

Das Monodomain-Modell für die Erregungsausbreitung im menschlichen Herz und seine effiziente numerische Approximation

Zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Naturwissenschaften

von der KIT-Fakultät für Mathematik des
Karlsruher Instituts für Technologie (KIT)

genehmigte

Dissertation

von

M.Sc. Laura Pascale Lindner

Tag der mündlichen Prüfung: 23.10.2024

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Christian Wieners

Koreferent: PD Dr.-Ing. Axel Loewe

Koreferent: PD Dr. rer. nat. Volker Grimm



This document is licensed under a Creative Commons
Attribution-ShareAlike 4.0 International License (CC BY-SA 4.0):
<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.en>

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle zuerst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Christian Wieners für die uneingeschränkte Unterstützung meiner Promotion bedanken. Sie hatten immer ein offenes Ohr für meine mathematische Probleme und haben sich stets Zeit genommen, um gemeinsam den Code zu debuggen. Ich habe sehr viel von Ihnen gelernt.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem zweiten Betreuer PD Dr.-Ing. Axel Löwe bedanken. Du hast mir sehr viel Vertrauen entgegengebracht und geholfen mich in der Welt der Herzmodellierung zurecht zu finden.

Bei PD Dr. rer. nat. Volker Grimm möchte ich mich für die hilfreichen Diskussionen während der Jahrestreffen des SFB 1173 und für die Übernahme der Aufgabe als Koreferent bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Mentor Dr. Daniel Weiß dafür bedanken, dass er sich geduldig meine Probleme angehört und mich bei der Lösungsfindung unterstützt hat.

Auch allen meinen Kollegen des IANM3 bzw. IBT gilt mein Dank. Ich finde es toll, wie hilfsbereit alle waren und wie viel Spaß wir in den diskussionsreichen Mittagspausen und beim Klausurkorrigieren zusammen hatten. Mein besonderer Dank gilt folgenden Kollegen:

Christian, ich danke dir fürs Korrekturlesen und vor allem für deine ehrliche Art, mit der du mich bei meinen Problemen unermüdlich unterstützt hast.

Daniele, du warst immer bereit mit deinem großen Fachwissen zu helfen, wenn es ein Problem im Code gab und hast mich vor allem gegen Ende bestärkt dran zu bleiben.

Jonathan Fröhlich, für mich und meine Arbeit war es eine große Bereicherung, als du in der Arbeitsgruppe angefangen hast. Es war sehr hilfreich, dass wir uns fachlich austauschen konnten und ein gemeinsames Ziel für die Implementierung hatten.

Tobias Gerach, du hast mich stets mit Geometrien und Wissen zur Herzmodellierung unterstützt, dafür bin ich sehr dankbar.

Niklas, ich habe so viel Fachliches über Softwareentwicklung von dir gelernt, von dem ich noch lange profitieren werde.

Julian Krämer danke ich für die Unterstützung in privaten und auch fachlichen Themen sowie für die schönen Spaziergänge in der Mittagspause.

Philip und Simon, ihr ward die besten Schreibtischnachbarn, die man sich hätte vorstellen können.

Ebenso bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung:

Insbesondere bei meinen Eltern, die mich finanziell und mental immer unterstützt haben und ohne die meine Ausbildung so nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Schwester Sarah fürs Korrekturlesen, meinem Bruder Jonas fürs Bestärken und meiner Schwester Simone für ihre Hilfe bei der finalen Korrektur.

Außerdem bei meinen Töchtern, die meine private Welt bereichert und für den nötigen Ausgleich gesorgt haben.

Meiner Schwiegermutter Christine, die mir fürs Aufschreiben Zeit geschenkt hat.

Meiner Freundin Alex, auf deren Hilfe ich immer zählen konnte.

Und auch Tobias Dietz, der mich daran erinnert hat, dass ich eine richtige Mathematikerin bin.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem unglaublich tollen Mann Flemming bedanken. Du hast mir kompromisslos den Rücken freigehalten, mich motiviert und bestärkt. Ohne dich wäre diese Promotion so nicht möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

Liste der Symbole	v
1 Einführung	1
2 Physiologie und Modellierung der Erregung im menschlichen Herz	5
2.1 Beschreibung der Herzfunktion	6
2.1.1 Aufbau des menschlichen Herzes	6
2.1.2 Erregungsausbreitung im Herz	9
2.1.3 Kontraktion des Myokard	12
2.2 Modellierung der Erregung auf mikroskopischer Ebene	13
2.2.1 Ionenstrom durch die Plasmamembran	14
2.2.2 Steuerung der Ionenkanäle	16
2.2.3 Aktiver Transport	18
2.2.4 Ionenkonzentrationsänderung	19
2.2.5 Modell von Hodgkin und Huxley	20
2.2.6 Allgemeine Formulierung der Zellmodelle	21
2.2.7 Beispiele ventrikulärer Zellmodelle	22
2.3 Herleitung des Monodomain-Modells	26
3 Diskretisierung des Monodomain-Modells in Raum und Zeit	33
3.1 Schwache Formulierung	33
3.1.1 Sobolev-Räume	33
3.1.2 Idee der schwachen Formulierung	36
3.1.3 Schwache Formulierung für das Monodomain-Modell	37
3.2 Ortsdiskretisierung	40
3.3 Zeitdiskretisierung	44
3.4 Konvergenzresultate	48
4 Numerische Experimente	61
4.1 Software und Hardware	61
4.2 Verschiedene Auswertungsmethoden	62

4.2.1	Evaluierung durch Extrapolation	62
4.2.2	Biologische Eigenschaften zur Lösungsevaluation	63
4.3	Experimente auf einem Ellipsoid	64
4.3.1	Numerischer Versuchsaufbau	64
4.3.2	Eine Referenzlösung	65
4.3.3	Approximation vom gesamten Ionenstrom	68
4.3.4	Effizienz der Zeitintegrationsverfahren	69
4.3.5	Untersuchung der Variante OC	70
4.3.6	Untersuchung der $\mathcal{L}^2(\Omega)$ -Norm	71
4.4	Experimente auf einem biventrikulären Gebiet	72
4.4.1	Numerischer Versuchsaufbau	73
4.4.2	Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz	74
4.5	Elektro-mechanische Kopplung	84
4.5.1	Voll gekoppeltes elektro-mechanisches Modell	84
4.5.2	Diskretisierung in Ort und Zeit	87
4.5.3	Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz	89
4.5.4	Modifizierung der Zeitschrittweiten für die Kontraktion	103
5	Fazit	107
A	Zellmodelle	111
A.1	Beeler und Reuter	111
A.2	ten Tusscher und Panfilov	112
B	Numerische Experimente	119
B.1	Vergleich mit Niederer Benchmark	119
B.2	Parameter und Konstanten für numerische Simulationen	121
B.2.1	Auf dem abgeschnittenen Ellipsoid	121
B.2.2	Auf dem biventrikulären Gebiet	122
B.3	Besonderheiten für das ten Tusscher-Panfilov Zellmodell	122
B.4	Ergänzungen zu den numerischen Experimenten	123
B.4.1	Reihenfolge für das Splittingverfahren	123
B.4.2	Konvergenzuntersuchung auf dem biventrikulären Gebiet	123
B.4.3	Rechenzeit der einzelnen Verfahren auf dem Biventrikel	125
B.4.4	Ergänzungen zu den Experimenten des EMM	127
C	Algorithmen	131
	Literatur	139

Liste der Symbole

Symbol	Beschreibung
\mathbb{R}	reelle Zahlen
\mathbb{R}^3	reellwertige 3-dimensionale Vektoren
$\mathbb{R}^{3 \times 3}$	reellwertige 3×3 Matrizen
\mathbf{I}	Einheitsmatrix

Elektrophysiologie

$\phi_i: [0, T] \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$	intrazelluläres Potential
$\phi_e: [0, T] \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$	extrazelluläres Potential
$V: [0, T] \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$	Transmembranspannung
$\mathbf{w}: [0, T] \times \Omega \rightarrow [0, 1]^{n_w}$	Gatingvariablen $w_i, i = 1, \dots, n_w$
$\mathbf{c}: [0, T] \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}_+^{n_c}$	Ionenkonzentrationen $c_i, i = 1, \dots, n_c$
β	Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis
C_m	Membrankapazität
$\boldsymbol{\sigma}_i$	intrazellulärer Leitfähigkeitstensor
$\boldsymbol{\sigma}_e$	extrazellulärer Leitfähigkeitstensor
$\boldsymbol{\sigma}: \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}^3$	Leitfähigkeitstensor
I_{ion}	gesamter Ionenstrom durch die Plasmamembran
I_{ext}	externe Anregung
\mathbf{j}_i	intrazelluläre Stromdichte
\mathbf{j}_e	extrazelluläre Stromdichte
\mathbf{I}_m	Transmembranstrom
\mathbf{E}_i	intrazelluläres elektrisches Feld
\mathbf{E}_e	extrazelluläres elektrisches Feld
\mathbf{B}_i	intrazelluläres magnetisches Feld
\mathbf{B}_e	extrazelluläres magnetisches Feld
q_i	intrazelluläre Ladung

q_e extrazelluläre Ladung

Elastizität

Ω_M Referenzgebiet für die Mechanik

$\Omega_E \subset \Omega_M$ leitfähiger Bereich des Referenzgebiet Ω_M

$\varphi: [0, T] \times \Omega_M \rightarrow \mathbb{R}^3$ Deformation

$\mathbf{u}: [0, T] \times \Omega_M \rightarrow \mathbb{R}^3$ Verschiebung

\mathbf{F} Deformationsgradient

J lokale Volumenänderung

\mathbf{v} Geschwindigkeit der Deformation

\mathbf{a} Beschleunigung der Deformation

$\dot{\mathbf{F}}$ Gradient der Geschwindigkeit

$\gamma_{\mathbf{f}}: [0, T] \times \Omega_E \rightarrow \mathbb{R}$ Dehnung in Faserrichtung \mathbf{f}

Räume

$\mathcal{A}bb(\mathcal{X}, \mathcal{Y})$ Menge der Abbildungen von \mathcal{X} nach \mathcal{Y}

$\mathcal{L}in(\mathcal{X}, \mathcal{Y})$ Menge der beschränkten linearen Operatoren von \mathcal{X} nach \mathcal{Y}

$\mathcal{C}^0(\mathcal{X}, \mathcal{Y})$ Stetige Abbildungen von \mathcal{X} nach \mathcal{Y}

$\mathcal{C}^p(\mathcal{X}, \mathcal{Y})$ p -mal stetig differenzierbare Abbildungen von \mathcal{X} nach \mathcal{Y}

$\mathcal{C}^\infty(\mathcal{X}, \mathcal{Y})$ Menge der glatten Abbildungen von \mathcal{X} nach \mathcal{Y}

$\mathcal{L}^p(\mathcal{X}, \mathcal{Y})$ messbare und p -integrierbare Abbildungen von \mathcal{X} nach \mathcal{Y}

\mathcal{V} Raum der Ansatzfunktionen

\mathcal{W} Raum der Testfunktionen

\mathcal{W}^* Dualraum von \mathcal{W}

\mathcal{K}_r Menge aller Kugeln mit Radius r

Operatoren

$\text{Cof}(\mathbf{A})$ Kofaktormatrix von $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ mit

$$\text{Cof}(\mathbf{A}) := \det(\mathbf{A}) \mathbf{A}^{-\top}$$

$\text{div } \mathbf{g}$ Divergenz von $\mathbf{g}: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ mit

$$\text{div } \mathbf{g} := \nabla \cdot \mathbf{g} = (\partial_{x_1}, \dots, \partial_{x_n}) \cdot (F_1, \dots, F_n) = \partial_{x_1} F_1 + \dots + \partial_{x_n} F_n$$

Dg Gradient von $\mathbf{g}: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ mit

$$\text{Dg} := (\nabla \otimes \mathbf{g})^\top = \begin{pmatrix} \partial_{x_1} F_1 & \dots & \partial_{x_n} F_1 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \partial_{x_1} F_n & \dots & \partial_{x_n} F_n \end{pmatrix}$$

Abkürzungen

MMOM Monodomain-Modell ohne die Kopplung zur Mechanik aus [2.11](#)

EMM elektro-mechanisches Modell aus [4.1](#)

KAPITEL 1

Einführung

Motivation

„Die Wissenschaft von heute ist die Technik von morgen.“ (Edward Teller)

In Deutschland sind akute Herzinfarkte, chronische ischämische Herzkrankheiten, Herzinsuffizienz, hypertensive Herzkrankheiten und Vorhoffarrhythmien für 38,4% aller Todesfälle verantwortlich [24].

Um dem entgegenzuwirken, ist die Vision für die Technik von morgen die Existenz eines patientenspezifischen digitalen Zwillings des menschlichen Herz. Dann könnten biologische Mechanismen leichter erforscht und viele Herzkrankheiten gezielter behandelt werden.

Dafür beschäftigt sich die Wissenschaft von heute mit der computergestützten Modellierung des Herz-Kreislauf-Systems [22, 65, 80]. Die ersten kardialen Simulationsumgebungen werden bereits in der Diagnose [3] sowie in der Therapieplanung [44, 66, 69, 97] eingesetzt.

Die Mechanismen im menschlichen Herz sind sehr komplex und numerisch herausfordernd. Das liegt zum einen an den Zustandsänderungen der Variablen innerhalb von Bruchteilen einer Millisekunde. Zum anderen stehen die Mechanismen auf unterschiedlichen zeitlichen und räumlichen Skalen in Wechselwirkung zueinander.

Die kardiale Elektrophysiologie beschreibt die Erregungsausbreitung und wird in der Regel mit einer Reaktions-Diffusions-Gleichung modelliert. Auf zellulärer bzw. mikroskopischer Ebene wird die Erregung initiiert und die daran anschließenden Mechanismen innerhalb der Herzzelle werden mit Hilfe eines Reaktionsmodells beschrieben. Hodgkin und Huxley haben in [52] das erste Reaktionsmodell entwickelt und dafür 1963 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin gewonnen. Mit der Verbesserung der Messtechnik und damit einhergehend genauerem biologischen Verständnis der Mechanismen während der Erregung einer Herzzelle, konnte das Modell von Hodgkin und Huxley weiterentwickelt werden. Heutzutage stehen spezialisierte und realistische Modelle für die Mechanismen auf mikroskopischer Ebene zur Verfügung [30]. Die Ausbreitung der Erregung im Herzgewebe wird auf makroskopischer Ebene durch eine Diffusionsgleichung modelliert [45, 58]. Die Erregung einer Herzzelle führt zu ihrer Verkürzung und damit bei ausreichender Synchronisation zum Zusammenziehen des gesamten Herz, um Blut in den Körper zu pumpen.

Mit Hilfe von Modellen der Elastizitätstheorie [19, 74, 126] wird das Zusammenziehen des Herzmuskels auf makroskopischer Ebene beschrieben. Zur vollständigen Beschreibung der Herzfunktion gehört auch die Modellierung des Blutflusses im Herz. Beschrieben wird der Blutfluss durch eine Navier-Stokes Gleichung [13] oder allgemeiner als nicht-newtonsches Fluid, bei dem der Rand des zirkulierenden Bereichs eine Kopplungsbedingung mit dem Rand des mechanischen Gebietes erfüllt [101].

Aufgrund der Komplexität des Zusammenspiels der Elektrophysiologie, der Herzmechanik und der Fluid-dynamik sind erst wenige Forschungsgruppen in der Lage einer voll-gekoppelten Simulation der Herzfunktion [28, 42].

Um den Herzschlag eines Menschen zu simulieren, ist die effiziente Approximation der Elektrophysiologie essenziell. Als Reaktions-Diffusions-Gleichung wird das Bidomain-Modell verwendet. Es setzt sich aus zwei partiellen Differentialgleichungen zur Modellierung des intra- und extrazellulären Potentials zusammen. Um die Prozesse auf der mikroskopischen Ebene zu berücksichtigen, ist das Bidomain-Modell mit einem Reaktionsmodell, das meist aus einem System von gewöhnlichen Differentialgleichungen besteht, gekoppelt. Franzone und Savaré haben das Bidomain-Modell detailliert in [33] hergeleitet. Als Spezialfall kann das Monodomain-Modell unter der Annahme, dass die anisotropen intra- und extrazellulären Leitfähigkeiten proportional zueinander sind, aus dem Bidomain-Modell abgeleitet werden. Im Monodomain-Modell beschreibt eine parabolische partielle Differentialgleichung die Transmembranspannung, also die Differenz des intra- und extrazellulären Potentials. In der Literatur wurde gezeigt, dass das Monodomain-Modell trotz der Vereinfachung die wichtigsten Eigenschaften der Weiterleitung der Erregung im Herz reproduziert [12, 96].

Die Variablen auf der mikroskopischer Ebene ändern, wie oben beschrieben, innerhalb von Bruchteilen einer Millisekunde ihren Zustand, während ein Herzschlag in Ruhe ungefähr eine Sekunde benötigt. Daher ist die Entkopplung des Monodomain-Modell von den Reaktionsmodellen für die Zeit- und oft auch Ortsdiskretisierung weit verbreitet [5, 20, 79]. Durch die Entkopplung bzw. das Splitting können die einzelnen Teilprobleme mit geeigneten numerischen Verfahren gelöst werden. Ein zusätzliches Operator-Splitting der parabolischen partiellen Differentialgleichung in Diffusions- und Reaktionsteil wird aufgrund der Einfachheit der Implementierung und Vereinfachung der numerischen Eigenschaften in der Literatur gerne verwendet [17, 84, 98, 114].

Ziele

Der Fokus vieler Arbeiten zur Modellierung der Elektrophysiologie liegt auf der Untersuchung des Fehlers bezüglich der gewählten Modelle. In dieser Arbeit allerdings steht der Fehler der numerischen Verfahren zur Approximation der Lösung im Vordergrund.

Es gibt keine analytische Lösung des Monodomain-Modells, daher wird die Konvergenz und die Genauigkeit verschiedener Verfahren zur Diskretisierung in Ort und Zeit numerisch untersucht.

Alle bisherigen numerischen Konvergenzstudien verwenden entweder vereinfachte Reaktionsmodelle oder vereinfachte reguläre Rechengebiete (z.B. [90, 104, 114, 115, 124, 125]). Allerdings haben Krishnamoorthi u. a. in [62] gezeigt, dass die Regularität der Triangulierung einen großen Einfluss auf die Konvergenz und Genauigkeit der verwendeten Verfahren hat. Um das Ziel eines patientenspezifischen digitalen Zwillings des menschlichen Herzes erreichen zu können, haben die Eigenschaften numerischer Verfahren auf realistischen Rechengebieten und zugehörigen irregulären Triangulierungen eine hohe Relevanz. Daher soll

in dieser Arbeit die Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz von verschiedenen Verfahren für die Zeitintegration mit einem realistischen Modell und Rechengebiet numerisch untersucht werden. Die Komplexität der Modelle und Rechengebiete wird in dieser Arbeit sukzessiv gesteigert.

In [68] haben wir mit dem Zellmodell von Beeler und Reuter [8] auf einem abgeschnittenen Ellipsoid als Approximation des linken Ventrikels eine Referenzlösung bereitgestellt und verschiedene klassische Zeitintegrationsverfahren und ein Operator-Splitting auf Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz untersucht. Die Ergebnisse aus dieser Studie werden in dieser Arbeit vorgestellt und um wichtige Aspekte ergänzt.

Im Anschluss verwenden wir das Zellmodell von ten Tusscher und Panfilov [118, 120] und ein biventrikuläres Gebiet, um eine Aussage über die Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz verschiedener Verfahren zu machen.

Um die Wechselwirkung der Kontraktion und der Elektrophysiologie bezüglich der Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz verschiedener Größen zu untersuchen, erweitern wir die Studie durch die Lösung des voll-gekoppelten elektro-mechanischen Modell aus [36, 37].

Gliederung

Nach dieser Einleitung beginnen wir in Kapitel 2 mit einer physiologischen Beschreibung der Mechanismen während eines Herzschlages. Dann geben wir eine Einführung in die mathematischen Modelle für die Mechanismen auf der mikroskopischen Ebene und definieren im Allgemeinen das zugehörige System an gewöhnlichen Differentialgleichungen. Außerdem geben wir auch konkrete Beispiele für Modelle auf mikroskopischer Ebene. Im Anschluss leiten wir das Monodomain-Modell zur Beschreibung der Ausbreitung der Erregung auf makroskopischer Ebene her.

In Kapitel 3 stehen die numerischen Methoden zur Berechnung einer Lösung des Monodomain-Modell im Vordergrund. Wir beginnen mit einer Einführung in das Konzept der schwachen Lösungen und wenden dieses auf das Monodomain-Modell an. Im Anschluss wird die Finite-Elemente-Methode für die Diskretisierung im Ort vorgestellt und konkret auf das Monodomain-Modell angewendet. Außerdem stellen wir das Verfahren zur Diskretisierung in der Zeit vor, das in dieser Arbeit verwendet wurde und gehen auf die unterschiedlichen Varianten ein. Zuletzt wird in Kapitel 3 eine Fehlerabschätzung für die diskrete Lösung des Monodomain-Modells vorgestellt.

Das Kapitel 4 befasst sich mit der numerischen Untersuchung der Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz verschiedener Varianten des Verfahrens zur Diskretisierung in der Zeit. Nach der Einführung in verschiedene Auswertungsmethoden beginnen wir mit Experimenten auf einem abgeschnittenen Ellipsoid zur Lösung des Monodomain-Modell gekoppelt mit dem Zellmodell von Beeler und Reuter. Im Anschluss führen wir die Untersuchung auf einem biventrikulären Gebiet und dem realistischeren Zellmodell von ten Tusscher und Panfilov durch. Zuletzt wird der Einfluss der Kontraktion auf die Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz der Varianten des Verfahrens zur Zeitdiskretisierung untersucht.

Abschließend benennen wir im letzten Kapitel die Grenzen der in dieser Arbeit verwendeten Modelle bzw. Verfahren und fassen die Ergebnisse zusammen.

Diese Arbeit ist im Rahmen des Sonderforschungsbereich 1173 im Projekt B7 *Dynamics of electro-cardiac depolarization waves* entstanden und wurde finanziert von der Deutschen Forschungsgesellschaft (Projektnummer 258734477).

Die numerischen Experimente in dieser Arbeit wurde auf dem Supercomputer HoreKa durchgeführt, der

vom Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird.

KAPITEL 2

Physiologie und Modellierung der Erregung im menschlichen Herz

Die Abläufe im menschlichen Körper sind komplex und bei einem gesunden Menschen optimal aufeinander abgestimmt. Eine wichtige Rolle übernimmt das Herz als Pumpe des Blutkreislaufes. Mit dem Blut werden Nährstoffe zu den Zellen im Körper transportiert. So erhalten beispielsweise Muskelzellen oder Gehirnzellen Sauerstoff den sie zur Energieversorgung benötigen. Damit das Blut an alle Bestimmungsorte im Körper gelangt, muss das Herz viel Kraft aufbringen. Das Herz besteht hauptsächlich aus einer speziellen Art von Muskelzellen. Diese Herzmuskelzellen heißen *Kardiomyozyten*. Gesteuert wird die Pumpfunktion des Herzes von spezialisierten Kardiomyozyten, die ein elektrisches Signal initiieren und weiterleiten. Erreicht das elektrische Signal ein Kardiomyozyt führt das zur sogenannten *Erregung*. Auf die Erregung folgt eine Verkürzung des Kardiomyozyt. Findet die Verkürzung in allen Kardiomyozyten statt, zieht sich der gesamte Herzmuskel zusammen. Das Zusammenziehen eines Muskels wird *Kontraktion* genannt. Durch die Kontraktion der Kardiomyozyten wird der Hohlraum im Inneren des Herzmuskels ruckartig verkleinert und damit das Blut in den Körper gepumpt.

Um die Wirkung von Medikamenten oder den Erfolg von Therapien ohne Versuche am Menschen zu untersuchen, ist es von großem Interesse die Vorgänge während eines Herzschlages mathematisch zu beschreiben und am Computer zu simulieren. Dabei gibt es zwei verschiedene Aspekte zu beachten. Auf der einen Seite sollen die mathematischen Modelle möglichst die Realität abbilden, der Fehler des Modells sollte also möglichst klein sein. Auf der anderen Seite werden effiziente numerische Verfahren benötigt um die Lösungen der Modelle zu approximieren, d.h. der numerische Fehler aber auch der Zeitaufwand sollen minimiert werden. Auf die numerischen Lösungsansätze wird in Kapitel 3 genauer eingegangen.

Der erste Abschnitt dieses Kapitels ist eine Einführung in die Physiologie des Herz. Darin wird zunächst der Aufbau des menschlichen Herzes beschrieben. Dann wird die Weiterleitung des elektrischen Signals im Herz genauer betrachtet und die daran anschließende Kontraktion erklärt. Im Anschluss an den Abschnitt zur Physiologie werden verschiedene Modellierungsansätze für die Mechanismen der Erregung auf mikroskopischer Ebene vorgestellt. Abschließend wird die mathematische Modellierung auf makroskopischer Ebene hergeleitet und damit das Monodomain-Modell eingeführt.

2.1 Beschreibung der Herzfunktion

In jedem Unterabschnitt dieses Abschnittes wird jeweils die makroskopische und die mikroskopische Ebene betrachtet. Nach der Beschreibung des Herzaufbaus, wird der Mechanismus der Erregungsausbreitung genauer erklärt. Abschließend wird noch auf die Kontraktion des Herzes eingegangen. Als Grundlage dient das Buch von Schmidt und Thews [107] und das Lehrbuch des OpenStax College [23].

2.1.1 Aufbau des menschlichen Herzes

Wie am Anfang des Kapitels erwähnt ist die Aufgabe des menschlichen Herzes Blut in den gesamten Körper zu pumpen. Es besteht aus einem rechten und einem linken Hohlmuskel. Die rechte Herzhälfte nimmt sauerstoffarmes Blut von den Venen entgegen und pumpt es zur Lunge. In der Lunge wird das Blut mit Sauerstoff angereichert und gelangt in die linke Herzhälfte. Der linke Hohlmuskel pumpt das sauerstoffreiche Blut zurück in den Körper.

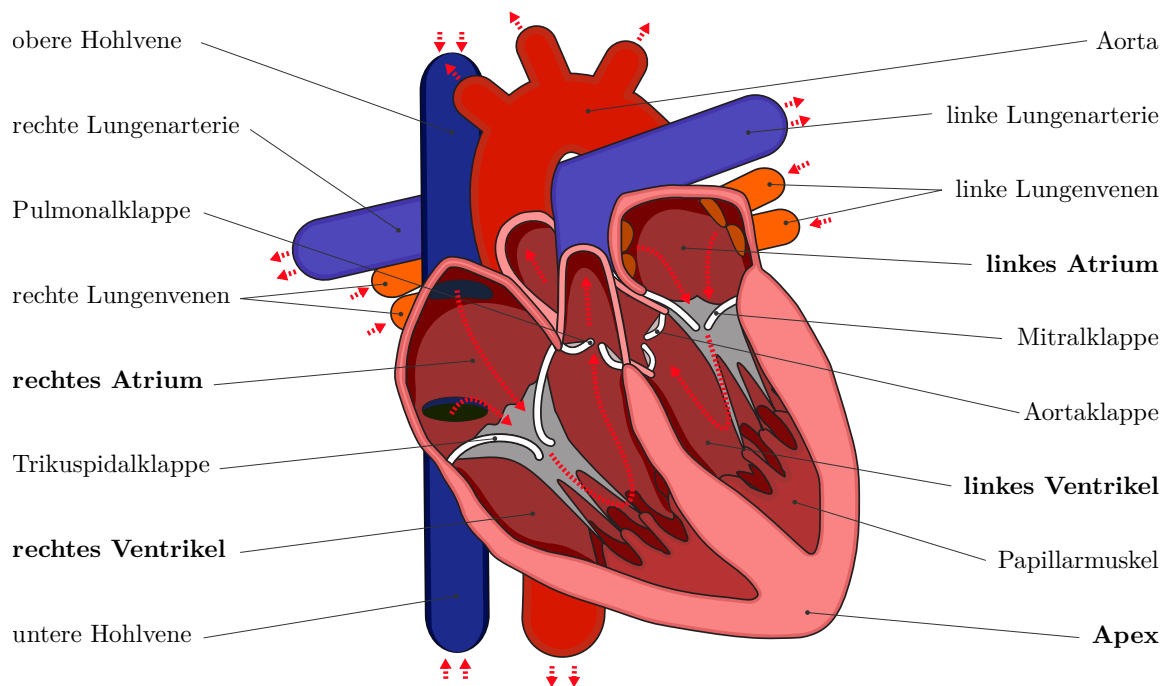


Abbildung 2.1: Der Aufbau des menschlichen Herzes inklusive aller Venen und Arterien. Der Blutfluss wird durch die rot gestrichelten Pfeile angedeutet. Die Abbildung wurde modifiziert und übersetzt aus [34].

In Abbildung 2.1 ist zu sehen, dass beide Herzhälften jeweils durch eine Herzklappe in den Vorhof (*Atrium*) und die Kammer (*Ventrikel*) getrennt sind. Das Blut fließt in die Atrien und wird hauptsächlich von den Ventrikeln in die Lunge oder den Körper gepumpt.

Das Herz selbst liegt im Herzbeutel dem sogenannten *Perikard*. Dieser hält das Herz im Körper fest und ermöglicht ihm gleichzeitig sich darin zu bewegen. In dem Spalt zwischen der Außenwand des Herzes und dem Herzbeutel befindet sich eine Flüssigkeit. Diese Flüssigkeit verkleinert die Reibung, wenn sich das Herz bewegt. Die Wand der Hohlmuskel wird in drei Schichten unterteilt (vgl. Abbildung 2.2). Das

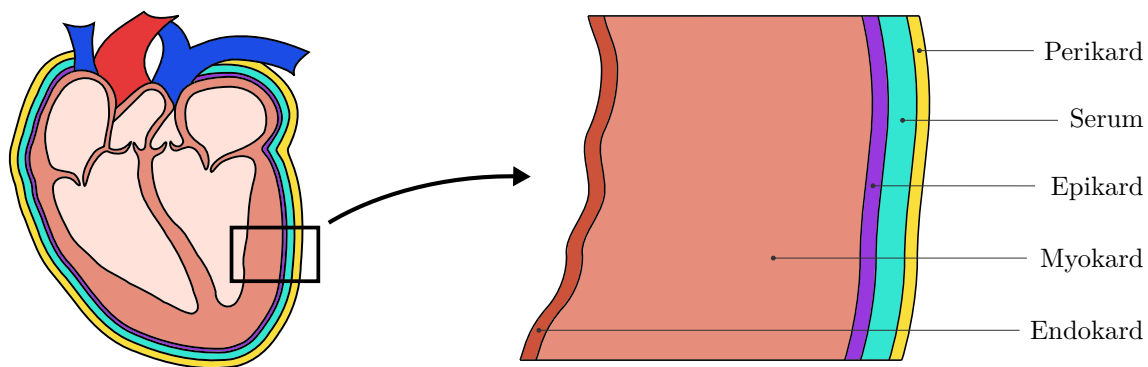


Abbildung 2.2: Die verschiedenen Schichten der Herzwand schematisch dargestellt ([23] in Kapitel 19.1) modifiziert und übersetzt.

Epikard ist die äußerste Schicht und besteht aus elastischem Bindegewebe und Fett. In Abbildung 2.2 ist das Epikard in lila dargestellt. Es besteht eine feste Verbindung von dem Epikard und der mittleren Schicht dem sogenannten *Myokard*. Das Myokard ist in Abbildung 2.2 in orange dargestellt. Es ist deutlich dicker als die anderen Schichten und besteht hauptsächlich aus Kardiomyozyten, die mit Kollagenfasern zusammengehalten werden. Außerdem laufen auch Nerven und Blutgefäße durch das Myokard. Die dünne Schicht des *Endokard* bildet den Abschluss als Herzinnenhaut und ist in Abbildung 2.2 in rot dargestellt. Seine Oberfläche ist besonders glatt um Blutgerinnsel zu vermeiden und den Blutfluss im Inneren des Hohlmuskel effizienter zu machen. Das Endokard bildet außerdem die vier Herzklappen: die Mitralklappe zwischen linkem Atrium und linker Kammer, die Trikuspidalklappe zwischen dem rechten Atrium und dem rechten Ventrikel, die Aortaklappe zwischen der Aorta und dem linken Ventrikel und die Pulmonalklappe zwischen der Truncus pulmonalis und dem rechten Ventrikel (vgl. Abbildung 2.1).

Die numerischen Experimente in dieser Arbeit in Kapitel 4 konzentrieren sich auf die Simulation des Myokard. Der Grundbaustein des Myokard sind die Kardiomyozyten. Sie sind länglich und von einer Lipiddoppelschicht begrenzt. Das Innere der Zelle wird als *intrazellulärer Raum* und alles außerhalb als *extrazellulärer Raum* bezeichnet. Die Lipiddoppelschicht wird auch Zellmembran, Plasmamembran oder im Fall von Muskelzellen Sarkolemm genannt. In dieser Arbeit wird der Begriff *Plasmamembran* verwendet. Die Plasmamembran ist semipermeabel: Wasser und darin gelöste Gase wie Sauerstoff oder Kohlenstoffdioxid können durch sie frei diffundieren, aber für Ionen ist sie undurchlässig. Allerdings sind in der Plasmamembran sogenannte Transportproteine eingelagert um Ionenbewegungen zwischen dem intra- und extrazellulären Raum zu ermöglichen. Die verschiedenen Typen von Transportproteinen im Kardiomyozyt werden hier vorgestellt. Zum einen befinden sich an der Plasmamembran Transportproteine, die gegen ein Ladungsgefälle oder ein Konzentrationsgefälle Ionen auf die andere Seite der Membran pumpen und daher *Ionenpumpen* genannt werden. Für den Pumpvorgang benötigen sie Energie. Zum anderen gibt es die Transportproteine, die als *Austauscher* bezeichnet werden. Die Austauscher tauschen Ionen von der einen Seite der Plasmamembran mit anderen Ionen auf der gegensätzlichen Seite der Plasmamembran. Als drittes gibt es *Ionenkanäle* durch die Ionen diffundieren können. Sie sind von einem wassergefüllten Kanal durchzogen und meistens auf ein bestimmtes Ion spezialisiert, d.h. sie lassen nur ausgewählte Ionen durch. Die Ionenkanäle sind dabei nicht ständig geöffnet, sondern werden durch unter-

schiedliche Mechanismen gesteuert. In Kardiomyozyten gibt es vor allem *spannungsgesteuerte* Kanäle, sie öffnen oder schließen abhängig von der Spannung zwischen dem intrazellulären und dem extrazellulären Raum. Des Weiteren gibt es Kanäle, die eine intrinsische Öffnungs- bzw. Schließrate haben, sie werden als *zufallsgesteuerte* Kanäle bezeichnet. Außerdem gibt es *mechanisch gesteuerte* Ionenkanäle, die abhängig von der Größe der Zelle öffnen oder schließen. Auf die Rolle der verschiedenen Transportproteine bei der Erregung eines Kardiomyozyt wird in Abschnitt 2.1.2 genauer eingegangen.

Von der Plasmamembran eingeschlossen befinden sich im Inneren des Kardiomyozyt spezialisierte Untereinheiten, die bestimmte Funktionen erfüllen. Diese Untereinheiten werden *Organellen* genannt. Die Organellen sind in der Zelle von einer gelatineartigen Flüssigkeit, dem *Zytosol*, umgeben. Im Folgenden werden die Organellen vorgestellt, die eine Rolle bei der Erregung und Kontraktion des Herzes spielen. Kardiomyozyten haben besonders viele und große *Mitochondrien*. Diese sind für den oxidativen Stoffwechsel der Zelle zuständig. Sie produzieren das energiereiche *Adenosintriphosphat* (ATP), die Energiequelle der Kardiomyozyten. ATP wird beispielsweise zur Aufrechterhaltung der Spannung zwischen dem intrazellulären und extrazellulären Raum oder auch für die Kontraktion benötigt. Zur Herstellung von ATP benötigen die Mitochondrien Sauerstoff, der vom *Myoglobin* von der Plasmamembran zu den Mitochondrien transportiert. Gleichzeitig fungiert das Myoglobin auch als Sauerstoffspeicher der Kardiomyozyten. Das *Sarkoplasmatische Retikulum* ist der Kalziumionenspeicher der Zelle. Es ist selbst von einer Membran umschlossen in der Transportproteine für die Kalziumionen (Ca^{2+}) eingelagert sind. In den Kardiomyozyten befinden sich außerdem *Mikrofibrillen*. Sie sind verantwortlich für die Kontraktion jeder Zelle und parallel zu ihrer Längsrichtung angeordnet. Jede Mikrofibrille besteht aus vielen hintereinander geschalteten *Sarkomeren*. Der Aufbau der Sarkomere ist immer gleich und in Abbildung 2.3 (rechts) dargestellt. Sie sind durch sogenannte Z-Scheiben voneinander getrennt. In einem Sarkomer hängen an der linken und rechten begrenzenden Z-Scheibe die vergleichsweise dünnen Aktinfilamente. In der Mitte befinden sich dickere Myosinfilamente, die über das elastische Protein Titin im Sarkomer an der Z-Scheibe stabilisiert werden. Während der Kontraktion verschieben sich die Aktinfilamente in Richtung des Zentrum des Sarkomers. Diese Verschiebung in jedem einzelnen Sarkomer führt zu einer Verkürzung des Kardiomyozyt und damit des ganzen Myokards. Genauer wird auf die Kontraktion in Abschnitt 2.1.3 eingegangen.

Das linke Schaubild von Abbildung 2.3 zeigt die Anordnung der Kardiomyozyten zu länglichen Fasern mit Verästelungen. Kardiomyozyten sind über sogenannten *Glanzstreifen* oder auch interkalierende Scheiben genannt miteinander verbunden. Die *Gap Junctions* in den Glanzstreifen koppeln die Zellen elektrisch. Für die mechanischen Stabilisierung sind die *Desmosomen* in den Glanzstreifen zuständig. Im mittleren Schaubild von Abbildung 2.3 sind die Glanzstreifen mit ihren Kopplungselementen dargestellt. Die Herzmuskelfasern sind zu länglichen Schichten zusammengefasst, die mit Hilfe von Kollagenfasern verbunden sind. Durch die Wand des Ventrikels ändert sich die Orientierung der Fasern und der Schichten. Zusammen formen sie ein komplexes schraubenförmiges Muster. Dieses Muster führt bei der Kontraktion der Kardiomyozyten zu einer gedrehten Bewegung bzw. Torsion des Herzes und unterstützt damit den Auswurf des Blutes aus dem Kammern. Die komplexe Anordnung der Fasern und Schichten ist der Grund für die anisotropen Eigenschaften des Herzgewebes (vgl. [23] Kapitel 19.1).

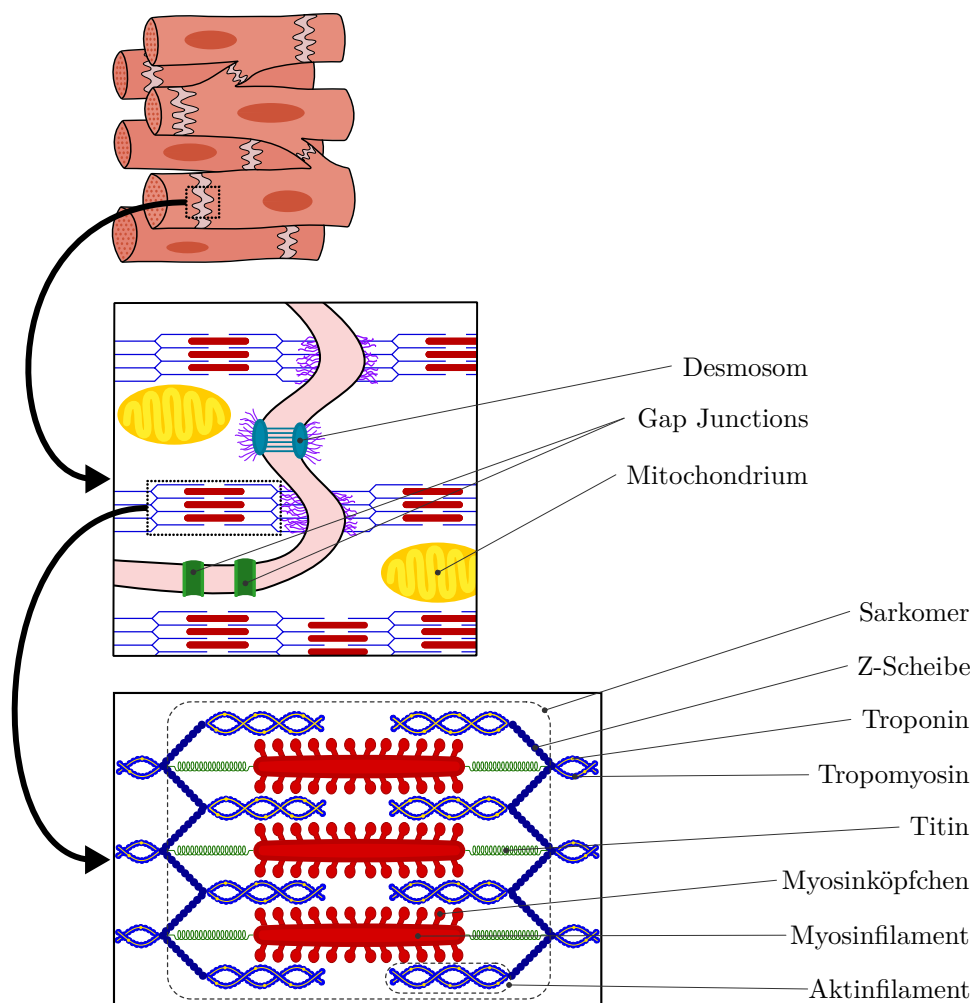


Abbildung 2.3: Anordnung der Kardiomyozyten. Die Glanzschicht und der Aufbau eines Sarkomers in den Mikrofibrillen. Abbildungen modifiziert aus [107].

