

**Моделирование динамики**  
**ансамблей сердечных клеток**  
**с использованием средств**  
**МРІ**

Г.В.Осипов, Л.С.Аверьянова,  
М.А.Комаров, А.К.Крюков,  
В.С.Петров, А.В.Половинкин

(ННГУ)

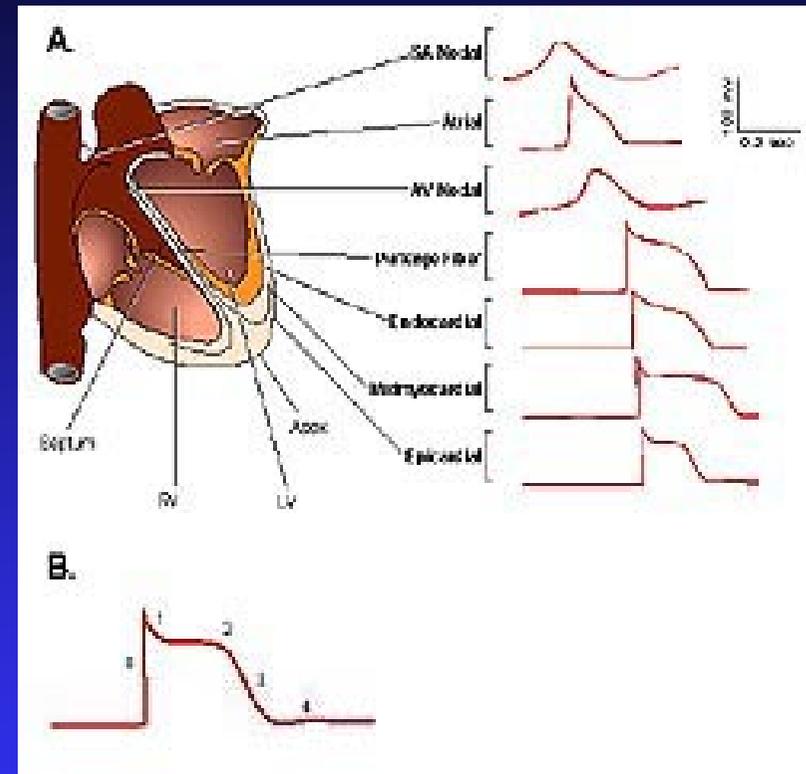
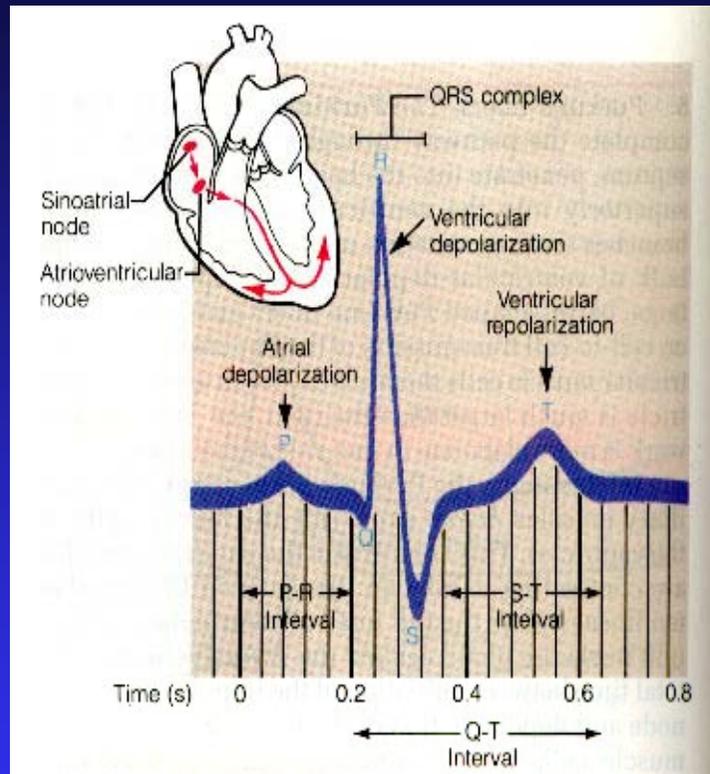
# Введение

- В экономически развитых странах сердечные заболевания являются основной причиной смертности
- В последнее время в России смертность составляет около 2 млн. чел. в год
- Из них около 1.2 млн. (численность населения Нижнего Новгорода) по причине сердечно-сосудистых заболеваний

Поэтому сейчас являются исключительно важными:

- изучение механизмов развития различного рода аритмий
- разработка методов их диагностики
- разработка способов их предотвращения и лечения

# Нормальный ритм и сердечные аритмии



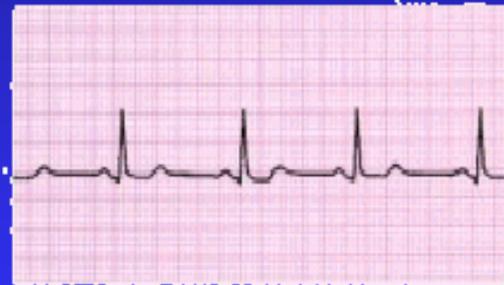
Волны электрической активности распространяются в сердечной ткани. Небольшая область - группа клеток, называемая пейсмейкерными, обеспечивает генерацию импульсов, необходимых для обеспечения нормального ритма сердца. А когда происходит пауза в распространении, это означает, что среда готовится к проведению следующей волны возбуждения. Этот ритм повторяется сотни раз каждый час.

# Тахикардия

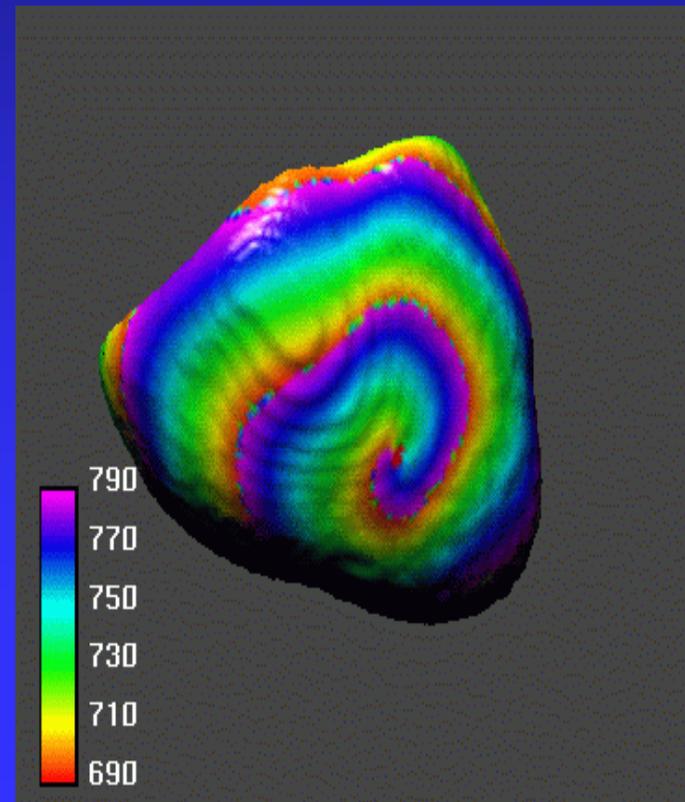
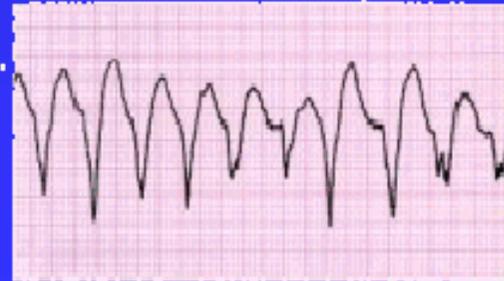
При наличии патологии концентрическая волна может изменить свою форму. Новая волна циркулирует вокруг себя и называется спиральной. Она повторяет свои вращения снова и снова. Результатом является учащение сердечного ритма, называемое желудочковой тахикардией.



