346 (2017), str. 191-211.

[13] Nagel, C.; Espinosa, C. B.; Gillette, K.; Gsell, M. A. F.; Sánchez, J.; Plank, G.; Dössel, O.; Loewe, A. Comparison of propagation models and forward calculation methods on cellular, tissue and organ scale atrial electrophysiology. // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. Vol. 70, 2 (2022), str. 511-522.

[14] Clayton, R. H.; Bernus, O.; Cherry, E. M.; Dierckx, H.; Fenton, F. H.; Mirabella, L.; Panfilov, A. V.; Sachse, F. B.; Seemann, G.; Zhang, H. Models of cardiac tissue electrophysiology: progress, challenges and open questions. // Progress in biophysics and molecular biology. Vol. 104, 1-3 (2011), str. 22-48.

[15] Henriquez, C. S.; Ying, W. The bidomain model of cardiac tissue: from microscale to macroscale. // Cardiac Bioelectric Therapy: Mechanisms and Practical Implications. (2021), str. 211-223.

[16] Jæger, K. H.; Tveito, A. Deriving the bidomain model of cardiac electrophysiology from a cell-based model; properties and comparisons. // Frontiers in Physiology. Vol. 12 (2022), str. 2439.

[17] Hyde, E. R.; Behar, J. M.; Claridge, S.; Jackson, T.; Lee, A. W. C.; Remme, E. W.; Sohal, M.; Plank, G.; Razavi, R.; Rinaldi, C. A.; Niederer, S. A. Beneficial effect on cardiac resynchronization from left ventricular endocardial pacing is mediated by early access to high conduction velocity tissue: electrophysiological simulation study. // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. Vol. 8, 5 (2015), str 1164-1172.

[18] Relan, J.; Chinchapatnam, P.; Sermesant, M.; Rhode, K.; Ginks, M.; Delingette, H.; Rinaldi, C. A.; Razavi, R.; Ayache, N. Coupled personalization of cardiac electrophysiology models for prediction of ischaemic ventricular tachycardia. // Interface focus. Vol. 1, 3 (2011), str. 396-407.

[19] McDowell, K. S.; Vadakkumpadan, F.; Blake, R.; Blauer, J.; Plank, G.; MacLeod, R. S.; Trayanova, N. A. Mechanistic inquiry into the role of tissue remodeling in fibrotic lesions in human atrial fibrillation. // Biophysical journal. Vol. 104, 12 (2013), str. 2764-2773.

[20] Roth B. J. The Mechanical Bidomain Model: A Review. // ISRN Tissue Eng. (2013)

[21] Schreiner, J.; Mardal, K. A. Simulating epileptic seizures using the bidomain model. // Scientific Reports. Vol 12, 1 (2022), str. 10065.

[22] Ainseba, B.; Bendahmane, M.; Ruiz-Baier, R. Analysis of an optimal control problem for the tridomain model in cardiac electrophysiology. // Journal of Mathematical Analysis and Applications. Vol. 388, 1 (2012), str. 231-247.

[23] Tung, L. A bi-domain model for describing ischemic myocardial dc potentials. Doktorski rad. Cambridge, Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology, 1978.

[24] FEniCS/dolfinx v0.7.3, (23.12.2023.), GitHub, `https://github.com/FEniCS/dolfinx`, 4.2.2024.

[25] Adler, C. P.; Costabel, U. Cell number in human heart in atrophy, hypertrophy, and under the influence of cytostatics. // Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism. Vol. 6 (1975), str 343-355.

[26] Plonsey, R; Heppner, D. Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems. // The Bulletin of mathematical biophysics. Vol. 29 (1967), str. 657-664.

[27] Boulakia, M.; Cazeau, S.; Fernández, M. A.; Gerbeau, J. F.; Zemzemi, N. Mathematical modeling of electrocardiograms: a numerical study. // Annals of biomedical engineering. Vol. 38 (2010), str 1071-1097.

[28] Strang, G. On the construction and comparison of difference schemes. // SIAM journal on numerical analysis. Vol. 5, 3 (1968), str 506-517.

[29] Qu, Z.; Garfinkel, A. An advanced algorithm for solving partial differential equation in cardiac conduction. // IEEE transactions on biomedical engineering. Vol. 46, 9 (1999), str. 1166-1168.

[30] Rao, S. S. The finite element method in engineering. Sjedinjene Američke Države: Butterworth-Heinemann, 2017.

[31] Crank, J.; Nicolson, P. A practical method for numerical evaluation of solutions of partial differential equations of the heat-conduction type. // Mathematical proceedings of the Cambridge philosophical society. Vol 43, 1. Cambridge : Cambridge University Press, 1947. Str. 50-67.

[32] Rogers, J. M.; McCulloch, A. D. A collocation-Galerkin finite element model of cardiac action potential propagation. // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. Vol. 41, 8 (1994), str. 743-757.

[33] Winslow, R. L.; Rice, J.; Jafri, S.; Marban, E.; O'Rourke, B. Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, II: model studies. // Circulation research. Vol 84, 5 (1999), str 571-586.

[34] Sundnes, J.; Nielsen, B. F.; Mardal, K. A.; Cai, X.; Lines, G. T.; Tveito, A. On the computational complexity of the bidomain and the monodomain models of electrophysiology. // Annals of biomedical engineering. Vol. 34 (2006), str. 1088-1097.

[35] Geuzaine, C.; Remacle, J. F. Gmsh: A 3-D finite element mesh generator with built-in pre-and post-processing facilities. // International journal for numerical methods in engineering. Vol. 79, 11 (2009), str. 1309-1331.

[36] Zemzemi, N.; Labarthe, S.; Dubois, R. D.; Coudière, Y. From body surface potential to activation maps on the atria: A machine learning technique. // 2012 Computing in Cardiology. Krakow: IEEE, 2012. str. 125-128.

[37] Brkić, A. L.; Novak, A.; A Nonlocal Image Inpainting Problem Using the Linear Allen–Cahn Equation. // Advances in Non-Integer Order Calculus and Its Applications: Proceedings of the 10th International Conference on Non-Integer Order Calculus and Its Applications 10. Springer, 2020. str. 229-239.

[38] Pavlov M., Barić D.; Novak A.; Manola Š.; Jurin I. From statistical inference to machine learning: a paradigm shift in contemporary cardiovascular pharmacotherapy. // British Journal of Clinical Pharmacology. (2023).