2.1.2 Erregungsausbreitung im Herz

Das Herz ist die Pumpe für den Blutkreislauf im Körper. Jeder Pumpvorgang wird durch eine elektrische Erregung des Herzes gesteuert. Im Myokard gibt es spezialisierte Zellen, die für die Erregungsausbreitung zuständig sind. Diese Kardiomyozyten bilden ein sogenanntes *Erregungsleitungssystem*, das in Abbildung 2.4 in gelb schematisch dargestellt ist. Bei einem gesunden Herz wird die Erregung im *Sinusknoten* initiiert. Dieser liegt im rechten Atrium nahe der Einmündung der oberen Hohlvene (Vena cava superior). Die Zellen des Sinusknoten sind in der Lage sich spontan selbst zu erregen. Bei einem gesunden Menschen in Ruhe passiert das etwa 60-90 Mal in der Minute. Von dort aus breitet sich das elektrische Signal über die *Bachmann-Bündel* in beiden Atrien aus. Es dauert etwa 100 ms bis alle Kardiomyozyten der Atrien erregt sind. Nach 90 ms erreicht das elektrische Signal den *Atrioventrikularknoten* (AV-Knoten) im rechten Atrium. Die Atrien sind von den Ventrikel durch unerregbares Bindegewebe getrennt. Allerdings leitet der AV-Knoten das elektrische Signal an die *His-Bündel*, die *Bündelschenkel* und die *Purkinje-Fasern* weiter, so dass die restlichen Kardiomyozyten im Ventrikel erregt werden. Es dauert 100 ms bis sich das

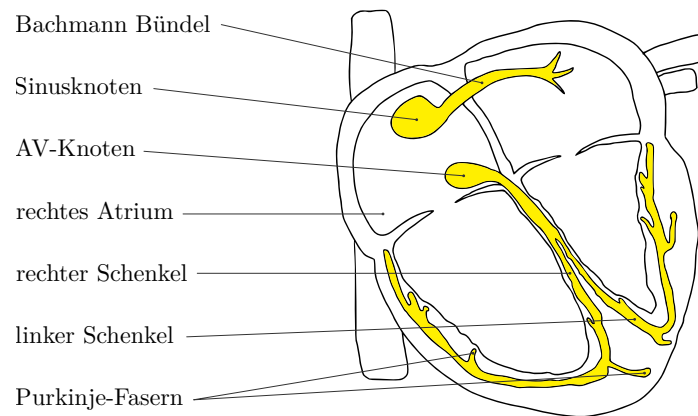


Abbildung 2.4: Erregungsleitungssystem im menschlichen Herz schematisch dargestellt (modifiziert und übersetzt aus [23] Kapitel 19.1).

elektrische Signal in den Ventrikeln vollständig ausgebreitet hat.

Genau wie der Sinusknoten sind alle Zellen des Erregungsleitungssystems in der Lage sich spontan zu erregen. Allerdings ist die Frequenz des Sinusknoten die höchste, so dass das elektrische Signal bei den Zellen des Erregungsleitungssystems ankommt, bevor sie sich selbst erregen können.

Um die Erregung auf der mikroskopischen Ebenen zu verstehen soll zuerst der Begriff Membranpotential erklärt werden. Sowohl im Zytosol im intrazellulären Raum als auch in der Extrazellulärflüssigkeit sind Ionen gelöst. Ein Konzentrationsunterschied der Ionen in den jeweiligen Flüssigkeiten führt zu einer elektrischen Spannung über die Plasmamembran. Diese Spannung heißt *Transmembranspannung*. Als Vorzeichenkonvention wird dabei das extrazelluläre vom intrazelluläre Potential abgezogen. Da bei der Messung der extrazelluläre Raum als Bezugspunkt dient spricht man auch vom Membranpotential, obwohl es sich im eigentlichen Sinne um eine Spannung handelt. Die Transmembranspannung eines Kardiomyozyt in Ruhe beträgt -90 mV und wird *Ruhepotential* genannt. Der Wert ist abhängig von dem elektrischen Gradienten und dem Konzentrationsgradienten über die Plasmamembran. Zum Beispiel ist die Konzentration von Natriumionen (Na^+) in der Extrazellulärflüssigkeit um ein vielfaches höher, als im Zytosol. Kaliumionen (K^+) haben einen Konzentrationsgradient in die andere Richtung; hier ist die Konzentration im Zytosol um ein vielfaches höher als im extrazellulären Raum.

	intrazelluläre Konz. (mM)	extrazelluläre Konz. (mM)	Nernst-Potential (mV)
Na^+	15	145	60
K^+	160	4.5	-95
Ca^{2+}	0.0001	1.8	130

Tabelle 2.1: Intrazelluläre und extrazelluläre Konzentrationen verschiedener Ionen in ventrikulären Kardiomyozyten und ihr zugehöriges Gleichgewichts- bzw. Nernst-Potential [32].

In der Tabelle 2.1 sind die genauen Zahlen der Konzentrationen von Natriumionen (Na^+), Kaliumionen

(K^+) und Kalziumionen (Ca^{2+}) zu finden. Zusätzlich tragen aktive Transportprozesse an der Plasmamembran zum Aufrechterhalten bzw. Wiederherstellen des Ruhepotentials bei. Beispielsweise die Natrium-Kalium-Pumpe, die drei Na^+ aus der Zelle und zwei K^+ in die Zelle pumpt.

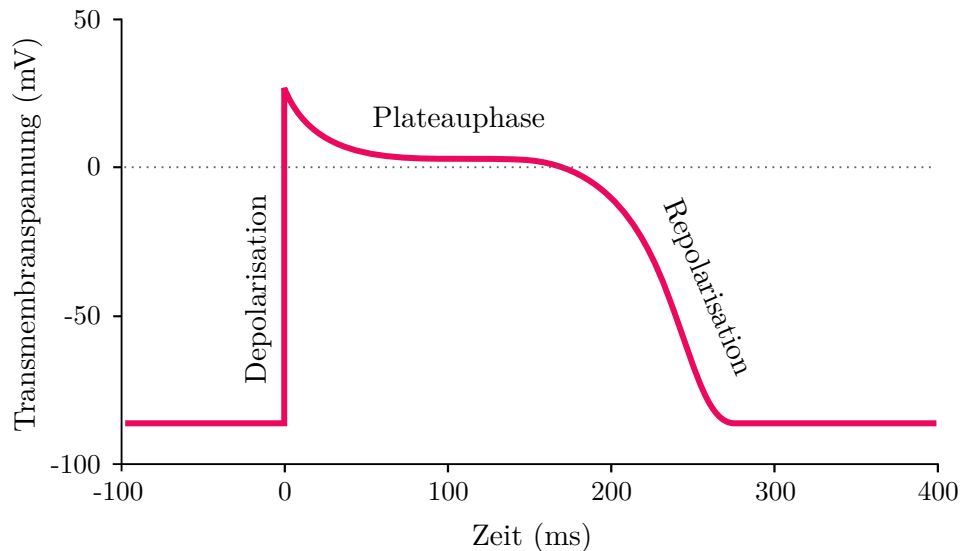


Abbildung 2.5: Der Verlauf der Transmembranspannung während eines Aktionspotentials für eine ventrikuläre Kardiomyozyte. Zu sehen ist die schnelle Depolarisation, die Plateauphase und die Repolarisation zum Ruhezustand.

Wird ein Kardiomyozyt elektrisch erregt, weicht die Transmembranspannung vorübergehend vom Ruhepotential ab. Diese Abweichung durch eine elektrische Erregung wird *Aktionspotential* (AP) genannt. In Kardiomyozyten hat das Aktionspotential einen charakteristischen Verlauf und kann in 3 Phasen unterteilt werden (vgl. Abbildung 2.5):

1. *Depolarisation*: Innerhalb von weniger als einer Millisekunde ändert sich das Vorzeichen der Transmembranspannung vom negativen Ruhepotentials ins Positive auf etwa 30 mV.
2. *Plateauphase*: Die Transmembranspannung hat einen Wert nahe Null.
3. *Repolarisation*: Die Rückkehr der Transmembranspannung zum Ruhepotential.

Die Dauer des Aktionspotentials der Kardiomyozyten beträgt etwa 300 ms. Im Folgenden werden die Mechanismen erläutert, die während eines Aktionspotentials in einem Kardiomyozyt ablaufen. Die Details dazu sind in Tsuji u. a. [119] zu finden.

Erreicht ein elektrisches Signal durch Selbsterregung oder durch die Gap Junctions ein Kardiomyozyt, öffnen sich ab einer Schwelle von -60 mV Natriumionenkanäle. Aufgrund des Konzentrationsgradienten hat die Öffnung der Natriumionenkanäle einen schnellen Einstrom der Natriumionen zur Folge. Der Einstrom der Natriumionen ist für die Depolarisation zuständig. Die schnellen Natriumkanäle werden nach der Depolarisation geschlossen. Erreicht die Transmembranspannung den Wert -30 mV führt das zur Öffnung von Kalziumionenkanäle und Ca^{2+} strömt in die Zelle. Die Erhöhung der Kalziumionenkonzentration führt zur Freisetzung von Ca^{2+} aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum ins Zytosol. Eine erhöhte Kalziumionenkonzentration im intrazellulären Raum nahe dieser Kanäle führt wiederum zum Schließen

der Kalziumionenkanäle an der Plasmamembran. In der Plateauphase halten sich die depolarisierenden und repolarisierenden Ströme die Waage. Dabei sind die Erhöhung der Kalziumionenkonzentration, der Na-Ca-Austauscher und ein verspätetes Öffnen von neuen Natriumkanälen die Treiber der Depolarisation. Während die Repolarisation von sich öffnenden Kaliumkanälen und dem Einsatz der Na-K-Pumpe dominiert ist. Wegen des Konzentrationsgradienten von Kaliumionen strömt K^+ durch das Öffnen aus den Kardiomyozyten. In der Plateauphase kann das Kardiomyozyt nicht erneut angeregt werden. Dadurch wird verhindert, dass die Erregung im Herz im Kreis läuft, den Rhythmus von Erschlaffung und Kontraktion des Myokards stört und damit die Pumpleistung vermindert. Die anschließende Repolarisation ist ein aktiver Prozess, der Energie verbraucht. Zum einen wird Ca^{2+} im Sarkoplasmatischen Retikulum gespeichert, mit dem Na-Ca-Austauscher werden drei Natriumionen im Austausch zu einem Kalziumion aus der Zelle transportiert, die Kalziumpumpe pumpt Ca^{2+} aus der Zelle und die Na-K-Pumpe pumpt drei Na^+ aus der Zelle und zwei K^+ hinein. Während der dritten Phase kann die Zelle wieder erregt werden. Allerdings ist die Dauer eines Aktionspotentials während der Repolarisation verkürzt. Erst wenn die Transmembranspannung den Wert des Ruhepotentials erreicht hat, führt eine Erregung zu einem regulären Aktionspotential. In den Kardiomyozyten des Erregungsleitungssystems gibt es Natriumkanäle, die einen langsamen Einstrom von Na^+ zulassen und damit zur Selbsterregung beitragen. Die anderen Kardiomyozyten erreicht das elektrische Signal bzw. die Änderung der Transmembranspannung durch die Gap Junctions in den Glanzstreifen. Wird eine Zelle aus dem Ruhepotential angeregt laufen immer die gleichen Prozesse ab und der Verlauf des Aktionspotentials ändert sich nicht. Erreicht ein elektrisches Signal die Zelle, entweder durch Selbsterregung oder durch die Gap Junctions, und ist deren Wert groß genug, führt sie zu einem Aktionspotential. Ist die Potentialänderung zu klein, um die schnellen Natriumkanäle zu öffnen, findet kein Aktionspotential statt. Dieses Verhalten wird *Alles-oder-Nichts-Gesetz* genannt. Die Spannungsänderung, die zum Auslösen eines Aktionspotentials benötigt wird, heißt *Schwelle*.

2.1.3 Kontraktion des Myokard

Im Herz wechseln sich Erschlaffung und Kontraktion der Kardiomyozyten im Myokard ab. Die Erschlaffung wird als *Diastole* und die Kontraktion als *Systole* bezeichnet. Während der Diastole, füllen sich die Atrien und die Kammern mit Blut. Die Systole wird von der elektrischen Erregung der Kardiomyozyten gesteuert. Wie in Abschnitt 2.1.2 beschrieben, werden zuerst die Atrien erregt und kontrahieren. Mit der Systole der Atrien wird weiteres Blut in die Kammern gedrückt. Dieses wird dann in der zeitverzögerten Systole der Ventrikel in den Körper bzw. die Lunge gepumpt. Auf mikroskopischer Ebene entspricht die Kontraktion einer Verkürzung der einzelnen Sarkomere in den Myofibrillen der Kardiomyozyten. Wie im Abschnitt 2.1.1 beschrieben besteht ein Sarkomer aus dünnen Aktinfilamenten, dickeren Myosinfilamenten und den abgrenzenden Z-Scheiben (vgl. Abbildung 2.3 rechts). Die einzelnen Myosinmoleküle haben einen Kopf, der eine ATP- und Aktinbindungsstelle hat. Die Bindung eines Myosinkopfes zum Aktin wird als *Querbrücke* bezeichnet. An den Aktinfilamenten befinden sich die Regulatorproteine Troponin und Tropomyosin. Die beiden Regulatorproteine verhindern die Querbrücken. Allerdings können Kalziumionen an Troponin gebunden werden und verändern dessen Struktur, so dass eine Bindung zwischen Aktin und den Myosinköpfen möglich wird. Ein Querbrücke wird nicht nur von den Regulatorproteinen des Aktin, sondern auch von der angewinkelten Stellung des Myosinkopfes verhindert. Allerdings kann ein Myosinkopf durch Hydrolyse von ATP aufgerichtet werden um eine Querbrücke zu ermöglichen. Sind

also Kalziumionen und ATP vorhanden, kann eine Querbrücke entstehen. Während einer Querbrücke geht ein Myosinkopf in seine angewinkelte Ruhestellung zurück. Durch eine neue Bindung zu ATP löst sich der Myosinkopf vom Aktin, kann durch Hydrolyse aufgerichtet werden und erneut eine Querbrücke bilden. Das Lösen und Verbinden der Myosinköpfe führt zu einer Verschiebung der Aktinfilamente in Richtung der Mitte des Sarkomers. Dieser Vorgang dauert so lange an, bis kein ATP mehr vorhanden oder die Konzentration der Kalziumionen zu niedrig ist. Denn ohne gebundene Kalziumionen verhindern die Regulatorproteine des Aktin eine Verbindung zu den Myosinköpfen. Die verschiedenen Köpfe des Myosinfilaments sind nicht gleichzeitig in der selben Phase, so dass ein Wegrutschen der Aktinfilamente verhindert wird. An dieser Stelle soll betont werden, dass das Zusammenziehen des Sarkomers nicht durch Verkürzung der Filamente entsteht, sondern aufgrund der Verschiebung der Aktinfilamente. Außerdem wird in diesem Unterabschnitt klar, dass die Erhöhung der Kalziumkonzentration während der Depolarisation die Kontraktion der Kardiomyozyten auslöst.

2.2 Modellierung der Erregung auf mikroskopischer Ebene

In diesem Abschnitt wird die mathematische Modellierung der Erregung des Herzes auf der mikroskopischen Ebene hergeleitet. Als Grundlage dienen das Buch von Keener und Sneyd [58], das Buch von Sundnes u. a. [116] und das Buch von Franzone u. a. [32].

Wie in Abschnitt 2.1.1 beschrieben, trennt die Plasmamembran den intrazellulären vom extrazellulären Raum elektrisch. Ionen können nur über für sie spezifische Kanäle von der einen auf die andere Seite der Membran gelangen. Daher kann die Plasmamembran als Kondensator modelliert werden. Bei einem Kondensator ist das Verhältnis zwischen der Spannung und der gespeicherten Ladung linear. Die Steigung wird durch die sogenannte *Kapazität* des Kondensators bestimmt. Für die Plasmamembran entspricht die Spannung in der Kondensatorgleichung der Transmembranspannung V . Die Transmembranspannung V ist die Differenz des intrazellulären und extrazellulären Potentials. Dabei wird das extrazelluläre Potential ϕ_e vom intrazellulären Potential ϕ_i abgezogen:

$$V := \phi_i - \phi_e.$$

Wir bezeichnen mit Q die gespeicherte Ladung und mit C_m die Kapazität der Plasmamembran. Dann lautet die Kondensatorgleichung für die Plasmamembran

$$Q = C_m V. \quad (2.1)$$

Die Ionenkanäle können als parallel geschaltete Widerstände modelliert werden. Die Summe der Ionenströme durch alle Transportproteine in der Plasmamembran wird als *gesamter Ionenstrom* I_{ion} bezeichnet. Es wird im Folgenden vorausgesetzt, dass die Kapazität C_m konstant ist. Der gesamte Ionenstrom entspricht der Ladungsänderung in der Zeit. Dann gilt mit (2.1) und dem Ladungserhaltungsgesetz

$$C_m \partial_t V + I_{\text{ion}} = I_{\text{ext}}. \quad (2.2)$$

Dabei modelliert I_{ext} den externen Stimulus bzw. das elektrische Signal, dass zum Anregen eines Kardiomyozyten benötigt wird. Im Allgemeinen ist I_{ext} ein Summand des gesamten Ionenstroms I_{ion} , aber zur Verdeutlichung der besonderen Rolle des externen Stimulus soll er für die Modellierung gesondert betrachtet werden.

In den folgenden Abschnitten wird erklärt, wie der gesamte Ionenstrom I_{ion} modelliert werden kann. Dazu werden Modelle für verschiedene Transportproteintypen vorgestellt. Auch auf die Steuerung dieser Transportproteine wird genauer eingegangen. Außerdem wird die Modellierung der zeitlichen Verläufe der Ionenkonzentrationen erläutert. Im Anschluss wird das berühmte Modell von Hodgkin und Huxley zusammengefasst. Dann wird eine allgemeine Formulierung für ein Modell auf mikroskopischer Ebene eingeführt. Abschließend werden drei Modelle aus der Literatur auf Zellebene vorgestellt. Sie spielen zum einen eine Rolle für die mathematischen Resultate in der Literatur oder werden in den numerischen Experimenten dieser Arbeit verwendet.

2.2.1 Ionenstrom durch die Plasmamembran

Sowohl im Zytosol innerhalb der Kardiomyozyten als auch in der Extrazellulärflüssigkeit sind Salze in Form von Ionen gelöst. Zum Beispiel liegt Natriumchlorid in Form von Na^+ und Cl^- vor. Die Konzentrationen der wichtigsten Ionen eines Kardiomyozyten sind in Tabelle 2.1 gegeben. In dieser Arbeit werden die Konzentrationen von Ionen mit dem Index e für den extrazellulären Raum versehen. Mit einer Konzentration ohne Index ist in dieser Arbeit immer die intrazelluläre Konzentration gemeint. Konkret bedeutet das für ein Ion X, dass X die intrazelluläre und X_e die extrazelluläre Konzentration bezeichnet.

Ein Ion X kann durch seine ungerichtete Zufallsbewegung aufgrund seiner thermischen Energie durch einen geöffneten Ionenkanal wandern. Dieser Vorgang wird *Diffusion* genannt. Gibt es einen Konzentrationsunterschied zwischen dem intrazellulären und extrazellulären Raum, bewegen sich statistisch mehr Teilchen in Richtung des Konzentrationsgefälles. Der Ionenstrom aufgrund von Diffusion $J_{D,X}$ erfüllt das Ficksche Gesetz

$$J_{D,X} = -D_X \nabla X.$$

Hier ist D_X der Diffusionskoeffizient des Ions X. Ist der Konzentrationsgradient Null, gilt $J_{D,X} = 0$. Des Weiteren gibt es aufgrund des elektrischen Gradienten einen Ionenstrom $J_{E,X}$, der durch das Plancksche Gesetz

$$J_{E,X} = -\frac{z_X}{|z_X|} m_X X \nabla \phi$$

mit dem elektrischen Potential ϕ , der Ionenbeweglichkeit m_X und der Valenz z_X beschrieben ist. Hier gilt $J_{E,X} = 0$, wenn der Gradient des Potentials Null ist. Einstein [25] hat den Zusammenhang zwischen der Ionenbeweglichkeit und dem Diffusionskoeffizienten mit Hilfe der Gaskonstanten R , der Temperatur T und der Faraday-Konstante F als

$$D_X = \frac{m_X R T}{|z_X| F} \quad (2.3)$$

hergestellt. Für ein Ion X ist der gesamte Ionenstrom J_X über die Plasmamembran die Summe der Ströme $J_{D,X}$ und $J_{E,X}$. Zusammen mit Gleichung (2.3) gilt dann für J_X :

$$J_X = J_{D,X} + J_{E,X} = -D_X (\nabla X + \frac{z_X F}{R T} X \nabla \phi). \quad (2.4)$$

Die Gleichung (2.4) wird als Nernst-Planck-Gleichung bezeichnet. Befindet sich der intrazelluläre und der extrazelluläre Raum für das Ion X in einem elektrochemischen Gleichgewicht, ist der gesamte Ionenstrom

J_X durch die Plasmamembran Null. Dazu müssen die Einzelströme $J_{D,X}$ und $J_{E,X}$ selbst nicht Null sein. Es muss lediglich $J_{D,X} = -J_{E,X}$ gelten. Da die zu betrachtenden Ionenströme nur senkrecht zur Plasmamembran gerichtet sind, genügt es den eindimensionalen Strom durch die Plasmamembran zu betrachten. Für $J_X = 0$ wird aus der Nernst-Planck Gleichung (2.4)

$$\partial_x X + \frac{z_X F}{RT} X \partial_x \phi = 0. \quad (2.5)$$

Integrieren über die Plasmamembran mit der Dicke L führt zu

$$\int_0^L \frac{1}{X} dx + \frac{z_X F}{RT} \int_0^L \partial_x \phi dx = 0, \quad (2.6)$$

$$\Rightarrow [\ln(X)]_{X(0)}^{X(L)} = -\frac{z_X F}{RT} (\phi(L) - \phi(0)). \quad (2.7)$$

Durch Umstellen der Gleichung erhält man

$$-(\phi(L) - \phi(0)) = \frac{RT}{z_X F} \ln \left(\frac{X(L)}{X(0)} \right). \quad (2.8)$$

Das Koordinatensystem wird so gewählt, dass $x = 0$ der Anfang der Plasmamembran auf der Seite des intrazellulären Raumes ist und entsprechend $x = L$ das Ende der Plasmamembran angrenzend an den extrazellulären Raum ist. Die Transmembranspannung V ist die Differenz $V = \phi_i - \phi_e$ des intrazellulären und extrazellulären Potentials. Der Wert der Transmembranspannung V für die der Ionenstrom J_X Null ist, wird auch Nernst-Gleichgewichts-Potential E_X des Ions X genannt. Aus Gleichung (2.8) berechnet sich E_X durch

$$E_X = \frac{RT}{z_X F} \ln \left(\frac{X_e}{X} \right). \quad (2.9)$$

Der Zusammenhang (2.9) zwischen Spannung und Konzentrationsunterschied ist die Nernst-Gleichung. Für ein zeitlich konstantes elektrische Feld gilt $\partial_x \phi = -\frac{V}{L}$. Einsetzen in die eindimensionale Nernst-Planck-Gleichung liefert die gewöhnliche Differentialgleichung

$$\partial_x X - \frac{z_X F}{RTL} X V + \frac{J_X}{D_X} = 0,$$

in X mit der Unbekannten J_X . Umgestellt nach dem Ionenstrom J_X ist

$$J_X = \frac{D_X}{L} \frac{z_X F}{RT} \frac{V(X - X_e \exp(\frac{-z_X F V}{RT}))}{1 - \exp(\frac{-z_X F V}{RT})} \quad (2.10)$$

die Lösung der gewöhnlichen Differentialgleichung. Die Lösung (2.10) erfüllt auch die Bedingung für das Nernst-Gleichgewichts-Potential. Hier ist J_X der Ionenstrom gemessen in Mol pro Sekunde. Elektrische Stromdichten I von Ionen, werden in Strom ($A \hat{=}$ Ampere) pro Fläche gemessen. Es besteht der Zusammenhang $I_X = z_X F J_X$. Damit lautet die Goldman-Hodgkin-Katz Formulierung für die elektrische Dichte des Ionenstroms

$$I_X = P_X \frac{z_X^2 F^2}{RT} \frac{V(X - X_e \exp(\frac{-z_X F V}{RT}))}{1 - \exp(\frac{-z_X F V}{RT})}. \quad (2.11)$$

Hier ist $P_X = \frac{D_X}{L}$ die Durchlässigkeit bzw. Permeabilität der Plasmamembran für das Ion X. Mit dem Zusammenhang zwischen I_X und der Transmembranspannung V , auch *I-V-Kurve* genannt, aus der

Goldman-Hodgkin-Katz Gleichung (2.11) kann der Ionenstrom durch einen Kanal modelliert werden. Sie ist linear in der Konzentration und nicht-linear bzgl. der Transmembranspannung. Die Goldman-Hodgkin-Katz Gleichung kann beispielsweise zur Modellierung des Ionenstroms durch die L-Typ Ca^{2+} Kanäle verwendet werden. Ein konkretes Beispiel ist im Anhang A.2 in Gleichung (A.5) zu finden.

Eine weiterer verbreiteter Ansatz zur Modellierung des Ionenstroms durch einen Ionenkanal ist ein linearer Zusammenhang zwischen dem Ionenstrom und der Transmembranspannung. Dazu wird angenommen, dass der Potentialunterschied über die Zellmembran zwei Komponenten hat. Zum einen der Anteil E_X aus der Konzentrationsdifferenz berechnet mit der Nernst-Gleichung (2.9). Zum anderen der Anteil, der für einen ohmschen Kanal den Zusammenhang von der Potentialdifferenz und dem elektrischen Fluss durch rI_X beschreibt. Dabei bezeichnet r den Widerstand der Plasmamembran. Werden beide Anteile summiert, gilt

$$V = rI_X + E_X .$$

Für $g_X = \frac{1}{r}$ ist der I - V Zusammenhang durch

$$I_X = g_X(V - E_X) \quad (2.12)$$

gegeben. g_X ist die Leitfähigkeit der Zellmembran für das Ion X. Sie kann konstant, abhängig von der Zeit, abhängig von der Transmembranspannung oder auch von Ionenkonzentrationen sein. Mit der Modellierung (2.12) ist sichergestellt, dass der Strom I_X eines Ions für die Transmembranspannung $V = E_X$ Null ist.

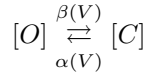
In diesem Abschnitt wurden zwei verschiedene Varianten vorgestellt, wie der Ionenstrom durch einen Ionenkanal für ein spezifisches Ion modelliert werden kann. Welcher Ansatz die bessere Wahl ist hängt von den konkreten Eigenschaften der zu modellierenden Kardiomyozyte und den in ihrer Plasmamembran befindlichen Ionenkanälen für das Ion X ab. Grundsätzlich wird für den gesamten Ionenstrom I_{ion} die Summe über die gewählten I - V -Kurven gebildet. Das entspricht parallel geschalteter Widerständen im Stromkreis des Kondensators. Bei beiden Ansätzen für die Modellierung fehlt die konkrete Beschreibung einer Größe. Für die Goldman-Hodgkin-Katz Gleichung (2.11) muss die Durchlässigkeit P_X und beim linearen Ansatz (2.12) die Leitfähigkeit g_X definiert werden. Im folgenden Abschnitt wird auf diesen Aspekt genauer eingegangen.

2.2.2 Steuerung der Ionenkanäle

Die Mechanismen zur Steuerung der Ionenkanäle sind komplex. Der interessierte Leser findet Details dazu in [50, 94]. Für viele Ionenkanäle ist das Öffnen und Schließen abhängig von der Transmembranspannung. Es gibt außerdem Ionenkanäle, die von Konzentrationsänderungen eines bestimmten Ions gesteuert werden. Das Öffnen und Schließen der zufallsgesteuerten Kanäle ist dagegen zeitabhängig. In diesem Abschnitt gehen wir auf die Modellierung und Beschreibung der spannungsgesteuerten Kanäle ein. Im vorherigen Abschnitt 2.2.1 wurden zwei Varianten vorgestellt um den Zusammenhang zwischen dem Ionenstrom über die Membran und der Transmembranspannung zu modellieren. In der nichtlinearen Formulierung (vgl. (2.11)) erfolgt die Steuerung der Ionenkanäle für das Ion X mit der Durchlässigkeit P_X und in der linearen Formulierung (vgl. (2.12)) mit der Leitfähigkeit g_X . Für beide Varianten wird am Ende dieses Abschnittes klarer sein, wie die Steuerung konkret modelliert werden kann. Die folgenden

Überlegungen gelten nur für Ionenkanäle eines bestimmten Typs spezifisch für ein Ion X , daher wird auf den Index X verzichtet.

Zuerst wird der naheliegendste Fall betrachtet; ein Ionenkanal kann sich in zwei verschiedenen Zuständen befinden: Er ist entweder geöffnet oder geschlossen. Sei $[O]$ die Anzahl der geöffneten und $[C]$ die Anzahl der geschlossenen Ionenkanäle. Es wird vorausgesetzt, dass die Menge aller Kanäle $[O] + [C]$ konstant ist. Mit der Öffnungsrate $\alpha(V)$ und der Schließrate $\beta(V)$ wird der Übergang der Zustände des Ionenkanals durch



beschrieben. Das Massenwirkungsgesetz besagt, dass die Rate von einem offenen Zustand zu einem geschlossenen Zustand proportional zur Anzahl $[O]$ der geöffneten Ionenkanäle ist. Umgekehrt gilt der gleiche Zusammenhang für geschlossene Zustände. Daher ist

$$\partial_t [O] = \alpha(V)[C] - \beta(V)[O].$$

Der Anteil der geöffneten Kanäle wird mit $w := \frac{[O]}{[O] + [C]}$ bezeichnet und ist durch die gewöhnliche Differentialgleichung

$$\partial_t w = G_w(V, w) := \alpha(V)(1 - w) - \beta(V)w \quad (2.13)$$

beschrieben. Die Variable w wird *Gatingvariable* genannt. Für einen einzelnen Kanal kann w als Wahrscheinlichkeit, dass der Ionenkanal geöffnet ist, verstanden werden. Im Allgemeinen gibt es keine analytische Lösung für die gewöhnliche Differentialgleichung (2.13). Unter der Voraussetzung, dass α und β konstant sind ist

$$w(t) = w_\infty + (w_0 - w_\infty) \exp\left(-\frac{t}{\tau_w}\right)$$

mit $w_\infty := \alpha/(\alpha + \beta)$, $\tau_w := 1/(\alpha + \beta)$ und der Anfangsbedingung $w_0 = w(t = 0)$ eine Lösung von (2.13). Bis hierhin wurde nur der Fall betrachtet, dass sich ein Ionenkanal in nur zwei Zuständen befinden kann (geöffnet oder geschlossen). Allerdings haben die meisten Ionenkanäle mehrere Untereinheiten, die jeweils unabhängig voneinander geöffnet oder geschlossen sein können. Ein Ion kann einen Kanal nur passieren, wenn alle Untereinheiten geöffnet sind. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ionenkanal geöffnet ist, ist also das Produkt der Öffnungswahrscheinlichkeiten der einzelnen Untereinheiten. Dabei können die Untereinheiten, die gleichen Eigenschaften und damit gleiche Öffnungs- bzw. Schließraten haben, durch die Gatingvariable w wie in (2.13) gesteuert werden. Dann gilt für die Öffnungswahrscheinlichkeit O des Ionenkanals mit $n \in \mathbb{N}$ Untereinheiten

$$O = w^n.$$

Aufgrund der Definition gilt $O, w \in [0, 1]$. Ein Ionenkanal kann Untereinheiten haben, die unterschiedliche Öffnungs- bzw. Schließraten α bzw. β haben. Die n_w verschiedenen Gatingvariablen w_j mit $j = 1 \dots, n_w$ werden in einem Vektor $\mathbf{w} = (w_1, \dots, w_{n_w})^\top \in [0, 1]^{n_w}$ zusammengefasst. Der Vektor \mathbf{w} wird im Folgenden *Gatingvektor* genannt. Die Dimension n_w legt die Anzahl der unterschiedlichen Untereinheiten fest. Die tatsächliche Anzahl der Untereinheiten kann von der Dimension des Gatingvektors abweichen. Die

Wahrscheinlichkeit O , dass ein Kanal geöffnet ist, ist gegeben durch

$$O = \prod_{k=1}^{n_w} w_k^{p_k},$$

mit der Vielfachheit p_k der Gatingvariable w_k für $k = 1, \dots, n_w$. Dann entspricht die Summe $\sum_{k=1}^{n_w} p_k$ der Anzahl aller Untereinheiten des Ionenkanals. Die zeitliche Entwicklung jeder Untereinheit w_k mit $k = 1, \dots, n_w$ wird durch die gewöhnliche Differentialgleichung

$$\partial_t w_k = G_{w_k}(V, w_k)$$

aus (2.13) beschrieben. Wie die Gatingvariablen werden für $k = 1, \dots, n_w$ die Funktionen G_{w_k} in einem Vektor $\mathbf{G}_{\mathbf{w}}(V, \mathbf{w}) = (G_{w_1}(V, w_1), \dots, G_{w_{n_w}}(V, w_{n_w}))^\top$ zusammengefasst.

Mit der maximalen Durchlässigkeit $P_{X,\max}$ bzw. der maximalen Leitfähigkeit $g_{X,\max}$ wird die Durchlässigkeit bzw. Leitfähigkeit bezeichnet, wenn alle Kanäle des spezifischen Ionenkanals geöffnet sind. Zusammen mit der Öffnungswahrscheinlichkeit O eines Ionenkanals können die Durchlässigkeit P_X und die Leitfähigkeit g_X mit

$$P_X = P_{X,\max} O = P_{X,\max} \prod_{k=1}^{n_w} w_k^{p_k}, \quad g_X = g_{X,\max} O = g_{X,\max} \prod_{k=1}^{n_w} w_k^{p_k},$$

modelliert werden.

Bemerkung 2.1: In diesem Abschnitt wurde vorausgesetzt, dass die Untereinheiten der Ionenkanäle unabhängig voneinander öffnen und schließen. Modelle in denen die auch eine Abhängigkeit der Zustände der Untereinheiten berücksichtigt wird, sind in [55, 59] zu finden.

2.2.3 Aktiver Transport

Wie schon in Abschnitt 2.1.1 beschrieben gibt es auch Transportproteine in der Plasmamembran, die unter Energieverbrauch Ionen gegen ihren elektrischen Gradienten oder Konzentrationsgradienten pumpen. Wird Energie für den Ionenstrom verbraucht, wird dieser als *aktiver Transport* der Ionen über die Plasmamembran bezeichnet. Auch die Ströme durch die konzentrationsgesteuerten Transportproteine fallen unter den aktiven Transport. Die Mechanismen und damit die konkrete Modellierung der aktiven Ionenströme sind komplex und ihre Darstellung liegt außerhalb des Rahmens dieser Arbeit. Daher beschränkt sich dieser Abschnitt auf das Verweisen an die Literatur zu Modellen für die drei wichtigsten aktiven Transportproteine.

Na-K-Pumpe

Die Na-K-Pumpe ist an der Aufrechterhaltung und Wiederherstellung des Ruhepotentials nach der Depolarisation maßgeblich beteiligt. Etwa ein Drittel des Energieverbrauchs eines Kardiomyozyt wird von der Na-K-Pumpe verursacht. Mit Hilfe der Hydrolyse eines ATP Moleküls pumpt sie drei Na^+ aus und zwei K^+ in die Zelle. Dabei hängt die Pumprate von der Transmembranspannung V , den Natriumionenkonzentrationen und Kaliumionenkonzentrationen im intrazellulären und extrazellulären Raum ab (Na , K , Na_e , K_e). Ein weit verbreitetes Modell für den Ionenstrom der Na-K-Pumpe ist das Albers-Post Modell [1, 18] aus den 1960ern. Smith und Crampin haben 2004 eine Weiterentwicklung und Implementierung dieses Modells veröffentlicht [111]. Eine Zusammenfassung von [111] ist in [58] zu finden.

Ca-Pumpen

Es gibt zwei verschiedene Typen von Ca-Pumpen. Die eine ist an der Membran des Sarkoplasmatischen Retikulums zu finden. Hier hat sie die Aufgabe, Kalziumionen zurück in das Sarkoplasmatische Retikulum zu pumpen. Die Pumpe am Sarkoplasmatischen Retikulum benötigt ATP um zwei Ca^{2+} ins Innere des Sarkoplasmatischen Retikulums zu transportieren. Damit wird die Kalziumionenkonzentration im Zytosol aufrecht erhalten bzw. der Ursprungswert nach der Depolarisation wiederhergestellt. MacLennan und andere haben in [73] ein mathematisches Modell für diese Pumpe vorgestellt. Die zweite Pumpe ist in der Plasmamembran der Kardiomyozyten eingelagert und pumpt Ca^{2+} gegen den Konzentrationsgradienten in den extrazellulären Raum. Sie verbraucht ein ATP um ein Ca^{2+} aus dem Kardiomyozyt zu pumpen. Diese Pumpe wird oft über die Hill-Gleichung modelliert (vgl. [58]).

Na-Ca-Austauscher

Der Na-Ca-Austauscher benötigt keine Energie in Form von ATP. Er nutzt den Konzentrationsunterschied der Natriumionen um Kalziumionen auf die andere Seite der Plasmamembran zu tauschen. Dabei werden stets drei Na^+ gegen ein Ca^{2+} getauscht. Er kann in beide Richtungen arbeiten. Keener und Sneyd stellen in [58] ein relativ einfaches Modell vor, während in [49, 57] sehr detaillierte Modelle beschrieben werden.

2.2.4 Ionenkonzentrationsänderung

Grundsätzlich ist die zeitliche Änderung der Ionenkonzentration im Kardiomyozyt abhängig von den Ionenströmen des entsprechenden Ions über die Plasmamembran. Für $s = 1, \dots, n_c$ seien $c_s \in \mathbb{R}_+$ verschiedene Ionenkonzentrationen. Sie werden in dem Vektor $\mathbf{c} = (c_1, \dots, c_{n_c})^\top \in \mathbb{R}_+^{n_c}$ zusammengefasst. Der zeitliche Verlauf der Ionenkonzentrationen und damit von \mathbf{c} wird durch das System von gewöhnlichen Differentialgleichungen

$$\partial_t \mathbf{c} = \mathbf{G}_{\mathbf{c}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \left(G_{c_s}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) \right)_{s=1, \dots, n_c}$$

beschrieben. Im Allgemeinen ist die rechte Seite $\mathbf{G}_{\mathbf{c}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w})$ für jede Ionenkonzentration c_s gegeben durch

$$G_{c_s}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \frac{A}{z_{c_s} F V_{\text{vol},s}} I_{\text{sum},c_s}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}),$$

mit der Valenz z_{c_s} des entsprechenden Ions, der Membranoberfläche A , der Faradayschen Konstante F und des Volumens $V_{\text{vol},s}$ in der das Ion zur Konzentration c_s verteilt ist. In $I_{\text{sum},c_s}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w})$ werden die Ionenströme summiert, an denen das zu der Konzentration c_s gehörende Ion beteiligt ist. Beispielsweise sind für die Änderung der Natriumionenkonzentration die Ströme der schnellen Na-Ionenkanäle, die zufallsgesteuerten Na-Kanäle, der Na-Ca-Austauscher-Strom und der Strom der Na-K-Pumpe relevant. Soll die Physiologie der Erregung auf mikroskopischer Ebene detailliert mathematisch beschrieben werden, muss die Modellierung der Kalziumionenkonzentration gesondert betrachtet werden. Ihr Verlauf während des Aktionspotentials hängt nicht nur von dem Ein- oder Ausstrom über die Plasmamembran ab. Wie in Abschnitt 2.1.2 beschrieben, gibt es zum einen die Kalziumionenkonzentration im Zytosol und in der Extrazellulärflüssigkeit. Zum anderen fungiert das Sarkoplasmatische Retikulum als intrazellulärer Speicher und gibt Kalziumionen während der Depolarisation frei bzw. speichert sie während der Repolarisation. Aufgrund der Anordnung der Organellen in der Zelle, können auch lokale Kalziumionenkonzentrationen

betrachtet werden, die wiederum Einfluss auf die Steuerung von spezifischen Ionenkanälen haben. Eine genaue Modellierung aller Prozesse ist aufwendig und füllt in Keener und Sneyd [58] ein eigenes Kapitel. Auf dieses wird an dieser Stelle für den interessierten Leser verwiesen.

2.2.5 Modell von Hodgkin und Huxley

Das erste Modell für eine erregbare Zelle wurde von Alan Hodgkin und Andrew Huxley entwickelt. Sie haben das Aktionspotential einer Nervenzelle eines Tintenfisches experimentell gemessen und mathematisch modelliert. In [52] ist das finale Modell angepasst an die von ihnen gewonnenen experimentellen Daten veröffentlicht. Für ihre Arbeit haben Hodgkin und Huxley 1963 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin gewonnen. Die Ideen aus ihrer Arbeit wurden über die Jahre für viele verschiedene Arten von erregbaren Zellen angewendet und ausgeweitet. Da auch viele Modelle für Kardiomyozyten auf der Grundidee von Hodgkin und Huxley basieren, wird im Folgenden das Modell vorgestellt.