Normal Sinus Rhythm

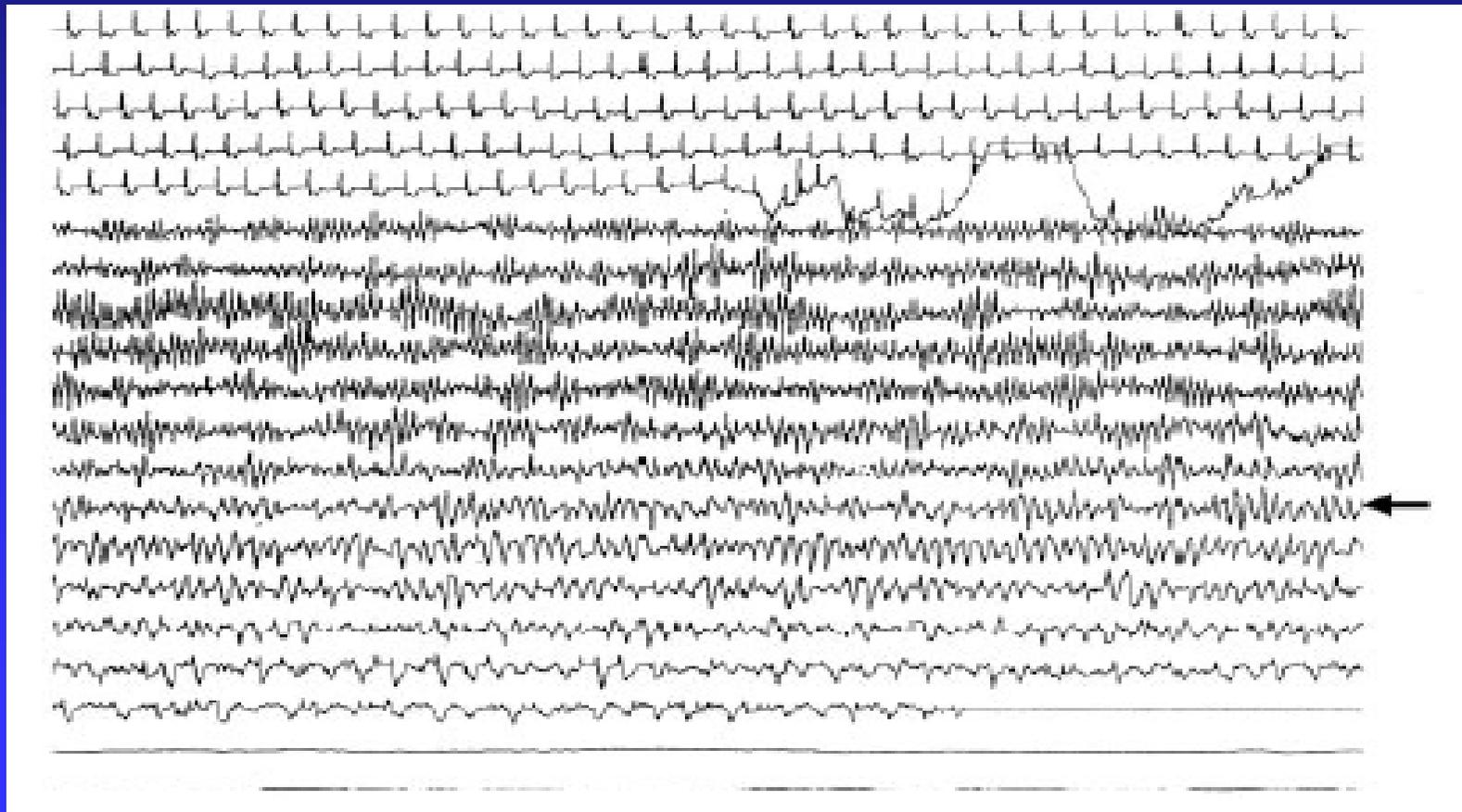


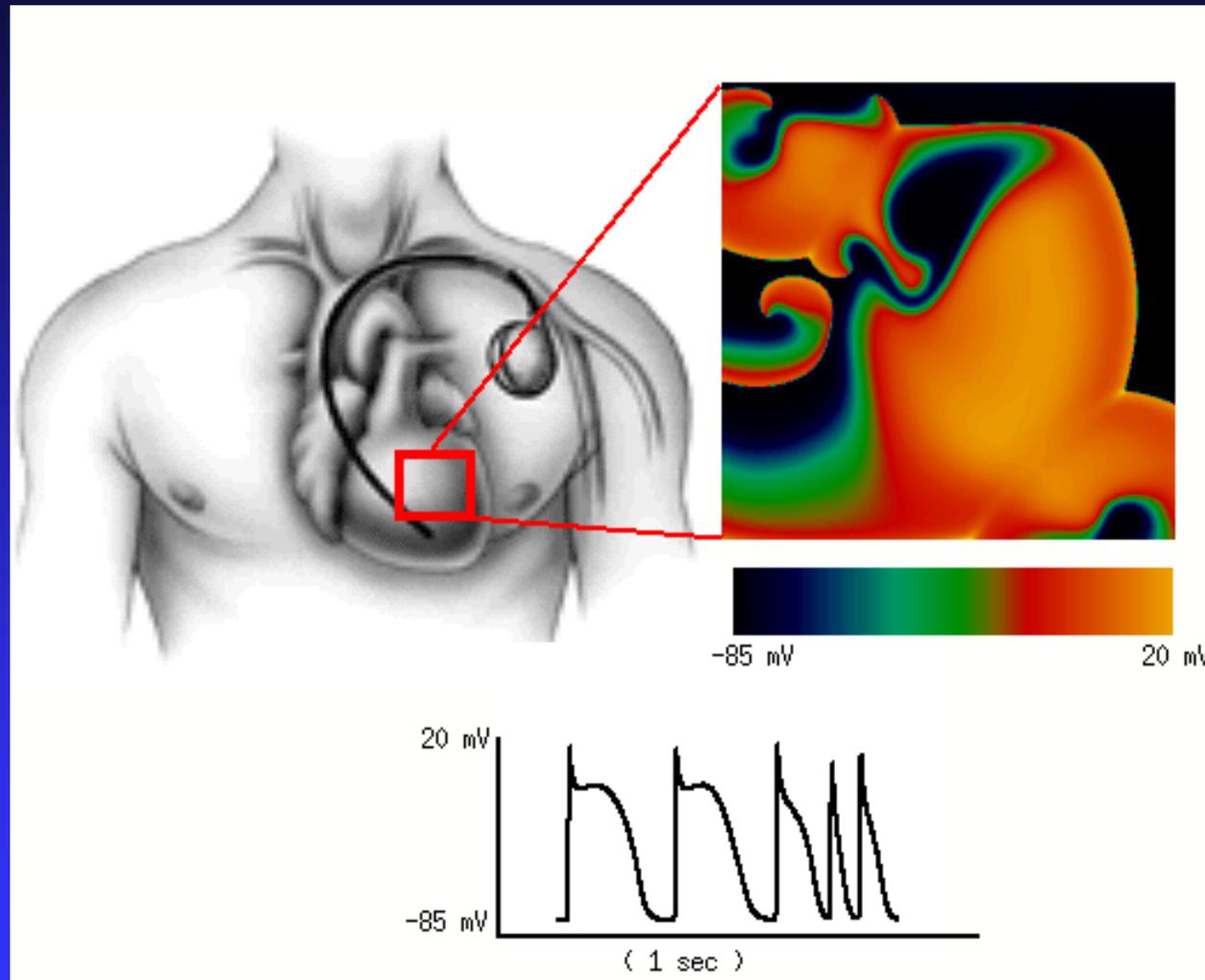
Ventricular Tachycardia



# Фибрилляция

Желудочковая тахикардия может перейти в фибрилляцию, когда спиральная волна становится нестабильной и переходит в хаос спиральных волн.





# Способ подавления фибрилляции

## Обычная техника дефибрилляции.

В медицине существует единственный способ подавления фибрилляций – приложение мощного электрического сигнала к сердцу.

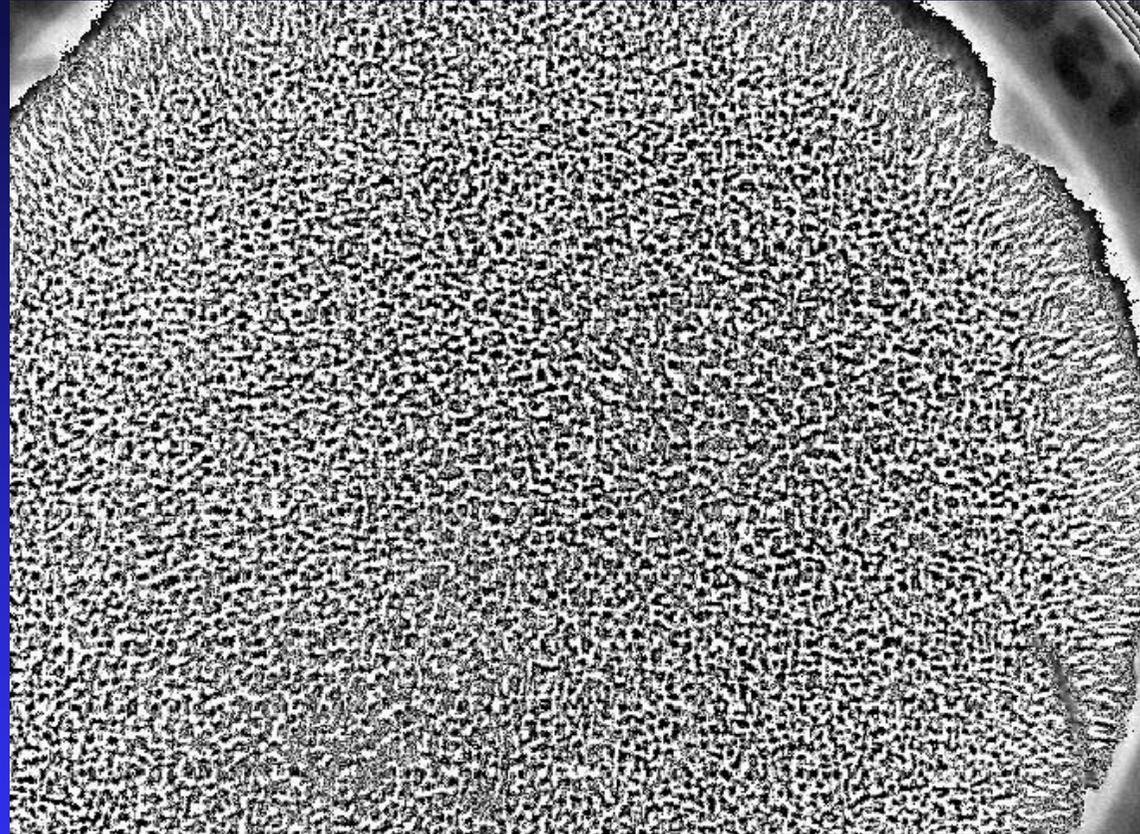


## Недостатки:

- такое воздействие может повредить сердечную ткань
- причиняет значительную боль пациенту
- может послужить причиной разрядки

**Необходимость разработки новых  
способов дефибрилляции**

# Эксперименты с культурами сердечных клеток. Метод: Phase Contrast Imaging



- Микроскоп (слева)
- Культура клеток, наблюдаемая в микроскоп (справа)
- Аппаратура реагирует на изменение фазы колебаний клеток
- Белый цвет – клетка совершает колебания, черный цвет – клетка не двигается

# Культура клеток сердечной мышцы: одна спиральная волна

SV: 25 PV: 25 LO: 0

03-07-2007 00:33:30 11

# Культура клеток сердечной мышцы: фибрилляция



# Модели

- Hodgkin-Huxley (1952)
- FitzHugh-Nagumo (1960,1961)
- Beeler-Reuter (1977)
- Luo-Rudy (1991,1994)
- Priebe-Beuckelman (1998)
- Courtenmache and Co. (1998)
- Ten Tusscher and Co. (2003)
- ...

# Модель Луо-Руди

$$dV/dt = -1/C (I_{Na} + I_{si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b + I_{stimulus})$$

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}) \quad I_{K1} = G_{K1} K_{1i}(V) (V - E_{K1})$$

$$I_{si} = G_{si} d f (V - E_{si}(V, c)) \quad I_{Kp} = G_{Kp} Kp(V) (V - E_{K1})$$

$$I_K = G_K x x_i(V) (V - E_K) \quad I_b = G_b (V - E_b)$$

$$dg_i/dt = \alpha_i(V) (1 - V) - \beta_i(V) V$$

$$dc/dt = -10^{-4} I_{si}(V, c, d, f) + 0.07(10^{-4} - c)$$

Управляющие параметры:  $G_{na}$ ,  $G_{si}$ ,  $G_K$ ,  $G_{K1}$ ,  $I_{stimulus}$

## Ионные токи:

$I_{Na}$  - быстрый натриевый ток;

$I_{si}$  - медленный обратный ток;

$I_K$  - нестационарный калиевый ток;

$I_{K1}$  - стационарный калиевый ток;