Die wichtigsten Ionenströme in der Nervenzelle des Tintenfisches sind der Natriumionenstrom I_{Na} und der Kaliumionenstrom I_{K} . Die restlichen Ströme über die Plasmamembran spielen in dem Modell von Hodgkin und Huxley eine untergeordnete Rolle und werden im Leckstrom I_{L} zusammengefasst. Der gesamte Ionenstrom $I_{\text{ion}}(V, \mathbf{w})$ über die Plasmamembran ist die Summe der Einzelströme

$$I_{\text{ion}}(V, \mathbf{w}) = I_{\text{Na}}(V, \mathbf{w}) + I_{\text{K}}(V, \mathbf{w}) + I_{\text{L}}(V).$$

In diesem Modell hängt I_{ion} von der Transmembranspannung V und dem Vektor der Gatingvariablen $\mathbf{w} \in [0, 1]^3$ ab. Die I - V -Kurven der einzelnen Ionenströme werden jeweils mit dem linearen Ansatz aus Gleichung (2.12) approximiert. Sie werden durch

$$I_{\text{Na}}(V, \mathbf{w}) = g_{\text{Na}} w_1^3 w_2 (V - E_{\text{Na}}), \quad I_{\text{K}}(V, \mathbf{w}) = g_{\text{K}} w_3^4 (V - E_{\text{K}}), \quad I_{\text{L}}(V) = g_{\text{L}} (V - E_{\text{L}}),$$

modelliert, wobei die maximalen Leitfähigkeiten

$$g_{\text{Na}} = 120, \quad g_{\text{K}} = 36, \quad g_{\text{L}} = 0.3,$$

gemessen in mS/cm^2 und die Nernst-Potentiale

$$E_{\text{Na}} = 115, \quad E_{\text{K}} = -12, \quad E_{\text{L}} = 10.6,$$

gegeben in mV sind. Die Anzahl ($n_w = 3$) und die Vielfachheit ($p_1 = 3, p_2 = 1, p_3 = 4$) der Gatingvariablen (vgl. Abschnitt 2.2.2), die das Öffnen und Schließen der Ionenkanäle modellieren, wurden aufgrund der experimentellen Daten gewählt. Jede Gatingvariablen aus \mathbf{w} wird durch eine gewöhnliche Differentialgleichung wie in (2.13) beschrieben. Dabei unterscheiden sich die Öffnungs- und Schließraten für jede der drei Gatingvariablen. Für $j = 1, 2, 3$ sind die Öffnungsraten α_{w_j} und die Schließraten β_{w_j} abhängig von der Transmembranspannung V und folgendermaßen definiert

$$\begin{aligned} \alpha_{w_1}(V) &= \frac{0.1(25 - (V - V_{\text{eq}}))}{\exp(0.1(25 - (V - V_{\text{eq}}))) - 1}, & \beta_{w_1}(V) &= 4 \exp\left(\frac{-(V - V_{\text{eq}})}{18}\right), \\ \alpha_{w_2}(V) &= 0.07 \exp\left(\frac{-(V - V_{\text{eq}})}{20}\right), & \beta_{w_2}(V) &= \frac{1}{\exp(0.1(30 - (V - V_{\text{eq}}))) + 1}, \\ \alpha_{w_3}(V) &= \frac{0.01(10 - (V - V_{\text{eq}}))}{\exp(0.1(10 - (V - V_{\text{eq}}))) - 1}, & \beta_{w_3}(V) &= 0.125 \exp\left(\frac{-(V - V_{\text{eq}})}{80}\right). \end{aligned}$$

Hier ist $V_{\text{eq}} = \frac{g_{\text{Na}}E_{\text{Na}} + g_{\text{K}}E_{\text{K}} + g_{\text{L}}E_{\text{L}}}{g_{\text{Na}} + g_{\text{K}} + g_{\text{L}}}$ das Ruhepotential der Zelle und damit das Gleichgewicht der verschiedenen Nernst-Potentiale.

Kombiniert mit der Gleichung (2.2) ist das System von gewöhnlichen Differentialgleichungen zur mathematischen Beschreibung des Aktionspotentials und damit dem Verlauf der Transmembranspannung V von Hodgkin und Huxley für die Nervenzelle des Tintenfisches gegeben durch

$$C_m \partial_t V + I_{\text{Na}}(V, \mathbf{w}) + I_{\text{K}}(V, \mathbf{w}) + I_{\text{L}}(V) = I_{\text{ext}}, \quad (2.14a)$$

$$\partial_t \mathbf{w} - \mathbf{G}_{\mathbf{w}}(V, \mathbf{w}) = \mathbf{0}, \quad (2.14b)$$

mit der Kapazität pro Fläche $C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, wobei F für die Einheit Farad steht.

Bemerkung 2.2: Ionenkonzentrationen werden im Modell von Hodgkin und Huxley nicht explizit berücksichtigt. Außerdem wurde hier die Notation für die Gatingvariablen angepasst. In [52] ist der Gatingvektor \mathbf{w} aus den drei Gatingvariablen m , h und n . Entsprechend gilt $\mathbf{w} = (w_1, w_2, w_3)^\top = (m, h, n)^\top$.

2.2.6 Allgemeine Formulierung der Zellmodelle

Zur Modellierung des Aktionspotentials eines einzelnen Kardiomyozyts werden im Folgenden die verschiedenen Aspekte aus den vorherigen Abschnitten in einem sogenannten *Zellmodell* zusammengefasst. Dazu seien

- die Membrankapazität $C_m \in \mathbb{R}_+$,
- der externe Stimulus $I_{\text{ext}}: [0, T] \rightarrow \mathbb{R}$,
- der gesamte Ionenstrom $I_{\text{ion}}: \mathbb{R} \times \mathbb{R}_+^{n_c} \times [0, 1]^{n_w} \rightarrow \mathbb{R}$ als Summe

$$I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \sum_{i=0}^{n_I} I_i(V, \mathbf{c}, \mathbf{w})$$

der Einzelströme $I_i: \mathbb{R} \times \mathbb{R}_+^{n_c} \times [0, 1]^{n_w} \rightarrow \mathbb{R}$ für $i = 1, \dots, n_I$,

- die rechte Seite $\mathbf{G}_{\mathbf{c}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}): \mathbb{R} \times \mathbb{R}_+^{n_c} \times [0, 1]^{n_w} \rightarrow \mathbb{R}^{n_c}$ für die Ionenkonzentrationen,
- die Steuerungsmechanismen der Gatingvariablen durch $\mathbf{G}_{\mathbf{w}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}): \mathbb{R} \times \mathbb{R}_+^{n_c} \times [0, 1]^{n_w} \rightarrow \mathbb{R}^{n_w}$,
- für $k = 1, \dots, n_w$ die Öffnungsrate $\alpha_k: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_+$ und Schließrate $\beta_k: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_+$,
- und die Anfangsbedingungen $V^0 \in \mathbb{R}$, $\mathbf{c}^0 \in \mathbb{R}_+^{n_c}$ und $\mathbf{w}^0 \in [0, 1]^{n_w}$,

gegeben. Gesucht ist die Transmembranspannung $V: [0, T] \rightarrow \mathbb{R}$, der Ionenkonzentrationsvektor $\mathbf{c}: [0, T] \rightarrow \mathbb{R}_+^{n_c}$ und der Gatingvektor $\mathbf{w}: [0, T] \rightarrow [0, 1]^{n_w}$. Als Zellmodell bezeichnet wird das System

$$C_m \partial_t V + I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = I_{\text{ext}}(t), \quad (2.15a)$$

$$\partial_t \mathbf{c} - \mathbf{G}_{\mathbf{c}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \mathbf{0}, \quad (2.15b)$$

$$\partial_t \mathbf{w} - \mathbf{G}_{\mathbf{w}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \mathbf{0}, \quad (2.15c)$$

mit den Anfangsbedingungen in $t_0 = 0$

$$V(0) = V^0, \quad \mathbf{c}(0) = \mathbf{c}^0, \quad \mathbf{w}(0) = \mathbf{w}^0. \quad (2.15d)$$

Repräsentiert ein Ionenstrom I_i die Diffusion durch einen Kanal, kann er wie in Abschnitt 2.2.1 beschrieben modelliert werden. Ob die lineare Variante aus Gleichung (2.12), die Goldman–Hodgkin–Katz Gleichung (2.11) oder auch eine andere Gleichung verwendet wird hängt von dem experimentell gemessenen Verhalten des spezifischen Ionenkanals ab. Ein Ionenstrom I_i kann auch für den Strom verursacht durch einen Austauscher oder Pumpen stehen. Die Literaturverweise für ihre mathematische Modellierung sind in Abschnitt 2.2.3 zusammengefasst.

In Abschnitt 2.2.4 wird auf die Modellierung der rechten Seite $\mathbf{G}_c(V, \mathbf{c}, \mathbf{w})$ der Ionenkonzentrationsänderungen genauer eingegangen. Grundsätzlich ist die zeitliche Änderung einer Ionenkonzentration abhängig von der Summe der Ströme über die Plasmamembran an denen das spezifische Ion beteiligt ist.

Die rechte Seite $\mathbf{G}_w(V, \mathbf{c}, \mathbf{w})$ spiegelt die Steuerungsmechanismen der Ionenkanäle wieder und ist wie in Abschnitt 2.2.2 definiert. Für $k = 1, \dots, n_w$ ist der zeitliche Verlauf jeder Gatingvariable w_k durch

$$\partial_t w_k = G_{w_k}(V, \mathbf{c}, w_k) = \alpha_k(V)(1 - w_k) - \beta(V)w_k$$

mit der Öffnungsrate $\alpha_k(V)$ und Schließrate $\beta_k(V)$ gegeben. Es gibt Gatingvariablen, deren Öffnungs- bzw. Schließrate von einer Ionenkonzentration abhängt. Daher ist \mathbf{G}_w im Allgemeinen abhängig von \mathbf{c} . Die externe Anregung I_{ext} modelliert die äußere Anregung einer Zelle. Ohne den externen Stimulus verbleiben die Zellen im Ruhepotential. Die Anregung I_{ext} für das System (2.15) kann durch einen Rechteckimpuls

$$I_{\text{ext}}(t) = \begin{cases} a & \text{für } t \in [t_{\text{beg}}, t_{\text{beg}} + \tau], \\ 0 & \text{sonst,} \end{cases}$$

beschrieben werden. Dabei ist $a \in \mathbb{R}_+$ die Amplitude, t_{beg} Startzeitpunkt und τ die Dauer des Stimulus.

2.2.7 Beispiele ventrikulärer Zellmodelle

In der Literatur gibt es eine große Auswahl an Modellen zur Beschreibung des Aktionspotentials. Sie basieren auf der Grundidee des Modells von Hodgkin und Huxley (vgl. Abschnitt 2.2.5). Die Zellmodelle in der Literatur unterscheiden sich in ihrer Komplexität aber auch in ihrer konkreten Anwendung. Es gibt beispielsweise spezialisierte Modelle für Atrien und Ventrikel oder auch die Kardiomyozyten des Erregungsleitungssystems. Grundsätzlich können die Zellmodelle in drei Kategorien eingeteilt werden:

1. Phänomenologische Modelle, die den Verlauf des Aktionspotentials abbilden um makroskopisch die Erregung zu simulieren. Allerdings werden die konkreten Mechanismen an der Plasmamembran nicht berücksichtigt.
2. Die Modelle der ersten Generation, die die physiologischen Vorgänge an der Plasmamembran abbilden um die gesamte Ionenstrommembranspannung zu beschreiben. Sie beschränken sich auf die wichtigsten Ionenströme zur Modellierung des Aktionspotential.
3. Die Modelle der zweiten Generation haben den Anspruch einer sehr detaillierten Modellierung der Mechanismen an der Plasmamembran. Dazu werden moderne experimentelle Techniken benötigt um die Daten einzelner Vorgänge zu beobachten.

In dieser Arbeit beschränken wir uns auf die Anwendung sehr ausgewählter Zellmodelle zur Beschreibung von ventrikulären Kardiomyozyten. Diese werden im Folgenden vorgestellt. Zuerst wird das FitzHugh-Nagumo-Modell aus der ersten Kategorie betrachtet. Aufgrund seiner Einfachheit und analytischen Eigenschaften wird es oft verwendet um mathematische Resultate zu entwickeln (vgl. z.B. [33, 106]). Das FitzHugh-Nagumo-Modell bildet das Aktionspotential phänomenologisch ab, liefert aber in der ursprünglichen Formulierung quantitativ keine realistischen Werte. Im Anschluss wird das Beeler-Reuter Modell [8] aus der zweiten Kategorie vorgestellt. Es modelliert das Aktionspotential eines ventrikulären Kardiomyozyten. Trotz seiner Einfachheit liefert das Zellmodell von Beeler und Reuter eine realistische Approximation für die Transmembranspannung. Als letztes wird in diesem Unterabschnitt ein Einblick in das Zellmodell von ten Tusscher und Panfilov [118, 120] gegeben. Es gehört zu der dritten Kategorie und beschreibt die physiologischen Vorgänge sehr detailliert und liefert eine realistische Approximation. Daher gibt es viele Möglichkeiten dieses Modell zur Simulation von verschiedenen Medikamentengaben oder Krankheiten zu nutzen.

FitzHugh-Nagumo-Modell

FitzHugh hat in seinem Modell in [31] versucht die wichtigsten Eigenschaften des Aktionspotentials aus der Arbeit von Hodgkin und Huxley (vgl. Abschnitt 2.2.5) mit einem vereinfachten Modell abzubilden. Der gesamte Ionenstrom I_{ion} wird als kubische Funktion in V approximiert. Neben der Transmembranspannung V gibt es eine Gatingvariable w die in diesem Kontext Erholungs-Variable (recovery variable) genannt wird. Zusammengefasst lautet die originale Formulierung von FitzHugh

$$\begin{aligned}\partial_t V &= c_1 V(V - a)(1 - V - c_2 w + I_{\text{ext}}), \\ \partial_t w &= b(V - c_3 w),\end{aligned}$$

mit den Konstanten

$$a = 0.13, \quad b = 0.013, \quad c_1 = 0.26, \quad c_2 = 0.1, \quad c_3 = 1,$$

und dem externen Stimulus I_{ext} zur Anregung der Zelle. In Abbildung 2.6 ist der Verlauf der Transmem-

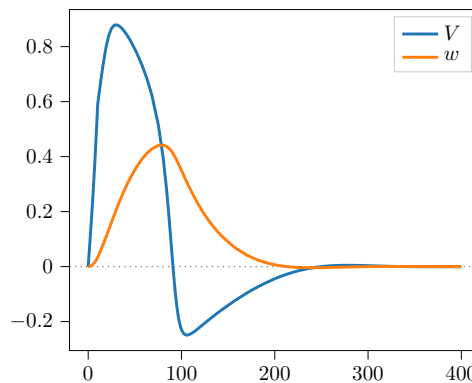


Abbildung 2.6: Das approximierte Aktionspotential berechnet mit dem FitzHugh-Nagumo-Modell mit der Amplitude $a = 0.05$ und der Anregungsdauer 10 ms für I_{ext} . In blau ist die Transmembranspannung V und in orange der Verlauf der Erholungsvariablen w dargestellt.

branspannung approximiert durch das FitzHugh-Nagumo-Modell zu sehen. Verglichen mit dem realistischen Aktionspotential in Abbildung 2.5 sind deutliche Unterschiede zu erkennen. Zum einen hat das Ruhepotential einen Wert von 0 mV statt der realistischen -90 mV, zum anderen ist die Plateauphase stark verkürzt verglichen mit einem ventrikulären Aktionspotential. Auch die Hyperpolarisierung, also das unterschreiten des Ruhepotentials, während der Repolarisation ist unphysiologisch. In der Literatur existieren viele Variationen der originalen Formulierung des FitzHugh-Nagumo-Modells (vgl. [2, 76, 102]). Beispielsweise das Mitchell-Schäffer-Modell [76] kommt mit seinem Verlauf der Transmembranspannung sehr nah an ein Aktionspotential eines ventrikulären Kardiomyozyt heran. Aufgrund ihrer Einfachheit sind die Modelle basierend auf dem Ansatz von FitzHugh-Nagumo aber vor allem interessant für theoretische Überlegungen in der Mathematik.

Modell von Beeler und Reuter

Das Modell von Beeler und Reuter [8] gehört zur zweiten Kategorie der Zellmodelle, also zu den Modellen der ersten Generation. Die Grundidee der Beschreibung der Transmembranspannung V liegt in der Modellierung physiologischer Mechanismen wie sie in den Unterabschnitten von Abschnitt 2.2 erklärt sind. Es basiert auf experimentell gewonnenen Daten eines ventrikulären Kardiomyozyt eines Kaninchens. Der gesamte Ionenstrom I_{ion} ist eine Funktion abhängig von der Transmembranspannung V , dem Gatingvektor $\mathbf{w} \in [0, 1]^6$ und der intrazellulären Konzentration des Kalziumions $c \in \mathbb{R}_+$. Dabei ist $I_{\text{ion}}(V, c, \mathbf{w})$ die Summe von vier verschiedenen Ionenströmen

$$I_{\text{ion}}(V, c, \mathbf{w}) = I_s(V, c, w_1, w_2) + I_{\text{Na}}(V, w_3, w_4, w_5) + I_{x_1}(V, w_6) + I_K(V).$$

Die Einwärtsströme der Kalziumionen (I_s) und der Natriumionen (I_{Na}) sind

$$I_s(V, c, w_1, w_2) = g_s w_1 w_2 (V - E_s(c)), \quad I_{\text{Na}}(V, w_3, w_4, w_5) = (g_{\text{Na}} w_3^3 w_4 w_5 + g_{\text{NaC}})(V - E_{\text{Na}}).$$

Die beiden Auswärtsströme

$$I_{x_1}(V, w_6) = w_6 \frac{0.8(\exp(0.04(V + 77)) - 1)}{\exp(0.04(V + 35))},$$

$$I_K(V) = \frac{1.4(\exp(0.04(V + 85)) - 1)}{\exp(0.08(V + 53)) + \exp(0.04(V + 53))} + \frac{0.07(V + 23)}{1 - \exp(-0.04(V + 23))},$$

gehören zu den Kaliumionen. Die Konstanten für die maximale Leitfähigkeit sind gemessen in mS/cm^2 und haben den Wert

$$g_{\text{Na}} = 4, \quad g_{\text{NaC}} = 0.003, \quad g_s = 0.09.$$

Die Nernst-Potentiale sind

$$E_{\text{Na}} = 50, \quad E_s(c) = -82.3 - 13.0287 \log(c),$$

gemessen in mV. Anders als in den bisher dargestellten Modellen haben Beeler und Reuter die intrazelluläre Kalziumionenkonzentration c explizit als Variable berücksichtigt. Daher ist das Nernst-Potential $E_s(c)$ keine Konstante. Die zeitliche Entwicklung der intrazellulären Kalziumionenkonzentration c ist abhängig vom Kalziumionenstrom I_s und wird durch die gewöhnliche Differentialgleichung

$$\partial_t c = G_c(V, c, \mathbf{w}) = -10^{-7} I_s(V, c, \mathbf{w}) + 0.07(10^{-7} - c),$$

beschrieben. Die Gatingvariablen des Gatingvektors \mathbf{w} genügen alle der gewöhnlichen Differentialgleichung (2.13). Die konkreten Gleichungen der Öffnungs- und Schließraten für die einzelnen Gatingvariablen sind im Anhang A.1 zu finden. Schematisch ist das Modell von Beeler und Reuter in Abbildung 2.7 auf der rechten Seite dargestellt. Obwohl das Modell von Beeler und Reuter zu den ersten Modellen aus der ersten Generation gehört, wird es noch oft verwendet. Das liegt vor allem an seiner Einfachheit und der gleichzeitig guten Approximation des Aktionspotentials (vgl. Abbildung 2.7 links). Die Anzahl der Gleichungen der komplexeren Zellmodelle machen für den Rechenaufwand bei der Simulation einer einzelnen Zelle keinen signifikanten Unterschied. Allerdings wird der Rechenaufwand mit den komplexeren Zellmodellen schnell sehr groß, wenn beispielsweise ein ganzes menschliches Herz modelliert wird. Außerdem ist das Modell von Beeler und Reuter verglichen mit den komplexeren Zellmodellen deutlich weniger steif [112], so dass numerisch weniger Probleme zu erwarten sind.

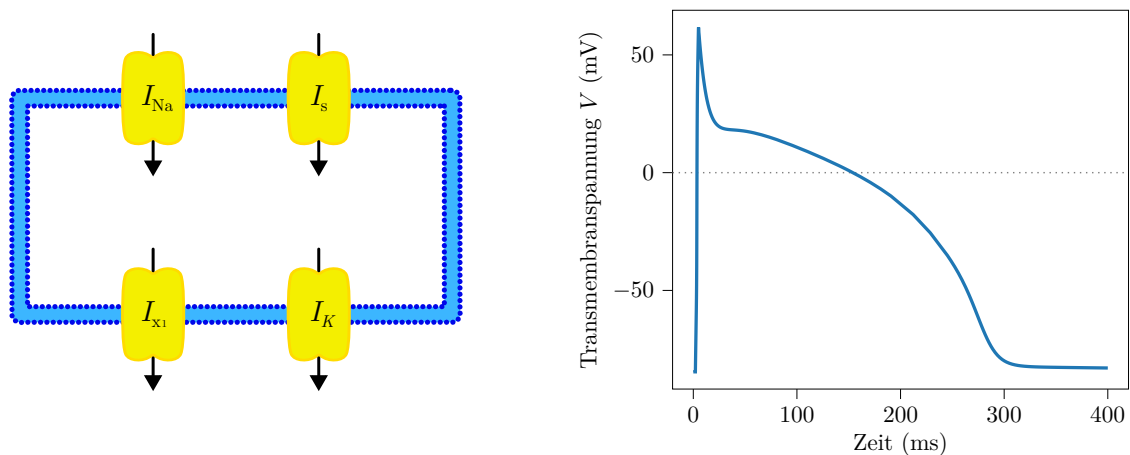


Abbildung 2.7: Auf der linken Seite sind die Ionenströme für das Zellmodell von Beeler und Reuter schematisch dargestellt. Auf der rechten Seite ist das approximierte Aktionspotential berechnet mit dem Zellmodell von Beeler und Reuter. Für die externe Anregung I_{ext} wurde die Amplitude $a = 30 \text{ mV}$ und die Anregungsdauer $\tau = 3 \text{ ms}$ verwendet.

Bemerkung 2.3: In der originalen Notation von Beeler und Reuter hat jede Gatingvariable eine eigene Bezeichnung. Es gilt der Zusammenhang $\mathbf{w} = (w_1, \dots, w_6) = (d, f, m, h, j, x_1)$.

Modell von ten Tusscher und Panfilov

Das in 2004 veröffentlichte und in 2006 erweiterte Zellmodell von ten Tusscher und Panfilov [118, 120] gehört zur dritten Kategorie; der zweiten Generation der Zellmodelle. Es ist ein Modell für menschliche Kardiomyozyten im Ventrikel. Die experimentellen Möglichkeiten haben sich seit den 1970ern deutlich verbessert und tragen dazu bei, dass die Modellierung der Physiologie eine höhere Stufe der Komplexität erreicht. Aufgrund der Vielzahl an Gleichungen und Konstanten ist das Modell von ten Tusscher und Panfilov im Detail im Anhang in Abschnitt A.2 gegeben. An dieser Stelle werden nur die wichtigsten Eigenschaften vorgestellt. Wie in den Abschnitten davor wird zunächst die Modellierung des gesamten Ionenstroms I_{ion} vorgestellt. Die Funktion I_{ion} ist abhängig von der Transmembranpotential V , dem Vektor der intrazellulären Ionenkonzentrationen $\mathbf{c} \in \mathbb{R}_+^5$ und dem Gatingvektor $\mathbf{w} \in [0, 1]^{14}$. Der gesamte

Ionenstrom setzt sich aus den folgenden 12 Summanden zusammen

$$I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = I_{\text{Na}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) + I_{\text{CaL}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) + I_{\text{Ks}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) + I_{\text{to}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) + I_{\text{Kr}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) + I_{\text{K1}}(V, \mathbf{c}) \\ + I_{\text{NaCa}}(V, \mathbf{c}) + I_{\text{NaK}}(V, \mathbf{c}) + I_{\text{pCa}}(\mathbf{c}) + I_{\text{pK}}(V, \mathbf{c}) + I_{\text{bCa}}(V, \mathbf{c}) + I_{\text{bNa}}(V, \mathbf{c}).$$

Da es sich um ein Zellmodell basierend den Mechanismen der Physiologie handelt, können die einzelnen Summanden den Ionenströmen aus Abschnitt 2.1.2 zugeordnet werden:

- I_{Na} ist der schnelle Natriumioneneinstrom und I_{CaL} der Kalziumioneneinstrom während der Depolarisation.
- Die Ionenströme I_{Ks} , I_{to} , I_{Kr} und I_{K1} beschreiben die verschiedene Kanäle, die für Kaliumionen spezialisiert sind.
- I_{NaCa} beschreibt den Ionenstrom durch den Na-Ca-Austauscher.
- I_{NaK} modelliert den Ionenstrom der Na-K-Pumpe.
- I_{pCa} und I_{pK} sind Ionenströme während der Plateauphase
- Die Ionenströme I_{bCa} und I_{bNa} gehören zu den zufallsgesteuerten Kanälen für Ca^{2+} bzw. Na^+ an der Plasmamembran.

In \mathbf{c} werden die intrazellulären Konzentrationen von Na^+ , K^+ und Ca^{2+} modelliert. Zusätzlich beinhaltet \mathbf{c} die Variablen Ca_{SS} und Ca_{SR} . Diese berücksichtigen die komplexen Mechanismen für die Kalziumionen im Zusammenspiel mit dem Sarkoplasmatischen Retikulum. Für jede Konzentration und jede Gatingvariable muss eine gewöhnliche Differentialgleichung gelöst werden. Zusätzlich kommen noch Ionenströme und Gleichungen dazu, die die Mechanismen der Kalziumionen um das Sarkoplasmatische Retikulum beschreiben (vgl. Anhang A.2). Besondere Aufmerksamkeit hat das Zellmodell bekommen, da es für den Elektrophysiologie Benchmark von Niederer u. a. [81] verwendet wurde.

2.3 Herleitung des Monodomain-Modells

Zur Modellierung des elektrischen Erregungsleitungssystems im menschlichen Herz unterscheidet man zwischen dem mikroskopischen und dem makroskopischen Ansatz. Für den mikroskopischen Ansatz wird das Herzgewebe $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ als Gebiet auf der Zellebene betrachtet. Der intrazelluläre Raum Ω_i und der extrazelluläre Raum Ω_e sind durch die Plasmamembran Γ_m elektrisch voneinander getrennt. Die länglichen Herzmuskelzellen sind seitlich und an ihren jeweiligen Ende miteinander über Gap Junctions verbunden (vgl. Abb. 2.3). Daher können Ω_i und Ω_e als Gebiete in \mathbb{R}^3 modelliert werden. Die Plasmamembran ist der Rand des intrazellulären und extrazellulären Raumes. Es gilt $\Omega = \Omega_i \cup \Omega_e \cup \Gamma_m$. Ein nahe liegender Ansatz ist die Erregung jeder Herzmuskelzelle einzeln zu simulieren und diese miteinander zu koppeln. Allerdings führt die Diskretisierung des Herzgewebes pro Zelle für realistische Simulationen zu einem numerisch sehr großen und damit aktuell unlösbaren Problem. Aufgrund der periodischen Anordnung der Muskelzellen im Herz kann der mikroskopische Ansatz mit Hilfe von Homogenisierungstechniken in einen makroskopischen Ansatz überführt werden. Dann können die Größen in jedem Punkt des Herzgewebes als gemittelten Wert über eine kleines Volumen verstanden werden. Dabei ist das Volumen so gewählt,

dass es klein bezogen auf die Größe des Gebietes Ω ist, aber mehrere hundert oder tausend einzelner Herzzellen umfasst. Eine detailliertere Anleitung zum Homogenisierungsprozess findet man bei Franzone u. a. [32, Abschnitt 2.3]. Im Folgenden soll eine heuristische Herleitung für den makroskopischen Ansatz bzw. für das *Bidomain-Modell* präsentiert werden (vgl. [32, 116]). Basierend auf der Idee der *interpenetrating domains* [108] wird das Herzgewebe Ω als Überlagerung der Zellmembran, des intrazellulären und extrazellulären Raumes betrachtet. Damit ist

$$\Gamma_m \equiv \Omega_i \equiv \Omega_e \equiv \Omega \subset \mathbb{R}^3.$$

Es wird vorausgesetzt, dass Γ_m , Ω_i und Ω_e stetige Gebiete sind. Folgende Überlegungen gelten sowohl für den intra- als auch den extrazellulären Raum, daher bekommen die jeweiligen Größen den Index i, e. Zur besseren Lesbarkeit wird auf die Angabe der Abhängigkeit von der Zeit t und dem Ort \mathbf{x} verzichtet. Im Myokard können sich Ionen sowohl im intrazellulären als auch im extrazellulären Raum frei bewegen. Daher werden der intrazelluläre und extrazelluläre Raum als elektrische Leiter modelliert. Die Summe der Ionen Ω_i und Ω_e erzeugt jeweils ein elektrisches Feld \mathbf{E}_i bzw. \mathbf{E}_e . Es gilt das Induktionsgesetz bzw. das Faradaysche Gesetz

$$\nabla \times \mathbf{E}_{i,e} = -\partial_t \mathbf{B}_{i,e} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega.$$

Im Herzgewebe sind die zeitlichen Veränderungen in den elektrischen und magnetischen Feldern \mathbf{B}_i bzw. \mathbf{B}_e so langsam, dass die Kopplung vernachlässigt werden kann und der quasi-stationäre Fall

$$\nabla \times \mathbf{E}_{i,e} = \mathbf{0}$$

des Induktionsgesetzes gilt [95]. Dann existiert ein intra- und extrazelluläres elektrisches Potential, ϕ_i und ϕ_e , so dass

$$\mathbf{E}_{i,e} = -\nabla \phi_{i,e}.$$

Definition 2.4: In einem festen Punkt $\mathbf{x} \in \Omega$ heißt die Stromdichte über ein Einheitsvolumen im intra- und extrazellulären Raum \mathbf{j}_i bzw. \mathbf{j}_e . Beide Stromdichten sind Vektorfelder, die von der Zeit und vom Ort abhängen, so dass

$$\mathbf{j}_{i,e}: [0, T] \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}^3.$$

Sowohl \mathbf{j}_i als auch \mathbf{j}_e sind gemittelte Größen über ein Einheitsvolumen.

Definition 2.5: Wir nennen $\mathbf{I}_m: [0, T] \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ den Transmembranstrom. Die Richtung ist dabei festgelegt; der Transmembranstrom fließt vom intrazellulären zum extrazellulären Raum.

Mit dem Ladungserhaltungsgesetz wird der Zusammenhang zwischen dem Ionenstrom, der aus dem intrazellulären Raum in den extrazellulären Raum fließt zu dem Transmembranstrom sowie den externen Stimuli $I_{\text{ext}}^{i,e}: [0, T] \times \overline{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$ hergestellt. Es gilt

$$\operatorname{div} \mathbf{j}_i = -\mathbf{I}_m + \beta I_{\text{ext}}^i \quad \text{und} \quad \operatorname{div} \mathbf{j}_e = \mathbf{I}_m + \beta I_{\text{ext}}^e. \quad (2.16)$$

Die Stromdichten $\mathbf{j}_{i,e}$ sind pro Volumeneinheit des Herzgewebes gemessen. Die Konstante $0 < \beta \in \mathbb{R}$ gibt das Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis an. Damit ist βI_{ext}^i bzw. βI_{ext}^e pro Volumeneinheit, passend zu den Stromdichten, angegeben.

Bemerkung 2.6: Da kein Ionenstrom aus dem Herz fließt muss die Summe der intra- und extrazellulären externen Stimuli im Mittelwert null sein, so dass

$$\int_{\Omega} \left(I_{\text{ext}}^i + I_{\text{ext}}^e \right) d\mathbf{x} = 0$$

für fast alle $t \in (0, T)$.

Details zur Modellierung des externen Stimulus sind am Ende dieses Abschnittes zu finden.

Gleichzeitig gilt wegen des Ohmschen Gesetzes folgender Zusammenhang für die Stromdichten \mathbf{j}_i und \mathbf{j}_e mit den elektrischen Feldern bzw. den Potentialen ϕ_i und ϕ_e :

$$\mathbf{j}_{i,e} = \boldsymbol{\sigma}_{i,e} \mathbf{E}_{i,e} = -\boldsymbol{\sigma}_{i,e} \nabla \phi_{i,e}. \quad (2.17)$$

Hier sind $\boldsymbol{\sigma}_i$ und $\boldsymbol{\sigma}_e$ die anisotropen Leitfähigkeitstensoren des intra- bzw. extrazellulären Raumes. Wie schon in Abschnitt 2.1 beschrieben sind die Herzmuskelzellen in gebündelten Fasern angeordnet. Die Ausrichtung der Fasern beeinflusst die Leitfähigkeit. Eine konkrete Beschreibung dieser Abhängigkeit ist in Kapitel 4 zu finden.

Die Plasmamembran Γ_m isoliert Ω_i von Ω_e elektrisch. Daher kann es zu einer Ladungshäufung auf einer ihrer Seiten kommen. Allerdings ist die Plasmamembran der Herzmuskelzellen so dünn, dass eine Anhäufung von Ladung auf einer der beiden Seiten sofort zu einem Ladungsausgleich auf der anderen Seite führt. Für die interzelluläre Ladung q_i und die extrazelluläre Ladung q_e gilt daher, dass die totale Ladungshäufung in jedem Punkt $\mathbf{x} \in \Omega$ gleich null ist, d.h.

$$\partial_t(q_i + q_e) = 0. \quad (2.18)$$

Dabei entspricht $\partial_t q_{i,e}$ dem Ionenstrom, der durch die Plasmamembran fließt. Der Transmembranstrom \mathbf{I}_m ist von der Ladungsänderung und dem gesamten Ionenstrom I_{ion} abhängig. Wie die externen Stimuli $I_{\text{ext}}^{i,e}$ wird der gesamte Ionenstrom I_{ion} pro Flächeneinheit der Plasmamembran gemessen. Daher muss der gesamte Ionenstrom ebenfalls mit der Konstante β multipliziert werden, damit βI_{ion} pro Volumeneinheit passend zur Stromdichte angegeben ist. Damit gilt für den Transmembranstrom \mathbf{I}_m

$$\mathbf{I}_m = \partial_t q_e + \beta I_{\text{ion}}. \quad (2.19)$$

Die Transmembranspannung $V: [0, T] \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ und die Ladung $q = \frac{1}{2}(q_i - q_e)$ hängen durch

$$V = \frac{q}{\beta C_m}$$

zusammen. Die Konstante C_m ist die Membrankapazität pro Flächeneinheit der Plasmamembran. Für die zeitliche Änderung von V und q gilt

$$\beta \partial_t V = \frac{1}{2} \partial_t (q_i - q_e).$$

Mit der Gleichung (2.18) folgt dann

$$\beta C_m \partial_t V = \partial_t q_i = -\partial_t q_e. \quad (2.20)$$

Zusammen mit Gleichung (2.19) und Gleichung (2.20) wird aus dem Ladungserhaltungsgesetz (2.16)

$$\begin{aligned} \operatorname{div} \mathbf{j}_i &= -\mathbf{I}_m + \beta I_{\text{ext}}^i = -\beta C_m \partial_t V - \beta I_{\text{ion}} + \beta I_{\text{ext}}^i, \\ \operatorname{div} \mathbf{j}_e &= \mathbf{I}_m + \beta I_{\text{ext}}^e = \beta C_m \partial_t V + \beta I_{\text{ion}} + \beta I_{\text{ext}}^e. \end{aligned}$$

Mit Hilfe des Ohmschen Gesetzes (2.17) erhalten wir

$$\begin{aligned} -\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_i \nabla \phi_i &= -\beta C_m \partial_t V - \beta I_{\text{ion}} + \beta I_{\text{ext}}^i, \\ -\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_e \nabla \phi_e &= \beta C_m \partial_t V + \beta I_{\text{ion}} + \beta I_{\text{ext}}^e. \end{aligned}$$

Zusammen mit den gewöhnlichen Differentialgleichungen, die die Reaktion auf Zellebene beschreiben, der Definition des gesamten Ionenstroms I_{ion} (vgl. Abschnitt 2.2), den externen Stimuli, den Anfangswerten und Randbedingungen erhalten wir die parabolisch-parabolische Formulierung des Bidomain-Modells.

Problem 2.7 (Parabolisch-parabolische Formulierung des Bidomain-Modell):

Seien die externen Stimuli pro Flächeneinheit der Plasmamembran $I_{\text{ext}}^{i,e}: [0, T] \times \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$ und die Anfangswerte

$$V^0: \Omega \rightarrow \mathbb{R}, \quad \mathbf{c}^0: \Omega \rightarrow \mathbb{R}_+^{n_c} \quad \mathbf{w}^0: \Omega \rightarrow [0, 1]^{n_w},$$

gegeben. Sei $V = \phi_i - \phi_e$. Gesucht sind die intra- und extrazellulären Potentiale $\phi_{i,e}: (0, T) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$, die Ionenkonzentrationen $\mathbf{c}: (0, T) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}_+^{n_c}$ und der Gatingvektor $\mathbf{w}: (0, T) \times \Omega \rightarrow [0, 1]^{n_w}$, so dass das Gleichungssystem

$$\beta C_m \partial_t V - \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_i \nabla \phi_i + \beta I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \beta I_{\text{ext}}^i \quad \text{in } (0, T) \times \Omega, \quad (2.21a)$$

$$-\beta C_m \partial_t V - \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_e \nabla \phi_e - \beta I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \beta I_{\text{ext}}^e \quad \text{in } (0, T) \times \Omega, \quad (2.21b)$$

$$\partial_t \mathbf{c} - \mathbf{G}_c(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \mathbf{0} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega, \quad (2.21c)$$

$$\partial_t \mathbf{w} - \mathbf{G}_w(V, \mathbf{w}) = \mathbf{0} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega, \quad (2.21d)$$

$$(\boldsymbol{\sigma}_{i,e} \phi_{i,e}) \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{auf } (0, T) \times \partial\Omega, \quad (2.21e)$$

$$V(0, \mathbf{x}) = V^0(\mathbf{x}), \mathbf{w}(0, \mathbf{x}) = \mathbf{w}^0(\mathbf{x}), \mathbf{c}(0, \mathbf{x}) = \mathbf{c}^0(\mathbf{x}) \quad \text{in } \Omega. \quad (2.21f)$$

erfüllt ist.

Bemerkung 2.8: Das Problem 2.7 wird parabolisch-parabolisch genannt, da die partiellen Differentialgleichungen (2.21a) und (2.21b) parabolisch sind.

Das Bidomain-Modell in der parabolisch-parabolischen Formulierung kann mit Hilfe von $\phi_i = V + \phi_e$ zu einer äquivalenten parabolisch-elliptischen Formulierung überführt werden.

Problem 2.9 (Parabolisch-elliptische Formulierung des Bidomain-Modell):

Seien die externen Anregungen $I_{\text{ext}}^{i,e}$ und die Anfangswerte V^0 , \mathbf{c}^0 und \mathbf{w}^0 wie in Problem 2.7 gegeben. Dann suchen wir das extrazelluläre Potential $\phi_e: (0, T) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$, die Transmembranspannung $V: (0, T) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$, die Ionenkonzentrationen $\mathbf{c}: (0, T) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}_+^{n_c}$ und der Gatingvektor $\mathbf{w}: (0, T) \times \Omega \rightarrow [0, 1]^{n_w}$, die folgende Gleichungen erfüllen

$$\beta C_m \partial_t V - \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_i \nabla V - \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_i \nabla \phi_e + \beta I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \beta I_{\text{ext}}^i \quad \text{in } (0, T) \times \Omega, \quad (2.22a)$$

$$-\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_i \nabla V - \nabla \cdot ((\boldsymbol{\sigma}_i + \boldsymbol{\sigma}_e) \nabla \phi_e) = \beta (I_{\text{ext}}^i + I_{\text{ext}}^e) \quad \text{in } (0, T) \times \Omega, \quad (2.22b)$$

$$\partial_t \mathbf{c} - \mathbf{G}_c(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \mathbf{0} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega, \quad (2.22c)$$

$$\partial_t \mathbf{w} - \mathbf{G}_w(V, \mathbf{w}) = \mathbf{0} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega, \quad (2.22d)$$

$$\boldsymbol{\sigma}_i \nabla V \cdot \mathbf{n} + \boldsymbol{\sigma}_i \nabla \phi_e \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{auf } (0, T) \times \partial\Omega, \quad (2.22e)$$

$$\boldsymbol{\sigma}_i \nabla V \cdot \mathbf{n} + (\boldsymbol{\sigma}_i + \boldsymbol{\sigma}_e) \nabla \phi_e \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{auf } (0, T) \times \partial\Omega, \quad (2.22f)$$

$$V(0, \mathbf{x}) = V^0(\mathbf{x}), \mathbf{w}(0, \mathbf{x}) = \mathbf{w}^0(\mathbf{x}), \mathbf{c}(0, \mathbf{x}) = \mathbf{c}^0(\mathbf{x}) \quad \text{in } \Omega. \quad (2.22g)$$

Für die Vereinfachung, dass die intrazelluläre Leitfähigkeit ein Vielfaches der extrazellulären Leitfähigkeit ist, d.h. $\sigma_e = \lambda \sigma_i$ mit $\lambda \in \mathbb{R}$, wird aus dem komplexen Bidomain-Modell das sogenannte Monodomain-Modell, welches die Dynamik der Transmembranspannung beschreibt. Setzt man die Vereinfachung in Gleichung (2.22b) ein, erhält man folgendes Lemma.