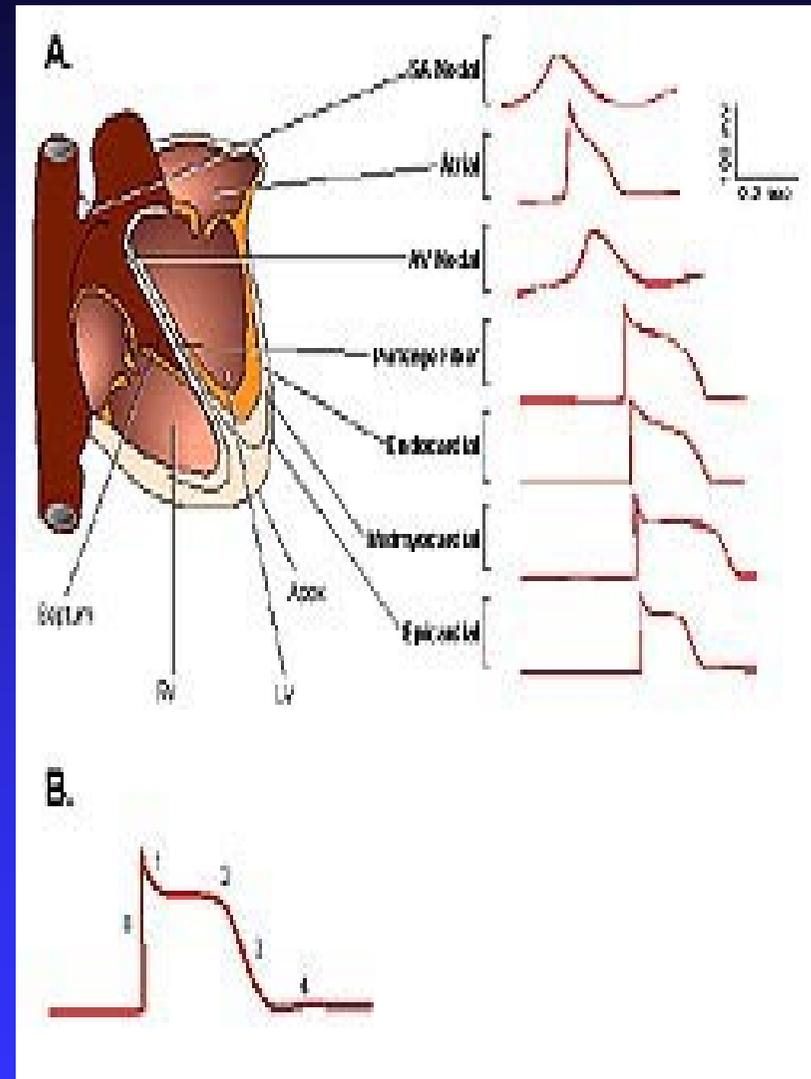
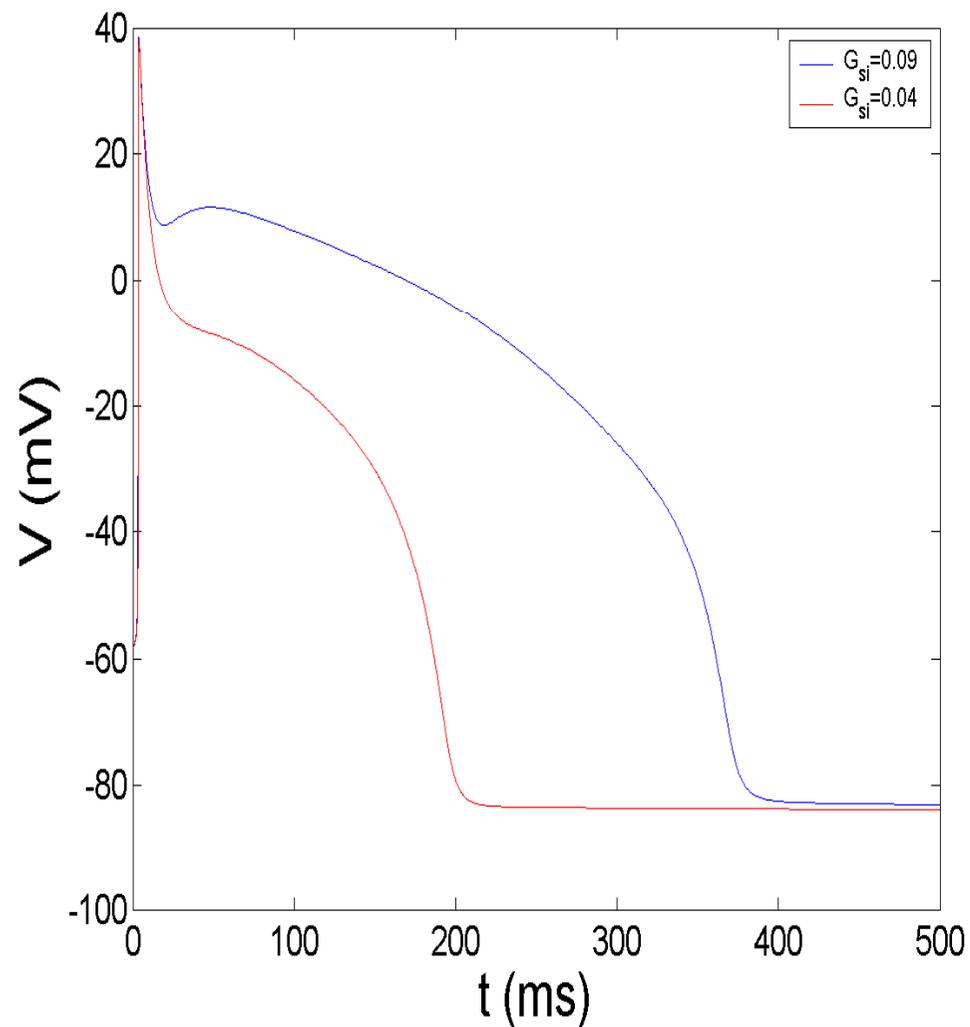
$I_{Kr}$  - платообразный калиевый ток;

$I_b$  - стационарный фоновый ток.

$m, h, g, d, f, X$  - воротные переменные, которые представляют собой долю открытого ионного канала и изменяются соответственно от нуля до единицы.

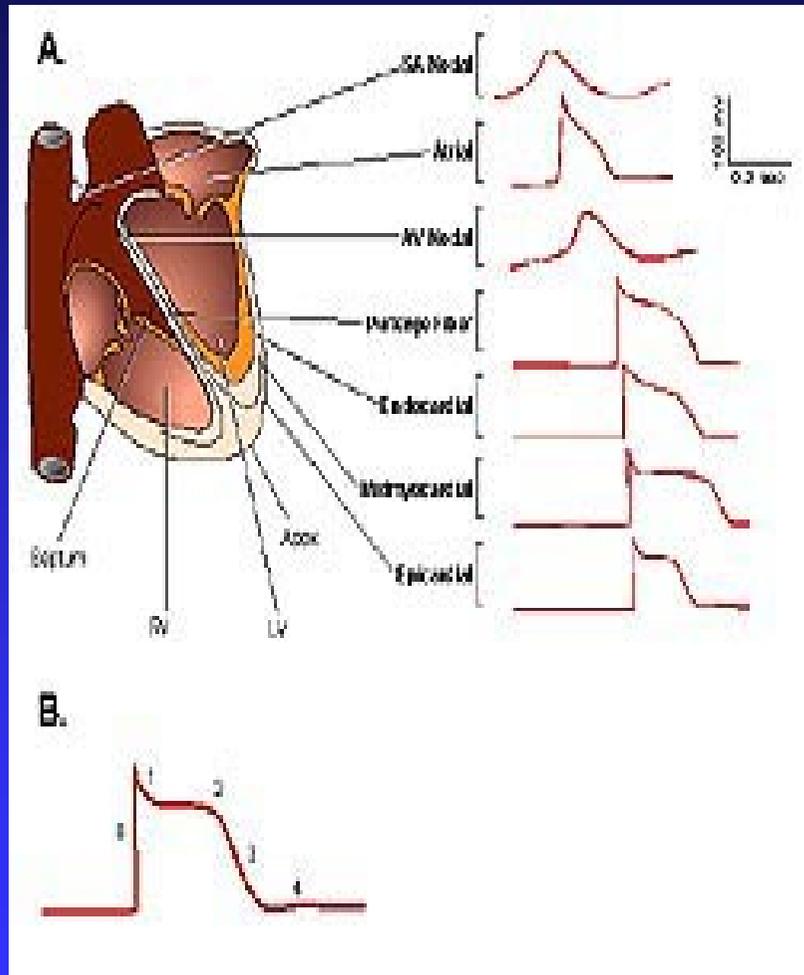
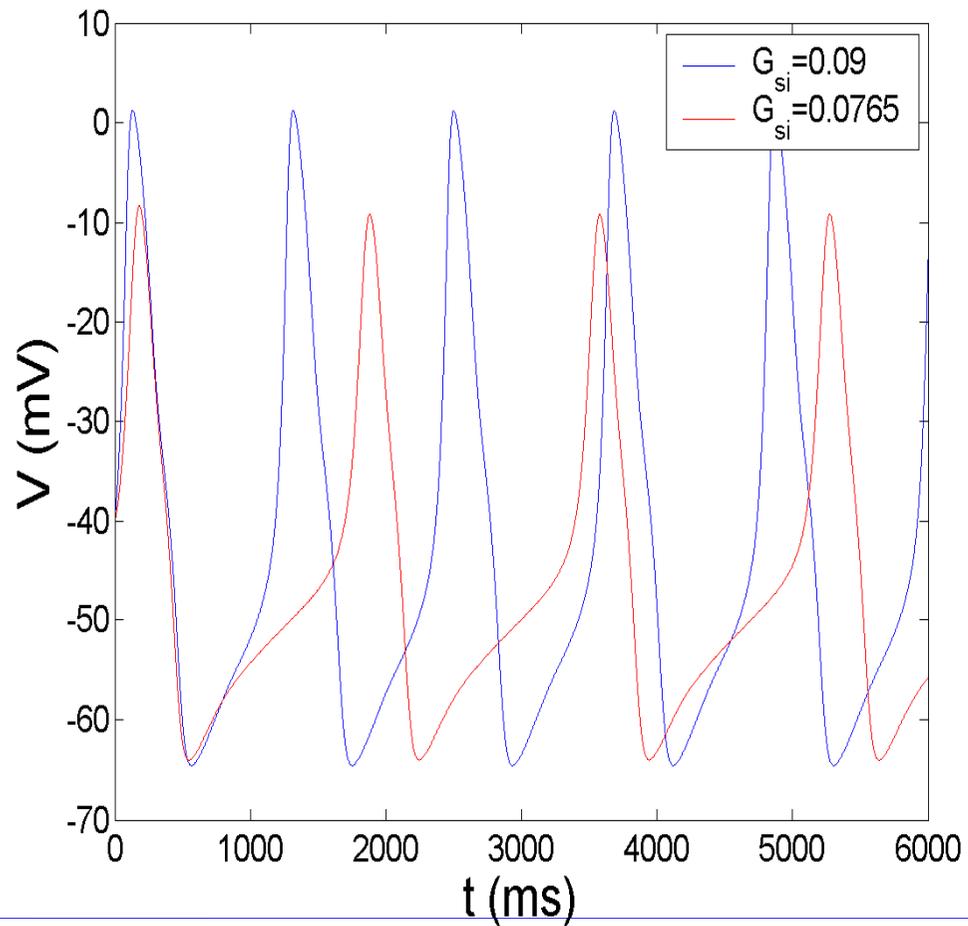
Управляющие параметры:  $G_{na}, G_{si}, G_K, G_{K1}, I_{stimulus}$

# Возбудимая клетка (кардиомиоцит)



Зависимость от  $G_{si}$

# Автоколебательная клетка (пейсмекерная клетка синусного узла) ( $G_{K1}=0$ )



# Сети элементов

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = -I_{\text{ion}} - I_{\text{stimulus}} + C_m D \nabla^2 V,$$

where  $V$  is the membrane voltage,  $C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$  is the membrane capacitance,  $D = 0.001 \text{ cm}^2/\text{ms}$  is the diffusion coefficient,  $I_{\text{stimulus}}$  is the input stimulus, and  $I_{\text{ion}}$  is the sum of six ionic currents,

$$I_{\text{ion}} = I_{\text{Na}} + I_{\text{si}} + I_{\text{K}} + I_{\text{K1}} + I_{\text{Kp}} + I_b$$

Наименьшая область в которой возможно реализовать спиральную волну – 300 x 300 x 100 элементов. Каждый из них описывается шестью переменными – ионными токами и потенциалом, всего **55** миллионов переменных. Каждое значение переменной обновляется каждую сотую миллисекунды, а каждое обновление зависит от предыдущих значений. Для моделирования одной спиральной волны в течение одной секунды реального времени требуется 18 часов работы 44-процессорного кластера IBM SP2.

# Вычислительная сложность экспериментов

- Для моделирования спиральных волн необходимо большое изменение пространственных координат – десятки миллионов переменных!
  - Большие длительности проводимых экспериментов.
  - Необходимо проводить эксперименты
- Необходимость применения суперкомпьютерных технологий**
- в широком диапазоне изменения параметров

# Суперкомпьютерный кластер ННГУ

- Пиковая производительность 2.7
- Общий объем оперативной памяти
- 64 вычислительных узла
- CPU: 2xIntel XEON 5150 Dual Core (4x2.06



Был разработан  
параллельный алгоритм  
с использованием  
специализированного  
для данной задачи  
метода интегрирования

4x2.06 GHz cores)

RAM: 4Gb DDR2

- время вычисления конкретной задачи
- зеленый
- ускорение, получаемое при использовании
- (в разах) - синий



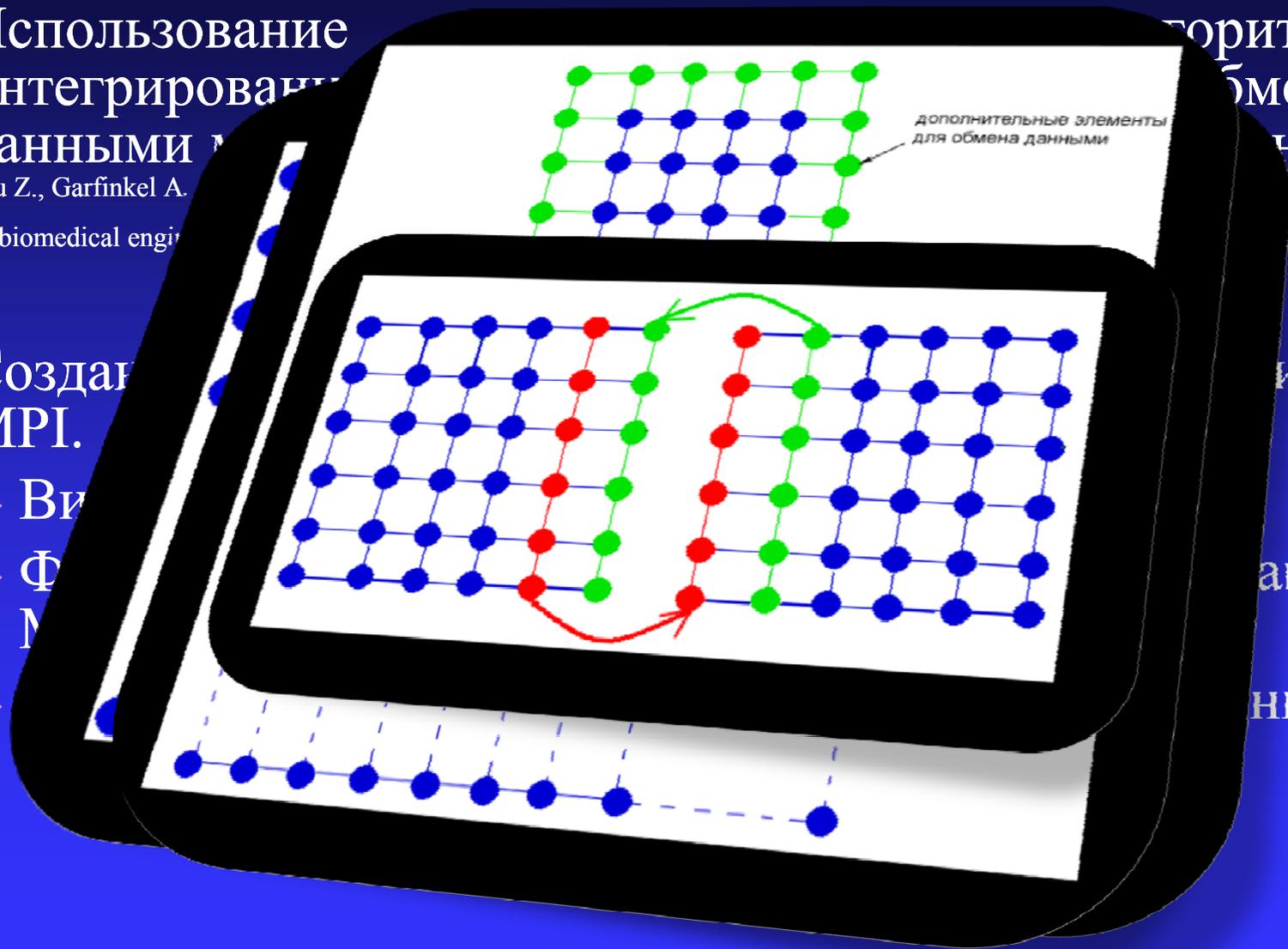
Ускорение

# Описание алгоритма

- Использование интегрированных данных (Qu Z., Garfinkel A. on biomedical engi

- Создание MRI.