Lemma 2.10: *Unter der Voraussetzung $\sigma_e = \lambda \sigma_i$ mit $\lambda \in \mathbb{R}_+$ vereinfachen sich die Gleichungen (2.22a) und (2.22b) zu*

$$\beta C_m \partial_t V - \nabla \cdot (\sigma \nabla V) + \beta I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \beta I_{\text{ext}}.$$

$$\text{Es sind } \sigma = \frac{\lambda}{1+\lambda} \sigma_i \text{ und } I_{\text{ext}} = \frac{\lambda I_{\text{ext}}^i - I_{\text{ext}}^e}{1+\lambda}.$$

Beweis. Sei $\sigma_e = \lambda \sigma_i$. Durch Einsetzen in Gleichung (2.22b) erhalten wir

$$\begin{aligned} & -\nabla \cdot \sigma_i \nabla V - \nabla \cdot ((1+\lambda) \sigma_i \nabla \phi_e) = \beta (I_{\text{ext}}^i + I_{\text{ext}}^e) \\ \Leftrightarrow & -\nabla \cdot \sigma_i \nabla \phi_e = \frac{1}{1+\lambda} \nabla \cdot \sigma_i \nabla V + \frac{1}{1+\lambda} \beta (I_{\text{ext}}^i + I_{\text{ext}}^e) \end{aligned}$$

Einsetzen in Gleichung (2.22a) liefert

$$\begin{aligned} & \beta C_m \partial_t V - \nabla \cdot \sigma_i \nabla V + \frac{1}{1+\lambda} \nabla \cdot \sigma_i \nabla V + \frac{1}{1+\lambda} \beta (I_{\text{ext}}^i + I_{\text{ext}}^e) + \beta I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \beta I_{\text{ext}}^i \\ \Leftrightarrow & \beta C_m \partial_t V - \nabla \cdot \left(\frac{\lambda}{1+\lambda} \sigma_i \nabla V \right) + \beta I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \beta \frac{\lambda I_{\text{ext}}^i - I_{\text{ext}}^e}{1+\lambda}. \end{aligned}$$

□

Mit Lemma 2.10 können wir folgendes vereinfachtes Problem definieren:

Problem 2.11 (Monodomain-Modell): *Seien die Anfangswerte*

$$V^0: \Omega \rightarrow \mathbb{R}, \quad \mathbf{c}^0: \Omega \rightarrow \mathbb{R}_+^{n_c} \quad \mathbf{w}^0: \Omega \rightarrow [0, 1]^{n_w},$$

gegeben. Gesucht sind die Transmembranspannung $V: (0, T) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$, die Ionenkonzentrationen $\mathbf{c}: (0, T) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}_+^{n_c}$ und der Gatingvektor $\mathbf{w}: (0, T) \times \Omega \rightarrow [0, 1]^{n_w}$, die folgende Gleichungen erfüllen

$$\beta C_m \partial_t V - \nabla \cdot (\sigma \nabla V) + \beta I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \beta I_{\text{ext}} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega, \quad (2.23a)$$

$$\partial_t \mathbf{c} - \mathbf{G}_{\mathbf{c}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \mathbf{0} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega, \quad (2.23b)$$

$$\partial_t \mathbf{w} - \mathbf{G}_{\mathbf{w}}(V, \mathbf{w}) = \mathbf{0} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega, \quad (2.23c)$$

$$\sigma \nabla V \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{auf } (0, T) \times \partial\Omega, \quad (2.23d)$$

$$V(0, \mathbf{x}) = V^0(\mathbf{x}), \quad \mathbf{c}(0, \mathbf{x}) = \mathbf{c}^0(\mathbf{x}), \quad \mathbf{w}(0, \mathbf{x}) = \mathbf{w}^0(\mathbf{x}), \quad \text{in } \bar{\Omega}. \quad (2.23e)$$

Hier ist $I_{\text{ext}}: [0, T] \times \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$ die externe Anregung pro Flächeneinheit der Zellmembran. Die Gleichung (2.23d) definiert die homogenen Neumann-Randbedingungen.

Bemerkung 2.12: Formal ist das PDE-ODE System des Monodomain-Modell auch wohldefiniert, wenn die Anfangswerte für alle $\mathbf{x} \in \Omega$ definiert sind. Für die Implementierung werden auch die Knotenpunkte auf dem Rand genutzt. Daher werden die Anfangswerte auf $\bar{\Omega}$ fortgesetzt.

Wie in Unterabschnitt 2.1.2 beschrieben, initiieren die Zellen des Sinusknoten das elektrische Signal als Pulsgeber für die Kontraktion. Über das Erregungsleitungssystem erreicht das elektrische Signal die Ventrikel. Wir verzichten in dieser Arbeit darauf das Erregungsleitungssystem explizit zu modellieren. Stattdessen werden für $i = 1, \dots, n_{\text{stim}}$ Anregungsgebiete $\bar{\Omega}_{\text{stim},i} \subset \bar{\Omega}$ als Endpunkte der Purkinje-Fäden definiert. Die Anregungsgebiete $\bar{\Omega}_{\text{stim},i}$ sind disjunkt und ihre Vereinigung gibt den gesamten Anregungsbereich

$$\Omega_{\text{stim}} = \bigcup_{i=1, \dots, n_{\text{stim}}} \bar{\Omega}_{\text{stim},i} \subset \bar{\Omega}.$$

Um den Leitfähigkeitstensor σ zu definieren, brauchen wir die Faserrichtungen $\mathbf{f}: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^3$ und verwenden

$$\sigma(\mathbf{x}) = \sigma_l \mathbf{f}(\mathbf{x}) \otimes \mathbf{f}(\mathbf{x}) + \sigma_t (\mathbf{I} - \mathbf{f}(\mathbf{x}) \otimes \mathbf{f}(\mathbf{x})) \in \mathbb{R}_{\text{sym}}^{3 \times 3}, \quad \mathbf{x} \in \bar{\Omega}. \quad (2.24)$$

Die Leitfähigkeit in longitudinaler Richtung σ_l und transversaler Richtung σ_t sind konstant und werden im Anhang für die jeweiligen numerischen Experimente definiert (vgl. Anhang B.2). Eine genauere Beschreibung der Faserrichtungen ist im Versuchsaufbau der numerischen Experimente 4 zu finden.

Das elektrische Signal, das vom Erregungsleitungssystem über die Purkinje-Fäden den Anregungsbereich Ω_{stim} erreicht, wird durch den externen Stimulus

$$I_{\text{ext}}: [0, T] \times \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}, \quad I_{\text{ext}}(t, \mathbf{x}) = \begin{cases} a_i(t, \mathbf{x}) & \text{für } t \in [t_{\text{beg},i}, t_{\text{beg},i} + \tau_i], \mathbf{x} \in \bar{\Omega}_{\text{stim},i}, \\ 0 & \text{else} \end{cases}$$

modelliert. Für $i = 1, \dots, n_{\text{stim}}$ sind a_i die zugehörigen Funktionen der Amplitude, $t_{\text{beg},i} \in [0, T - \tau_i]$ sind die Startzeiten und τ_i die jeweilige Dauer des Stimulus. Wir verwenden zwei verschiedene Möglichkeiten die Funktionen der Amplitude zu definieren. Eine Variante ist die Modellierung durch eine konstante Funktion so dass $a_i(t, \mathbf{x}) = a_i > 0$. Dann ist der externe Stimulus I_{ext} unstetig in Zeit und Ort. Die Unstetigkeit von I_{ext} in Ort und Zeit kann zu Problemen für die Konvergenz von numerischen Verfahren führen. Daher stellen wir eine zweite Variante vor. Hier setzt man in I_{ext} für $i = 1, \dots, n_{\text{stim}}$ und $a_i > 0$

$$a_i(t, \mathbf{x}) = a_{t,i}(t) a_{\mathbf{x},i}(\mathbf{x}) a_i \quad (2.25a)$$

und

$$a_{t,i}(t) = \frac{1}{\pi} \left(\arctan(s_{\text{ext}}(t - t_{\text{beg},i})) - \arctan(s_{\text{ext}}(t - (t_{\text{beg},i} + \tau_i))) \right), \quad (2.25b)$$

$$a_{\mathbf{x},i}(\mathbf{x}) = 1 - \min \left\{ 1, \frac{\text{dist}(\mathbf{x}, \bar{\Omega}_{\text{stim},i})}{l_{\text{exc}}} \right\}. \quad (2.25c)$$

Hier ist $s_{\text{ext}} \in \mathbb{R}$ ein konstanter Skalierungsfaktor. Der Anregungsbereich $\Omega_{\text{stim},i}$ wird durch $\Omega_{\text{stim},i} \subset \Omega_{\text{exc},i} \subset \bar{\Omega}$ in alle Richtungen um $0 < l_{\text{exc}} \in \mathbb{R}$ erweitert. Dabei entspricht l_{exc} in den numerischen Experimenten der Gitterweite des größten Gitters. Wir nennen

$$\Omega_{\text{exc}} = \bigcup_{i=1, \dots, n_{\text{stim}}} \Omega_{\text{exc},i},$$

den *erweiterten Anregungsbereich*.

Bemerkung 2.13: Wird der erweiterte Anregungsbereich Ω_{exc} für die Simulation verwendet, muss bei der Wahl des Anregungsbereiches Ω_{stim} darauf geachtet werden, dass mindestens ein Knoten der gröbsten Diskretisierung zwischen den einzelnen $\Omega_{\text{stim},i}$ für $i = 1, \dots, n_{\text{stim}}$ liegt.

Eine Veranschaulichung von dem Zusammenhang zwischen $\Omega_{\text{stim},i}$, $\Omega_{\text{exc},i}$ und Ω ist im Anhang in Abbildung B.4 links unten zu finden. Außerdem ist in Abbildung B.4 links oben $a_{t,i}(t)$ für verschiedene Skalierungsfaktoren s_{ext} abgebildet. Wir nennen (2.25) die *stetige Variante* von I_{ext} .

Bemerkung 2.14: Beispielsweise in [10, 114] wird der externe Stimulus in den Anfangswerte $V^0(\mathbf{x})$ mit modelliert und dann ist $I_{\text{ext}}(t, \mathbf{x}) = 0$ für alle $t \in [0, T]$ und $\mathbf{x} \in \overline{\Omega}$.

KAPITEL 3

Diskretisierung des Monodomain-Modells in Raum und Zeit

Im vorherigen Kapitel wurde vorgestellt, wie die Physiologie der Erregungsausbreitung im menschlichen Herz auf mikroskopischer und makroskopischer Ebene modelliert werden kann. In diesem Kapitel beschränken wir uns auf das Lösen des Monodomain-Modell 2.11. Daher werden numerische Verfahren in Ort und Zeit vorgestellt, um eine approximative Lösung des Monodomain-Modell zu finden. Dazu beginnen wird mit einer Einführung in das Konzept der schwachen Formulierung und wenden dieses auf das Monodomain-Modell an. Dann werden die bekannten Resultate zur Existenz und Eindeutigkeit einer Lösung der schwachen Formulierung für das Monodomain-Modell 2.11 zusammengefasst. Im Anschluss wird die Finite-Elemente-Methode für die Diskretisierung im Ort vorgestellt und auf das Monodomain-Modell angewendet. Im darauf folgenden Abschnitt stellen wir verschiedene Varianten eines auf das Monodomain-Modell spezialisierten Verfahren für die Zeitintegration vor. Abschließend präsentieren wir eine Fehlerabschätzung der diskreten Lösung des Monodomain-Modell unter der Verwendung des semi-impliziten Verfahrens (SI).

3.1 Schwache Formulierung

In den ersten beiden Unterabschnitten orientieren wir uns an der Zusammenfassung von Jonathan Fröhlich in [36].

3.1.1 Sobolev-Räume

In diesem Unterabschnitt werden die Sobolev-Räume eingeführt. Details können in [56, Kapitel 11] nachgelesen werden.

Im Folgenden wird vorausgesetzt, dass $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ offen, zusammenhängend und ein endliches Lebesgue Maß hat.

Definition 3.1: Sei $1 \leq p < \infty$. Dann heißt

$$\mathcal{L}^p(\Omega, \mathbb{R}^d) := \left\{ \varphi \in \mathcal{A}bb(\Omega, \mathbb{R}^d) : \varphi \text{ ist messbar und } \|\varphi\|_p := \left(\int_{\Omega} |\varphi|^p \, d\mathbf{x} \right)^{\frac{1}{p}} < \infty \right\}$$

der *Lebesgue-Raum* der bis zur Ordnung p Lebesgue-integrierbaren Funktionen.

Bemerkung 3.2: Dabei wird bei der Definition der Lebesgue-Räume vorausgesetzt, dass zwei Funktionen in $\mathcal{L}^p(\Omega, \mathbb{R}^d)$ gleich sind, wenn sie bezüglich des Maßes fast überall gleich sind.

Im Folgenden schreiben wir \mathcal{L}^p statt $\mathcal{L}^p(\Omega, \mathbb{R}^d)$. Für den Spezialfall $p = 2$ ist \mathcal{L}^2 ein Hilbertraum mit dem inneren Produkt

$$\langle \varphi, \psi \rangle := \int_{\Omega} \varphi \cdot \psi \, d\mathbf{x} \quad \varphi, \psi \in \mathcal{L}^2. \quad (3.1)$$

Definition 3.3: Sei $\varphi \in \mathcal{A}bb(\Omega, \mathbb{R}^d)$. Dann heißt

$$\text{supp}(\varphi) := \overline{\{\mathbf{x} \in \Omega : \varphi(\mathbf{x}) \neq \mathbf{0}\}} \subset \overline{\Omega} \quad (3.2)$$

der *Träger* (engl. *support*) von φ .

Wir bezeichnen mit $\mathcal{C}_c^\infty(\Omega, \mathbb{R}^d) := \{\varphi \in \mathcal{C}^\infty(\Omega, \mathbb{R}^d) : \text{supp}(\varphi) \text{ ist eine kompakte Teilmenge von } \Omega\}$ die Menge der unendlich oft differenzierbaren Abbildungen von Ω nach \mathbb{R}^d , die einen kompakten Träger haben.

Definition 3.4: Sei $\varphi \in \mathcal{L}^p(\Omega, \mathbb{R}^d)$ und $\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_d)$ ein Multiindex, d.h. $\alpha_i \in \mathbb{N}_0$ für $i = 1, \dots, d$ und $|\alpha| := |\alpha| = \sum_{i=1}^d \alpha_i$. Dann heißt $D^\alpha \varphi := \frac{\partial^\alpha \varphi}{\partial^{\alpha_1} x_1 \dots \partial^{\alpha_d} x_d}$ die *schwache Ableitung* von φ , wenn

$$\int_{\Omega} D^\alpha \varphi \cdot \psi \, d\mathbf{x} = (-1)^{|\alpha|} \int_{\Omega} \varphi \cdot D^\alpha \psi \, d\mathbf{x} \quad \forall \psi \in \mathcal{C}_c^\infty(\Omega, \mathbb{R}^d).$$

Dann wird die Matrix der Ableitungen erster Ordnung

$$D\varphi = \left(\partial_{x_1} \varphi, \dots, \partial_{x_d} \varphi \right)$$

als (*schwacher*) *Gradient* von φ bezeichnet und entspricht der Jacobi-Matrix.

Bemerkung 3.5: Ist eine Funktion im klassischen Sinne differenzierbar, dann existiert auch die schwache Ableitung. Außerdem stimmen die klassische und die schwache Ableitung überein [14].

Definition 3.6: Sei $1 \leq p < \infty$ und $k \in \mathbb{N}$. Dann heißt

$$\mathcal{W}^{k,p}(\Omega, \mathbb{R}^d) := \left\{ \varphi \in \mathcal{A}bb(\Omega, \mathbb{R}^d) : \varphi \in \mathcal{L}^p(\Omega, \mathbb{R}^d) \text{ und für } |\alpha| \leq k \text{ ist } D^\alpha \varphi \in \mathcal{L}^p(\Omega, \mathbb{R}^d) \right\}$$

der *Sobolev-Raum* der k -fach schwach differenzierbaren Funktionen in \mathcal{L}^p und enthält somit alle Abbildungen in \mathcal{L}^p , deren schwache Ableitungen bis zur Ordnung k in \mathcal{L}^p enthalten sind.

Bemerkung 3.7: In der Definition des Sobolev-Raums $\mathcal{W}^{k,p}$ wird indirekt vorausgesetzt, dass die schwachen Ableitungen $D^k \varphi$ von $\varphi \in \mathcal{W}^{k,p}$ existieren.

Der Sobolev-Raum $\mathcal{W}^{k,p}$ wird mit der Norm

$$\|\varphi\|_{k,p} := \left(\sum_{|\alpha| \leq k} \|D^\alpha \varphi\|_p^p \right)^{\frac{1}{p}}$$

ausgestattet. Für $p = 2$ sind die Sobolev-Räume $\mathcal{W}^{k,2}(\Omega, \mathbb{R}^d)$ Hilberträume mit dem inneren Produkt

$$\langle \varphi, \psi \rangle_{k,2} := \sum_{|\alpha| \leq k} \langle D^\alpha \varphi, D^\alpha \psi \rangle, \quad \varphi, \psi \in \mathcal{W}^{k,2}(\Omega, \mathbb{R}^d).$$

Hier ist $\langle \cdot, \cdot \rangle$ das innere Produkt von \mathcal{L}^2 aus (3.1). Im Folgenden wird die Notation $\mathcal{H}^k(\Omega, \mathbb{R}^d) := \mathcal{W}^{k,2}(\Omega, \mathbb{R}^d)$ verwendet.

Um die Transmembranspannung V im Monodomain-Modell 2.11 zu berechnen muss mit (2.23a) eine partielle Differentialgleichung gelöst werden. Diese ist zum einen von der zweiten Ortsableitung der Transmembranspannung, aber auch von der ersten Ableitung in der Zeit abhängig. Daher handelt es sich bei Gleichung (2.23a) um eine Evolutionsgleichung. Für Evolutionsgleichungen werden spezielle Sobolev-Räume benötigt (vgl. [110] Kapitel 10.1).

Definition 3.8: Sei $1 \leq p < \infty$ und $k \in \mathbb{N}$ mit $k \geq 0$. Sei \mathcal{V} ein Banachraum und $T > 0$. Dann heißt

$$\mathcal{L}^p((0, T), \mathcal{V}) := \left\{ \varphi \in \mathcal{A}bb((0, T), \mathcal{V}) : \left(\int_0^T \|\varphi(t)\|_{\mathcal{V}}^p dt \right)^{\frac{1}{p}} < \infty \right\}$$

Bochner-Raum.

Mit der Definition der Bochner-Räume und dem Banachraum \mathcal{V} kann der Sobolev-Raum

$$\mathcal{W}^{k,p}((0, T), \mathcal{V}) := \left\{ \varphi \in \mathcal{L}^p((0, T), \mathcal{V}) : \partial_t \varphi \in \mathcal{L}^p((0, T), \mathcal{V}) \right\},$$

mit $k \in \mathbb{N}$ und $1 \leq p < \infty$ definiert werden. Auch hier wird in der Definition indirekt vorausgesetzt, dass die schwache Ableitung $D^\alpha \varphi$ existieren.

Satz 3.9: Sei \mathcal{V} ein Hilbertraum.

a) Der Raum $\mathcal{W}^{1,2}((0, T), \mathcal{V})$ ist ein Hilbertraum mit innerem Produkt

$$\langle \varphi, \psi \rangle_{1,2} := \int_0^T \langle \varphi(t), \psi(t) \rangle_{\mathcal{V}} + \langle \partial_t \varphi(t), \partial_t \psi(t) \rangle_{\mathcal{V}} dt,$$

wobei ∂_t die schwache Ableitung in der Zeit ist.

b) Sei $\varphi \in \mathcal{W}^{1,2}((0, T), \mathcal{V})$. Dann existiert ein eindeutiges $v \in \mathcal{C}([0, T], \mathcal{V})$, so dass $\varphi(t) = v(t)$ fast überall. Außerdem gilt

$$v(t) = v(0) + \int_0^t \partial_t \varphi(\tau) d\tau \quad \forall t \in [0, T].$$

Beweis. Siehe [4, Satz 8.24]. □

Wir bleiben bei der oben eingeführten Notation und schreiben $\mathcal{H}^k((0, T), \mathcal{V}) := \mathcal{W}^{k,2}((0, T), \mathcal{V})$.

Bemerkung 3.10: Sowohl Lebesgue-Räume als auch Sobolev-Räume können für $p = \infty$ definiert werden. Dann sind die zugehörigen Normen durch

$$\|\varphi\|_{\infty} := \operatorname{ess\,sup}_{\mathbf{x} \in \Omega} |\varphi(\mathbf{x})|, \quad \|\varphi\|_{k,\infty} := \max_{|\alpha| \leq k} \left\{ \|\varphi\|_{\infty}, \|D^\alpha \varphi\|_{\infty} \right\}.$$

Wie zuvor ist $|\cdot|$ die Euklidische Norm in \mathbb{R}^d .

3.1.2 Idee der schwachen Formulierung

In diesem Unterabschnitt wird die schwache Formulierung anhand eines allgemeinen Variationsproblems vorgestellt. Für diesen allgemeinen Fall wird der Begriff der Wohlgestelltheit eingeführt. Damit hat man ein Werkzeug um eine Aussage über die Existenz und Eindeutigkeit von Lösungen eines Variationsproblems zu machen.

In diesem Unterabschnitt sind \mathcal{V} und \mathcal{W} Hilberträume mit den Normen $\|\cdot\|_{\mathcal{V}}$ bzw. $\|\cdot\|_{\mathcal{W}}$. Dabei wird \mathcal{V} als der *Lösungsraum* und \mathcal{W} als *Testraum* bezeichnet. Die Funktionen in \mathcal{W} werden daher *Testfunktionen* genannt.

Definition 3.11: Eine Abbildung $b: \mathcal{V} \times \mathcal{W} \rightarrow \mathbb{R}$ heißt *Bilinearform*, wenn sie linear in beiden Argumenten ist, d.h. $b(\varphi, \cdot)$ ist linear für alle $\varphi \in \mathcal{V}$ und $b(\cdot, \psi)$ ist linear für alle $\psi \in \mathcal{W}$.

Definition 3.12: Eine Bilinearform $b: \mathcal{V} \times \mathcal{W} \rightarrow \mathbb{R}$ heißt *stetig*, wenn ein $0 < C \in \mathbb{R}$ existiert, so dass

$$|b(\varphi, \psi)| \leq C \|\varphi\|_{\mathcal{V}} \|\psi\|_{\mathcal{W}}.$$

Dann ist

$$\mathcal{B}(\mathcal{V}, \mathcal{W}) := \{b: \mathcal{V} \times \mathcal{W} \rightarrow \mathbb{R} \mid b \text{ ist eine stetige Bilinearform}\}$$

die Menge aller stetigen Bilinearformen von $\mathcal{V} \times \mathcal{W}$ nach \mathbb{R} .

Wir bezeichnen mit \mathcal{W}^* den Dualraum von \mathcal{W} . Im allgemeinen kann folgendes Problem betrachtet werden:

Problem 3.13 (Variationsproblem): Sei $b \in \mathcal{B}(\mathcal{V}, \mathcal{W})$ und $l \in \mathcal{W}^*$. Gesucht ist eine Lösung $\varphi \in \mathcal{V}$ mit

$$b(\varphi, \psi) = l(\psi) \quad \forall \psi \in \mathcal{W}. \quad (\text{VP})$$

Definition 3.14: Ein Variationsproblem (VP) heißt *wohlgestellt*, wenn für alle $l \in \mathcal{W}^*$ eine eindeutige Lösung $\varphi \in \mathcal{V}$ existiert und es zusätzlich eine Konstante $0 < C \in \mathbb{R}$ gibt, so dass

$$\|\varphi\|_{\mathcal{V}} \leq C \|l\|_{\mathcal{W}^*} \quad \forall l \in \mathcal{W}^*.$$

Zum Abschluss dieses Unterabschnitts werden zwei Möglichkeiten zum Nachweis der Wohlgestelltheit präsentiert. Dazu wird zunächst folgende Definition benötigt:

Definition 3.15: Eine Bilinearform $b: \mathcal{V} \times \mathcal{W} \rightarrow \mathbb{R}$ erfüllt die *inf-sup-Bedingung*, falls es eine Konstante $0 < C_{\inf \sup} \in \mathbb{R}$ gibt, so dass

$$\inf_{\psi \in \mathcal{W}} \sup_{\varphi \in \mathcal{V}} \frac{b(\varphi, \psi)}{\|\varphi\|_{\mathcal{V}} \|\psi\|_{\mathcal{W}}} \geq C_{\inf \sup}. \quad (3.3)$$

Dann heißt $C_{\inf \sup}$ die *inf-sup-Konstante*.

Satz 3.16 (Banach-Nečas-Babuška): Sei $b \in \mathcal{B}(\mathcal{V}, \mathcal{W})$ und $l \in \mathcal{W}^*$. Dann sind folgende Aussagen äquivalent:

- a) Das Variationsproblem (VP) ist wohlgestellt.

b) b erfüllt die *inf-sup-Bedingung* (3.3) und für alle $\psi \in \mathcal{W}$ existiert ein $\varphi \in \mathcal{V}$, so dass $b(\varphi, \psi) \neq 0$.

Beweis. Siehe [4, Kapitel 4.5.1]. □

Für die schwache Formulierung des Monodomain-Modell 2.11 verwenden wir $\mathcal{V} = \mathcal{W} = \mathcal{H}^k$.

Definition 3.17: Sei \mathcal{V} ein Hilbertraum und $b \in \mathcal{B}(\mathcal{V}, \mathcal{V})$. Dann heißt die Bilinearform b *koerziv*, wenn eine Konstante $0 < C_{\text{coe}} \in \mathbb{R}$ existiert, so dass

$$C_{\text{coe}} \|\varphi\|_{\mathcal{V}}^2 \leq b(\varphi, \varphi) \quad \forall \varphi \in \mathcal{V}.$$

Lemma 3.18 (Lax-Milgram): Sei $\mathcal{V} = \mathcal{W}$ ein Hilbertraum und $b \in \mathcal{B}(\mathcal{V}, \mathcal{V})$ koerziv, dann ist das Variationsproblem VP wohlgestellt.

Beweis. Dieses Lemma ist eine Folgerung des Satzes 3.16. Siehe [26, Lemma 2.2]. □

3.1.3 Schwache Formulierung für das Monodomain-Modell

Wie schon im vorherigen Unterabschnitt beschrieben, wählen wir für den Lösungsraum und den Testraum den gleichen Hilbertraum, so dass $\mathcal{V} = \mathcal{W} = \mathcal{H}^k$ für ein $k \in \mathbb{N}$.

Wir benötigen in diesem und in den folgenden Unterabschnitten verschiedene Voraussetzungen an die Bestandteile des Monodomain-Modells aus 2.11. Sie werden an dieser Stelle zusammengefasst:

(M1) Sei $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ ein Lipschitz-Gebiet.

(M2) Der Leitfähigkeitstensor $\sigma: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^{3 \times 3}$ ist symmetrisch, positiv definit und gleichmäßig elliptisch, d.h. es existieren $0 < \alpha, C \in \mathbb{R}$, so dass für alle $\xi \in \mathbb{R}^3$

$$\alpha \|\xi\|^2 \leq \xi^\top \sigma(\mathbf{x}) \xi \leq C \|\xi\|^2 \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega. \quad (3.4)$$

(M3) Die Anfangswerte sind beschränkt, d.h. wir setzen voraus, dass

$$(V^0, c^0, \mathbf{w}^0) \in \mathcal{L}^\infty(\Omega) \cap \mathcal{H}^1(\Omega) \times \mathcal{L}^\infty(\Omega)^{n_c} \times \mathcal{L}^\infty(\Omega)^{n_w}.$$

(M4) Für den externen Stimulus gilt $I_{\text{ext}}(t, \cdot) \in \mathcal{L}_2(\Omega)$ für fast alle $t \in [0, T]$.

(M5) $I_{\text{ion}}, \mathbf{G}_w, \mathbf{G}_c: \mathbb{R} \times \mathbb{R}_+^{n_c} \times [0, 1]^{n_w} \rightarrow \mathbb{R}$ sind ausreichend glatt.

Bemerkung 3.19: Die Glattheitsanforderungen in (M5) sind abhängig vom gewählten Zellmodell. Für das FitzHugh-Nagumo-Modell sind sie in [32, Abschnitt 3.5] zu finden. In Mroue [78] werden die Glattheitsanforderungen sowie die Schranken in (M3) das Zellmodell von Beeler und Reuter spezifiziert. Für komplexere Zellmodelle sind in Veneroni [121] Anforderungen an die Glattheit zu finden.

Für alle $\varphi, \psi \in \mathcal{V}$ definieren wir folgende Operatoren:

$$\langle M\varphi, \psi \rangle_{\mathcal{V}^* \times \mathcal{V}} := \int_{\Omega} \varphi \psi \, d\mathbf{x}, \quad (3.5)$$

$$\langle K\varphi, \psi \rangle_{\mathcal{V}^* \times \mathcal{V}} := \beta^{-1} \int_{\Omega} \sigma \nabla \varphi \cdot \nabla \psi \, d\mathbf{x}, \quad (3.6)$$

wobei $\langle \cdot, \cdot \rangle_{\mathcal{V}^* \times \mathcal{V}}$ die Duale Paarung ist und damit $M, K \in \mathcal{Lin}(\mathcal{V}, \mathcal{V}^*)$. Wir multiplizieren die Gleichungen (2.23) des Monodomain-Modells mit geeigneten Testfunktionen, integrieren über Ω , wenden partielle Integration an und setzen die homogenen Neumann-Randbedingungen (2.23d) ein. Dann lautet die schwache Formulierung des Monodomain-Modells:

Definition 3.20: Seien die Voraussetzungen (M1) und (M3) gegeben. Wir nennen ein Tupel von Funktionen $(V, \mathbf{c}, \mathbf{w})$ eine *schwache Lösung* des Monodomain-Modells 2.11, wenn

$$V \in \mathcal{V} = \mathcal{L}^\infty((0, T) \times \Omega) \cap \mathcal{L}^2((0, T), \mathcal{H}^1(\Omega)), \quad \mathbf{c} \in \mathcal{C}^1([0, T], \mathcal{L}^\infty(\Omega))^{n_c}, \quad \mathbf{w} \in \mathcal{C}^1([0, T], \mathcal{L}^\infty(\Omega))^{n_w},$$

so dass $V, \mathbf{c}, \mathbf{w}$ folgendes Gleichungssystem

$$C_m M \partial_t V + KV + MI_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = MI_{\text{ext}} \quad \text{in } \mathcal{V}^*, \quad (3.7a)$$

$$\int_{\Omega} \partial_t \mathbf{c} \cdot \boldsymbol{\psi} \, d\mathbf{x} = \int_{\Omega} \mathbf{G}_c(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) \cdot \boldsymbol{\psi} \, d\mathbf{x} \quad \forall \boldsymbol{\psi} \in \mathcal{L}^2(\Omega)^{n_c}, \quad (3.7b)$$

$$\int_{\Omega} \partial_t \mathbf{w} \cdot \boldsymbol{\theta} \, d\mathbf{x} = \int_{\Omega} \mathbf{G}_w(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) \cdot \boldsymbol{\theta} \, d\mathbf{x} \quad \forall \boldsymbol{\theta} \in \mathcal{L}^2(\Omega)^{n_w}, \quad (3.7c)$$

für fast alle $t \in [0, T]$ erfüllen. Wir nennen (3.7) die *schwache Formulierung* des Monodomain-Modells.

In [33] haben Franzone und Savaré die Wohlgestelltheit für das Bidomain-Modell 2.7 gekoppelt mit dem FitzHugh-Nagumo-Modell gezeigt. Die Autoren nutzen die Eigenschaften des FitzHugh-Nagumo-Modells und können damit zeigen, dass das Bidomain-Modell in die abstrakte Theorie für evolutionäre Variationsungleichungen in Hilberträumen passt. Bendahmane und Karlsen haben in [9] basierend auf der Fedo-Galerkin-Methode die Existenz und Eindeutigkeit einer schwachen Lösung des Bidomain-Modells gezeigt. Allerdings wird in dieser Arbeit auf die Kopplung zu den Systemen gewöhnlicher Differentialgleichungen zur Beschreibung der Ionenkonzentrationen und der Gatingvariablen verzichtet. Bourgault, Coudière and Pierre [11] verwendeten Halbgruppen-Techniken um für das Bidomain-Modell gekoppelt mit den Zellmodellen von Aliev-Panfilov [2] und McCulloch [102] Wohlgestelltheit zu zeigen. Veneroni präsentierte in [121] ein Wohlgestelltheit-Resultat für eine größere Klasse von Zellmodellen wie beispielsweise das Luo-Rudy Modell [72]. Das Beeler-Reuter Zellmodell aus Unterabschnitt 2.2.7 erfüllt die Voraussetzungen von Veneroni an das Zellmodell nicht. Es wird beispielsweise vorausgesetzt, dass eine positive stetige Funktion abhängig vom Gatingvektor \mathbf{w} existiert, die die Ableitung des Einstroms der Kalziumionen I_s von unten beschränkt. Außerdem muss die Summe der restlichen Summanden von I_{ion} Lipschitz-stetig sein. Beide Bedingungen können von den Gleichungen des Beeler-Reuter Zellmodells nicht in den von Veneroni definierten Funktionenräumen erfüllt werden. Paragaei und Kumar [85] haben für das Bidomain-Modell gekoppelt mit dem Morris-Lecar Modell [77] mit Hilfe von Fedo-Galerkin-Methoden und einem Kompaktheitsargument Existenz einer Lösung und basierend auf dem Gronwall-Lemma die Eindeutigkeit gezeigt. Für das Monodomain-Modell in \mathbb{R}^2 gekoppelt mit dem Beeler-Reuter Zellmodell (vgl. Unterabschnitt 2.2.7) haben Bendahmane u. a. in [10] die Existenz und Eindeutigkeit einer Lösung vorgestellt. Die Autoren setzen in [10] voraus, dass die Anfangswerte durch die Konstanten $v_{\min}, v_{\max}, c_{\min}, c_{\max} \in \mathbb{R}$ beschränkt sind, so dass in Ω

$$v_{\min} \leq V^0 \leq v_{\max}, \quad 0 \leq c_{\min} \leq c^0 \leq c_{\max}, \quad 0 \leq w_k^0 \leq 1, \quad k = 1, \dots, 6. \quad (3.8)$$

Die genauen Werte der Konstanten sind in [10] gegeben. Die Konstanten v_{\min} und v_{\max} werden verwendet,

um die Transmembranspannung V zu skalieren:

$$\tilde{V} = \frac{V - v_{\min}}{v_{\max} - v_{\min}}.$$

Damit gilt für den Anfangswert der Transmembranspannung in Ω

$$0 \leq \tilde{V}^0 \leq 1. \quad (3.9)$$

Außerdem werden die skalierten Funktionen $\tilde{I}_{\text{ion}}(\tilde{V}, c, \mathbf{w})$, $\tilde{G}_c(\tilde{V}, c, \mathbf{w})$ und $\tilde{G}_k(\tilde{V}, c, \mathbf{w})$ für $k = 1, \dots, 6$ definiert.

Satz 3.21 (Bendahmane u.a. [10, Satz 3.1]): Sei $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ ein Lipschitz-Gebiet und es sei (M2) erfüllt. Für die beschränkten Anfangswerte $(\tilde{V}^0, c^0, \mathbf{w}^0) \in \mathcal{L}^\infty(\Omega) \cap \mathcal{H}^1(\Omega) \times \mathcal{L}^\infty(\Omega) \times \mathcal{L}^\infty(\Omega)^6$ aus (3.8) kombiniert mit (3.9), existiert eine schwache Lösung

$$(\tilde{V}, c, \mathbf{w}) \in \mathcal{L}^\infty((0, T) \times \Omega) \cap \mathcal{L}^2((0, T), \mathcal{H}^1(\Omega)) \times \mathcal{L}^\infty((0, T) \times \Omega) \times (\mathcal{L}^\infty((0, T) \times \Omega))^6$$

des Monodomain-Modells 2.11 gekoppelt mit dem Beeler-Reuter Zellmodell (vgl. 2.2.7) und $I_{\text{ext}} = 0$, die folgendes Gleichungssystem

$$\begin{aligned} - \int_{\Omega} \tilde{V}^0(\mathbf{x}) \varphi(0, \mathbf{x}) \, d\mathbf{x} + \int_{(0, T)} \int_{\Omega} (-\tilde{V} \partial_t \varphi + \boldsymbol{\sigma} \nabla \tilde{V} \cdot \nabla \varphi) \, d\mathbf{x} \, dt &= \int_{(0, T)} \int_{\Omega} -\tilde{I}_{\text{ion}}(\tilde{V}, c, \mathbf{w}) \varphi \, d\mathbf{x} \, dt, \\ - \int_{\Omega} w_{0, k}(\mathbf{x}) \psi_k(0, \mathbf{x}) \, d\mathbf{x} + \int_{(0, T)} \int_{\Omega} -w_k \partial_t \psi_k \, d\mathbf{x} \, dt &= \int_{(0, T)} \int_{\Omega} \tilde{G}_k(\tilde{V}, w_k) \psi_k \, d\mathbf{x} \, dt, \quad k = 1, \dots, 6, \\ - \int_{\Omega} c^0(\mathbf{x}) \eta(0, \mathbf{x}) \, d\mathbf{x} + \int_{(0, T)} \int_{\Omega} -c \partial_t \eta \, d\mathbf{x} \, dt &= \int_{(0, T)} \int_{\Omega} \tilde{G}_c(\tilde{V}, c, \mathbf{w}) \eta \, d\mathbf{x} \, dt \end{aligned}$$

mit den Testfunktionen $\varphi, \psi_k, \eta \in \mathcal{C}^1([0, T] \times \bar{\Omega})$ mit $\varphi(T) = \psi_k(T) = \eta(T) = 0$ für $k = 1, \dots, 6$ erfüllt.

Bemerkung 3.22: Bendahmane u. a. haben die externe Anregung über die Anfangswerte modelliert, so dass $I_{\text{ext}}(t, \mathbf{x}) = 0$ für alle $t \in [0, T]$ und $\mathbf{x} \in \bar{\Omega}$.

Durch die Skalierung und der daraus folgenden Beschränktheit genügt es, dass $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ ein Lipschitz-Gebiet ist. Für den Beweis wird eine diskrete Lösung $(\tilde{V}_h, c_h, \mathbf{w}_h)$ mit Hilfe von modifizierten Kontrollvolumen Finite Elementen und impliziten Zeitintegratoren approximiert. Zusätzlich wird ein diskretes Maximumsprinzip gezeigt. Dann zeigen Bendahmane u.a., dass der schwache Grenzwert $h \rightarrow 0$ existiert und die diskrete Lösung fast überall in $(0, T) \times \Omega$ durch

$$v_{\min} \leq \tilde{V}_h \leq v_{\max}, \quad 0 \leq c_{\min} \leq c_h \leq c_{\max}, \quad 0 \leq w_{k, h} \leq 1, \quad k = 1, \dots, 6$$

mit $v_{\min}, v_{\max}, c_{\min}, c_{\max} \in \mathbb{R}$ aus (3.8) beschränkt ist. Der externe Stimulus des Monodomain-Modells 2.11 ist nur für eine kurze Zeit $\max_{i=1, \dots, n_{\text{stim}}} \tau_i$ am Anfang der Simulation ungleich Null. Daher überträgt sich das Resultat auf die schwache Formulierung (3.20) im verbleibenden Zeitintervall. Unter höheren Regularitätsanforderungen und glatteren Anfangsdaten, führt der Halbgruppen-Ansatz von Veneroni [121, Lem. 3.3] zur Stetigkeit der Lösung.

Zusammenfassend soll an dieser Stelle festgehalten werden, dass für das Monodomain-Modell gekoppelt mit dem FitzHugh-Nagumo-Modell eine eindeutige Lösung existiert [33]. Außerdem gibt es eine eindeutige Lösung, wenn das Monodomain-Modell mit dem Zellmodell von Beeler und Reuter gekoppelt wird [10]. Aber für das Zellmodell von ten Tusscher und Panfilov existiert bisher kein entsprechendes Resultat.

3.2 Ortsdiskretisierung

Im vorherigen Abschnitt wurde die schwache Formulierung des Monodomain-Modells mit Definition 3.20 eingeführt. Die schwache Formulierung (3.7) hat eine schwache Lösung im unendlich-dimensionalen Raum \mathcal{V} . Die Grundidee der Galerkin-Methode besteht darin einen geeigneten endlich-dimensionalen Unterraum $\mathcal{V}_h \subset \mathcal{V}$ zu wählen um darin eine Lösung zu berechnen. Geeignet ist die Wahl des Unterraums, wenn mit dem Diskretisierungsparameter $h \rightarrow 0$ auch die diskrete Lösung gegen die schwache Lösung konvergiert. Die Unterräume, die in der Praxis verwendet werden, heißen Finite-Elemente-Räume. Dazu wird das Gebiet Ω in offene Teilmengen zerlegt. In diesem Abschnitt wird zunächst auf die Zerlegung und an sie geforderte Eigenschaften eingegangen. Im Anschluss wird ein finites Element im Allgemeinen, aber auch die speziellen finiten Elemente, die in dieser Arbeit verwendet werden, eingeführt. Mit ihrer Hilfe wird dann am Ende des Abschnittes die diskrete Formulierung des Monodomain-Modells im Ort vorgestellt. Als Grundlage dient die Zusammenfassung in der Dissertation von Jonathan Fröhlich [36] in Kapitel 6.4. und das Buch von Ern und Guermond [26]. Ergänzende Informationen sind in [4, 14] zu finden.

Definition 3.23: Sei $n_{\mathcal{T}} \in \mathbb{N}$. Eine Familie von offenen Mengen $\Omega_h = \{K_i\}_{i=1}^{n_{\mathcal{T}}}$ heißt *Zerlegung* von Ω , wenn

- (a) $K_i \subset \Omega$ ist offen für $i = 1, \dots, n_{\mathcal{T}}$,
- (b) $K_i \cap K_j = \emptyset$ für $i \neq j$ mit $i, j = 1, \dots, n_{\mathcal{T}}$,
- (c) $\bigcup_{i=1}^{n_{\mathcal{T}}} \overline{K_i} = \overline{\Omega}$.

Dabei ist

$$h_K := \text{diam}(K) \quad K \in \Omega_h, \quad h := \max_{K \in \Omega_h} h_K, \quad r_K := \max_r (\mathcal{K}_r \subset K) \quad K \in \Omega_h.$$

Hier ist \mathcal{K}_r die Menge aller Kugeln mit Radius r . Ist $K_i \in \Omega_h$ für alle $i = 1, \dots, n_{\mathcal{T}}$ ein offenes Dreieck oder Tetraeder, dann nennen wir Ω_h eine *Triangulierung*.

Definition 3.24: Eine Triangulierung Ω_h heißt *zulässig*, wenn folgende Bedingungen gelten:

- (a) Besteht $\overline{K_i} \cap \overline{K_j}$ für $K_i, K_j \in \Omega_h$ aus genau einem Punkt, dann ist dieser ein Eckpunkt von K_i und K_j .
- (b) Besteht $\overline{K_i} \cap \overline{K_j}$ für $K_i, K_j \in \Omega_h$ mit $i \neq j$ aus mehreren Punkten, dann ist $\overline{K_i} \cap \overline{K_j}$ eine Kante bzw. Seitenfläche von K_i und K_j .

Um auszuschließen, dass die Dreiecke oder Tetraeder einer Triangulierung bei Verfeinerung entarten, wird der minimale Innenwinkel aller Dreiecke bzw. Tetraeder nach unten beschränkt.

Definition 3.25: Eine Triangulierung Ω_h heißt *uniform*, wenn

- (a) $r_K \leq h$ für alle $K \in \Omega_h$,
- (b) und es existiert ein $\kappa \geq 1$ mit $\frac{h}{r_K} \leq \kappa$ für alle $K \in \Omega_h$, $h > 0$.

Definition 3.26 (Ern und Guermond [26, Definition 1.23]): Ein *finites Element* bezeichnet das Tripel (E, P, Σ) mit folgenden Eigenschaften:

- a) $E \subset \mathbb{R}^d$ ist nicht-leer, kompakt, zusammenhängend und Lipschitz.
- b) P ist ein Vektorraum von Funktionen $p: K \rightarrow \mathbb{R}^m$ mit $m \in \mathbb{N}$ und der Dimension $\dim P = n_P$. Die Funktionen von P werden *Formfunktionen* (shape functions) genannt.
- c) Σ ist eine Menge von n_P Funktionalen $\sigma_i: P \rightarrow \mathbb{R}$ für $i = 1, \dots, n_P$, so dass für alle $(\alpha_1, \dots, \alpha_{n_P}) \in \mathbb{R}^{n_P}$ ein eindeutiges $p \in P$ mit $\sigma_i(p) = \alpha_i$ existiert.

Bemerkung 3.27: In Definition 3.26 b) ist typischerweise $m = 1$ oder $m = d$. Außerdem ist c) äquivalent zu Bijektivität der Abbildung

$$P \ni p \mapsto (\sigma_1(p), \dots, \sigma_{n_P}(p)) \in \mathbb{R}^{n_P}.$$

Damit ist Σ eine Basis von $\mathcal{L}in(P, \mathbb{R})$. Die linearen Funktionalen σ_i für $i = 1, \dots, n_P$ werden auch *lokale Freiheitsgrade* (local degrees of freedom) genannt. Aus der Bijektivität folgt außerdem, dass es eine Basis $\{\theta_1, \dots, \theta_{n_P}\}$ von P gibt, so dass

$$\sigma_i(\theta_j) = \delta_{i,j} \quad 1 \leq i, j \leq n_P.$$

In dieser Arbeit wird eine spezielle Art von finiten Elementen verwendet, die in der folgenden Definition konkretisiert werden.

Definition 3.28 (Ern und Guermond [26, Definiton 1.27]): Sei (E, P, Σ) ein finites Element. Dann nennen wir (E, P, Σ) ein *Lagrange-Element*, wenn eine Menge $\{\mathbf{x}_{E,1}, \dots, \mathbf{x}_{E,n_P}\}$ mit $\mathbf{x}_{E,i} \in E$ für alle $i = 1, \dots, n_P$ existiert, so dass

$$\sigma_i(p) = p(\mathbf{x}_{E,i}) \quad \forall p \in P, i = 1, \dots, n_P.$$

Die Punkte $\{\mathbf{x}_{E,1}, \dots, \mathbf{x}_{E,n_P}\}$ heißen *Knoten* und die lokale Basis an Formfunktionen θ_j mit $j = 1, \dots, n_P$ heißt *lokale nodale Basis* von P . Für die lokale nodale Basis gilt $\theta_j(\mathbf{x}_{E,i}) = \delta_{i,j}$ für $1 \leq i, j \leq n_P$.

Für die Berechnung der diskreten Lösung der schwachen Formulierung (3.7) des Monodomain-Modells wählen wir zunächst die zulässige, uniforme Triangulierung $\Omega_h = \{K_i\}_{i=1}^{n_T}$ von dem Gebiet Ω , so dass

$$\overline{\Omega} = \bigcup_{K \in \Omega_h} \overline{K}. \quad (3.10)$$

Da in dieser Arbeit $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ ist, sind im Folgenden $K \in \Omega_h$ offene Tetraeder. Dann definieren wir für jedes $K \in \Omega_h$ ein Lagrange-Element (E, P, Σ) mit $E = \overline{K}$. Sei $\mathcal{N}_E := \{\mathbf{x}_{E,i} | i = 1, \dots, n_P\}$ die Menge der Knoten des Lagrange-Elements E . Dann ist die Menge aller Knoten der Triangulierung Ω_h durch $\mathcal{N}_h := \bigcup_{E=\overline{K} \text{ mit } K \in \Omega_h} \mathcal{N}_E$ definiert. Die Anzahl aller Knoten wird mit $n_{\mathcal{N}} := |\mathcal{N}_h|$ bezeichnet. Als Vektorraum P der Lagrange-Elemente wird in dieser Arbeit der folgende Raum verwendet:

Definition 3.29: Sei $l \in \mathbb{N}$ und $\mathbb{P}^l(K)$ die Menge aller Polynome mit maximalem Grad l auf $K \in \Omega_h$. Dann heißt

$$\mathbb{S}^l(\Omega_h) := \left\{ \varphi_h \in \mathcal{C}^0(\overline{\Omega}) : \varphi_h|_K \in \mathbb{P}^l(K) \quad \forall K \in \Omega_h \right\}$$

der *Lagrange-Finite-Elemente-Raum*.

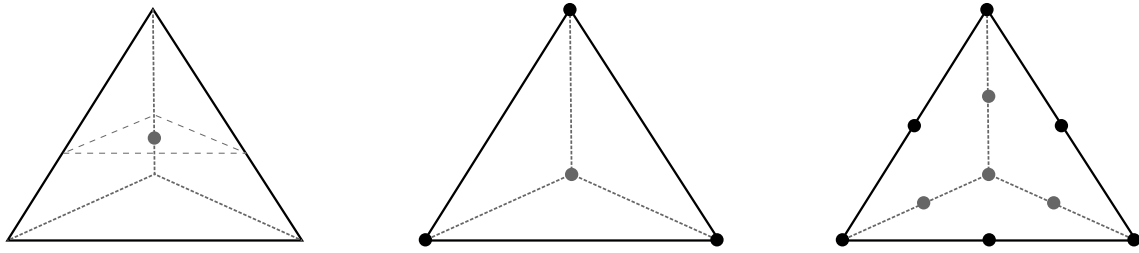


Abbildung 3.1: Knotenpunkte der Lagrange-Elemente für $l = 0, 1, 2$ im Tetraeder.

Bemerkung 3.30: Die lokale Dimension n_P der Lagrange-Elemente E sind von der Wahl des Polynomgrades von \mathbb{S}^l abhängig. In Abbildung 3.1 sind die Knoten der Menge \mathcal{N}_E für verschiedene l dargestellt.

Der Approximationsfehler der diskreten Lösung bezogen auf die schwache Lösung wird in folgendem Satz charakterisiert/quantifiziert.

Satz 3.31: Sei $1 \leq p \leq \infty$, $0 \leq k \leq l$ und $\varphi \in \mathcal{W}^{k+1,p}(\Omega)$. Dann existiert ein $C > 0$ und der Interpolationsoperator $\Pi_h^W : \mathcal{W}^{k+1,p}(\Omega) \rightarrow \mathbb{S}^l(\Omega_h)$, so dass

$$\|\varphi - \Pi_h^W \varphi\|_{1,p} \leq Ch^k \|\varphi\|_{k+1,p}.$$

Außerdem gilt für $p < \infty$

$$\lim_{h \rightarrow 0} \left(\inf_{\varphi_h \in \mathbb{S}^l(\Omega_h)} \|\varphi - \varphi_h\|_{1,p} \right) = 0 \quad \forall \varphi \in \mathcal{W}^{k+1,p}(\Omega)$$

Beweis. Siehe [26, Korollar 1.110]. Dabei ist die Aussage des Satzes ein Spezialfall für Lagrange-Elemente. Genauer wird darauf im Beispiel 1.111 in [26] eingegangen. \square

Definition 3.32: Sei $\Pi_h^C : \mathcal{C}^0(\overline{\Omega}) \rightarrow \mathbb{S}^l$ der *nodale Interpolationsoperator*, der durch

$$\Pi_h^C(\varphi)(\mathbf{x}) = \varphi(\mathbf{x}) \quad \forall \mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$$

definiert ist.

Für jedes $K \in \Omega_h$ wählen wir eine Quadraturformel mit $n_Q \in \mathbb{N}$ Quadraturpunkten $\mathbf{x}_{K,q} \in \overline{K}$ und Gewichten $\omega_{K,q} \geq 0$ für $q = 1, \dots, n_Q$, so dass

$$\int_K \varphi_h(\mathbf{x}) d\mathbf{x} = \sum_{q=1}^{n_Q} \omega_{K,q} \varphi_h(\mathbf{x}_{K,q}) \quad \varphi_h \in \mathbb{S}^l. \quad (3.11)$$

Dann ist $\mathcal{Q}_K := \{\mathbf{x}_{K,q} | q = 1, \dots, n_Q\}$ die Menge der Quadraturpunkte von K für alle $K \in \Omega_h$.

Wir wählen zur Approximation der schwachen Lösung des Monodomain-Modells von (3.7) die endlich-dimensionalen Räume

$$\mathcal{V}_h = \mathcal{W}_h = \mathbb{V}_h \times \mathbb{C}_h \times \mathbb{W}_h, \quad \text{mit } \mathbb{V}_h := \mathbb{S}^l(\Omega_h), \quad \mathbb{C}_h := \mathbb{S}^l(\Omega_h)^{n_c}, \quad \mathbb{W}_h := \mathbb{S}^l(\Omega_h)^{n_w}. \quad (3.12)$$

Wie für den allgemeineren Raum P beschrieben gibt es im Lagrange-Finite-Elemente-Raum $\mathbb{S}^l(\Omega_h)$ eine lokale nodale Basis auf jedem Element und damit auch eine globale nodale Basis. Seien

$$\varphi_i^V \in \mathbb{V}_h, \varphi_i^C \in \mathbb{C}_h, \varphi_i^W \in \mathbb{W}_h, \quad i = 1, \dots, n_{\mathcal{N}}.$$

die entsprechenden nodale Basen. Damit kann die diskrete Lösung $V_h \in \mathbb{V}_h$ für die Transmembranspannung in jedem $t \in [0, T]$ mit Hilfe der nodalen Basis als

$$V_h(t, \mathbf{x}) = \sum_{i=1}^{n_N} V_i(t) \varphi_i^V(\mathbf{x}),$$

geschrieben werden. Gleiches gilt auch für die diskrete Lösung \mathbf{c}_h der Ionenkonzentrationen und die diskrete Lösung \mathbf{w}_h des Gatingvektors in ihren entsprechenden endlich-dimensionalen Lagrange-Finite-Elemente-Räumen \mathbb{C}_h bzw. \mathbb{W}_h .

Außerdem werden die diskreten Operatoren $M_h, K_h \in \mathcal{Lin}(\mathbb{V}_h, \mathbb{V}_h^*)$ definiert als

$$\langle M_h \varphi_h, \psi_h \rangle_{\mathbb{V}_h^* \times \mathbb{V}_h} := \int_{\Omega} \varphi_h \psi_h \, d\mathbf{x}, \quad \langle K_h \varphi_h, \psi_h \rangle_{\mathbb{V}_h^* \times \mathbb{V}_h} := \beta^{-1} \int_{\Omega} \boldsymbol{\sigma} \nabla \varphi_h \cdot \nabla \psi_h \, d\mathbf{x} \quad \varphi_h, \psi_h \in \mathbb{V}_h.$$

Für die Diskretisierung im Ort muss auch der gesamte Ionenstrom I_{ion} und der externe Stimulus I_{ext} im endlich-dimensionalen Raum \mathbb{V}_h definiert werden. Allerdings kann die Erweiterung von M_h zu $M^e \in \mathcal{Lin}(\mathcal{L}^2(\Omega), \mathbb{V}_h^*)$ mit

$$\langle M^e \varphi, \psi_h \rangle_{\mathbb{V}_h^* \times \mathbb{V}_h} := \int_{\Omega} \varphi \psi_h \, d\mathbf{x}, \quad \varphi \in \mathcal{L}^2(\Omega), \quad \psi_h \in \mathbb{V}_h,$$

nur näherungsweise berechnet werden. Für stetige Funktion φ kann $M^e \varphi$ durch $M_h \Pi_h^C \varphi$, also mit Hilfe der Lagrange-Interpolation, approximiert werden.

Außerdem kann der numerische Integrator $\mathcal{M}_h \in \mathcal{Lin}(\mathcal{C}^0(\bar{\Omega}), \mathbb{V}_h^*)$ zur Approximation verwendet werden. \mathcal{M}_h ist mit Hilfe der Quadratur-Regel aus (3.11) als

$$\langle \mathcal{M}_h \varphi, \psi_h \rangle := \sum_{K \in \Omega_h} \sum_{q=1}^{n_Q} \omega_{K,q} \varphi(\mathbf{x}_{K,q}) \psi_h(\mathbf{x}_{K,q}), \quad \varphi \in \mathcal{C}^0(\bar{\Omega}), \quad \psi_h \in \mathbb{V}_h,$$

definiert. Dann gilt für alle $\varphi_h \in \mathbb{V}_h$, dass $\mathcal{M}_h \varphi_h = M_h \varphi_h$. In der Literatur [89] wird die Approximation durch Lagrange-Interpolation (M_h) mit ICI (ionic current interpolation) und die Verwendung der Quadratur-Regel (\mathcal{M}_h) als SVI (state variable interpolation) bezeichnet.

Problem 3.33: Seien die Anfangswerte $(V^0, \mathbf{c}^0, \mathbf{w}^0)$ stetige Funktionen. Außerdem sei \mathcal{V}_h wie in (3.12). Dann ist die räumlich diskrete Lösung $(V_h, \mathbf{c}_h, \mathbf{w}_h) \in \mathcal{V}_h$ der schwachen Formulierung aus Definition 3.20 des Monodomain-Modells gesucht, die für alle $t \in [0, T]$ die folgende Gleichungen

$$C_m M_h \partial_t V_h + K_h V_h + \mathfrak{M}_h I_{\text{ion}}(V_h, \mathbf{c}_h, \mathbf{w}_h) = \mathfrak{M}_h I_{\text{ext}} \quad \text{in } \mathbb{V}_h^*, \quad (3.13a)$$

$$\partial_t \mathbf{c}_h - \mathbf{G}_{\mathbf{c}}(V_h, \mathbf{c}_h, \mathbf{w}_h) = \mathbf{0} \quad \text{für alle } \mathbf{x} \in \mathcal{N}_h, \quad (3.13b)$$

$$\partial_t \mathbf{w}_h - \mathbf{G}_{\mathbf{w}}(V_h, \mathbf{c}_h, \mathbf{w}_h) = \mathbf{0} \quad \text{für alle } \mathbf{x} \in \mathcal{N}_h \quad (3.13c)$$

mit den Anfangsbedingungen in $t = 0$

$$V_h(0, \mathbf{x}) = V^0(\mathbf{x}), \quad \mathbf{c}_h(0, \mathbf{x}) = \mathbf{c}^0(\mathbf{x}), \quad \mathbf{w}_h(0, \mathbf{x}) = \mathbf{w}^0(\mathbf{x}), \quad \mathbf{x} \in \mathcal{N}_h, \quad (3.13d)$$

erfüllt. Dabei ist $\mathfrak{M}_h \in \{\mathcal{M}_h, M_h \Pi_h^C\}$.

Bemerkung 3.34: Zur Bestimmung der diskreten Lösungen \mathbf{c}_h und \mathbf{w}_h genügt es die Systeme von gewöhnlichen Differentialgleichungen in den Knoten \mathcal{N}_h zu berechnen. Wenn nicht anders angegeben, werden in den numerischen Experimenten dieser Arbeit lineare finite Elemente verwendet, so dass der Polynomgrad $l = 1$ ist.

Für die Kopplung zur Mechanik wird insbesondere die intrazelluläre Kalziumkonzentration pro Zelle und nicht pro Knoten benötigt. Daher wird in den numerischen Experimenten auch die Variante untersucht, für die alle Gleichungen der mikroskopischen Ebene pro Zelle statt pro Knoten aktualisiert werden. Daher wählen wir den diskreten Raum der stückweise konstanten Funktionen als Approximationsräume für die diskrete Lösung der Ionenkonzentrationen und der Gatingvariablen, so dass $\mathbb{C}_h = \mathbb{D}^{n_c}(\Omega_h)$ und $\mathbb{W}_h = \mathbb{D}^{n_w}(\Omega_h)$ mit

$$\mathbb{D}(\Omega_h) := \left\{ \psi_h \in \mathcal{L}^\infty(\Omega) : \psi_h|_K \in \mathbb{P}^0(K) \quad \forall K \in \Omega_h \right\}. \quad (3.14)$$

Diese Variante kürzen wir mit OC (on cells) ab. In diesem Fall wird dann die Approximation durch Lagrange-Interpolation für den gesamten Ionenstrom I_{ion} gewählt. Die diskrete Lösung der Transmembran-spannung V_h wird weiterhin in $\mathbb{V}_h = \mathbb{S}^l(\Omega_h)$ gesucht. Daher wird die \mathcal{L}^2 -Projektion $\Pi_h^z : \mathbb{S}^l(\Omega_h) \rightarrow \mathbb{D}(\Omega_h)$ für die Variante OC benötigt.

Da der Polynomgrad l der Finite-Elemente-Räume für die OC-Variante nicht übereinstimmt, führen wir folgende Notation ein. Die Knotenmenge für die endlich-dimensionalen Räume \mathbb{V}_h , \mathbb{C}_h und \mathbb{W}_h werden jeweils mit $\mathcal{N}_{\mathbb{V}_h}$, $\mathcal{N}_{\mathbb{C}_h}$ und $\mathcal{N}_{\mathbb{W}_h}$ bezeichnet.

Problem 3.35 (OC-Variante): Sei $\mathbb{V}_h = \mathbb{S}^1(\Omega_h)$, $\mathbb{C}_h = \mathbb{D}_h^{n_c}$ und $\mathbb{W}_h = \mathbb{D}_h^{n_w}$ aus (3.14). Außerdem ist $\mathcal{V}_h = \mathbb{V}_h \times \mathbb{C}_h \times \mathbb{W}_h$. Seien die stetigen Anfangswerte $(V^0, \mathbf{c}^0, \mathbf{w}^0)$ gegeben. Gesucht ist die räumlich diskrete Lösung $(V_h, \mathbf{c}_h, \mathbf{w}_h) \in \mathcal{V}_h$ der schwachen Formulierung aus Definition 3.20 des Monodomain-Modells, die die Gleichungen

$$C_m M_h \partial_t V_h + K_h V_h + M_h I_{\text{ion}}(\Pi_h^z V_h, \mathbf{c}_h, \mathbf{w}_h) = M_h I_{\text{ext}} \quad \text{in } \mathbb{V}_h^*, \quad (3.15a)$$

$$\partial_t \mathbf{c}_h - \mathbf{G}_c(\Pi_h^z V_h, \mathbf{c}_h, \mathbf{w}_h) = \mathbf{0} \quad \text{für alle } \mathbf{x} \in \mathcal{N}_{\mathbb{C}_h}, \quad (3.15b)$$

$$\partial_t \mathbf{w}_h - \mathbf{G}_w(\Pi_h^z V_h, \mathbf{c}_h, \mathbf{w}_h) = \mathbf{0} \quad \text{für alle } \mathbf{x} \in \mathcal{N}_{\mathbb{W}_h} \quad (3.15c)$$

mit den Anfangswerten in $t = 0$

$$V_h(0, \mathbf{x}) = V^0(\mathbf{x}) \quad \forall \mathbf{x} \in \mathcal{N}_h, \quad (3.15d)$$

$$\mathbf{c}_h(0, \mathbf{x}_c) = \mathbf{c}^0(\mathbf{x}_c) \quad \forall \mathbf{x}_c \in \mathcal{N}_{\mathbb{C}_h}, \quad (3.15e)$$

$$\mathbf{w}_h(0, \mathbf{x}_w) = \mathbf{w}^0(\mathbf{x}_w) \quad \forall \mathbf{x}_w \in \mathcal{N}_{\mathbb{W}_h}, \quad (3.15f)$$

erfüllt.

Bemerkung 3.36: Der gesamte Ionenstrom I_{ion} ist in der Variante OC konstant pro Zelle.

3.3 Zeitdiskretisierung

In diesem Unterabschnitt werden verschiedene Zeitintegrationsverfahren vorgestellt um das System gewöhnlicher Differentialgleichungen (3.13) des räumlich diskreten Problems des Monodomain-Modells zu lösen. Wir orientieren uns an Abschnitt 3.2 aus Lindner u. a. [68]. Eine allgemeine Einführung zur Lösung gewöhnlicher Differentialgleichungen ist in [47, 48] zu finden.

Zunächst wird das Zeitintervall $[0, T]$ in $N \in \mathbb{N}$ äquidistante Teilintervalle geteilt. Dann heißt $\Delta t = T/N$ die Zeitschrittweite und wir setzen $t_n := n\Delta t$. Wir verwenden die Schreibweise f_h^n für die Approximierte

von f_h zum Zeitpunkt $t_n \in [0, T]$. Alle Zeitintegrationsverfahren in dieser Arbeit folgen dem selben Schema: Als Ausgangspunkt werden die Anfangswerte $(V_h^0, \mathbf{c}_h^0, \mathbf{w}_h^0)$ aus (3.13d) verwendet. Dann wird für $n = 1, \dots, N$ die nächste Iterierte $(V_h^n, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n)$ in t_n mit Hilfe der Approximation $(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^{n-1}, \mathbf{w}_h^{n-1})$ des vorherigen Zeitschrittes berechnet.

Das System gewöhnlicher Differentialgleichungen aus (3.13) ist steif. Daher würde die Approximation von (3.13) mit einem expliziten Runge-Kutta Verfahren zu einer Einschränkung der Zeitschrittweite auf sehr kleine Werte führen. Zusätzlich ändern insbesondere die Gatingvariablen durch das Modellieren des Öffnens und Schließens eines Ionenkanals sehr schnell ihren Zustand (vgl. Unterabschnitt 2.2.2). Auch aus diesem Grund werden bei der Verwendung eines expliziten Runge-Kutta Verfahrens zur Lösung von (3.13) sehr kleinen Zeitschrittweiten benötigt, damit das Verfahren stabil ist. Wird dagegen ein A -stabiles oder $A(\alpha)$ -stabiles Verfahren verwendet, können diese gravierenden Einschränkungen an die Zeitschrittweite verhindert werden. A -stabile oder $A(\alpha)$ -stabile Verfahren sind in der Regel implizit und in jedem Zeitschritt muss ein nichtlineares Gleichungssystem gelöst werden. Für das gesamte System an gewöhnlichen Differentialgleichungen von (3.13) ist das numerisch aufwendig.

Aus diesen Gründen sind Splittingverfahren oder in der Literatur als *staggered scheme* bezeichnet, zur Berechnung der Lösung von (3.13) weit verbreitet (z.B. [5, 10, 16, 20]). Ein Splittingverfahren beruht darauf ein Problem in kleinere Teilprobleme zu zerlegen, die im Idealfall exakt gelöst werden können. Für das Monodomain-Modell zerlegen wir (3.13) in drei Teilprobleme: Die gewöhnliche Differentialgleichung zur Berechnung der Transmembranspannung (3.13a), das System gewöhnlicher Differentialgleichungen der Ionenkonzentrationen (3.13b) und das der Gatingvariablen (3.13c). Die Reihenfolge, in der die Teilprobleme in jedem Zeitschritt gelöst werden, hat kaum Einfluss auf die Genauigkeit des numerischen Verfahrens (vgl. Anhang B.4.1). Für die numerischen Experimente in dieser Arbeit wird zuerst eine Lösung für den Gatingvektor berechnet, dann für den Vektor der Ionenkonzentrationen und im Anschluss eine Lösung für die Transmembranspannung. Jedes Teilproblem wird mit einem geeigneten Zeitintegrationsverfahren gelöst. Im Folgenden stellen wir den Ablauf für einen Zeitschritt $n = 1, \dots, N$ vor.

1.) Berechnung von \mathbf{w}_h^n

Auf jedem Knoten $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$ wird das Gleichungssystem (3.13c) unabhängig von den anderen Knoten gelöst. Für ein festes V bzw. \mathbf{c} sind die Öffnungs- bzw. Schließraten konstant und die gewöhnliche Differentialgleichung für jede Gatingvariable ist linear, so dass sie exakt gelöst werden kann. Dieser Ansatz wird auch von Rush und Larson in [105] vorgeschlagen.

Gegeben sind $(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^{n-1}, \mathbf{w}_h^{n-1})$. Daraus soll der neue Wert \mathbf{w}_h^n berechnet werden. Wie in Unterabschnitt 2.2.2 hergeleitet, hat für $k = 1, \dots, n_w$ und $t \in (t_{n-1}, t_n)$ die gewöhnliche Differentialgleichung jeder Gatingvariable die Form

$$\partial_t w_{h,k} = \alpha_k(V_h^{n-1}) - (\alpha_k(V_h^{n-1}) + \beta_k(V_h^{n-1}))w_{h,k}.$$

Für $k = 1, \dots, n_w$ definieren wir die Funktion

$$\chi_k^{\Delta t}(V_h, w_{h,k}) := w_{k,\infty}(V_h) + (w_{h,k} - w_{k,\infty}(V_h)) \exp(-\Delta t(\alpha_k(V_h) + \beta_k(V_h))),$$

mit

$$w_{k,\infty}(V_h) := \frac{\alpha_k(V_h)}{\alpha_k(V_h) + \beta_k(V_h)}, \quad k = 1, \dots, n_w.$$

Dann ist $w_{h,k}^n = \chi_k^{\Delta t}(V_h^{n-1}, w_{h,k}^{n-1})$, so dass der neue Wert des Gatingvektors durch

$$\mathbf{w}_h^n = \boldsymbol{\chi}^{\Delta t}(V_h^{n-1}, \mathbf{w}_h^{n-1}) \quad \text{mit } \boldsymbol{\chi}^{\Delta t} = (\chi_k^{\Delta t})_{k=1, \dots, n_w}, \quad (3.16)$$

berechnet wird.

Bemerkung 3.37: Für die komplexeren Zellmodelle gibt es Gatingvariablen, die von einer Ionenkonzentration $c_i \in \{c_1, \dots, c_{n_c}\}$ statt der Transmembranspannung V abhängen. Die gewöhnlichen Differentialgleichungen haben allerdings die gleiche Form, so dass für die Berechnung des neuen Wertes nur V durch c_i in den obigen Gleichungen ersetzt werden muss.

2.) Berechnung von \mathbf{c}_h^n

Wie der Gatingvektor, wird auch das Gleichungssystem (3.13b) auf jedem Knoten $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$ unabhängig von den anderen Knoten gelöst. Die gewöhnlichen Differentialgleichungen für die Ionenkonzentrationen sind im Allgemeinen nicht steif. Daher verwenden wir ein explizites Euler-Verfahren zur Berechnung der nächsten Iterierten der Ionenkonzentrationen. Gegeben sind $(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^{n-1}, \mathbf{w}_h^n)$. Dann berechnen wir \mathbf{c}_h^n durch

$$\mathbf{c}_h^n = \mathbf{c}_h^{n-1} + \Delta t \mathbf{G}_c(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^{n-1}, \mathbf{w}_h^n). \quad (3.17)$$

Für das Zellmodell von ten Tusscher und Panfilov aus Unterabschnitt 2.2.7 werden die drei verschiedenen Ionenkonzentrationen der Kalziumionen anders aktualisiert. Die genauen Gleichungen sind im Anhang in B.3 zu finden.

3.) Berechnung von V_h^n

Das dritte Teilproblem (3.13a) gehört zur Berechnung der nächsten Iterierten der Transmembranspannung. Aus dem vorherigen Zeitschritt und den bisherigen Berechnungen in diesem Zeitschritt haben wir $(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n)$ zur Verfügung. Damit soll für $t \in (t_{n-1}, t_n)$ die semi-lineare parabolische partielle Differentialgleichung

$$C_m M_h \partial_t V_h + K_h V_h + F(t, V_h, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n) = 0, \quad (3.18)$$

mit $F(t, V_h, \mathbf{c}_h, \mathbf{w}_h) = \mathfrak{M}_h(I_{\text{ion}}(V_h, \mathbf{c}_h, \mathbf{w}_h) - I_{\text{ext}}(t, \cdot))$ und $\mathfrak{M}_h \in \{\mathcal{M}_h, M_h\}$ gelöst werden um die Approximation V_h^n zu berechnen. Im Folgenden werden die verschiedenen Verfahren aufgelistet, die in den numerischen Experimenten in Kapitel 4 verwendet und untersucht werden.

(GS) Der Standardansatz für die Zeitintegration des Monodomain-Modells ist das Godunov-Splitting, in der numerischen Analysis Lie-Trotter-Splitting genannt. Dazu wird die Zeitableitung der Transmembranspannung durch $\partial_t V(t_n, \cdot) \approx (\Delta t)^{-1}(V_h^n - V_h^{n-1})$ und die Nichtlinearität durch $F(t, V_h, \mathbf{c}_h, \mathbf{w}_h) \approx M_h \Pi_h(I_{\text{ion}}(V_h, \mathbf{c}_h, \mathbf{w}_h) - I_{\text{ext}}(t, \cdot))$ approximiert. Mit dem Zwischenschritt $V_h^{n-1/2}$ lauten die beiden Teilprobleme

$$V_h^{n-1/2} = V_h^{n-1} - \Delta t(I_{\text{ion}}(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n) - I_{\text{ext}}(t_n, \cdot)), \quad (3.19a)$$

$$(C_m M_h + \Delta t K_h) V_h^n = C_m M_h V_h^{n-1/2}. \quad (3.19b)$$

Das Godunov-Splitting ist besonders attraktiv, weil das erste Teilproblem (3.19a) entkoppelt auf den Knoten $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$ gelöst wird, während die verbleibende partielle Differentialgleichung des zweiten Teilproblems linear ist. Daher muss zur Berechnung von V_h^n anstelle eines nichtlinearen ein lineares Gleichungssystem gelöst werden. Das Godunov-Splitting wie in (3.19) ist beispielsweise auch in openCARP [93] implementiert. Außerdem kann auch folgende Variante mit geänderter Approximation des externen Stimulus I_{ext} verwendet werden:

$$V_h^{n-1/2} = V_h^{n-1} - \Delta t I_{\text{ion}}(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n), \quad (3.20a)$$

$$(C_m M_h + \Delta t K_h) V_h^n = C_m M_h V_h^{n-1/2} + \Delta t \mathcal{M}_h I_{\text{ext}}(t_n, \cdot). \quad (3.20b)$$

Für den Vergleich mit den anderen Zeitintegrationsverfahren in diesem Unterabschnitt verwenden wir die Variante (3.20), da hier der Fehler der Differenz $(M_h \Pi_h - \mathcal{M}_h) I_{\text{ext}}$ keine Rolle mehr spielt. Mit der Abkürzung (GS) beziehen wir uns auf Variante (3.20).

- (IE) Ein klassischer Ansatz zum Berechnen von V_h^n aus (3.18) ist das implizite Euler Verfahren (IE). Dazu wird die nichtlineare Gleichung

$$(C_m M_h + \Delta t K_h) V_h^n - C_m M_h V_h^{n-1} + \Delta t F(t_n, V_h^n, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n) = 0 \quad (3.21)$$

mit Hilfe eines Newtonverfahrens approximativ gelöst.

- (LI) Das linear implizite Verfahren (LI) beruht darauf beim Lösen von (3.21) nur einen Newton-Schritt zu machen, so dass V_h^n durch Lösen des linearen Gleichungssystems

$$(C_m M_h + \Delta t K_h + \Delta t \partial_V F^n) V_h^n = C_m M_h V_h^{n-1} + \Delta t \left(\partial_V F^n V_h^{n-1} - F(t_n, V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n) \right),$$

mit $\partial_V F^n := \partial_V F(t_n, V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n) = \mathfrak{M}_h \partial_V I_{\text{ion}}(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n)$ berechnet wird.

- (SI) Eine weitere Variante behandelt den linearen Teil von (3.18) implizit und den nichtlinearen Teil explizit, so dass

$$(C_m M_h + \Delta t K_h) V_h^n = C_m M_h V_h^{n-1} - \Delta t F(t_n, V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n) \quad (3.22)$$

zum Berechnen von V_h^n gelöst werden muss. Diese Variante wird semi-implizites Verfahren (SI) genannt.

Bemerkung 3.38: Für alle Verfahren des dritten Teilproblems bleibt die Finite-Element-Matrix $C_m M_h + \Delta t K_h$ für alle Zeitschritte $n = 1, \dots, N$ gleich. Sie wird für GS, LI und SI nur einmal am Anfang assembliert. Für das LI addieren wir in jedem Zeitschritt n die Ableitung $\partial_V F^n$, da dies numerisch weniger aufwendig ist, als die Matrix neu zu assemblieren.

Die Kombination aus (3.16), (3.17) und dem expliziten Euler Verfahren für (3.18) wird in der Literatur *Rush-Larson Verfahren* genannt [75, 105, 115]. Allerdings haben wir in dieser Arbeit den expliziten Euler zum Lösen von (3.18) nicht verwendet, da sich dieser in den numerischen Experimenten als instabil erwiesen hat.

In dem oben präsentierten Verfahren wird (3.13) in die drei Teilprobleme 1.) bis 3.) aufgeteilt. Diese werden nacheinander mit der gleichen Zeitschrittweite Δt gelöst. Unter bestimmten Regularitätsanforderungen an die exakte Lösung, ist der globale Fehler der Zeitintegration erster Ordnung. Werden die

Teilprobleme symmetrisch angeordnet und werden die numerischen Verfahren der einzelnen Teilprobleme durch Verfahren zweiter Ordnung ersetzt, könnte damit theoretisch auch ein Verfahren zweiter Ordnung ($\mathcal{O}((\Delta t)^2)$) konstruiert werden. Damit wäre dann der Rechenaufwand für jeden Zeitschritt deutlich höher als für das obige Verfahren. Allerdings erhofft man sich dadurch, dass die Genauigkeit in jedem Zeitschritt den höheren Rechenaufwand kompensiert, so dass eine größere Zeitschrittweite gewählt werden kann. Dies ist aber nur möglich, wenn das Problem ausreichend regulär ist, was für das Monodomain-Modell 2.11 nicht der Fall ist. Daher beschränken wir uns in dieser Arbeit darauf Verfahren erster Ordnung zu verwenden.

Wenn statt (3.13c) die räumliche Diskretisierung der Variante OC aus Problem 3.35 verwendet wird, müssen in dem oben vorgestellten Verfahren einige Anpassungen vorgenommen werden. Die Anfangswerte $(V_h^0, \mathbf{c}_h^0, \mathbf{w}_h^0)$ werden wie in (3.15d) gesetzt. Zur Berechnung der Approximation $(V_h^n, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n)$ wird in jedem Zeitschritt $n = 1, \dots, N$ wie folgt vorgegangen

- 1.) Wir berechnen \mathbf{w}_h^n unabhängig auf den Knoten $\mathbf{x}_w \in \mathcal{N}_{\mathbb{W}_h}$ durch

$$\mathbf{w}_h^n = \chi^{\Delta t}(\Pi_h^z V_h^{n-1}, \mathbf{w}_h^{n-1}).$$

- 2.) Die Approximation \mathbf{c}_h^n erhalten wir durch

$$\mathbf{c}_h^n = \mathbf{c}_h^{n-1} + \Delta t \mathbf{G}_c(\Pi_h^z V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^{n-1}, \mathbf{w}_h^n),$$

unabhängig auf den Knoten $\mathbf{x}_c \in \mathcal{N}_{\mathbb{C}_h}$.

- 3.) Zur Berechnung von V_h^n ersetzt man $F(t_n, V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n)$ durch $F(t_n, \Pi_h^z V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n)$. Es ist $\mathbf{c}_h^n \in \mathbb{C}_h$ und $\mathbf{w}_h^n \in \mathbb{W}_h$, so dass der gesamte Ionenstrom I_{ion} für ein Lagrange-Element E des Tetraeders $K \in \Omega_h$ konstant ist. Dann kann eines der Zeitintegrationsverfahren IE, LI oder SI zur Berechnung von V_h^n verwendet werden.

Bemerkung 3.39: In M++ [67] ist aktuell nicht vorgesehen, die Variante OC mit dem Godunov Splitting zu kombinieren. Das Lösen der Zellmodelle pro Zelle statt pro Eckpunkt der Triangulierung für die Variante OC ist nur für das semi-implizite Verfahren realisiert, kann aber leicht auf das implizite oder linear-implizite Verfahren ausgeweitet werden. Alle Algorithmen der Implementierung in M++ sind im Anhang C zu finden.

3.4 Konvergenzresultate

In diesem Unterabschnitt möchten wir den Beweis des Konvergenzresultat aus [86, Satz 2] detailliert ausarbeiten. Dazu betrachten wir zunächst ein reduziertes Problem ohne Kopplung zu einem System an gewöhnlichen Differentialgleichungen. In diesem reduzierten Problem hängt die rechte Seite von t und von der Lösung selbst ab. Um eine Fehlerabschätzung der diskreten Lösung des reduzierten Problems zu zeigen, verwenden wir eine ähnliche Strategie wie in [4, Satz 9.50]. Durch Umformulierung passt das Monodomain-Modell in den Rahmen des reduzierten Problems und wir zeigen für die diskrete Lösung kombiniert mit dem semi-impliziten Verfahren eine Fehlerabschätzung.

Bemerkung 3.40: In diesem Abschnitt versehen wir die Normen und inneren Produkte mit eindeutigen Indizes, d.h. wir schreiben beispielsweise $\|\cdot\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)}$ statt $\|\cdot\|_2$ und $\langle \cdot, \cdot \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)}$ statt $\langle \cdot, \cdot \rangle$.

Definition 3.41 (Lokale Lipschitz-Stetigkeit): Eine Funktion $g: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ ist *lokal Lipschitz-stetig*, wenn für alle $C > 0$ eine Konstante $L_{g,C} > 0$ existiert, so dass

$$|g(x_1) - g(x_2)| \leq L_{g,C} |x_1 - x_2| \quad x_1, x_2 \in \mathbb{R} \text{ mit } |x_1 - x_2| \leq C.$$

Zunächst soll die Konvergenz für ein vereinfachtes Problem gezeigt werden. Dazu wird das semilinear parabolische Problem definiert.

Problem 3.42 (Semilineares parabolisches Problem (SLPP)): Sei $[0, T]$ ein Zeitintervall und $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ ausreichend glatt. Außerdem sei $F: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ stetig und $\alpha > 0$. Dann ist die Funktion $f: (0, T) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ gesucht, die folgende Gleichungen erfüllt:

$$\partial_t f - \Delta f + \alpha f = F(f) \quad \text{in } (0, T) \times \Omega, \quad (3.23a)$$

$$\nabla f \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{in } (0, T) \times \partial\Omega, \quad (3.23b)$$

$$f(0, \mathbf{x}) = f^0(\mathbf{x}) \quad \text{in } \Omega. \quad (3.23c)$$

Gleichung (3.23b) ist die homogene Neumann-Randbedingung und Gleichung (3.23c) die Anfangsbedingung in $t = 0$.

Die schwache Formulierung vom SLPP lautet

$$\int_{\Omega} \partial_t f \varphi \, d\mathbf{x} + \int_{\Omega} \nabla f \cdot \nabla \varphi \, d\mathbf{x} + \alpha \int_{\Omega} f \varphi \, d\mathbf{x} = \int_{\Omega} F(f) \varphi \, d\mathbf{x}, \quad \forall \varphi \in \mathcal{H}^1(\Omega). \quad (3.24)$$

In [27] Abschnitt 9.2 Beispiel 1 sind die Details zu den Voraussetzungen, wann eine schwache Lösung existiert und eindeutig ist, gegeben.