- ◆ Вид
- ◆ Ф
- ◆ М
- ◆



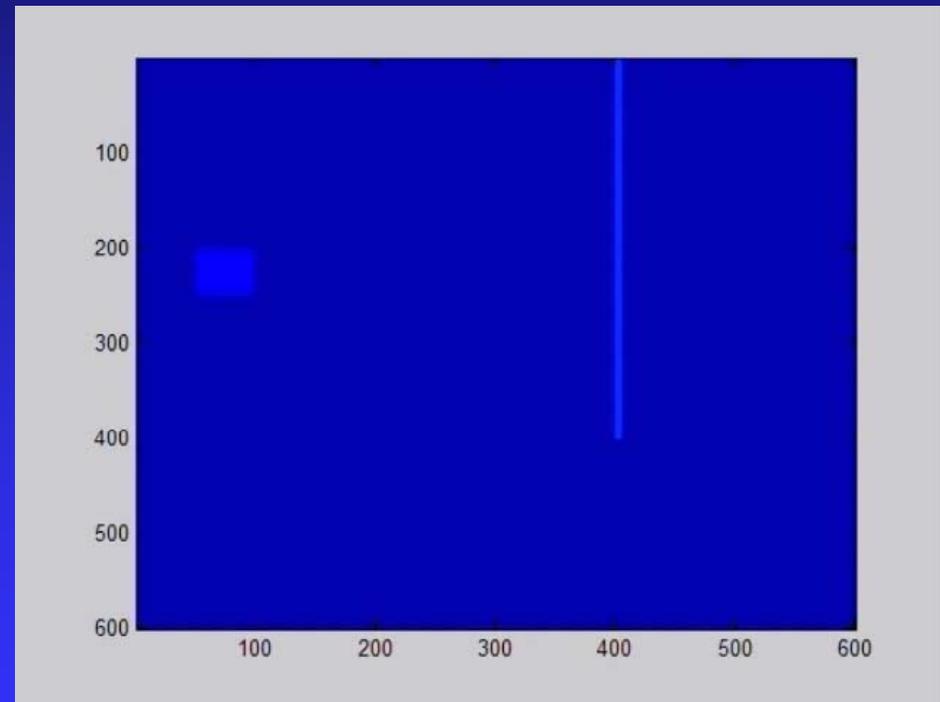
алгоритма  
обмена  
данными  
actions  
и ем  
ами;  
ных;

# Результаты моделирования

## Образование спиральной волны на препятствии

- Синусный узел – генератор концентрических волн в сердце (слева)
- В результате патологий в сердце могут возникать участки ткани, не проводящие возбуждение, - препятствие (справа)
- Фронт концентрической волны разрушается на подобном препятствии, и образуется спиральная волна
- Спиральная волна навязывает всем клеткам свою частоту (тахикардия)

Время моделирования – 2 часа на 145 ядрах (10 секунд реального процесса)

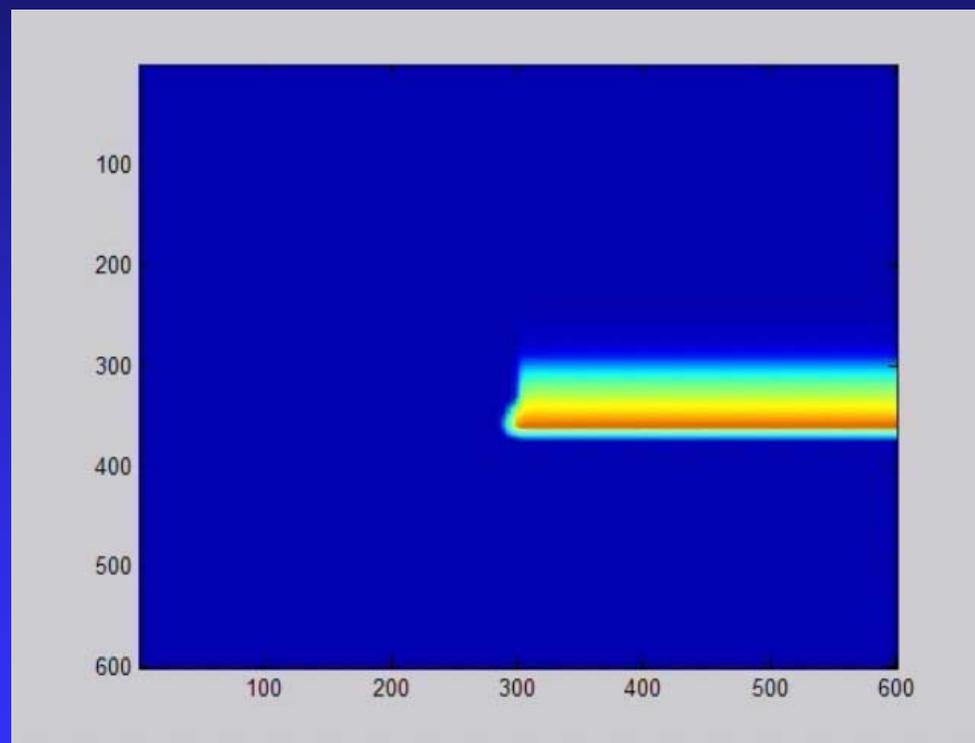


# Результаты моделирования

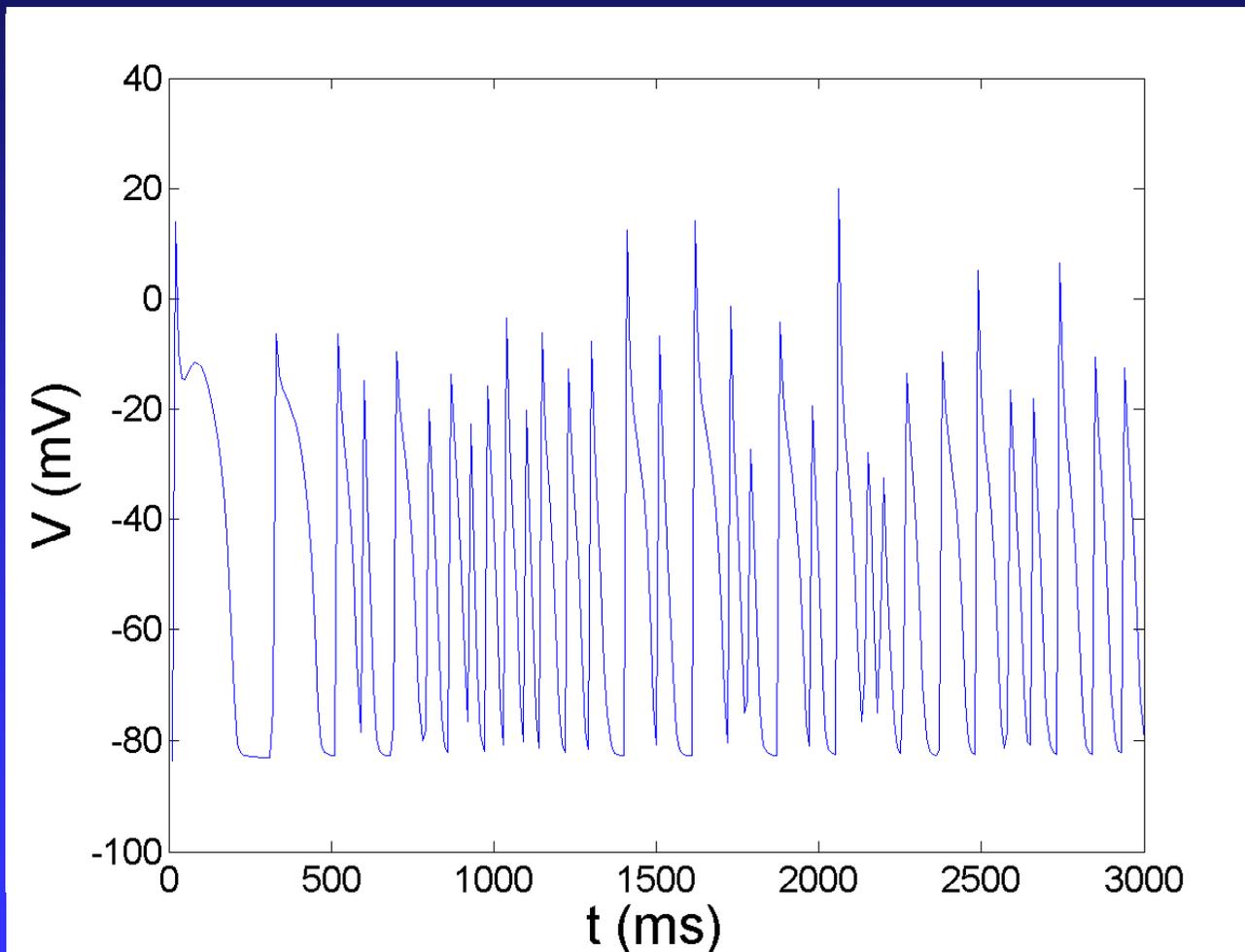
## Спиральная волна → Хаос спиральных волн