Wir definieren die Bilinearform $a: \mathcal{H}^1(\Omega) \times \mathcal{H}^1(\Omega) \rightarrow \mathbb{R}$

$$a(\psi, \phi) := \int_{\Omega} \nabla \psi \cdot \nabla \phi \, d\mathbf{x} + \alpha \int_{\Omega} \psi \phi \, d\mathbf{x}.$$

Im Ort wird das SLPP mit linearen Lagrange-Elementen diskretisiert. Dazu sei $\Omega_h = \{K\}_{i=1}^{n_T}$ eine Triangulierung von Ω und

$$S_h := \left\{ \varphi_h \in \mathcal{H}^1(\Omega) : \varphi_h|_K \in \mathbb{P}^1(K) \quad \forall K \in \Omega_h \right\}. \quad (3.25)$$

Sei $R_h: \mathcal{H}^1(\Omega) \rightarrow S_h$ die orthogonale Ritz-Projektion mit

$$a(R_h f, \varphi_h) = a(f, \varphi_h), \quad \forall \varphi_h \in S_h. \quad (3.26)$$

Unter der Voraussetzung, dass $f \in \mathcal{H}^2(\Omega)$ und da S_h aus stückweise linearen finiten Elementen besteht, existiert unabhängig von h die Konstante $C_R > 0$ so dass die Ungleichung

$$\|R_h f - f\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \leq C_R h^2 \|f\|_{\mathcal{H}^2(\Omega)}, \quad (3.27)$$

erfüllt ist ([51, Lemma 4.19]). Sei $P_h: \mathcal{L}^2(\Omega) \rightarrow S_h$ die \mathcal{L}^2 -Projektion mit

$$\langle P_h f, \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} = \langle f, \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)}, \quad \forall \varphi_h \in S_h, \forall t \in [0, T]. \quad (3.28)$$

Dann erfüllt die diskrete Lösung im Ort $f_h: [0, T] \rightarrow S_h$ des SLPP die Gleichung

$$\langle \partial_t f_h, \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + a(f_h, \varphi_h) = \langle F(f_h), \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \quad \forall \varphi_h \in S_h,$$

mit der diskreten Anfangsbedingung $f_h(0) = P_h f^0$. Zur Diskretisierung in der Zeit wird ein semi-implizites Verfahren wie in (3.22) verwendet. Das Zeitintervall $[0, T]$ wird in N äquidistante Teilintervalle geteilt. Dann ist $\Delta t = \frac{T}{N}$ und $t_n = n\Delta t$. Wir bezeichnen mit f_h^n die diskrete Lösung in t_n . Für $n = 1, \dots, N$ wird f_h^n mit

$$\langle \bar{\partial}_t f_h^n, \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + a(f_h^n, \varphi_h) = \langle F(f_h^{n-1}), \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)}, \quad \varphi_h \in S_h, \quad (3.29a)$$

$$f_h^0 = P_h f^0, \quad (3.29b)$$

berechnet, wobei $\bar{\partial}_t f_h^n := \frac{1}{\Delta t}(f_h^n - f_h^{n-1})$.

Satz 3.43: *Sei das Gebiet Ω ausreichend glatt. Außerdem sei der Anfangswert $f^0 := f(t_0) \in \mathcal{H}^2(\Omega)$. Sei F Lipschitz-stetig und wir setzen voraus, dass die Lösung f des SLPP existiert und*

$$f \in C^0([0, T], \mathcal{H}^2(\Omega)) \cap \mathcal{H}^2((0, T), \mathcal{L}^2(\Omega)). \quad (3.30)$$

Außerdem setzen wir voraus, dass $f_t(t) := \partial_t f(t) \in \mathcal{H}^2(\Omega)$ für alle $t \in [0, T]$. Sei f_h^n die diskrete Lösung von SLPP in $t_n = n\Delta t$ berechnet mit (3.29).

Sei $C_{0,T} = C_{0,T}(f, f_h) > 0$, so dass für alle $\mathbf{x} \in \Omega$ gilt

$$|f(t, \mathbf{x})| \leq C_{0,T}, \quad \text{für } t \in [0, T] \quad \text{und} \quad |f_h^n(\mathbf{x})| \leq C_{0,T}, \quad \text{für } n = 0, \dots, N.$$

Dann gilt für $n = 1, \dots, N$

$$\begin{aligned} \|f_h^n - f(t_n)\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} &\leq 2C_R \exp(L_{F,C_{0,T}} t_n) h^2 \|f^0\|_{\mathcal{H}^2(\Omega)} \\ &\quad + C_R \exp(L_{F,C_{0,T}} t_n) (h^2 + \Delta t) \left(\|f\|_{C^0([0,T], \mathcal{H}^2(\Omega))} + \|f\|_{\mathcal{H}^2([0,T], \mathcal{L}^2(\Omega))} \right). \end{aligned}$$

Beweis. Wir orientieren uns an dem Beweis von Satz 9.50 aus [4]. Sei $f^n := f(t_n)$, insbesondere ist $f^0 = f(t_0) = f(0)$. Wir betrachten die Differenz

$$f_h^n - f^n = \underbrace{f_h^n - R_h f^n}_{=: \theta_h^n} + \underbrace{R_h f^n - f^n}_{=: \rho_h^n},$$

wobei R_h die Ritzprojektion aus Definition (3.26) ist. Da f^n nach Voraussetzung (3.30) in $\mathcal{H}^2(\Omega)$ ist, führt die Anwendung von (3.27) auf f^n zu

$$\|\rho_h^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} = \|R_h f^n - f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \leq C_R h^2 \|f^n\|_{\mathcal{H}^2(\Omega)}.$$

Um $\theta_h^n = f_h^n - R_h f^n$ zu beschränken, betrachten wir für $\varphi_h \in S_h$

$$\begin{aligned}
\langle \bar{\partial}_t \theta_h^n, \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + a(\theta_h^n, \varphi_h) &= \langle \bar{\partial}_t f_h^n, \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + a(f_h^n, \varphi_h) - \langle \bar{\partial}_t R_h f^n, \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} - a(R_h f^n, \varphi_h) \\
&\stackrel{(3.29)}{=} \langle F(f_h^{n-1}), \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} - \langle \bar{\partial}_t R_h f^n, \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} - a(R_h f^n, \varphi_h) \\
&\stackrel{(3.24)}{=} \langle F(f_h^{n-1}) - F(f^n), \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \langle \partial_t f^n, \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + a(f^n, \varphi_h) \\
&\quad - \langle \bar{\partial}_t R_h f^n, \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} - a(R_h f^n, \varphi_h) \\
&= \langle F(f_h^{n-1}) - F(f^n), \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&\quad + \langle \partial_t f^n - \bar{\partial}_t f^n, \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + a(R_h f^n, \varphi_h) \\
&\quad + \langle \bar{\partial}_t (f^n - R_h f^n), \varphi_h \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} - a(R_h f^n, \varphi_h) \\
&\leq \|F(f_h^{n-1}) - F(f^n)\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \|\varphi_h\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&\quad + \|\partial_t f^n - \bar{\partial}_t f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \|\varphi_h\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&\quad + \|\bar{\partial}_t (f^n - R_h f^n)\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \|\varphi_h\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&\leq G_n(f) \|\varphi_h\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)}
\end{aligned}$$

mit

$$G_n(f) = \|F(f_h^{n-1}) - F(f^n)\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \|\partial_t f^n - \bar{\partial}_t f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \|\bar{\partial}_t \underbrace{(f^n - R_h f^n)}_{=\rho_h^n}\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)}.$$

Setzt man für φ_h die Differenz θ_h^n ein, ergibt sich

$$\langle \bar{\partial}_t \theta_h^n, \theta_h^n \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \leq \langle \bar{\partial}_t \theta_h^n, \theta_h^n \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + a(\theta_h^n, \theta_h^n) \leq G_n(f) \|\theta_h^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)},$$

so dass

$$\begin{aligned}
\|\theta_h^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)}^2 &= \langle \theta_h^{n-1}, \theta_h^n \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \Delta t \langle \bar{\partial}_t \theta_h^n, \theta_h^n \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&\leq \langle \theta_h^{n-1}, \theta_h^n \rangle_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \Delta t G_n(f) \|\theta_h^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)}
\end{aligned}$$

und daher

$$\|\theta_h^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \leq \|\theta_h^{n-1}\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \Delta t G_n(f).$$

Wir definieren $L_F := L_{F, C_0, T}$. Dann gilt

$$\begin{aligned}
\|F(f_h^{n-1}) - F(f^n)\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)}^2 &= \int_{\Omega} |F(f_h(t_{n-1}, \mathbf{x})) - F(f(t_n, \mathbf{x}))|^2 d\mathbf{x} \\
&\leq L_F^2 \int_{\Omega} |f_h(t_{n-1}, \mathbf{x}) - f(t_n, \mathbf{x})|^2 d\mathbf{x} = L_F^2 \|f_h^{n-1} - f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)}^2,
\end{aligned}$$

so dass $\|F(f_h^{n-1}) - F(f^n)\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \leq L_F \|f_h^{n-1} - f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)}$ und daher mit der Definition von G_n

$$\begin{aligned}
\|\theta_h^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} &\leq \|\theta_h^{n-1}\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&\quad + \Delta t \left(L_F \|f_h^{n-1} - f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \|\partial_t f^n - \bar{\partial}_t f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \|\bar{\partial}_t \rho_h^n\| \right).
\end{aligned}$$

Es gilt

$$\begin{aligned}
\|f_h^{n-1} - f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} &= \|f_h^{n-1} - f^{n-1} + f^{n-1} - f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&= \|\theta_h^{n-1} + \rho_h^{n-1} + f^{n-1} - f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&\leq \|\theta_h^{n-1}\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \|\rho_h^{n-1}\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \|f^{n-1} - f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)},
\end{aligned}$$

und daher

$$\begin{aligned}
\|\theta_h^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} &\leq (1 + L_F \Delta t) \|\theta_h^{n-1}\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&\quad + \underbrace{\Delta t \left(L_F \|\rho_h^{n-1}\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + L_F \|f^{n-1} - f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \|\partial_t f^n - \bar{\partial}_t f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \|\bar{\partial}_t \rho_h^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \right)}_{=: E_n} \\
&\leq (1 + L_F \Delta t)^n \|\theta_h^0\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \Delta t \sum_{j=1}^n (1 + L_F \Delta t)^{n-j} E_j.
\end{aligned}$$

Wegen $(1 + L_F \Delta t) \leq \exp(L_F \Delta t)$ gilt

$$(1 + L_F \Delta t)^n \leq \exp(n L_F \Delta t) = \exp(L_F t_n) \leq \exp(L_F T),$$

und wir erhalten

$$\|\theta_h^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \leq \exp(L_F T) \|\theta_h^0\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \exp(L_F T) \Delta t \sum_{j=1}^n E_j.$$

Unter Verwendung von $f^0, f^{n-1}, f^n \in \mathcal{H}^2(\Omega)$ und (3.27) erhalten wir die folgende Schranke

$$\begin{aligned}
\|\theta_h^0\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} &= \|f_h^0 - R_h f^0\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&= \|P_h f^0 - R_h f^0\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} = \|P_h f^0 - f^0 + f^0 - R_h f^0\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&\leq \|P_h f^0 - f^0\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \|f^0 - R_h f^0\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&\leq 2\|f^0 - R_h f^0\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&\leq 2C_R h^2 \|f^0\|_{\mathcal{H}^2(\Omega)}.
\end{aligned}$$

Durch erneute Verwendung von (3.27) erhalten wir

$$\begin{aligned}
\|\rho_h^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} &= \|R_h f^n - f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \leq C_R h^2 \|f^n\|_{\mathcal{H}^2(\Omega)}, \\
\|\rho_h^{n-1}\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} &= \|R_h f^{n-1} - f^{n-1}\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \leq C_R h^2 \|f^{n-1}\|_{\mathcal{H}^2(\Omega)}
\end{aligned}$$

und da laut Voraussetzung $f_t \in \mathcal{H}^2(\Omega)$ auch

$$\begin{aligned}
\|\bar{\partial}_t \rho_h^j\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} &= \left\| \frac{1}{\Delta t} (\rho_h^j - \rho_h^{j-1}) \right\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} = \left\| \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} \rho_t \, ds \right\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&= \left\| \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} (R_h f - f)_t \, ds \right\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&\leq \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} \|(R_h f - f)_t\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \, ds \\
&\leq \frac{C_R h^2}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} \|f_t\|_{\mathcal{H}^2} \, ds \\
&\leq C_R h^2 \max_{s \in [t_{j-1}, t_j]} \|f_t(s)\|_{\mathcal{H}^2} \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} 1 \, ds \\
&\leq C_R(f) h^2.
\end{aligned}$$

Es gilt

$$\begin{aligned}
\|f^{n-1} - f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)}^2 &= \int_{\Omega} |f^{n-1} - f^n|^2 \, d\mathbf{x} \\
&= \int_{\Omega} \left| \int_{t_{n-1}}^{t_n} \partial_t f(t) \, dt \right|^2 \, d\mathbf{x} = \int_{\Omega} \left| \int_{t_{n-1}}^{t_n} \partial_t f(t) \cdot 1 \, dt \right|^2 \, d\mathbf{x} \\
&\leq \int_{\Omega} \int_{t_{n-1}}^{t_n} |\partial_t f(t)|^2 \, dt \int_{t_{n-1}}^{t_n} 1 \, dt \, d\mathbf{x} = \Delta t \|\partial_t f\|_{\mathcal{L}^2((t_{n-1}, t_n) \times \Omega)}^2 \\
&\leq \Delta t \|f\|_{\mathcal{H}^1(t_{n-1}, t_n; \mathcal{L}^2(\Omega))}^2.
\end{aligned}$$

Sei $\eta(t) = t - t_{n-1}$ und $\phi(t) = \partial_t f^n - \partial_t f(t)$, dann gilt

$$\begin{aligned}
0 &= \eta(t_n) \phi(t_n) - \eta(t_{n-1}) \phi(t_{n-1}) \\
&= \int_{t_{n-1}}^{t_n} \partial_t (\eta(t) \phi(t)) \, dt \\
&= \int_{t_{n-1}}^{t_n} \phi(t) \, dt + \int_{t_{n-1}}^{t_n} (t - t_{n-1}) \partial_t \phi(t) \, dt.
\end{aligned}$$

Das führt zu

$$\int_{t_{n-1}}^{t_n} (\partial_t f^n - \partial_t f(t)) \, dt = - \int_{t_{n-1}}^{t_n} (t - t_{n-1}) \partial_t^2 f(t) \, dt = \int_{t_{n-1}}^{t_n} (t_{n-1} - t) \partial_t^2 f(t) \, dt,$$

und daher

$$\begin{aligned}
\partial_t f^n - \bar{\partial}_t f^n &= \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{n-1}}^{t_n} (\partial_t f^n - \partial_t f(t)) \, dt \\
&= \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{n-1}}^{t_n} (t_{n-1} - t) \partial_t^2 f(t) \, dt \\
&\leq \frac{1}{\Delta t} \left(\int_{t_{n-1}}^{t_n} |t_{n-1} - t|^2 \, dt \right)^{1/2} \left(\int_{t_{n-1}}^{t_n} |\partial_t^2 f(t)|^2 \, dt \right)^{1/2} = \left(\frac{\Delta t}{3} \int_{t_{n-1}}^{t_n} |\partial_t^2 f(t)|^2 \, dt \right)^{1/2}
\end{aligned}$$

und so dass

$$\begin{aligned} \|\partial_t f^n - \bar{\partial}_t f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} &\leq \left\| \left(\frac{\Delta t}{3} \int_{t_{n-1}}^{t_n} |\partial_t^2 f(t)|^2 dt \right)^{1/2} \right\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} = \sqrt{\frac{\Delta t}{3}} \left(\int_{\Omega} \int_{t_{n-1}}^{t_n} |\partial_t^2 f(t, \mathbf{x})|^2 dt d\mathbf{x} \right)^{1/2} \\ &= \sqrt{\frac{\Delta t}{3}} \|\partial_t^2 f\|_{\mathcal{L}^2((t_{n-1}, t_n) \times \Omega)} \\ &\leq \sqrt{\frac{\Delta t}{3}} \|f\|_{\mathcal{H}^2((t_{n-1}, t_n), \mathcal{L}^2(\Omega))}. \end{aligned}$$

Wir nutzen die Normen

$$\begin{aligned} \|f\|_{\mathcal{C}^0([0, T], \mathcal{H}^2(\Omega))} &= \max_{t \in [0, T]} \|f(t, \cdot)\|_{\mathcal{H}^2(\Omega)}, \\ \|f\|_{\mathcal{H}^1((t_{n-1}, t_n), \mathcal{L}^2(\Omega))} &= \left(\int_{t_{n-1}}^{t_n} \|f\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)}^2 dt + \int_{t_{n-1}}^{t_n} \|\partial_t f\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)}^2 dt \right)^{1/2}. \end{aligned}$$

und erhalten insgesamt

$$\begin{aligned} E_j &= L_F \|\rho_h^{j-1}\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + L_F \|f^{j-1} - f^j\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \|\partial_t f(t_j) - \bar{\partial}_t f^j\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \|\bar{\partial}_t \rho_h^j\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\ &\leq L_F C_R h^2 \|f^{j-1}\|_{\mathcal{H}^2(\Omega)} + L_F \sqrt{\Delta t} \|\partial_t f\|_{\mathcal{L}^2((t_{j-1}, t_j) \times \Omega)} \\ &\quad + \sqrt{\frac{\Delta t}{3}} \|\partial_t^2 f\|_{\mathcal{L}^2((t_{j-1}, t_j) \times \Omega)} + C_R(f) h^2. \end{aligned}$$

Unter Verwendung von

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^n \sqrt{\Delta t} \|\partial_t f\|_{\mathcal{L}^2((t_{j-1}, t_j) \times \Omega)} &\leq \left(\sum_{j=1}^n \Delta t \right)^{1/2} \left(\sum_{j=1}^n \|\partial_t f\|_{\mathcal{L}^2((t_{j-1}, t_j) \times \Omega)}^2 \right)^{1/2} \\ &= \sqrt{t_n} \left(\|\partial_t f\|_{\mathcal{L}^2((0, T) \times \Omega)}^2 \right)^{1/2} = \sqrt{t_n} \|\partial_t f\|_{\mathcal{L}^2((0, T) \times \Omega)} \end{aligned}$$

erhalten wir

$$\begin{aligned} \Delta t \sum_{j=1}^n E_j &\leq \sum_{j=1}^n \left(L_F C_R h^2 \Delta t \|f^{j-1}\|_{\mathcal{H}^2(\Omega)} + L_F \sqrt{\Delta t} \Delta t \|\partial_t f\|_{\mathcal{L}^2((t_{j-1}, t_j) \times \Omega)} \right. \\ &\quad \left. + \sqrt{\frac{\Delta t}{3}} \Delta t \|\partial_t^2 f\|_{\mathcal{L}^2((t_{j-1}, t_j) \times \Omega)} + C_R(f) h^2 \right) \\ &\leq L_F C_R h^2 \|f\|_{\mathcal{C}^0([0, T], \mathcal{H}^2(\Omega))} \sum_{j=1}^n \Delta t + L_F \Delta t \sum_{j=1}^n \sqrt{\Delta t} \|\partial_t f\|_{\mathcal{L}^2((t_{j-1}, t_j) \times \Omega)} \\ &\quad + \frac{\Delta t}{\sqrt{3}} \sum_{j=1}^n \sqrt{\Delta t} \|\partial_t^2 f\|_{\mathcal{L}^2((t_{j-1}, t_j) \times \Omega)} + \Delta t \sum_{j=1}^n C_R(f) h^2 \\ &\leq L_F C_R t_n h^2 \|f\|_{\mathcal{C}^0([0, T], \mathcal{H}^2(\Omega))} + L_F \sqrt{t_n} \Delta t \|\partial_t f\|_{\mathcal{L}^2((0, T) \times \Omega)} \\ &\quad + \frac{\sqrt{t_n}}{\sqrt{3}} \Delta t \|\partial_t^2 f\|_{\mathcal{L}^2((0, T) \times \Omega)} + t_n C_R(f) h^2. \end{aligned}$$

Insgesamt gilt dann die Behauptung:

$$\begin{aligned}
\|f_h^n - f^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} &\leq \|\theta_h^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \|\rho_h^n\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} \\
&\leq \exp(L_F t_n) \|\theta_h^0\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)} + \exp(L_F t_n) \Delta t \sum_{j=1}^n E_j + C_R h^2 \|f^n\|_{\mathcal{H}^2(\Omega)} \\
&\leq 2C_R \exp(L_F t_n) h^2 \|f^0\|_{\mathcal{H}^2(\Omega)} + L_F \sqrt{t_n} \Delta t \|\partial_t f\|_{\mathcal{L}^2((0,T) \times \Omega)} + \frac{\sqrt{t_n}}{\sqrt{3}} \Delta t \|\partial_t^2 f\|_{\mathcal{L}^2((0,T) \times \Omega)} \\
&\quad + \left(\exp(L_F t_n) (L_F C_R t_n h^2 + t_n C_R(f) h^2) + C_R h^2 \right) \|f\|_{\mathcal{C}^0([0,T], \mathcal{H}^2(\Omega))}.
\end{aligned}$$

□

Im Folgenden möchten wir analog zu Satz 3.43 eine Aussage über die Konvergenz des semi-impliziten Verfahrens kombiniert mit linearen konformen finiten Elementen für das Monodomain-Modell machen. Dabei orientieren wir uns an der Formulierung aus [86].

Sei Ω_h eine zulässige, uniforme Triangulierung von Ω wie in (3.10).

Da beide Konstanten C_m und β positiv sind, nehmen wir im Folgenden an, dass $C_m = \beta = 1$ und lassen sie aus Gründen der Übersichtlichkeit weg. Wir definieren dazu die Hilberträume

$$\mathcal{V} := \mathcal{L}^2(\Omega) \times (\mathcal{L}^2(\Omega))^{n_c} \times (\mathcal{L}^2(\Omega))^{n_w} \quad \text{und} \quad \mathcal{W} := \mathcal{H}^1(\Omega) \times (\mathcal{L}^2(\Omega))^{n_c} \times (\mathcal{L}^2(\Omega))^{n_w} \quad (3.31)$$

mit den inneren Produkten

$$\begin{aligned}
\langle [\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3], [\beta_1, \beta_2, \beta_3] \rangle_{\mathcal{V}} &:= \langle \alpha_1, \beta_1 \rangle_{\mathcal{L}^2} + \sum_{i=1}^{n_c} \langle \alpha_{2,i}, \beta_{2,i} \rangle_{\mathcal{L}^2} + \sum_{j=1}^{n_w} \langle \alpha_{3,j}, \beta_{3,j} \rangle_{\mathcal{L}^2}, \\
\langle [\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3], [\beta_1, \beta_2, \beta_3] \rangle_{\mathcal{W}} &:= \langle \alpha_1, \beta_1 \rangle_{\mathcal{H}^1} + \sum_{i=1}^{n_c} \langle \alpha_{2,i}, \beta_{2,i} \rangle_{\mathcal{L}^2} + \sum_{j=1}^{n_w} \langle \alpha_{3,j}, \beta_{3,j} \rangle_{\mathcal{L}^2},
\end{aligned}$$

und den Normen $\|\cdot\|_{\mathcal{V}} = \sqrt{\langle \cdot, \cdot \rangle_{\mathcal{V}}}$ und $\|\cdot\|_{\mathcal{W}} = \sqrt{\langle \cdot, \cdot \rangle_{\mathcal{W}}}$.

Dann definieren wir die Bilinearform $a: \mathcal{H}^1(\Omega) \times \mathcal{H}^1(\Omega) \rightarrow \mathbb{R}$ für alle als

$$a(V, \varphi_1) = \int_{\Omega} (\sigma \nabla V) \cdot \nabla \varphi_1 \, d\mathbf{x} + \alpha \int_{\Omega} V \varphi_1 \, d\mathbf{x}. \quad (3.32)$$

$\alpha \in \mathbb{R}_+$ ist die Konstante zu der Voraussetzung (M2) an den Leitfähigkeitstensor bezüglich der gleichmäßigen Elliptizität. Aufgrund der Symmetrie des Leitfähigkeitstensors σ ist auch die Bilinearform $a(\cdot, \cdot)$ symmetrisch.

Lemma 3.44: *Sei $\sigma \in \mathcal{L}^\infty(\Omega)$ der Leitfähigkeitstensor, der die Voraussetzungen (M2) erfüllt. Dann ist die Bilinearform $a: \mathcal{H}^1(\Omega) \times \mathcal{H}^1(\Omega) \rightarrow \mathbb{R}$ definiert wie in (3.32) $\mathcal{H}^1(\Omega)$ -elliptisch.*

Beweis. Für $V \in \mathcal{H}^1(\Omega)$ erhält man die Koerzitivität durch

$$\begin{aligned}
a(V, V) &= \int_{\Omega} \underbrace{(\sigma \nabla V) \cdot \nabla V}_{\geq \alpha \nabla V \cdot \nabla V} \, d\mathbf{x} + \alpha \int_{\Omega} V^2 \, d\mathbf{x} \\
&\geq \alpha |V|_1^2 + \alpha \|V\|_{\mathcal{L}^2}^2 \\
&= \alpha \|V\|_{\mathcal{H}^1}^2.
\end{aligned}$$

Außerdem ist $a(\cdot, \cdot)$ beschränkt bzw. stetig, da für alle $U, V \in \mathcal{H}^1(\Omega)$ gilt

$$\begin{aligned}
|a(V, U)| &= \left| \int_{\Omega} (\boldsymbol{\sigma} \nabla U) \cdot \nabla V \, d\mathbf{x} + \alpha \int_{\Omega} V U \, d\mathbf{x} \right| \\
&\leq \|\boldsymbol{\sigma}\|_{\mathcal{L}^\infty} \left| \int_{\Omega} \nabla U \cdot \nabla V \, d\mathbf{x} \right| + \alpha \left| \int_{\Omega} V U \, d\mathbf{x} \right| \\
&\leq \|\boldsymbol{\sigma}\|_{\mathcal{L}^\infty} \|\nabla V\|_{\mathcal{L}^2} \|\nabla U\|_{\mathcal{L}^2} + \alpha \|V\|_{\mathcal{L}^2} \|U\|_{\mathcal{L}^2} \\
&= \|\boldsymbol{\sigma}\|_{\mathcal{L}^\infty} \sqrt{\|\nabla V\|_{\mathcal{L}^2}^2} \sqrt{\|\nabla U\|_{\mathcal{L}^2}^2} + \alpha \sqrt{\|V\|_{\mathcal{L}^2}^2} \sqrt{\|U\|_{\mathcal{L}^2}^2} \\
&\leq \|\boldsymbol{\sigma}\|_{\mathcal{L}^\infty} \sqrt{\|\nabla V\|_{\mathcal{L}^2}^2 + \|V\|_{\mathcal{L}^2}^2} \sqrt{\|\nabla U\|_{\mathcal{L}^2}^2 + \|U\|_{\mathcal{L}^2}^2} + \alpha \sqrt{\|V\|_{\mathcal{L}^2}^2 + \|\nabla V\|_{\mathcal{L}^2}^2} \sqrt{\|U\|_{\mathcal{L}^2}^2 + \|\nabla U\|_{\mathcal{L}^2}^2} \\
&= (\|\boldsymbol{\sigma}\|_{\mathcal{L}^\infty} + \alpha) \|V\|_{\mathcal{H}^1} \|U\|_{\mathcal{H}^1} .
\end{aligned}$$

□

Mit der Notation

$$\begin{aligned}
\mathbf{u} &= [V, \mathbf{c}, \mathbf{w}]^\top \in \mathbb{R}^{1+n_c+n_w} , \\
\mathbf{u}^0 &= [V^0, \mathbf{c}^0, \mathbf{w}^0]^\top \in \mathbb{R}^{1+n_c+n_w} , \\
\mathbf{H} &= \begin{bmatrix} \nabla & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{(1+n_c+n_w) \times (1+n_c+n_w)} , \\
\mathbf{D} &= \begin{bmatrix} \boldsymbol{\sigma} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{(3+n_c+n_w) \times (3+n_c+n_w)} , \\
\mathbf{F}(\mathbf{u}) &= [(-I_{\text{ion}}(\mathbf{u}) + I_{\text{ext}}) + \alpha V, \mathbf{G}_{\mathbf{w}}(\mathbf{u}), \mathbf{G}_{\mathbf{c}}(\mathbf{u})]^\top \in \mathbb{R}^{1+n_c+n_w} ,
\end{aligned}$$

formulieren wir die schwache Formulierung des Monodomain-Modells aus (3.7) als: Finde $\mathbf{u}(t) \in \mathcal{W}$ so dass

$$\langle \mathbf{u}_t, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} + a(V, \varphi_1) = \langle \mathbf{F}(\mathbf{u}), \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} \quad \forall \boldsymbol{\varphi} \in \mathcal{W}, \quad (3.33a)$$

$$\langle \mathbf{u}(0+), \boldsymbol{\psi} \rangle_{\mathcal{V}} = \langle \mathbf{u}_0, \boldsymbol{\psi} \rangle_{\mathcal{V}} \quad \forall \boldsymbol{\psi} \in \mathcal{V}. \quad (3.33b)$$

mit $\mathbf{u}(0+) = \mathbf{u}^0$, d.h. $\lim_{t \rightarrow 0+} \|\mathbf{u}(t) - \mathbf{u}^0\|_{\mathcal{V}} = 0$. Als finite Elemente Raum wählen wir $\mathcal{W}_h := S_h \times S_h^{n_c} \times S_h^{n_w} \subset \mathcal{W}$ mit S_h wie in (3.25). Für $V \in \mathcal{H}^1(\Omega)$ sei analog zu dem SLPP 3.42 die orthogonale Ritz-Projektion $R_h: \mathcal{H}^1(\Omega) \rightarrow S_h$ gegeben durch

$$a(R_h V, \varphi_1) = a(V, \varphi_1) \quad \forall \varphi_1 \in S_h. \quad (3.34)$$

Wie für das SLPP benötigen wir die orthogonale Projektion $P_h: \mathcal{V} \rightarrow \mathcal{W}_h$ definiert durch

$$\langle P_h \mathbf{u}, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} = \langle \mathbf{u}, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} \quad \forall \boldsymbol{\varphi} \in \mathcal{W}_h. \quad (3.35)$$

Sei nun $\mathbf{u}_h = [V_h, \mathbf{c}_h, \mathbf{w}_h]^\top: (0, T) \rightarrow \mathcal{W}_h$ die diskrete Lösung, so dass

$$\begin{aligned}
\langle \partial_t \mathbf{u}_h, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} + a(V_h, \varphi_1) &= \langle P_h \mathbf{F}(\mathbf{u}_h), \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}}, & \forall \boldsymbol{\varphi} = (\varphi_1, \boldsymbol{\varphi}_2, \boldsymbol{\varphi}_3) \in \mathcal{W}_h, \\
\langle P_h \mathbf{u}_h^0, \boldsymbol{\psi} \rangle_{\mathcal{V}} &= \langle \mathbf{u}^0, \boldsymbol{\psi} \rangle_{\mathcal{V}} & \forall \boldsymbol{\psi} \in \mathcal{W}_h.
\end{aligned}$$

Wir setzen voraus, dass eine Lösung existiert und schreiben $\mathbf{u}_h^n = [V_h^n, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n]$ für die Approximation von $\mathbf{u}(t_n)$ mit $t_n = n\Delta t$ in \mathcal{W}_h . Wie für das SLPP verwenden wir das semi-implizite Verfahren wie in (3.22) kombiniert dem expliziten Euler für die Ionenkonzentrationen und die Gatingvariablen. Damit erhalten wir \mathbf{u}_h^n im Zeitschritt t_n durch das Lösen von

$$\langle \bar{\partial}_t \mathbf{u}_h^n, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} + a(V_h^n, \varphi_1) = \langle P_h \mathbf{F}(\mathbf{u}_h^{n-1}), \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} \quad \forall \boldsymbol{\varphi} \in \mathcal{W}_h, \quad (3.36a)$$

$$\mathbf{U}^0 = P_h \mathbf{u}^0, \quad (3.36b)$$

mit $\bar{\partial}_t \mathbf{u}_h^n := \frac{1}{\Delta t}(\mathbf{u}_h^n - \mathbf{u}_h^{n-1})$.

Wir verwenden $\tilde{R}_h \mathbf{u}^n$ definiert als die Ritz-Projektion für das elliptische Teilproblem aus (3.34) und die Identität für die Ionenkonzentrationen und die Gatingvariablen ist, so dass

$$\tilde{R}_h \mathbf{u} := \begin{pmatrix} R_h V \\ \mathbf{c} \\ \mathbf{w} \end{pmatrix}.$$

Satz 3.45 ([86], Satz 2): Es gelten die Voraussetzungen (M2)-(M5). Wir nehmen an, dass das Gebiet Ω ausreichend glatt ist. Außerdem seien $I_{\text{ion}}, \mathbf{G}_{\mathbf{w}}, \mathbf{G}_{\mathbf{c}}$ lokal Lipschitz-stetige Funktionen in V , \mathbf{c} und \mathbf{w} . Zusätzlich sei $\mathbf{u}(t) \in \mathcal{H}^2(\Omega)$ sowie $\mathbf{u}_t(t) := \partial_t \mathbf{u}(t) \in \mathcal{H}^2(\Omega)$ und $\mathbf{u}_{tt}(t) := \partial_{tt} \mathbf{u}(t) \in \mathcal{C}^0([0, T], \mathcal{V})$ für alle $t \in [0, T]$.

Sei \mathbf{u}_h^n die Approximation bezüglich (3.36) für den Zeitschritt $t_n = n\Delta t$. Sei $\Delta t < 1$. Dann gilt:

$$\|\mathbf{u}_h^n - \mathbf{u}(t_n)\|_{\mathcal{V}} \leq C \|\mathbf{U}^0 - \tilde{R}_h \mathbf{u}^0\|_{\mathcal{V}} + C(\mathbf{u})(h^2 + \Delta t) \quad \forall t_n, n = 1, \dots, \frac{T}{\Delta t}.$$

Bemerkung 3.46: Die Bedingung (M5) und die lokale Lipschitz-Stetigkeit der Funktionen $I_{\text{ion}}, \mathbf{G}_{\mathbf{w}}$ und $\mathbf{G}_{\mathbf{c}}$ schränken die Wahl des Zellmodells nicht auf das Zellmodell von Beeler und Reuter ein.

Beweis. Wir setzen $\mathbf{u}^n := \mathbf{u}(t_n)$, $\mathbf{u}^0 = \mathbf{u}(t_0) = \mathbf{u}(0)$, und $\mathbf{u}_t^n := \partial_t \mathbf{u}(t_n)$. Wir betrachten die Differenz

$$\mathbf{u}_h^n - \mathbf{u}^n = \underbrace{\mathbf{u}_h^n - \tilde{R}_h \mathbf{u}^n}_{=: \boldsymbol{\theta}_h^n} + \underbrace{\tilde{R}_h \mathbf{u}^n - \mathbf{u}^n}_{=: \boldsymbol{\rho}_h^n}.$$

Dann gilt für alle $\boldsymbol{\varphi} = (\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3) \in \mathcal{W}_h$

$$a(R_h V^n, \varphi_1) = a(V^n, \varphi_1), \quad (3.37)$$

$$\Rightarrow 0 = a(R_h V^n - V^n, \varphi_1). \quad (3.38)$$

Wegen der Voraussetzung $\mathbf{u} \in \mathcal{H}^2(\Omega)$ gilt wie in (3.27)

$$\|\tilde{R}_h \mathbf{u}^n - \mathbf{u}^n\|_{\mathcal{V}} = \|\boldsymbol{\rho}_h^n\|_{\mathcal{V}} \leq Ch^2 \|\mathbf{u}^n\|_{\mathcal{H}^2}.$$

Jetzt wollen wir $\boldsymbol{\theta}_h^n = (\theta_{1,h}^n, \theta_{2,h}^n, \theta_{3,h}^n)^\top$ beschränken. Für $\boldsymbol{\varphi} \in \mathcal{W}_h$ erhalten wir

$$\begin{aligned} \langle \bar{\partial}_t \boldsymbol{\theta}_h^n, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} + a(\theta_{1,h}^n, \varphi_1) &= \langle \bar{\partial}_t \mathbf{u}_h^n, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} + a(V_h^n, \varphi_1) - \langle \bar{\partial}_t \tilde{R}_h \mathbf{u}^n, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} - a(R_h V^n, \varphi_1), \\ &\stackrel{(3.36)}{=} \langle \mathbf{F}(\mathbf{u}_h^{n-1}), \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} - \langle \mathbf{u}_t^n, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} - a(V^n, \varphi_1) - \langle \bar{\partial}_t \tilde{R}_h \mathbf{u}^n, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} + \langle \mathbf{u}_t^n, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} \\ &\quad - a(R_h V^n, \varphi_1) + a(V^n, \varphi_1) + \langle \bar{\partial}_t \mathbf{u}^n, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} - \langle \bar{\partial}_t \mathbf{u}_h^n, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}}, \\ &\stackrel{(3.33)}{=} \langle \mathbf{F}(\mathbf{u}_h^{n-1}), \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} - \langle \mathbf{F}(\mathbf{u}^n), \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} - \langle \bar{\partial}_t (\tilde{R}_h \mathbf{u}^n - \mathbf{u}^n), \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} \\ &\quad - \langle \bar{\partial}_t \mathbf{u}^n - \mathbf{u}_t^n, \boldsymbol{\varphi} \rangle_{\mathcal{V}} - \underbrace{a((R_h V^n - V^n), \varphi_1)}_{=0 \text{ using (3.38)}}. \end{aligned}$$

Mit der Lipschitz-Stetigkeit von \mathbf{F} gilt

$$\|\mathbf{F}(\mathbf{u}_h^{n-1}) - \mathbf{F}(\mathbf{u}^n)\|_{\mathcal{V}} \leq C_L \|\mathbf{u}_h^{n-1} - \mathbf{u}^n\|_{\mathcal{V}} \quad (3.39a)$$

$$\leq C_L (\|\mathbf{u}_h^{n-1} - \mathbf{u}^{n-1}\|_{\mathcal{V}} + \|\mathbf{u}^{n-1} - \mathbf{u}^n\|_{\mathcal{V}}) \quad (3.39b)$$

$$\leq C_L (\|\boldsymbol{\theta}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}} + \|\boldsymbol{\rho}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}} + \Delta t \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^n\|_{\mathcal{V}}). \quad (3.39c)$$

Der Leitfähigkeitstensor $\boldsymbol{\sigma}$ ist positiv definit und gleichmäßig elliptisch, daher auch \mathbf{D} . Damit existiert eine Konstante $0 \leq \alpha \in \mathbb{R}$ so dass

$$0 \leq \alpha \|\mathbf{H}\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 \leq \langle \mathbf{D}\mathbf{H}\boldsymbol{\theta}_h^n, \mathbf{H}\boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}}.$$

Für $\boldsymbol{\varphi} = \boldsymbol{\theta}_h^n$ ein erhalten wir

$$\langle \bar{\partial}_t \boldsymbol{\theta}_h^n, \boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}} = \frac{1}{2} \bar{\partial}_t \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 + \underbrace{\frac{1}{2\Delta t} \|\boldsymbol{\theta}_h^n - \boldsymbol{\theta}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}}^2}_{\geq 0}.$$

Sei $\delta \geq 0$ und $b \in \mathbb{R}$, dann gilt $b \leq |b + \delta|$. Daher erhalten wir

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \bar{\partial}_t \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 &\leq \langle \bar{\partial}_t \boldsymbol{\theta}_h^n, \boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}} \\ &\leq |\langle \bar{\partial}_t \boldsymbol{\theta}_h^n, \boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}}| + \langle \mathbf{D}\mathbf{H}\boldsymbol{\theta}_h^n, \mathbf{H}\boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}}. \end{aligned}$$

Wir schreiben

$$\langle \bar{\partial}_t \boldsymbol{\theta}_h^n, \boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}} + \langle \mathbf{D}\mathbf{H}\boldsymbol{\theta}_h^n, \mathbf{H}\boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}} = \langle \mathbf{F}(\mathbf{u}_h^{n-1}), \boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}} - \langle \mathbf{F}(\mathbf{u}^n), \boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}} - \langle \bar{\partial}_t (\underbrace{\tilde{R}_h \mathbf{u}^n - \mathbf{u}^n}_{=\tilde{\rho}_h^n}), \boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}} - \langle \bar{\partial}_t \mathbf{u}^n - \mathbf{u}_t^n, \boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}},$$

und erhalten

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \bar{\partial}_t \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 &\leq |\langle \mathbf{F}(\mathbf{u}_h^{n-1}) - \mathbf{F}(\mathbf{u}^n), \boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}}| + |\langle \bar{\partial}_t \boldsymbol{\rho}_h^n, \boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}}| + |\langle \bar{\partial}_t \mathbf{u}^n - \mathbf{u}_t^n, \boldsymbol{\theta}_h^n \rangle_{\mathcal{V}}| \\ &\stackrel{C.S.}{\leq} \|(\mathbf{F}(\mathbf{u}_h^{n-1}) - \mathbf{F}(\mathbf{u}^n))\|_{\mathcal{V}} \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}} + \|\bar{\partial}_t \boldsymbol{\rho}_h^n\|_{\mathcal{V}} \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}} + \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^n - \mathbf{u}_t^n\|_{\mathcal{V}} \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}} \\ &\stackrel{(3.39)}{\leq} \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}} \left(C_L (\|\boldsymbol{\theta}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}} + \|\boldsymbol{\rho}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}} + \Delta t \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^n\|_{\mathcal{V}}) + \|\bar{\partial}_t \boldsymbol{\rho}_h^n\|_{\mathcal{V}} + \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^n - \mathbf{u}_t^n\|_{\mathcal{V}} \right), \end{aligned}$$

Mit der Young-Ungleichung $2ca \leq c^2 + a^2$ für alle $a, c \in \mathbb{R}^+$ erhalten wir

$$\bar{\partial}_t \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 \leq \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 + \left(C_L (\|\boldsymbol{\theta}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}} + \|\boldsymbol{\rho}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}} + \Delta t \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^n\|_{\mathcal{V}}) + \|\bar{\partial}_t \boldsymbol{\rho}_h^n\|_{\mathcal{V}} + \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^n - \mathbf{u}_t^n\|_{\mathcal{V}} \right)^2.$$

Mit Cauchy-Schwarz gilt $(a + b)^2 \leq 2(a^2 + b^2)$ für alle $a, b \in \mathbb{R}^+$. Wir wenden diese Ungleichung drei Mal an und erhalten

$$\begin{aligned} \bar{\partial}_t \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 &\leq \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 + 2C_L^2 (\|\boldsymbol{\theta}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}} + \|\boldsymbol{\rho}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}} + \Delta t \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^n\|_{\mathcal{V}})^2 + 2(\|\bar{\partial}_t \boldsymbol{\rho}_h^n\|_{\mathcal{V}} + \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^n - \mathbf{u}_t^n\|_{\mathcal{V}})^2 \\ &\leq \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 + 2C_L^2 (2(\|\boldsymbol{\theta}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}} + \|\boldsymbol{\rho}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}})^2 + 2\Delta t^2 \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^n\|_{\mathcal{V}}^2) + 4(\|\bar{\partial}_t \boldsymbol{\rho}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 + \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^n - \mathbf{u}_t^n\|_{\mathcal{V}}^2) \\ &\leq \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 + 8C_L^2 \|\boldsymbol{\theta}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}}^2 + \underbrace{8C_L^2 \|\boldsymbol{\rho}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}}^2 + 4C_L^2 \Delta t^2 \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^n\|_{\mathcal{V}}^2 + 4\|\bar{\partial}_t \boldsymbol{\rho}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 + 4\|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^n - \mathbf{u}_t^n\|_{\mathcal{V}}^2}_{T_n :=}. \end{aligned}$$

Mit der Definition von $\bar{\partial}_t$ ist

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{\Delta t} \left(\|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 - \|\boldsymbol{\theta}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}}^2 \right) && \leq \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 + 8C_L^2 \|\boldsymbol{\theta}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}}^2 + T_n, \\
\Rightarrow (1 - \Delta t) \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 && \leq (1 + 8\Delta t C_L^2) \|\boldsymbol{\theta}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}}^2 + \Delta t T_n, \\
\stackrel{\Delta t < 1}{\Rightarrow} \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 && \leq \frac{1 + 8\Delta t C_L^2}{1 - \Delta t} \|\boldsymbol{\theta}_h^{n-1}\|_{\mathcal{V}}^2 + \frac{\Delta t}{1 - \Delta t} T_n, \\
\stackrel{\text{Rekursion}}{\Rightarrow} \|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 && \leq \left(\frac{1 + 8\Delta t C_L^2}{1 - \Delta t} \right)^n \|\boldsymbol{\theta}_h^0\|_{\mathcal{V}}^2 + \frac{\Delta t}{1 - \Delta t} \sum_{j=1}^n \left(\frac{1 + 8\Delta t C_L^2}{1 - \Delta t} \right)^{n-j} T_j.
\end{aligned}$$

Sei $\tilde{C}_L = 8C_L^2$. Mit Hilfe der geometrischen Reihe gilt

$$\frac{1 + \tilde{C}_L \Delta t}{1 - \Delta t} = (1 + \tilde{C}_L \Delta t)(1 + \Delta t + \mathcal{O}(\Delta t^2)) = 1 + (1 + \tilde{C}_L) \Delta t + \mathcal{O}(\Delta t^2)$$

und daher

$$\begin{aligned}
& \frac{1 + \tilde{C}_L \Delta t}{1 - \Delta t} && \leq \exp((1 + \tilde{C}_L) \Delta t) \\
\Rightarrow \left(\frac{1 + \tilde{C}_L \Delta t}{1 - \Delta t} \right)^n && \leq \exp((1 + \tilde{C}_L) \Delta t n) = \exp((1 + \tilde{C}_L) t_n) \\
& && \leq \exp(1 + \tilde{C}_L T).
\end{aligned}$$

Dann nennen wir

$$C_e(C_L, T) := \exp(1 + \tilde{C}_L T),$$

und verwenden diese Abkürzung um folgende Ungleichung zu erhalten

$$\|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}^2 \leq C_e(C_L, T) \|\boldsymbol{\theta}_h^0\|_{\mathcal{V}}^2 + C_e(C_L, T) \frac{\Delta t}{1 - \Delta t} \sum_{j=1}^n T_j. \quad (3.40)$$

Das Ziel ist es $T_j = 8C_L \|\boldsymbol{\rho}_h^{j-1}\|_{\mathcal{V}}^2 + 4C_L \Delta t^2 \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^j\|_{\mathcal{V}}^2 + 4 \|\bar{\partial}_t \boldsymbol{\rho}_h^j\|_{\mathcal{V}}^2 + 4 \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^j - \mathbf{u}_t^j\|_{\mathcal{V}}^2$ für alle $j = 1, \dots, n$ zu beschränken. Da $\mathbf{u} \in \mathcal{H}^2(\Omega)$ gilt mit (3.27), dass

$$\begin{aligned}
\|\boldsymbol{\rho}_h^j\|_{\mathcal{V}} &= \|\tilde{R}_h \mathbf{u}^j - \mathbf{u}^j\|_{\mathcal{V}} \leq C_1 h^2 \|\mathbf{u}(t_j)\|_{\mathcal{H}^2} \leq C_1(\mathbf{u}) h^2, \\
\|\bar{\partial}_t \boldsymbol{\rho}_h^j\|_{\mathcal{V}} &= \left\| \frac{1}{\Delta t} (\boldsymbol{\rho}_h^j - \boldsymbol{\rho}_h^{j-1}) \right\|_{\mathcal{V}} = \left\| \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} \boldsymbol{\rho}_t \, ds \right\|_{\mathcal{V}} \\
&= \left\| \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} (\tilde{R}_h \mathbf{u} - \mathbf{u})_t \, ds \right\|_{\mathcal{V}} \\
&\leq \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} \|(\tilde{R}_h \mathbf{u} - \mathbf{u})_t\|_{\mathcal{V}} \, ds \\
&\leq \frac{C_2 h^2}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} \|\mathbf{u}_t\|_{\mathcal{H}^2} \, ds \\
&\leq C_2 h^2 \max_{s \in [t_{j-1}, t_j]} \|\mathbf{u}_t(s)\|_{\mathcal{H}^2} \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} 1 \, ds \\
&\leq C_2(\mathbf{u}) h^2.
\end{aligned}$$

Zusätzlich gilt

$$\begin{aligned}
\|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^j - \mathbf{u}_t^j\|_{\mathcal{V}} &= \left\| \frac{1}{\Delta t} (\mathbf{u}^j - \mathbf{u}^{j-1}) - \mathbf{u}_t^j \right\|_{\mathcal{V}} = \left\| \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} \mathbf{u}_t(s) \, ds - \mathbf{u}_t(t_j) \right\|_{\mathcal{V}} \\
&= \left\| -1 \cdot \left\| \frac{1}{\Delta t} \left(\int_{t_{j-1}}^{t_j} \mathbf{u}_t(s) \, ds - (t_j - t_{j-1}) \mathbf{u}_t(t_j) \right) \right\|_{\mathcal{V}} \right\|_{\mathcal{V}} \\
&= \left\| \frac{1}{\Delta t} \left((t_j - t_{j-1}) \mathbf{u}_t(t_j) - \int_{t_{j-1}}^{t_j} \mathbf{u}_t(s) \, ds \right) \right\|_{\mathcal{V}} \\
&= \left\| \frac{1}{\Delta t} \left([(s - t_{j-1}) \mathbf{u}_t(s)]_{t_{j-1}}^{t_j} - \int_{t_{j-1}}^{t_j} \mathbf{u}_t(s) \, ds \right) \right\|_{\mathcal{V}} \\
&= \left\| \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} (s - t_{j-1}) \mathbf{u}_{tt}(s) \, ds \right\|_{\mathcal{V}} \\
&\leq \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} (s - t_{j-1}) \|\mathbf{u}_{tt}(s)\|_{\mathcal{V}} \, ds \\
&\leq \max_{s \in [t_{j-1}, t_j]} \|\mathbf{u}_{tt}(s)\|_{\mathcal{V}} \frac{1}{\Delta t} \int_{t_{j-1}}^{t_j} (s - t_{j-1}) \, ds \\
&\leq C_3(\mathbf{u}) \Delta t.
\end{aligned}$$

Außerdem gilt folgende Schranke

$$\Delta t^2 \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^j\|_{\mathcal{V}} = \|\Delta t (\mathbf{u}^j - \mathbf{u}^{j-1})\|_{\mathcal{V}} \leq C_4(\mathbf{u}) \Delta t,$$

Dann nennen wir das Maximum aller Konstanten C_i mit $i = 1, \dots, 4$, so dass

$$C_{\max}(\mathbf{u}) := \max\{C_1(\mathbf{u}), C_2(\mathbf{u}), C_3(\mathbf{u}), C_4(\mathbf{u})\}.$$

Da $T_j = 8C_L \|\boldsymbol{\rho}_h^{j-1}\|_{\mathcal{V}}^2 + 4C_L \Delta t^2 \|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^j\|_{\mathcal{V}}^2 + 4\|\bar{\partial}_t \boldsymbol{\rho}_h^j\|_{\mathcal{V}}^2 + 4\|\bar{\partial}_t \mathbf{u}^j - \mathbf{u}_t^j\|_{\mathcal{V}}^2$ für alle $j = 1, \dots, n$ erhalten wir mit den obigen 4 Abschätzungen die Schranke $T_j \leq C_{\max}(\mathbf{u})^2 (h^2 + \Delta t)^2$ für alle $j = 1, \dots, n$. Damit gilt auch

$$\frac{\Delta t}{1 - \Delta t} \sum_{j=1}^n T_j \leq \frac{n \Delta t}{1 - \Delta t} C_{\max}(\mathbf{u})^2 (h^2 + \Delta t)^2 \leq \frac{T}{1 - \Delta t} C_{\max}(\mathbf{u})^2 (h^2 + \Delta t)^2.$$

Zusammen und durch Ziehen der Wurzel in (3.40), haben wir dann für $\|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}}$ die Schranke

$$\|\boldsymbol{\theta}_h^n\|_{\mathcal{V}} \leq \sqrt{C_e(C_L, T)} \|\boldsymbol{\theta}_h^0\|_{\mathcal{V}} + \underbrace{\sqrt{C_e(C_L, T) \frac{T}{1 - \Delta t}}}_{C_{\text{end}}(T, C_L, C_{\max}(\mathbf{u}))} C_{\max}(\mathbf{u}) (h^2 + \Delta t).$$

Damit gilt

$$\|\boldsymbol{\theta}_h^n + \boldsymbol{\rho}_h^n\|_{\mathcal{V}} \leq \sqrt{C_e(C_L, T)} \|\mathbf{U}^0 - \tilde{R}_h \mathbf{u}^0\|_{\mathcal{V}} + C_{\text{end}}(T, C_L, C_{\max}(\mathbf{u})) (h^2 + \Delta t) + C_1(\mathbf{u}) h^2.$$

Für $C(\mathbf{u}) := \max\{C_1(\mathbf{u}), C_{\text{end}}(T, C_L, C_{\max}(\mathbf{u}))\}$ erhalten wir die Behauptung

$$\|\mathbf{u}_h^n - \mathbf{u}(t_n)\|_{\mathcal{V}} = \|\boldsymbol{\theta}_h^n + \boldsymbol{\rho}_h^n\|_{\mathcal{V}} \leq \sqrt{C_e(C_L, T)} \|\mathbf{U}^0 - \tilde{R}_h \mathbf{u}^0\|_{\mathcal{V}} + C(\mathbf{u}) (h^2 + \Delta t).$$

□

KAPITEL 4

Numerische Experimente

In diesem Kapitel soll die Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz der numerischen Verfahren aus Unterabschnitt 3.3 detailliert untersucht werden. Von Abschnitt zu Abschnitt wird das verwendete Modell zur Beschreibung der Elektrophysiologie realistischer.

Nach dem Abschnitt zu der verwendeten Soft- und Hardware, führen wir unterschiedliche Auswertungsmethoden für die berechneten Lösungen des Monodomain-Modells 2.11 ein.

Die erste numerische Studie wird auf einem abgeschnittenen Ellipsoid, der den linken Ventrikel approximiert, mit dem Zellmodell von Beeler und Reuter (vgl. Unterabschnitt 2.2.7) durchgeführt. Die Ergebnisse stammen aus [68] und werden in dieser Arbeit um zusätzliche Untersuchungen ergänzt. Im Anschluss wird ein realistisches biventrikuläres Gebiet Ω und das detaillierte Zellmodell von ten Tusscher und Panfilov (vgl. Unterabschnitt 2.2.7 und Anhang A.2) verwendet, um die Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz verschiedener Verfahren aus Unterabschnitt 3.3 zu untersuchen. Im letzten Abschnitt dieses Kapitels wird der Einfluss der Kontraktion auf die Elektrophysiologie genauer betrachtet. Dazu wird zunächst das verwendete voll-gekoppelte elektro-mechanische Modell sowie die verwendeten numerischen Verfahren zur Approximation einer Lösung vorgestellt. Dann führen wir eine Untersuchung der Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz für unterschiedliche Größen des Modells durch und vergleichen die Ergebnisse mit denen für die Elektrophysiologie ohne die Kopplung zur Kontraktion.

4.1 Software und Hardware

Die numerischen Experimente in diesem Kapitel werden mit der parallelen finiten Elemente Software M++ [6] durchgeführt. Die Realisierung der Elektrophysiologie und der elektro-mechanischen Kopplung befindet sich in dem Unterprojekt *CardMech*. Der Code ist frei zugänglich und der die Version für diese Arbeit ist unter dem folgenden Link zu finden [67]. Nahezu alle numerischen Experimente in dieser Arbeit wurden auf dem Hochleistungsrechner *HoreKa* [123] am KIT auf der Partition *cpuonly* durchgeführt. Jeder Knoten der Partition *cpuonly* besteht aus zwei Intel Xeon Platinum 8368 Prozessoren mit jeweils 38 physischen Kernen. Die Grundtaktfrequenz beträgt 2.4 GHz und ein Knoten hat 256 GB Arbeitsspeicher

zur Verfügung. Da die Rechnungen in diesem Kapitel unterschiedliche Anforderungen bzgl. Aufwand und Speicherplatz haben, wurde die Anzahl der parallelen Prozesse zwischen 64 und 8192 gewählt.

4.2 Verschiedene Auswertungsmethoden

Das Monodomain-Modell 2.11 hat keine analytische Lösung, daher ist eine Approximation der Lösung mit Hilfe numerischer Methoden erforderlich. Die Approximation einer Lösung wird im Folgenden *Näherungslösung* genannt. In der Numerik gibt es verschiedene Evaluierungstechniken um die Genauigkeit der Näherungslösung zu überprüfen. Eine weit verbreitete Variante ist die Berechnung einer Referenzlösung. Dazu wird das vielversprechendste numerische Verfahren mit einer sehr feinen Diskretisierung in Zeit und/oder Ort gewählt. Mit einer geeigneten Norm kann dann die Näherungslösung mit der Referenzlösung verglichen werden. Auch ohne eine Referenzlösung zu berechnen, kann mit Hilfe des Konzeptes der Extrapolation eine Näherungslösung evaluiert werden. Extrapolation kann auch genutzt werden, um die Genauigkeit der Referenzlösung zu überprüfen. Insbesondere im Zusammenhang mit der Modellierung von biologischen Prozessen ist es auch möglich, physiologisches Verhalten der Näherungslösung zur Überprüfung ihrer Genauigkeit zu verwenden. In den folgenden Unterabschnitten wird zunächst das Konzept der Extrapolation vorgestellt. Dabei werden die allgemeinen Ansätze auf das konkrete Problem 2.11 angewendet. Im Anschluss werden verschiedene biologische Eigenschaften zur Lösungsevaluation für Simulationen der Erregungsausbreitung mit dem Monodomain-Modell erläutert.

4.2.1 Evaluierung durch Extrapolation

Eine Näherungslösung des Monodomain-Modell 2.11 für die Transmembranspannung V hängt von der Diskretisierung in der Zeit und im Ort ab. Die größte Zeitschrittweite wird mit Δt_0 und die Gitterweite des größten Gitters mit h_0 bezeichnet. In dieser Arbeit beschränken wir uns auf die Verfeinerung in Zeit und Ort durch Halbierung. Damit ist $\Delta t_j = 2^{-j} \Delta t_0$ für $j \in \mathbb{N}_0$ die Zeitschrittweite von *Zeitlevel* j und $h_\ell = 2^{-\ell} h_0$ mit $\ell \in \mathbb{N}_0$ die Gitterweite von *Ortslevel* ℓ . Sind Zeitlevel j und Ortslevel ℓ gegeben, ist $V^{j,\ell}(t, \mathbf{x})$ die zugehörige Näherungslösung. Die Näherungslösung $V^{j,\ell}(t, \mathbf{x})$ wird für alle Punkte $\mathbf{x} \in \bar{\Omega}$ berechnet. Zur Evaluation werden in dieser Arbeit die zeitlichen Verläufe der Transmembranspannung in festen, aber geometriespezifischen Punkten $\mathbf{z}_k \in \bar{\Omega}$ mit $k = 1, \dots, n_{\text{eval}}$ verwendet. Ist ein numerisches Experiment durchgeführt stehen die Näherungslösungen $V^{j,\ell}(\cdot, \mathbf{z}_k)$ mit $j = 0, \dots, J$ und $\ell = 0, \dots, L$ zur Verfügung. Im Folgenden wird zur besseren Übersichtlichkeit die Argumentbezeichnung der Näherungslösung weggelassen, d.h. wir schreiben $V^{j,\ell,k}$ statt $V^{j,\ell}(\cdot, \mathbf{z}_k)$.

Die Konvergenzraten in Zeit und Ort können mit Hilfe der Differenzen der Näherungslösungen abgeschätzt werden. Zunächst werden $g_{j,\ell,k}$ und $f_{j,\ell,k}$ folgendermaßen definiert

$$g_{j,\ell,k} = \frac{\|V^{j-1,\ell,k} - V^{j-2,\ell,k}\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}}{\|V^{j,\ell,k} - V^{j-1,\ell,k}\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}} \approx 2^{s_{\text{time}}}, \quad f_{j,\ell,k} = \frac{\|V^{j,\ell-1,k} - V^{j,\ell-2,k}\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}}{\|V^{j,\ell,k} - V^{j,\ell-1,k}\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}} \approx 2^{s_{\text{space}}}. \quad (4.1)$$

Daher kann im Punkt \mathbf{z}_k die Konvergenzrate in der Zeit s_{time} und die Konvergenzrate im Ort s_{space} durch

$$s_{\text{time}} \approx \log_2 g_{j,\ell,k}, \quad \text{und} \quad s_{\text{space}} \approx \log_2 f_{j,\ell,k}, \quad (4.2)$$

angenähert werden. Wie in Gander et al. [38, Chap. 4.2.8] kann eine Grenzwertlösung in der Zeit $V^{\infty,\ell,k}$

und im Ort $V^{j,\infty,k}$ mit Hilfe von $g_{j,\ell,k}$ und $f_{j,\ell,k}$ berechnet werden

$$V^{\infty,\ell,k} = \frac{g_{J,\ell,k}}{g_{J,\ell,k} - 1} V^{J,\ell,k} - \frac{1}{g_{J,\ell,k} - 1} V^{J-1,\ell,k}, \quad V^{j,\infty,k} = \frac{f_{j,L,k}}{f_{j,L,k} - 1} V^{j,L,k} - \frac{1}{f_{j,L,k} - 1} V^{j,L-1,k}. \quad (4.3)$$

Diese Grenzwertlösungen werden verwendet um die in $[0, T]$ stückweise lineare Orts-Zeit-Grenzwertlösung $V^{\infty,\infty,k}$ mit

$$V^{\infty,\infty,k} = \frac{g_{J,\ell,k}}{g_{J,\ell,k} - 1} V^{J,\infty,k} - \frac{1}{g_{J,\ell,k} - 1} V^{J-1,\infty,k} \quad (4.4)$$

zu erhalten. Ähnlich wie bei der Berechnung einer Referenzlösung kann die Orts-Zeit-Grenzwertlösung $V^{\infty,\infty,k}$ verwendet werden um die Genauigkeit einer Näherungslösung $V^{j,\ell,k}$ zu bestimmen.

4.2.2 Biologische Eigenschaften zur Lösungsevaluation

Mit dem Monodomain-Modell wird die Erregungsausbreitung im Herz beschrieben. Daher kann eine Simulation auch anhand ihrer Fähigkeit bestimmte biologische Eigenschaften abzubilden bewertet werden. Eine in der Literatur oft genutzte Größe ist zum Beispiel die *Aktivierungszeit* t_{act} (vgl. [81]). Diese beschreibt den Zeitpunkt $t \in [0, T]$ an dem die Transmembranspannung V in einem Punkt $\mathbf{x} \in \bar{\Omega}$ einen festgelegten Grenzwert $v_{\text{act}} > V_0$ erstmalig überschreitet. Ist also eine Lösung V gegeben, wird das *Aktivierungsgebiet* $\bar{\Omega}_{\text{act}}$ durch

$$\bar{\Omega}_{\text{act}}(V) := \{\mathbf{x} \in \Omega : V(t, \mathbf{z}) \geq v_{\text{act}} \text{ für ein } t \in [0, T]\} \subset \bar{\Omega} \quad (4.5)$$

definiert und damit die *Aktivierungszeit* in einem Punkt $\mathbf{x} \in \bar{\Omega}_{\text{act}}$ zu gegebenem V als

$$t_{\text{act}}(V, \mathbf{x}) := \min \{t \in [0, T] : V(t, \mathbf{x}) \geq v_{\text{act}}\}, \quad \mathbf{x} \in \bar{\Omega}_{\text{act}}. \quad (4.6)$$

Für eine Näherungslösung $V^{j,\ell}$ im Auswertungspunkt \mathbf{z}_k kürzen wir die Aktivierungszeit durch $t_{\text{act}}^{j,\ell,k} := t_{\text{act}}(V^{j,\ell,k}, \mathbf{z}_k)$ ab.

Die *Dauer des Aktionspotentials* t_{APD} definieren wir in den Auswertungspunkten \mathbf{z}_k als

$$t_{\text{APD}}(V, \mathbf{z}_k) := \min \{t \in (t_{\text{act}}, T] : V(t, \mathbf{z}_k) \leq v_{\text{act}}\} - t_{\text{act}}. \quad (4.7)$$

Eine weitere interessante Größe ist die *Ausbreitungsgeschwindigkeit* c_{vel} zwischen zwei Punkten $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in \bar{\Omega}_{\text{act}}$. Sie wird abhängig von einer Näherungslösung V mit Hilfe der Aktivierungszeit definiert als

$$c_{\text{vel}}(V, \mathbf{x}, \mathbf{y}) = \frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{y}\|}{|t_{\text{act}}(V, \mathbf{x}) - t_{\text{act}}(V, \mathbf{y})|}. \quad (4.8)$$

Die Norm $\|\cdot\|$ wird abhängig vom Anwendungsfall gewählt. Beispielsweise ist die Euklidische Norm für Experimente auf dem Quader wie im Anhang B.1 ausreichend, während für Experimente auf dem abgeschnittenen Ellipsoid in Abschnitt 4.3 der geodätische Abstand gewählt wird.

Um den Verlauf der Transmembranspannung ohne den Einfluss der Aktivierungszeit auf Konvergenz zu untersuchen betrachten wir für jede Näherungslösung $V^{j,\ell,k}$ nur das spezifische Zeitintervall $(t_{\text{act}}^{j,\ell,k}, T_{\text{act}}^{j,\ell,k})$ mit $T_{\text{act}}^{j,\ell,k} = t_{\text{act}}^{j,\ell,k} + 0.4$ s. Damit ist die Länge des Zeitintervalls, das zur Evaluierung verwendet wird, immer gleich. Um zwei Näherungslösungen zu vergleichen bilden wir die Differenz der Werte und berechnen die \mathcal{L}_2 -Norm in diesem Intervall und bezeichnen diese Norm als $\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})$ -Norm.

4.3 Experimente auf einem Ellipsoid

Der Benchmark von Niederer u. a. [81] ist ein wichtiges Instrument um Implementierungen von numerischen Verfahren zur Berechnung von Näherungslösungen des Monodomain-Modells zu prüfen. Auch die in dieser Arbeit verwendete Implementierung wurde mit Hilfe des Niederer Benchmarks validiert (vgl. Anhang B.1). Allerdings bildet der Quader, der in dieser Arbeit als Gebiet Ω verwendet wird, das Myokard des menschlichen Herzes nicht realistisch ab. Für detaillierte Konvergenzstudien in Raum und Zeit muss eine realistische Herzgeometrie allerdings im Ort so fein aufgelöst sein, dass der Rechenaufwand auch die Möglichkeiten moderner Hochleistungsrechnern übersteigt. Daher wurde in [68] ein abgeschnittener Ellipsoid, der den linken Ventrikel approximiert, als Kompromiss gewählt. Außerdem wird das Monodomain-Modell in [68] mit dem Zellmodell von Beeler und Reuter (vgl. Unterabschnitt 2.2.7) gekoppelt. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Konvergenzstudie auf dem abgeschnittenen Ellipsoid aus [68] vorgestellt werden. Sie werden ergänzt durch die Untersuchung der Variante OC aus Problem 3.35. Außerdem wird zusätzlich die $\mathcal{L}^2(\Omega)$ -Norm auf Konvergenz in Zeit und Ort untersucht.

Im ersten Unterabschnitt wird die numerische Konfiguration für den abgeschnittenen Ellipsoid beschrieben. Im anschließenden Unterabschnitt wird eine Referenzlösung vorgestellt. Mit Hilfe dieser Referenzlösung werden im folgenden Unterabschnitt verschiedene Approximationen des gesamten Ionenstroms I_{ion} evaluiert. Außerdem wird in diesem Unterabschnitt die Genauigkeit der Variante OC untersucht. Im vorletzten Unterabschnitt wird die Zeit- und Raumkonvergenz verschiedener Zeitintegrationsverfahren genauer betrachtet. Zum Abschluss untersuchen wir die Konvergenz und Genauigkeit in Zeit und Raum für den Verlauf der $\mathcal{L}^2(\Omega)$ -Norm der Transmembranspannung.

4.3.1 Numerischer Versuchsaufbau

In diesem Unterabschnitt wird die Konfiguration und damit beispielsweise das verwendete Gitter und die festzulegenden Konstanten für die numerischen Experimente auf dem abgeschnittenen Ellipsoid vorgestellt. Das Monodomain-Modell wird für alle Berechnungen auf dem abgeschnittenen Ellipsoid mit dem

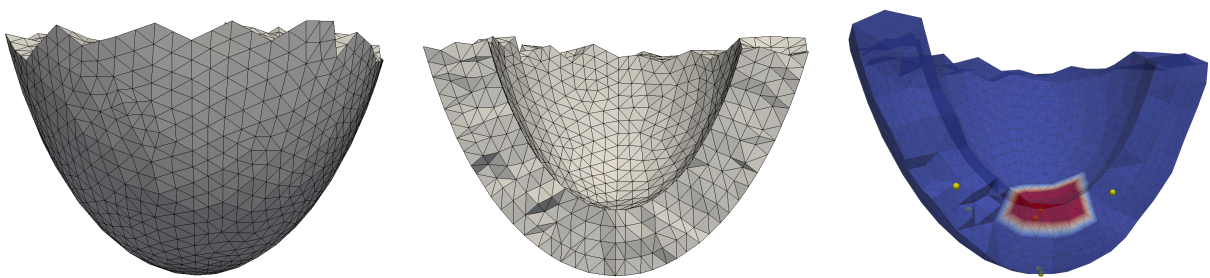


Abbildung 4.1: Das Gitter des abgeschnittenen Ellipsoid mit Ortslevel $\ell = 0$ (links und Mitte), Anregungsbereich $\Omega_{\text{exc},1}$ und Auswertungspunkte \mathbf{z}_k (rechts). Die Abbildung ist aus [68].

Zellmodell von Beeler und Reuter aus dem Unterabschnitt 2.2.7 gekoppelt. Das Gitter mit Ortslevel $\ell = 0$ der verwendeten Geometrie ist in Abbildung 4.1 links und in der Mitte dargestellt. Der abgeschnittene Ellipsoid basiert auf der Geometrie aus dem Mechanik-Benchmark von Land u. a. [64]. Die Faserrichtungen gehen von -60° am Epikard bis $+60^\circ$ am Endokard und sind im Anhang in Abbildung B.4 auf der rechten Seite dargestellt. Für die Konvergenzstudie auf dem abgeschnittenen Ellipsoid beschränken wir

uns auf einen Anregungsbereich Ω_{stim} , so dass $n_{\text{stim}} = 1$. Das rechte Schaubild in Abbildung 4.1 zeigt den erweiterten Anregungsbereich $\Omega_{\text{exc}} = \Omega_{\text{exc},1}$ in rot und die Auswertungspunkte $\mathbf{z}_k \in \bar{\Omega}$ in gelb. Die genauen Koordinaten der Auswertungspunkte sind im Anhang in Tabelle B.2 zu finden. Die Konstanten für den Leitfähigkeitstensor sind im Anhang definiert (vgl. B.2.1). Wir verwenden die stetige Variante des externen Stimulus I_{ext} aus (2.25) um die Regularität der schwachen Formulierung aus Definition 3.20 nicht zu verringern. Wir wählen die Amplitude $a = 20 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, den Skalierungsfaktor $s_{\text{ext}} = 4$, die Startzeit $t_{\text{beg}} = 0.0 \text{ ms}$ und $\tau = 2 \text{ ms}$. Damit alle Auswertungspunkte erregt werden, wurde $T = 30 \text{ ms}$ gesetzt. Wir wählen $\Delta t_0 = 0.1 \text{ ms}$ als die Zeitschrittweite für das Zeitlevel $j = 0$. Sei $h_0 > 0$ der maximale Durchmesser der größten Triangulierung mit dem Ortslevel $\ell = 0$. Wie schon im Unterabschnitt 4.2.1 erwähnt, bedeutet Verfeinerung in dieser Arbeit immer Halbierung, so dass

$$h_\ell = 2^{-\ell} h_0, \quad \text{für } \ell = 0, \dots, L, \quad \text{und} \quad \Delta t_j = 2^{-j} \Delta t_0, \quad \text{für } j = 0, \dots, J.$$

In Tabelle 4.1 ist links der Zusammenhang zwischen Ortslevel ℓ der maximalen und minimalen Kantenlängen der Tetraeder, der Anzahl der Zellen und der Anzahl der Eckpunkte der Triangulierungen dargestellt. Die Verteilung der Kantenlängen ist in Abbildung 4.2 für $\ell = 0$ dargestellt. Das Verhältnis bleibt für Verfeinerungen $\ell = 1, \dots, L$ gleich, nur die tatsächlichen Längen halbieren sich entsprechend oft.

Die Anzahl der parallelen Prozesse wurde zwischen 64 und 8192, abhängig von Problemgröße und Speicheranforderungen, gewählt. Die Tabelle B.3 im Anhang zeigt, dass die Skalierbarkeit der Ergebnisse bezüglich der Rechenzeit gegeben ist.

Tabelle 4.1: Gitterdaten für das Ortslevel ℓ des abgeschnittenen Ellipsoid und die Zeitschrittweiten zum Zeitlevel j mit $T = 30 \text{ ms}$. Hier ist Δx der Abstand zwischen den Gitterpunkten der Triangulierung gemessen in mm.

ℓ	min Δx	max Δx	# Zellen	# Eckpunkte	j	N_j	Δt_j (ms)
0	0.22682	1.26099	18 136	3 954	0	300	0.1
1	0.11341	0.63049	145 088	27 851	1	600	0.05
2	0.05670	0.31524	1 160 704	208 021	2	1 200	0.025
3	0.02835	0.15762	9 285 632	1 605 673	3	2 400	0.0125
4	0.01417	0.07881	74 285 056	12 612 689	4	4 800	0.00625
5	0.00708	0.03940	594 280 448	99 973 281	5	9 600	0.003125
6	0.00354	0.01970	4 754 243 584	796 078 401	6	19 200	0.0015625

4.3.2 Eine Referenzlösung

In diesem Unterabschnitt werden die Referenzlösungen des Monodomain-Modell 2.11 für das linear implizite (LI-SVI) und das semi-implizite (SI-SVI) Verfahren auf dem abgeschnittenen Ellipsoid aus dem Paper von Lindner u. a. [68] vorgestellt und verglichen. Dazu werden für beide Verfahren in Zeit und Ort sehr fein diskretisierte Näherungslösungen berechnet. Die Genauigkeit dieser Näherungslösungen wird mit Hilfe von Extrapolation (vgl. Unterabschnitt 4.2.1) abgeschätzt.

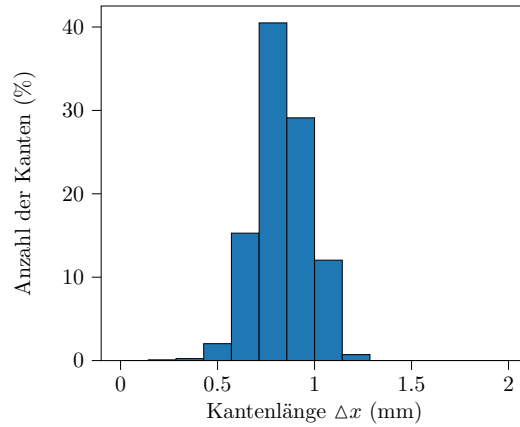


Abbildung 4.2: Die Verteilung der Kantenlängen des größten Gitters mit Ortslevel $\ell = 0$. Die Abbildung ist aus [68].

Wir nennen $V_{\text{LI}}^{\text{ref}} = V_{\text{LI}}^{4,6}$ und $V_{\text{SI}}^{\text{ref}} = V_{\text{SI}}^{5,6}$ die Referenzlösung für das jeweilige Verfahren. Um die Genauigkeit mit Hilfe von Extrapolation abzuschätzen werden die Konvergenzraten in Zeit und Ort benötigt. Dazu wurden die Näherungslösungen $V^{j,\ell}$ für verschiedene Zeitlevel j und Ortslevel ℓ berechnet. In Abbildung 4.3 sind links die zeitlichen Verläufe der Transmembranspannung V in den Auswertungspunkten $\mathbf{z}_4, \mathbf{z}_5, \mathbf{z}_6, \mathbf{z}_7 \in \Omega$ für $j = 3$ und $\ell = 4$ berechnet mit dem LI-SVI dargestellt. Die Ankunftszeit des elektrischen Signals ist abhängig von den Faserrichtungen und dem Abstand zum Anregungsbereich Ω_{stim} . Die Ankunftszeit in den verschiedenen Auswertungspunkten $\mathbf{z}_4, \mathbf{z}_5, \mathbf{z}_6, \mathbf{z}_7 \in \Omega$ ist in der erwarteten Reihenfolge. Für LI-SVI ist in der Abbildung 4.3 in der Mitte und rechts jeweils der zeitliche Verlauf von V im Auswertungspunkt \mathbf{z}_6 für verschiedene Ortslevel bzw. Zeitlevel dargestellt. Die Abstände der Kurven verringern sich mit jeder Verfeinerung.

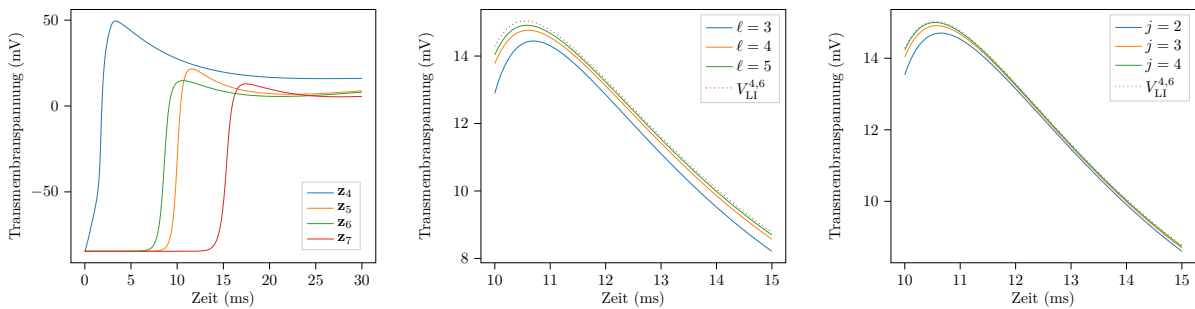


Abbildung 4.3: Links ist der zeitliche Verlauf der Transmembranspannung V in verschiedenen Auswertungspunkten $\mathbf{z}_k \in \Omega$ des abgeschnittenen Ellipsoids (vgl. Abbildung. 4.1 rechts) berechnet mit LI-SVI zu sehen. In der Mitte ist der zeitliche Verlauf der Transmembranspannung V für verschiedene Ortslevel mit festem Zeitlevel $j = 3$ und rechts entsprechend für verschiedene Zeitlevel mit festem Ortslevel $\ell = 5$ dargestellt. In der mittleren und in der rechten Abbildung wurde die Transmembranspannung mit dem LI-SVI Verfahren berechnet und im Auswertungspunkt \mathbf{z}_6 für $t \in [10, 15]$ ms dargestellt. Die Abbildung wurde aus [68] übernommen und übersetzt.

Anhand der Kurven kann allerdings keine genaue Aussage über die Konvergenz in Zeit und Ort gemacht

werden. Daher wurde die $\mathcal{L}_2(0, T)$ -Norm von der Differenz aufeinanderfolgender Verfeinerungen in Zeit und Ort sowie die Raten aus (4.2) für LI-SVI und SI-SVI Verfahren berechnet (vgl. Tabelle 4.2).

Für beide Verfahren wird quadratische Konvergenz im Ort beobachtet, da sich die Differenzen mit jeder Verfeinerung im Ort nahezu vierteln. In der Zeit konvergiert LI-SVI linear, da sich die Differenzen mit jeder Verfeinerung in der Zeit mindestens halbieren. Für SI-SVI ist nur für große Zeitlevel, also für kleine Zeitschrittweiten, lineare Konvergenz zu sehen.

Tabelle 4.2: Differenzen der Näherungslösungen $V^{j,\ell}$ der benachbarten Orts- bzw. Zeitlevel und die zugehörigen approximierten Konvergenzraten aus Gleichung (4.2) in den Auswertungspunkten \mathbf{z}_6 und \mathbf{z}_7 für den für das linear implizite (LI-SVI) und das semi-implizite (SI-SVI) Verfahren. Wir verwenden die Abkürzung $V_{\text{LI}}^{j,\ell,k} := V_{\text{LI}}^{j,\ell}(\cdot, \mathbf{z}_k)$ bzw. $V_{\text{SI}}^{j,\ell,k} := V_{\text{SI}}^{j,\ell}(\cdot, \mathbf{z}_k)$ für $k = 6, 7$ und $\|\cdot\|$ entspricht $\|\cdot\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}$.

$j = 4$	$\ell = 4$	$\ell = 5$	$\ell = 6$	$\ell = 5$	$j = 3$	$j = 4$	$j = 5$	$j = 6$
$\ V_{\text{LI}}^{j,\ell,6} - V_{\text{LI}}^{j-1,\ell,6}\ $	0.1725	0.0523	0.0103	$\ V_{\text{LI}}^{j,\ell,6} - V_{\text{LI}}^{j-1,\ell,6}\ $	0.1507	0.0658	0.0304	
$\log_2 f_{j,\ell,6}$		1.72	2.34	$\log_2 g_{j,\ell,6}$		1.19	1.11	
$\ V_{\text{LI}}^{j,\ell,7} - V_{\text{LI}}^{j-1,\ell,7}\ $	0.5942	0.2099	0.0564	$\ V_{\text{LI}}^{j,\ell,7} - V_{\text{LI}}^{j-1,\ell,7}\ $	0.2785	0.1231	0.0573	
$\log_2 f_{j,\ell,7}$		1.50	1.89	$\log_2 g_{j,\ell,7}$		1.17	1.10	
$\ V_{\text{SI}}^{j,\ell,6} - V_{\text{SI}}^{j-1,\ell,6}\ $	0.1765	0.0538	0.0106	$\ V_{\text{SI}}^{j,\ell,6} - V_{\text{SI}}^{j-1,\ell,6}\ $	0.0174	0.0126	0.0084	0.0048
$\log_2 f_{j,\ell,6}$		1.71	2.34	$\log_2 g_{j,\ell,6}$		0.46	0.58	0.80
$\ V_{\text{SI}}^{j,\ell,7} - V_{\text{SI}}^{j-1,\ell,7}\ $	0.6049	0.2144	0.0577	$\ V_{\text{SI}}^{j,\ell,7} - V_{\text{SI}}^{j-1,\ell,7}\ $	0.0329	0.0092	0.0077	0.0048
$\log_2 f_{j,\ell,7}$		1.49	1.89	$\log_2 g_{j,\ell,7}$		1.83	0.25	0.68

Wir verwenden die approximierten linearen Zeit- und quadratischen Ortskonvergenzraten um die Grenzwertlösung aus Unterabschnitt 4.2.1 in dem Auswertungspunkt \mathbf{z}_6 zu berechnen. Mit $L = 5$ und $J = 5$ ist daher für alle Auswertungspunkte \mathbf{z}_k

$$V^{5,\infty,k} = \frac{4}{3}V^{5,5,k} - \frac{1}{3}V^{5,4,k}, \quad V^{\infty,5,k} = 2V^{5,5,k} - V^{4,5,k}, \quad V^{\infty,\infty,k} = 2V^{5,\infty,k} - V^{4,\infty,k}.$$

Tabelle 4.3: Abschätzung des relativen Fehlers der Referenzlösungen $V^{\text{ref}} \in \{V_{\text{LI}}^{\text{ref}}, V_{\text{SI}}^{\text{ref}}\}$. Außerdem schreiben wir $V^{*,k} := V^*(\cdot, \mathbf{z}_k)$ für $k = 6, 7$ in den Spaltenüberschriften.

	$\frac{\ V^{5,\infty,k} - V^{\text{ref},k}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}}{\ V^{5,\infty,k}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}}$	$\frac{\ V_k^{\infty,5} - V^{\text{ref},k}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}}{\ V^{\infty,5,k}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}}$	$\frac{\ V^{\infty,\infty,k} - V^{\text{ref},k}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}}{\ V^{\infty,\infty,k}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}}$
$V_{\text{LI}}^{\text{ref}}(\cdot, \bar{\mathbf{z}}_6)$	0.0055	0.0068	0.0089
$V_{\text{LI}}^{\text{ref}}(\cdot, \bar{\mathbf{z}}_7)$	0.0114	0.0050	0.0164
$V_{\text{SI}}^{\text{ref}}(\cdot, \bar{\mathbf{z}}_6)$	0.0018	0.0026	0.0013
$V_{\text{SI}}^{\text{ref}}(\cdot, \bar{\mathbf{z}}_7)$	0.0059	0.0070	0.0046

In Tabelle 4.3 wird die Genauigkeit der Referenzlösungen bezüglich der Grenzwertlösungen im Ort $V^{5,\infty,k}$, in der Zeit $V^{\infty,5,k}$ und der Orts-Zeit-Grenzwertlösung $V^{\infty,\infty,k}$ abgeschätzt.