- В зависимости от параметров в сердце может меняться ширина фронта волны
- Спираль ударяется сама в себя, в результате, рождается хаос спиральных волн – фибрилляция

Время моделирования – 2 часа на 145 ядрах (10 секунд реального процесса)



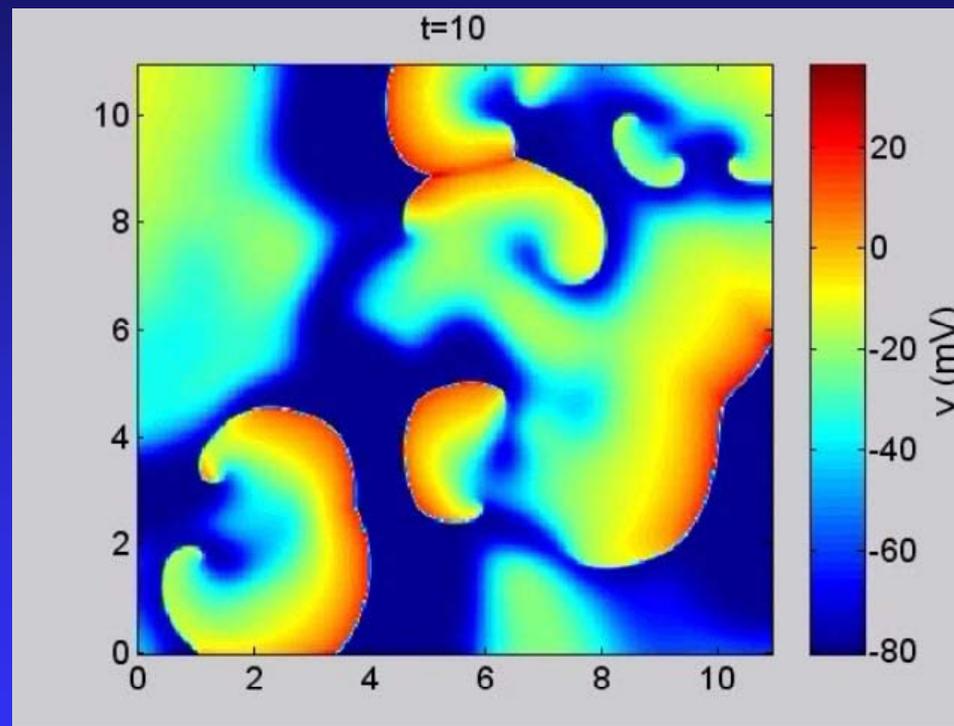
# Временные реализации, снятые с центральной точки



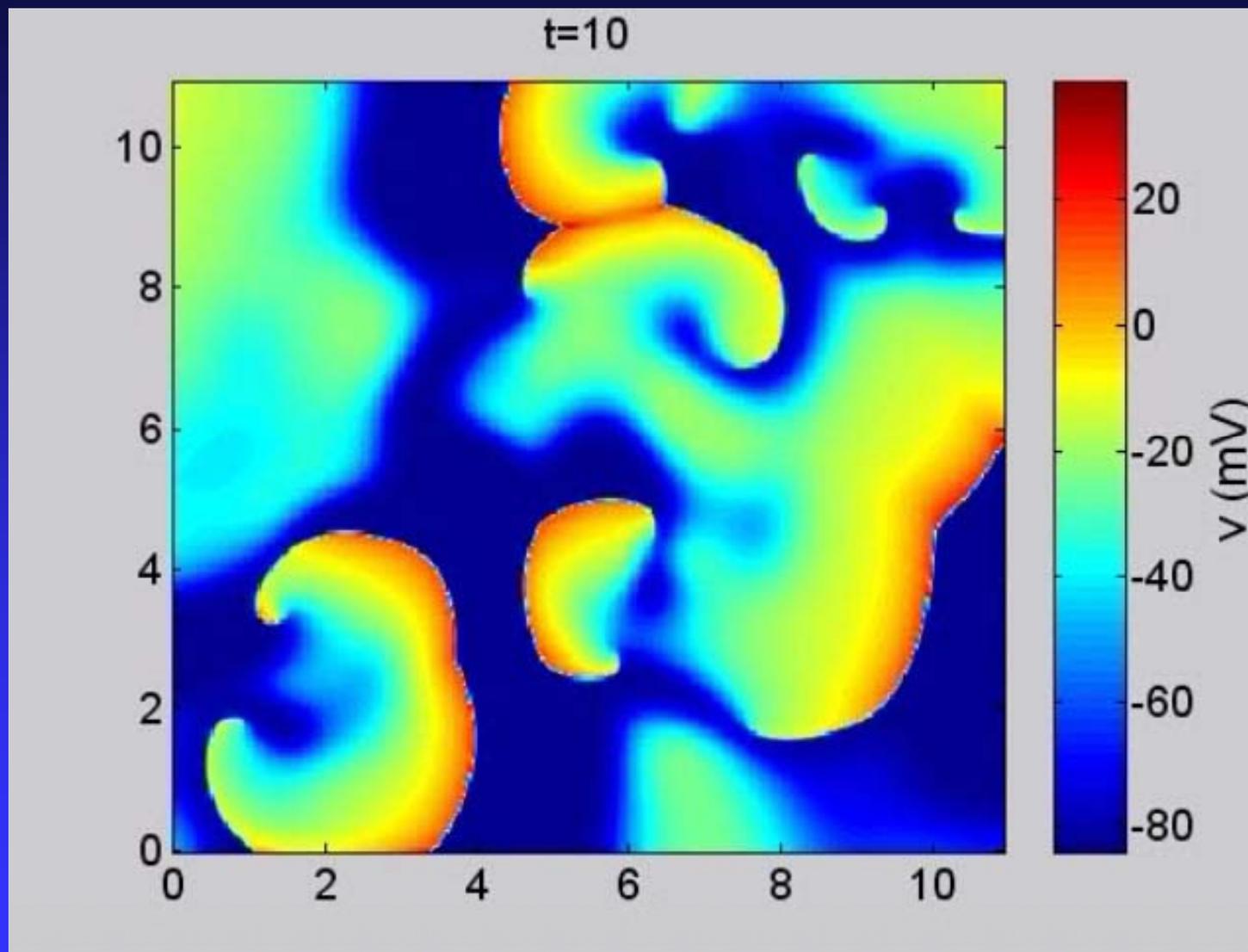
# Результаты моделирования

## Подавление аритмий - дефибриляция

- Обычная техника –приложение высокого напряжения
- В результате такого воздействия все клетки возбуждаются, и спиральным волнам некуда двигаться
- Потом все клетки переходят в состояние покоя
- Имеет много недостатков, отмеченных ранее



## Уменьшение проводимости кальциевого канала (блокатор 4 класса - Верапомил)

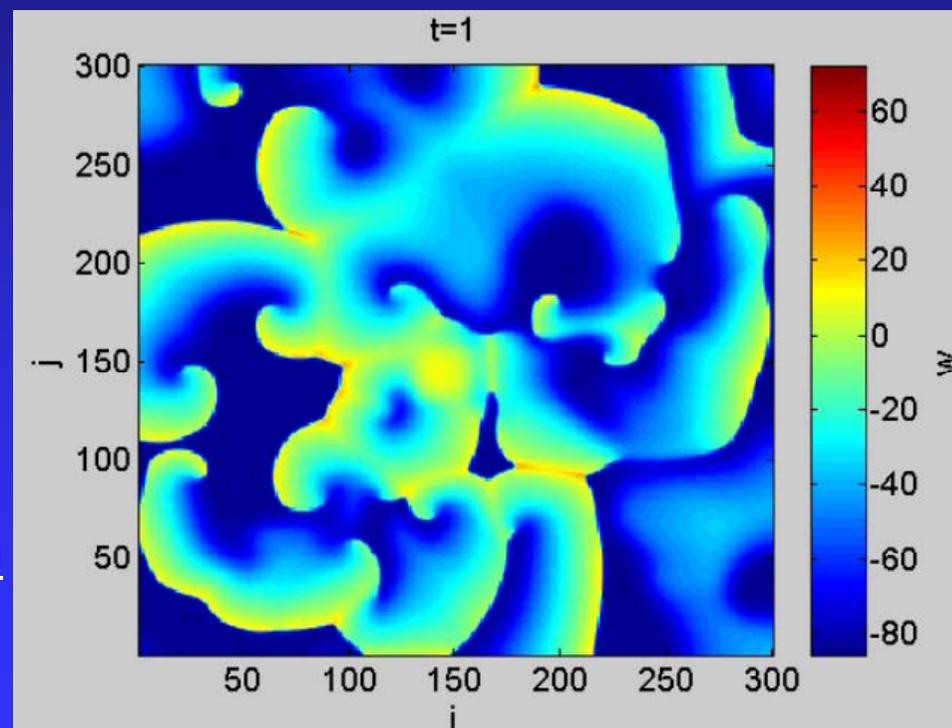


# Результаты моделирования

## Подавление аритмий - локально прикладываемое высокочастотное вытесняющее воздействие

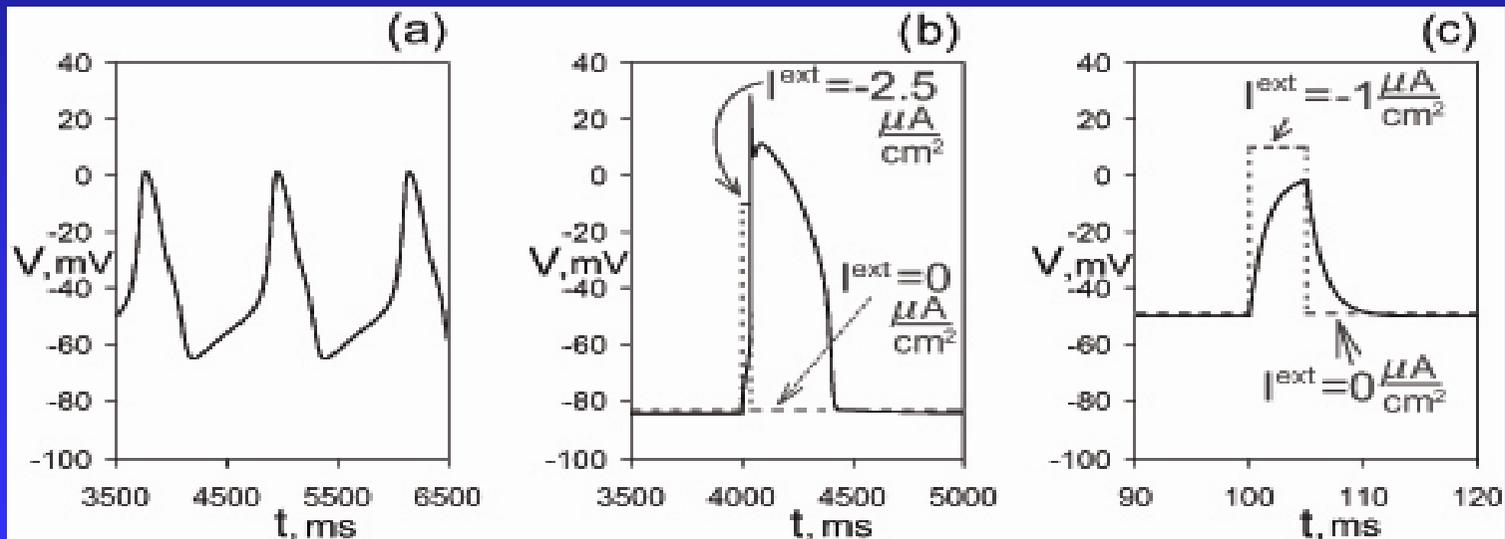
- Прикладывается точечное воздействие током высокой частоты и сравнительно низкой амплитуды к центру решетки
- Вытеснение хаоса спиральных волн достигается в течение 4х секунд

Время моделирования – 1 час на 145 ядрах  
(4 секунды реального процесса)



## Модель Коля для фибробластов

$$\dot{V}_F = -\frac{1}{C_F} G_F (V_F - E^{rest})$$

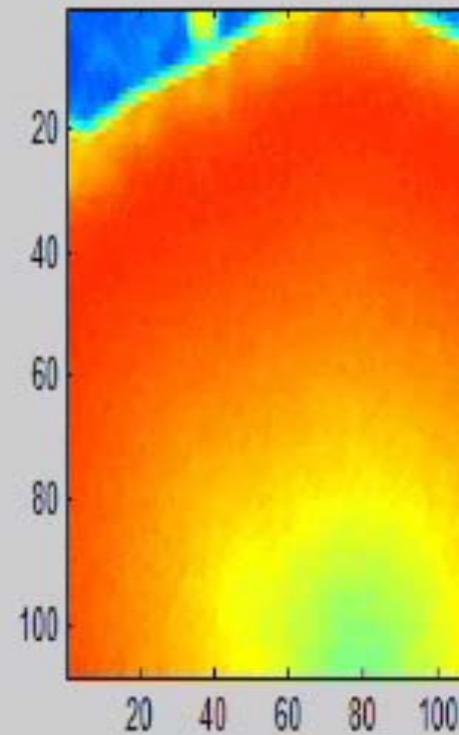
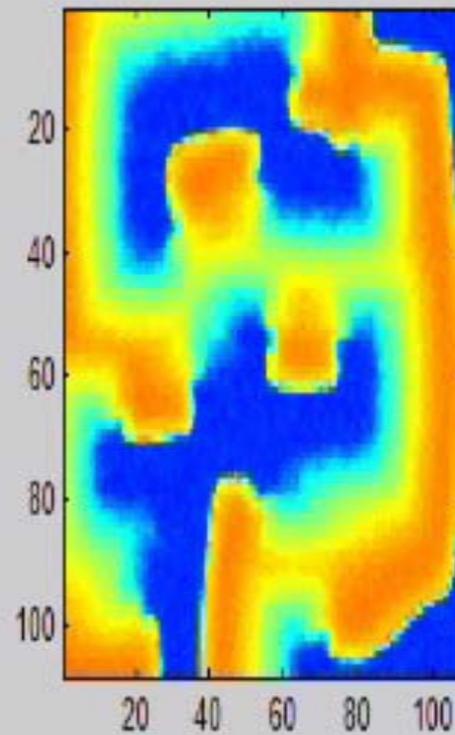
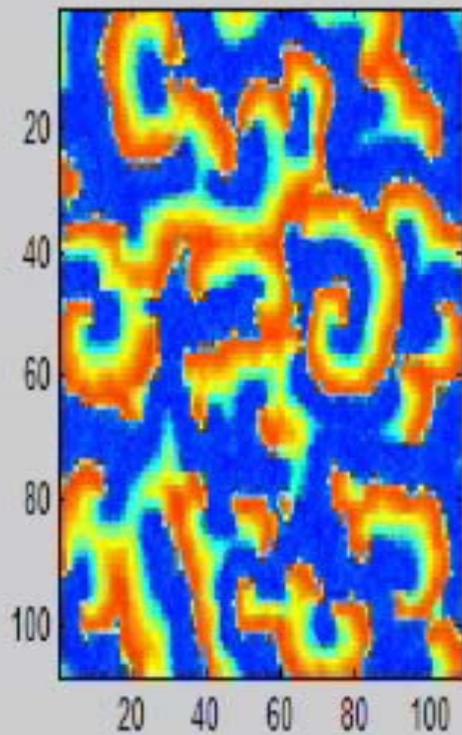


pacemaker

myocyte

fibroblast

# Среда возбудимых и пассивных клеток. Подавление спирального хаоса.



Спасибо за внимание

Литература.

1. Chaos, 2007, 2008, 2009.
2. Physical Review E, 2009