Der relative Fehler im Ort ist in der zweiten Spalte der Tabelle, während der relative Fehler in der Zeit in der dritten Spalte dargestellt ist. Beide Fehler sind nahezu ausgeglichen. Verglichen mit der Orts-Zeit-Grenzwertlösung ist der relative Fehler von $V_{\text{SI}}^{\text{ref}}$ in beiden Punkten kleiner als 0.5%. Für $V_{\text{LI}}^{\text{ref}}$ ist der relative Fehler bezogen auf die Orts-Zeit-Grenzwertlösung etwas größer. Das kann durch das kleinere Zeitlevel $j = 4$ statt $j = 5$ wie bei $V_{\text{SI}}^{\text{ref}}$ erklärt werden. Betrachtet man die Differenz der beiden Referenzlösungen

$$\frac{\|V_{\text{LI}}^{\text{ref}}(\cdot, \mathbf{z}_6) - V_{\text{SI}}^{\text{ref}}(\cdot, \mathbf{z}_6)\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}}{\|V_{\text{LI}}^{\infty,\infty}(\cdot, \mathbf{z}_6)\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}} = 0.0089494$$

ist diese in der $\mathcal{L}_2(0, T)$ -Norm kleiner als 1%. Daher ist der Fehler beim Verwenden der jeweiligen Referenzlösung zur Überprüfung der Genauigkeit einer Näherungslösung in der gleichen (kleinen) Größenordnung. Damit fassen wir zusammen, dass der Fehler in Ort und Zeit für den LI-SVI sogar für kleine Ortslevel ausgeglichen ist und daher auch die erwarteten Konvergenzordnungen in Zeit und Ort zu sehen sind. Für das SI-SVI Verfahren dominiert der Ortsfehler, so dass die lineare Konvergenz nur für kleine Zeitlevel beobachtet werden kann. Trotzdem approximiert das SI-SVI Verfahren die diskrete Lösung des Monodomain-Modells bei gleichem Zeitlevel und Ortslevel etwas genauer als LI-SVI.

4.3.3 Approximation vom gesamten Ionenstrom

Für das Monodomain-Modell werden in Abschnitt 3.2 zwei verschiedene Varianten vorgestellt, wie der gesamte Ionenstrom I_{ion} im Lagrange-Finite-Elemente-Raum approximiert werden kann. Eine Möglichkeit ist die Approximation durch Lagrange-Interpolation (ICI). Die zweite Variante basiert auf der Verwendung des numerischen Integrators \mathcal{M}_h , der das \mathcal{L}^2 -Integral mit Hilfe einer Quadratur-Regel 3.11 (SVI) approximiert. Für das linear implizite Verfahren wiederholen wir die Ergebnisse des Vergleiches zwischen den Varianten ICI und SVI aus [68].

Die Systeme gewöhnlicher Differentialgleichungen (3.13b) und (3.13c) für die Variante ICI und SVI werden auf den Knotenpunkten \mathcal{N}_h gelöst. Für die Variante SVI muss daher eine zusätzliche Interpolation auf die Quadraturpunkte \mathcal{Q}_h durchgeführt werden (vgl. Algorithmen in Anhang C). Diese zusätzliche Interpolation ist numerisch aufwendiger, aber führt auch zu einer Verbesserung der Genauigkeit der Näherungslösung für die Transmembranspannung. Dieser Zusammenhang wurde schon von Pathmanathan u. a. [89] für das semi-implizite Verfahren untersucht. In [68] wurde die Untersuchung auch für das linear implizite Verfahren auf dem abgeschnittenen Ellipsoid durchgeführt und ist zu ähnlichen Ergebnissen gekommen. Die Tabelle 4.4 zeigt links den Fehler der Näherungslösung $V^{j,\ell}$ bzgl. der Referenzlösung $V_{\text{LI}}^{\text{ref}}$ im Auswertungspunkt \mathbf{z}_6 für $j = 3, 4, 5$ und $\ell = 3, 4$ und auf der rechten Seite sind die zugehörigen Rechenzeiten gegeben. Mit dem linear impliziten Verfahren braucht die Variante ICI bei gleichem Zeit- und Ortslevel $\approx 25\%$ weniger Rechenzeit als die Variante SVI (vgl. Tabelle 4.4 rechts). Um die gleiche Genauigkeit wie die Variante SVI zu erhalten, ist für die Variante ICI allerdings ein Ortslevel höher notwendig (vgl. Tabelle 4.4 links). Eine Verfeinerung im Ort resultiert in ungefähr 12-Mal längerer Rechenzeit. Außerdem sieht man in Tabelle 4.4 links, dass sich der Fehler der Variante SVI monoton verhält, während für die Variante ICI der Fehler für $\ell = 4$ und $j = 4$ unerwartet klein ist. Dieser Effekt wurde in [89] auch für das semi-implizite Verfahren für verschiedene Ortsdiskretisierungen beobachtet. Zusammenfassend stellen wir fest, dass die Variante SVI effizienter als die Variante ICI ist.

Tabelle 4.4: Genauigkeiten der Varianten SVI und ICI bezogen auf die Referenzlösung $V_{\text{LI}}^{\text{ref}}$ in Auswertungspunkt \mathbf{z}_6 für das linear implizite Verfahren (LI) mit verschiedenen Zeit- und Ortslevel inklusive der Rechenzeit (Stunden:Minuten:Sekunden) und der Anzahl der Prozesse auf dem abgeschnittenen Ellipsoid.

		$\ V^{j,\ell,6} - V_{\text{LI}}^{\text{ref},6}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}$		Rechenzeit		# Prozesse
		SVI	ICI	SVI	ICI	
$\ell = 3$	$j = 3$	0.2794	0.4142	11:43	10:11	512
	$j = 4$	0.2330	0.6917	22:02	16:13	512
	$j = 5$	0.2134	0.8328	42:09	30:36	512
$\ell = 4$	$j = 3$	0.1140	0.2211	1:06:44	56:10	1024
	$j = 4$	0.0622	0.1053	2:06:18	1:34:51	1024
	$j = 5$	0.0485	0.2526	3:39:28	2:50:35	1024

4.3.4 Effizienz der Zeitintegrationsverfahren

In diesem Unterabschnitt werden die Ergebnisse aus [68] bezüglich der Effizienz der verschiedenen Zeitintegrationsverfahren aus 3.3 zur Lösung von (3.18) vorgestellt. Bei den verschiedenen Verfahren bleibt die Vorgehensweise für die Ionenkonzentrationen und die Gatingvariablen gleich. Für die Approximation der Transmembranspannung vergleichen wir das weit verbreitete Godunov Splitting (GS) und die drei klassischen Verfahren kombiniert mit der Variante SVI: das implizite (IE-SVI), das linear implizite und das semi-implizite (SI-SVI) Verfahren.

Um eine Aussage über die Effizienz eines Verfahrens machen zu können berechnen wir die Genauigkeit mit dem relativen Fehler η_{SI} , definiert mit Hilfe der Referenzlösung $V_{\text{SI}}^{\text{ref}}$ als

$$\eta_{\text{SI}}(\mathbf{z}_k) := \frac{\|V^{j,\ell}(\cdot, \mathbf{z}_k) - V_{\text{SI}}^{\text{ref}}(\cdot, \mathbf{z}_k)\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}}{\|V_{\text{SI}}^{\text{ref}}(\cdot, \mathbf{z}_k)\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}}. \quad (4.9)$$

Den Aufwand messen wir über die Rechenzeit zur Berechnung der entsprechenden Näherungslösung $V^{j,\ell}$ eines Verfahrens. Aufgrund der unterschiedlichen Speicheranforderungen und Problemgrößen wurden die Näherungslösungen mit unterschiedlicher Anzahl an parallelen Prozessen berechnet. Zum leichteren Vergleich, werden die Rechenzeiten daher mit dem Faktor $\#verwendete \text{ Prozesse}/256$ multipliziert.

In Abbildung 4.4 ist die Beziehung zwischen der skalierten Rechenzeit und dem relativen Fehler η_{SI} in einem sogenannten Aufwand-Genauigkeit-Diagramm dargestellt. Für festes Zeitlevel $j = 4$ und der Verfeinerung im Ort sieht man auf der linken Seite von Abbildung 4.4, dass SI-SVI das effizienteste Verfahren ist. LI-SVI schneidet nur minimal schlechter ab als SI-SVI. In unseren numerischen Tests hat sich herausgestellt, dass IE-SVI aufgrund der kleinen Zeitschrittweiten nur einen Newton Schritt benötigt um zu konvergieren. Daher ist die Genauigkeit für LI-SVI und IE-SVI identisch. Allerdings benötigt IE-SVI eine längere Rechenzeit, da die Optimierung der Assembler-Routine des LI-SVI in M++ aufgrund des Newton-Verfahrens nicht verwendet wird. Das Godunov Splitting GS schneidet von allen Verfahren am schlechtesten ab.

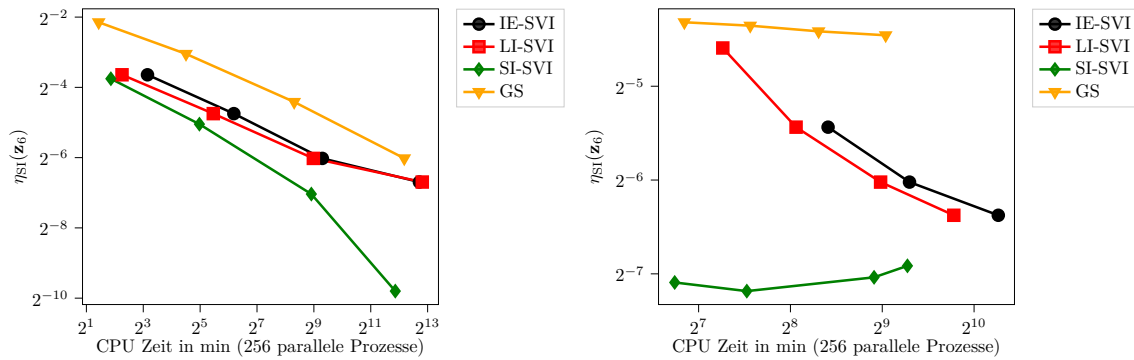


Abbildung 4.4: Aufwand-Genauigkeit-Diagramm zum Vergleich der verschiedenen Zeitschrittverfahren mit festem Zeitlevel $j = 4$ und Ortslevel $\ell = 2, 3, 4, 5$ (links) und festem Ortslevel $\ell = 4$ für die Zeitlevel $j = 2, 3, 4, 5$ (rechts). Der Aufwand ist gemessen durch die benötigte skalierte Rechenzeit zur Berechnung der Näherungslösung $V^{j,\ell}$, während die Genauigkeit durch den relativen Fehler $\eta_{SI}(\mathbf{z}_6)$ geschätzt wird. Die Abbildung ist aus [68].

Für das feste Ortslevel $\ell = 4$ und der Verfeinerung in der Zeit ist in Abbildung 4.4 auf der rechten Seite das Aufwand-Genauigkeit-Diagramm dargestellt. Obwohl für SI-SVI ab $j > 2$ der Ortsfehler dominant ist und sich daher die Genauigkeit in η_{SI} leicht verschlechtert, ist SI-SVI das effizienteste Verfahren. Die skalierte Rechenzeit von GS ist vergleichbar mit der der Variante SVI, allerdings ist die Genauigkeit deutlich schlechter. Die beiden Verfahren unterscheiden sich hauptsächlich in der Approximation des gesamten Ionenstroms I_{ion} . Das Verfahren GS ist bezüglich der Approximation von I_{ion} vergleichbar mit dem SI-ICI, so dass die schlechtere Genauigkeit des GS nicht direkt durch das Zeitschrittverfahren sondern vor allem an der Genauigkeit der Approximation von I_{ion} liegt (vgl. Unterabschnitt 4.3.3).

Zusammenfassend ist daher SI-SVI das effizienteste Verfahren auf dem abgeschnittenen Ellipsoid.

4.3.5 Untersuchung der Variante OC

Zusätzlich zu den Ergebnissen aus [68] soll auf dem abgeschnitten Ellipsoid die Variante OC aus Problem 3.35 mit den Varianten SVI und ICI verglichen werden. Für alle drei Varianten wird das semi-implizite Verfahren zur Zeitintegration verwendet. Daher verzichten wir in diesem Abschnitt bei den Bezeichnungen der Varianten auf dem Präfix SI. Auf eine detaillierte numerische Konvergenzuntersuchung verzichten wir auf dem abgeschnittenen Ellipsoid. Auf dem biventrikulären Gebiet wird eine genauere Untersuchung der Konvergenz durchgeführt (vgl. Unterkapitel 4.4). In Tabelle 4.5 ist der Fehler der Näherungslösungen für die drei Varianten bezüglich V_{SI}^{ref} in Auswertungspunkt \mathbf{z}_6 für $\ell = 3, 4$ und $j = 3, 4, 5$ gegeben. Für SVI sieht man wie in Unterabschnitt 4.3.2 schon untersucht quadratische Konvergenz im Ort. Da der Ortsfehler für SVI dominant ist, sieht man in dieser Konfiguration die lineare Konvergenz in der Zeit nicht (vgl. Unterabschnitt 4.3.4). Der Fehler ist mindestens 4 Mal kleiner als für ICI und OC. Der Fehler für ICI und OC liegt in der gleichen Größenordnung, wobei er für OC leicht größer ist. Für den ICI und OC halbiert sich der Fehler im Ort, was auf lineare Konvergenz im Ort hindeutet. In der Zeit ist auch für ICI und OC der Fehler im Ort dominant, so dass die Konvergenz in dieser Konfiguration nicht sichtbar ist. Betrachtet man die Rechenzeiten in Tabelle 4.5 hat ICI die kürzeste Rechenzeit, gefolgt von SVI und dann OC. Kombiniert mit den Fehlern wird wie in Unterabschnitt 4.3.4 deutlich, dass die

Variante SVI mit hier das effizienteste Verfahren der drei Varianten auf dem abgeschnittenen Ellipsoid ist.

Tabelle 4.5: Genauigkeiten der Varianten SVI, ICI und OC bezogen auf die Referenzlösung $V_{\text{SI}}^{\text{ref}}$ in Auswertungspunkt \mathbf{z}_6 für das semi-implizite Verfahren (SI) mit verschiedenen Zeit- und Ortslevel inklusive der Rechenzeit (Stunden:Minuten:Sekunden) und der Anzahl der Prozesse auf dem abgeschnittenen Ellipsoid.

		$\ V^{j,\ell,6} - V_{\text{SI}}^{\text{ref},6}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}$			Rechenzeit			# Prozesse
		SVI	ICI	OC	SVI	ICI	OC	
$\ell = 3$	$j = 3$	0.2354	0.9258	1.0636	7:37	6:30	9:15	512
	$j = 4$	0.2337	0.9221	1.0576	16:38	10:44	18:02	512
	$j = 5$	0.2390	0.9179	1.0522	31:03	20:35	30:27	512
$\ell = 4$	$j = 3$	0.0532	0.3522	0.3980	46:01	30:55	46:09	1024
	$j = 4$	0.0623	0.3493	0.3942	1:08:53	54:12	1:22:51	1024
	$j = 5$	0.0641	0.3453	0.3898	2:34:41	1:37:38	2:33:50	1024

4.3.6 Untersuchung der $\mathcal{L}^2(\Omega)$ -Norm

Bisher haben wir bei den Auswertungen auf dem abgeschnittenen Ellipsoid hauptsächlich Punktauswertungen der Transmembranspannung betrachtet. Allerdings trifft das Konvergenzresultat aus Satz 3.45 keine Aussage über Punktauswertungen. Daher soll an dieser Stelle die $\mathcal{L}^2(\Omega)$ -Norm der Transmembranspannung betrachtet werden. In jedem Zeitschritt $n = 0, \dots, N$ der Verfahren aus Unterabschnitt 3.3 berechnen wir die $\mathcal{L}^2(\Omega)$ -Norm der Transmembranspannung V . Wie verwenden die Funktion $L(t, V) = \|V(t, \cdot)\|_{\mathcal{L}^2(\Omega)}$ abhängig von $t \in [0, T]$ und der Transmembranspannung $V(t, \mathbf{x})$ als die $\mathcal{L}^2(\Omega)$ -Norm von V in jedem Zeitpunkt $t \in [0, T]$ und schreiben $L^{j,\ell} = L(\cdot, V^{j,\ell})$ für die $\mathcal{L}^2(\Omega)$ -Norm einer Näherungslösung $V^{j,\ell}$.

In Abbildung 4.5 sind die Verläufe von $L^{j,\ell}$ für SI-SVI, SI-OC und GS mit festem Zeitlevel und der Verfeinerung im Ort links und mit festem Ortslevel und der Verfeinerung in der Zeit rechts dargestellt. Außerdem ist auch $L^{\text{ref}} := L_{\text{SI}}^{5,6}$ in beiden Abbildungen eingezeichnet. Für die Verfeinerung im Ort (vgl. Abbildung 4.5 links) nähern sich die Näherungslösungen $L^{j,\ell}$ des Verfahren SI-SVI von oben der Referenzlösung, während sie sich für SI-OC und GS von unten nähern. Für die Verfeinerungen in der Zeit (vgl. Abbildung 4.5 rechts) liegen die Näherungslösungen $L^{j,\ell}$, bis auf $j = 1$ für GS, sehr nah an der Referenzlösung L^{ref} .

Um eine genauere Aussage über die Konvergenz und Genauigkeit treffen zu können verwenden wir den relativen Fehler $\eta_L^{j,\ell}$ einer Näherungslösung $L^{j,\ell}$, der mit Hilfe der Referenzlösung L^{ref} durch

$$\eta_L^{j,\ell} = \frac{\|L^{j,\ell} - L^{\text{ref}}\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}}{\|L^{\text{ref}}\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}},$$

berechnet wird. In Tabelle 4.6 ist $\eta_L^{j,\ell}$ für die Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS zu finden.

Ab $j = 3$ halbiert sich der relative Fehler η_L für SI-SVI und SI-OC mindestens, so dass wir für diese beiden Verfahren mindestens lineare Konvergenz im Ort sehen. Für GS sehen wir von $\ell = 2$ nach $\ell = 3$

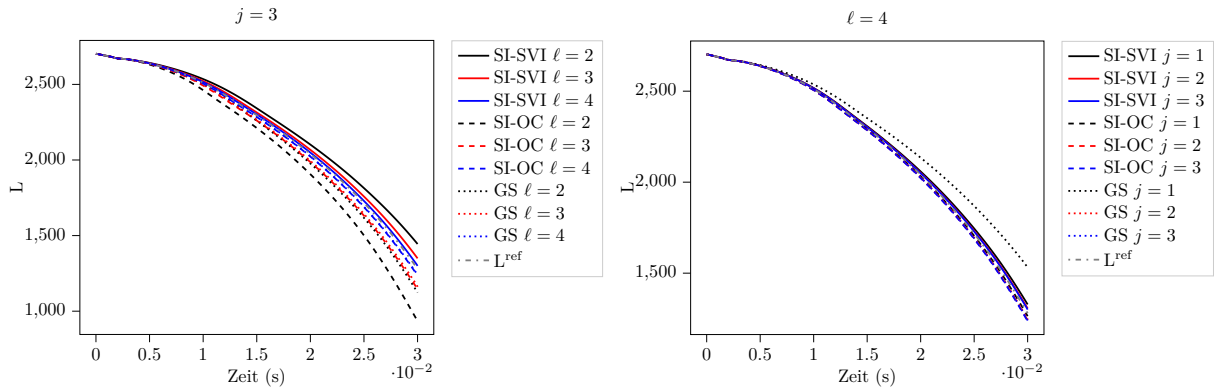


Abbildung 4.5: Die Verläufe von $L^{j,\ell}$ berechnet mit SI-SVI (durchgezogene Linie), SI-OC (gestrichelt) und GS (gepunktet) für festes Zeitlevel $j = 3$ (links) und festes Ortslevel $\ell = 3$ (rechts) auf dem abgeschnitten Ellipsoid.

keine Halbierung, aber dafür eine Drittelung des relativen Fehlers η_L von $\ell = 3$ zu $\ell = 4$ wie bei SI-SVI. Betrachtet man das feste Ortslevel $\ell = 4$ sehen wir mindestens lineare Konvergenz für SI-SVI und SI-OC, während GS von $j = 1$ zu $j = 2$ nicht ganz den relativen Fehler halbiert. Für fast alle Näherungslösungen $L^{j,\ell}$ hat SI-SVI den kleinsten relativen Fehler und ist in der feinsten gezeigten Orts- und Zeitdiskretisierung doppelt so genau, wie die anderen beiden Verfahren.

Tabelle 4.6: Der relative Fehler $\eta_L^{j,\ell}$ des Verlaufs von $L^{j,\ell}$ in Ort und Zeit bezüglich der Referenzlösung L^{ref} .

		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 2$	$j = 1$	0.1200	0.1867	0.1348
	$j = 2$	0.0609	0.1281	0.0926
	$j = 3$	0.0213	0.0458	0.0207
$\ell = 3$	$j = 1$	0.1318	0.1587	0.1566
	$j = 2$	0.0730	0.1003	0.0980
	$j = 3$	0.0092	0.0181	0.0158
$\ell = 4$	$j = 1$	0.1379	0.1466	0.1120
	$j = 2$	0.0792	0.0881	0.0877
	$j = 3$	0.0028	0.0060	0.0055

4.4 Experimente auf einem biventrikulären Gebiet

Bisher haben wir in dieser Arbeit in den numerischen Experimenten nur Gebiete Ω verwendet, die eine starke Vereinfachung der tatsächlichen Herzgeometrie sind. In diesem Abschnitt wird daher eine numerische Konvergenzuntersuchung auf einem realistischen Biventrikel gemacht. Auf diesem biventrikulären Gebiet, wurden in [68] erste numerische Experimente mit dem Beeler-Reuter Zellmodell gemacht. In diesem Abschnitt wird das realistischere und detailliertere Zellmodell von ten Tusscher und Panfilov aus

Unterabschnitt 2.2.7 an das Monodomain-Modell gekoppelt und die Konvergenz der Näherungslösungen in Raum und Zeit untersucht. Aufgrund der Ergebnisse aus dem vorherigen Unterabschnitt 4.3 auf dem abgeschnittenen Ellipsoid beschränken wir uns auf die Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS. Dabei beginnen wir den Abschnitt mit dem allgemeinen Versuchsaufbau. Im Anschluss wird die Konvergenz der Aktivierungszeit t_{act} , die Konvergenz der Dauer des Aktionspotentials t_{APD} und die Konvergenz des Verlaufs der Transmembranspannung in Raum und Zeit untersucht. Außerdem werden die unphysiologischen Unter- und Oberschwinger, die für grobe Ortsdiskretisierungen als Fehler der Approximation entstehen, genauer betrachtet. Zuletzt vergleichen wir die Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS bezüglich ihrer Effizienz.

4.4.1 Numerischer Versuchsaufbau

In diesem Abschnitt wird das Herzmodell von Gerach et al. [42] verwendet. Das Tetraeder-Gitter ist mit Hilfe von MRI-Daten einer 32-jährigen Freiwilligen entstanden und öffentlich zugänglich [43]. In dieser Arbeit beschränken wir uns auf die Verwendung der beiden Ventrikel (vgl. Abbildung 4.6 links und Mitte) dieses Herzmodells. Die Faserrichtungen wurden mit einer regelbasierten Methode [7, 109] integriert. Die Winkel der Fasern reichen von -41° am Epikard zu $+66^\circ$ am Endokard. Diese passen zu den Daten die man beim Menschen mit Hilfe von Diffusions-Tensor-Bildgebung gewonnen hat [70].

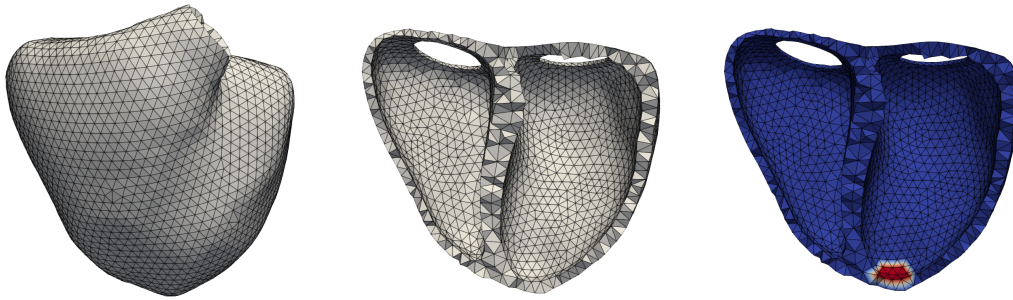


Abbildung 4.6: Tetraeder-Gitter für das biventrikuläre Gebiet mit Ortslevel $\ell = 0$ (links und Mitte), Anregungsbereich Ω_{stim} in rot (rechts).

Um die Konvergenz zu untersuchen beschränken wir uns in diesem Unterabschnitt auf die Verwendung einer vereinfachten Anregung. Statt die Purkinje-Fäden zu modellieren, wird der externe Stimulus im linken Ventrikel am endokardialen Apex angewendet. Der Anregungsbereich Ω_{stim} ist in Abbildung 4.6 (rechts) dargestellt. Wie für alle anderen numerischen Versuche in dieser Arbeit verwenden wir die geglättete Variante der externen Anregung, wie sie in (2.25) definiert ist. Die gewählten Parameter und Konstanten für die externe Anregung I_{ext} sind im Anhang B.2.2 zu finden. Damit der Aktivierungsbereich $\overline{\Omega}_{\text{act}}$ das ganze Gebiet $\overline{\Omega}$ umfasst, d.h. $\overline{\Omega}_{\text{act}} = \overline{\Omega}$, und auch das ganze Gebiet wieder vollständig repolarisiert, wählen wir $T = 0.65$ s.

Die Konstanten und Anfangswerte für das Zellmodell von ten Tusscher und Panfilov sind im Anhang in Abschnitt A.2 zu finden.

In Tab. 4.7 (links) ist der Zusammenhang zwischen Ortslevel ℓ und der Ortsdiskretisierung Δx mit entsprechender Anzahl der Zellen und Eckpunkte dargestellt. Das feinste verwendete Gitter hat beispielsweise mehr als 92 Millionen Freiheitsgrade. Da das Minimum und das Maximum der Kantenlängen weit auseinanderliegen, ist in Abbildung 4.7 (rechts) die Verteilung der Kantenlängen auf dem größten

Gitter zu finden. Wird das Gitter verfeinert, bleibt die Verteilung nahezu gleich, nur die absoluten Zahlen halbieren sich mit jeder Verfeinerung. Außerdem ist in der Tabelle 4.7 der gleiche Zusammenhang für die Zeitlevel j und Zeitdiskretisierung Δt_j abgebildet (rechts). Wie in den Experimenten zuvor wird mit jeder Verfeinerung in der Zeit die Zeitdiskretisierung halbiert $\Delta t_j = 2^{-j} \Delta t_0$ mit $j = 0, \dots, J = 3$ und auch eine Verfeinerung des Gitters bedeutet eine Halbierung der Ortsdiskretisierung $h_\ell = 2^{-\ell} h_0$ für $\ell = 0, \dots, L = 5$. Hier ist J das feinste Zeitlevel und L das feinste Ortslevel des numerischen Experiments.

Tabelle 4.7: Gittergrößen für die verschiedenen Ortslevel ℓ des Biventrikels und die Zeitdiskretisierung mit Zeitlevel j . Dabei ist Δx die Länge zwischen zwei Gitterpunkten in mm gemessen.

ℓ	min Δx	max Δx	# Zellen	# Eckpunkte	j	N_j	Δt_j (ms)
0	1.1320	8.9163	16 477	5 208	0	1 625	0.400
1	0.5072	4.8877	131 816	31 754	1	3 250	0.200
2	0.2536	2.4438	1 054 528	214 765	2	6 500	0.100
3	0.1268	1.2219	8 436 224	1 561 819	3	13 000	0.050
4	0.0634	0.612	67 489 792	11 870 903	4	26 000	0.025
5	0.0317	0.3055	539 918 336	92 475 759	5	52 000	0.0125

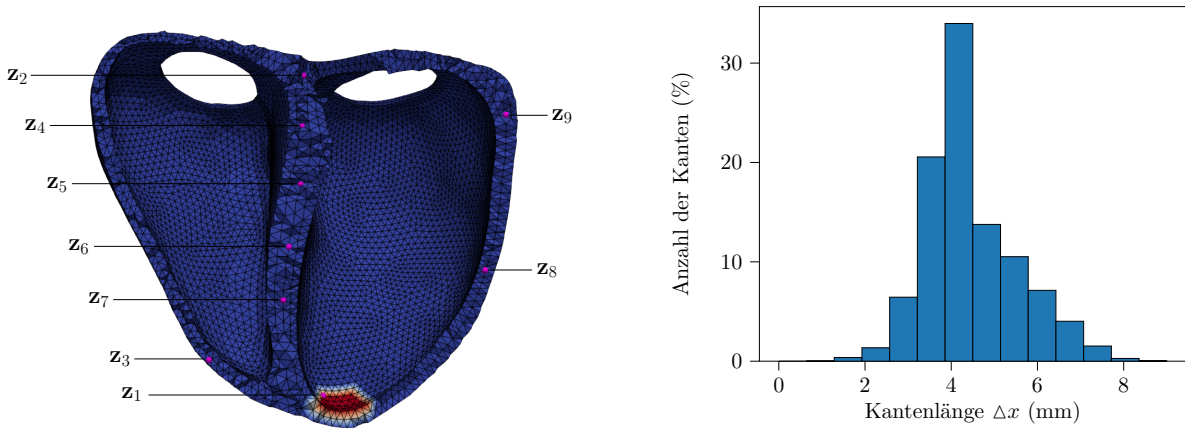


Abbildung 4.7: Tetraeder-Gitter für das biventrikuläre Gebiet mit Ortslevel $\ell = 1$ und den Auswertungspunkten \mathbf{z}_k für $k = 1, \dots, 9$ in pink (links). Die Verteilung der Kantenlängen des größten Gitters mit Ortslevel $\ell = 0$ vom biventrikulären Gebiet (rechts).

Zur Auswertung definieren wir die Auswertungspunkte \mathbf{z}_k für $k = 1, \dots, 9$. Die genauen Koordinaten der Auswertungspunkte sind im Anhang in Tabelle B.4 zu finden, während ihre Lage im biventrikulären Gebiet in Abbildung 4.7 (links) in pink dargestellt ist.

4.4.2 Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz

In diesem Abschnitt werden die Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS zur Berechnung der Näherungslösungen verglichen. Um die Konvergenz und Genauigkeit der drei Verfahren numerisch zu untersuchen, betrachten wir in diesem Unterabschnitt unterschiedliche Aspekte. Wir beginnen mit der Untersuchung der Aktivie-

rungszeit t_{act} . Dann betrachten wir die Dauer der Aktionspotentiale t_{APD} genauer. Im Anschluss wird der Verlauf der Transmembranspannung untersucht. Außerdem studieren wir das Vorkommen von Unterschwingern. Zuletzt wird in diesem Abschnitt eine Aussage zur Effizienz der verwendeten Verfahren gemacht.

Alle Auswertungspunkte, die nicht im Anregungsbereich Ω_{stim} liegen, zeigen ein ähnliches Verhalten, so dass wir uns an dieser Stelle darauf beschränken die Auswertung in einem Punkt zu zeigen. Wir wählen \mathbf{z}_8 .

Die Aktivierungszeit

Zunächst untersuchen wir die Konvergenz der Aktivierungszeit t_{act} . Die Werte der Aktivierungszeit in \mathbf{z}_8 sind für die verschiedenen Verfahren mit variierenden Orts- und Zeitlevel in Tabelle 4.8 zu finden. Wie in Unterabschnitt 4.2.2 schreiben wir $t_{\text{act}}^{j,\ell,k} = t_{\text{act}}(V^{j,\ell,k}, \mathbf{z}_k)$. Für den SI-OC werden die Ionenkon-

Tabelle 4.8: Aktivierungszeiten $t_{\text{act}}^{j,\ell,\mathbf{z}_8}$ in ms und der relative Fehler $\eta_{\text{tact}}^{j,\ell,\mathbf{z}_8}$ (vgl. (4.10)) bezüglich der Referenzlösung $t_{\text{act}}^{\infty,\infty,8} = 66.629$ ms auf dem biventrikulären Gebiet mit der vereinfachten Anregung für verschiedene Zeitdiskretisierungsverfahren.

		$t_{\text{act}}^{j,\ell,8}$			$\eta_{\text{tact}}^{j,\ell,8}$		
		SI-SVI	SI-OC	GS	SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 2$	$j = 0$	85.003	53.169	93.556	0.2758	0.2020	0.4041
	$j = 1$	76.928	45.203	80.891	0.1546	0.3216	0.2141
	$j = 2$	74.177	43.584	74.865	0.1133	0.3459	0.1236
	$j = 3$	73.459	43.515	71.852	0.1025	0.3469	0.0784
$\ell = 3$	$j = 0$	82.376	66.459	103.878	0.2363	0.0025	0.5591
	$j = 1$	74.560	56.921	83.437	0.1190	0.1457	0.2523
	$j = 2$	71.890	54.520	73.399	0.0790	0.1817	0.1016
	$j = 3$	71.215	54.263	68.239	0.0688	0.1856	0.0242
$\ell = 4$	$j = 0$	79.057	73.738	109.895	0.1865	0.1067	0.6494
	$j = 1$	70.906	64.255	88.995	0.0642	0.0356	0.3357
	$j = 2$	68.471	61.508	77.066	0.0277	0.0769	0.1566
	$j = 3$	68.002	61.092	70.578	0.0206	0.0831	0.0593
$\ell = 5$	$j = 0$	76.734	75.214	110.625	0.1517	0.1289	0.6603
	$j = 1$	68.837	66.895	90.448	0.0331	0.0040	0.3575
	$j = 2$	66.560	64.469	78.945	0.0010	0.0324	0.1848
	$j = 3$	66.258	64.150	72.435	0.0056	0.0372	0.0871

zentrationen und Gatingvariablen pro Zelle gelöst. Dafür wird die Transmembranspannung V , die pro Knoten der Finite Element Diskretisierung gegeben ist, auf den Zellmittelpunkt interpoliert. An dieser Stelle möchten wir daran erinnern, dass für lineare Finite Elemente die Knoten mit den Eckpunkten der Triangulierung übereinstimmen. Erreicht die Erregung einen Eckpunkt der Zelle, wird die gesamte Zelle angeregt und depolarisiert. Dadurch breitet sich die Erregung für die groben Ortsdiskretisierungen zu

schnell aus. Die Beschleunigung der Ausbreitung wird allerdings mit jeder Verfeinerung im Ort geringer. Daher erwarten wir für eine grobe Ortsdiskretisierung ein zu frühe Aktivierungszeit, die mit der Verfeinerung im Ort gegen eine spätere Aktivierungszeit konvergiert. Diese Erwartung wird durch die berechneten Aktivierungszeiten in Tabelle 4.8 bestätigt.

Für SI-SVI werden die Ionenkonzentrationen und Gatingvariablen pro Knoten gelöst. Um den gesamten Ionenstrom I_{ion} auszuwerten, werden die Variablen V , \mathbf{c} und \mathbf{w} auf die Quadraturpunkte interpoliert. Dadurch wird die Änderung der Transmembranspannung während der Depolarisation schneller an die anderen Knoten zugehörigen Zellen weitergegeben. Allerdings sollte dieser Effekt im Vergleich zum SI-OC deutlich weniger ausgeprägt sein. Daher erwarten wir für SI-SVI eine spätere Aktivierungszeit als für SI-OC.

Das Verfahren GS hat im Vergleich zum SI-SVI und SI-OC die größten Aktivierungszeiten. Mit der Verfeinerung im Ort werden die Aktivierungszeiten größer, aber durch die Verfeinerung in der Zeit nähern sich die Aktivierungszeiten einem kleineren Wert. Durch das zusätzliche Splitting der partiellen Differentialgleichung im GS kann der Ionenstrom nur pro Eckpunkt eingehen und wird gar nicht auf den Quadraturpunkten verwendet, so dass es für die groben Ortsdiskretisierungen nicht zu einer zu schnellen Weiterleitung der Depolarisationswelle kommt.

Tabelle 4.9: Differenzen der Aktivierungszeiten t_{act} in ms der benachbarten Ortslevel (links) und Zeitlevel (rechts) in \mathbf{z}_8 .

$j = 3$	$t_{\text{act}}^{j,\ell,8} - t_{\text{act}}^{j,\ell-1,8}$			$\ell = 5$	$t_{\text{act}}^{j,\ell,8} - t_{\text{act}}^{j-1,\ell,8}$		
	SI-SVI	SI-OC	GS		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 3$	-2.244	10.748	-3.613	$j = 1$	-7.896	-8.319	-20.177
$\ell = 4$	-3.213	6.829	2.339	$j = 2$	-2.277	-2.425	-11.503
$\ell = 5$	-1.744	3.058	1.857	$j = 3$	-0.302	-0.319	-6.510

Um eine Aussage über die Konvergenz zu machen, betrachten wir zunächst die Differenzen benachbarter Orts- bzw. Zeitlevel (vgl. Tabelle 4.9). Die Differenz ist positiv, wenn eine Verfeinerung zu einer größeren Aktivierungszeit t_{act} führt. Dementsprechend ist die Differenz negativ, wenn eine Verfeinerung zu einer kleineren Aktivierungszeit t_{act} führt. Die benachbarten Differenzen in der Aktivierungszeit für SI-SVI halbieren sich ab $\ell = 4$, was auf lineare Konvergenz hindeutet. SI-SVI ist das einzige Verfahren für das alle benachbarten Differenzen im Ort negativ sind, sich also von rechts an eine Lösung annähert. Für SI-OC sehen wir lineare Konvergenz im Ort, da sich die benachbarten Differenzen mit jeder Verfeinerung im Ort nahezu halbieren. Das Verfahren GS zeigt ab $\ell = 4$ zumindest eine Verkleinerung der benachbarten Differenzen im Ort, aber eine genaue Aussage über die Konvergenz kann anhand der gegebenen Näherungslösungen nicht getroffen werden. In der Zeit konvergieren alle Verfahren für $\ell = 5$ und alle benachbarten Differenzen sind negativ, so dass für jede Verfeinerung in der Zeit die Aktivierungszeit kleiner bzw. früher wird. Das Verfahren GS konvergiert in der Zeit linear, während SI-SVI und SI-OC mindestens quadratisch konvergieren.

Da SI-OC das einzige Verfahren ist, für das die Aktivierungszeit t_{act} in Ort und Zeit konvergiert, haben wir mit den Näherungslösungen der Aktivierungszeit des SI-OC die Grenzwertlösungen im Ort $t_{\text{act}}^{J,\infty,k}$, der Zeit $t_{\text{act}}^{\infty,L,k}$ und die Orts-Zeit-Grenzwertlösung $t_{\text{act}}^{\infty,\infty,k}$ für alle Auswertungspunkte \mathbf{z}_k wie in Unterab-

schnitt 4.2.1 berechnet (vgl. Tabelle B.6). Die Orts-Zeit-Grenzwertlösung der Aktivierungszeit in \mathbf{z}_8 ist $t_{\text{act}}^{\infty, \infty, 8} = 66.629$ ms und wird zur Berechnung der Genauigkeit einer Näherungslösung der Aktivierungszeit verwendet. Wir definieren den relativen Fehler der Aktivierungszeit einer Näherungslösung $V^{j, \ell, k}$ als

$$\eta_{\text{tact}}^{j, \ell, k} := \frac{|t_{\text{act}}^{j, \ell, k} - t_{\text{act}}^{\infty, \infty, k}|}{t_{\text{act}}^{\infty, \infty, k}}. \quad (4.10)$$

In Tabelle 4.8 ist auf der rechten Seite der relative Fehler $\eta_{\text{tact}}^{j, \ell, k}$ für \mathbf{z}_8 für alle drei Verfahren zu finden. Für SI-SVI und SI-OC ist der relative Fehler im Ort bzgl. $t_{\text{act}}^{\infty, \infty, 8}$ dominant, so dass es ein Zeitlevel gibt, bei dem der Wert der Orts-Zeit-Grenzwertlösung unterschritten wird. Alle weiteren Verfeinerungen in der Zeit verschlechtern dann die Genauigkeit der Aktivierungszeit. Der Wert der Verschlechterung der Genauigkeit wird dabei bei jeder Verfeinerung in der Zeit weniger, was zu der Konvergenz der benachbarten Differenzen in der Zeit passt. Für SI-OC sieht man eine Halbierung des relativen Fehlers mit der Verfeinerung im Ort ab Zeitlevel $j = 1$. Wie schon bei den benachbarten Differenzen im Ort beobachtet, konvergiert SI-SVI nicht linear im Ort, so dass sich der relative Fehler nicht mit jeder Ortsverfeinerung halbiert. Trotzdem bringt eine Verfeinerung im Ort eine deutliche Verbesserung der Genauigkeit des SI-SVI für die Aktivierungszeit. Für GS ist für die Aktivierungszeit dagegen der relative Fehler in der Zeit dominant, da eine Verfeinerung im Ort Verschlechterung der Genauigkeit bringt. Allerdings sieht man, dass sich die Genauigkeit der Aktivierungszeit für ein festes Ortslevel mit jeder Verfeinerung in der Zeit verdoppelt. Für das feinste Ortslevel $\ell = 5$ ist der relative Fehler η_{tact} für SI-SVI und SI-OC ab $j = 1$ mindestens kleiner als 4%. Um mit dem GS in der gleichen Größenordnung der Genauigkeit der Aktivierungszeit zu sein, bedarf es einer Verfeinerung in der Zeit mehr. In Abbildung 4.8 wurde der relative Fehler η_{tact} im Ort mit dem feinsten Zeitlevel $j = 3$ (links) und in der Zeit mit dem feinsten Ortslevel $\ell = 5$ veranschaulicht. Hier wird nochmal deutlich, dass insbesondere für SI-OC der Ortsfehler dominant ist und für GS der Zeitfehler.

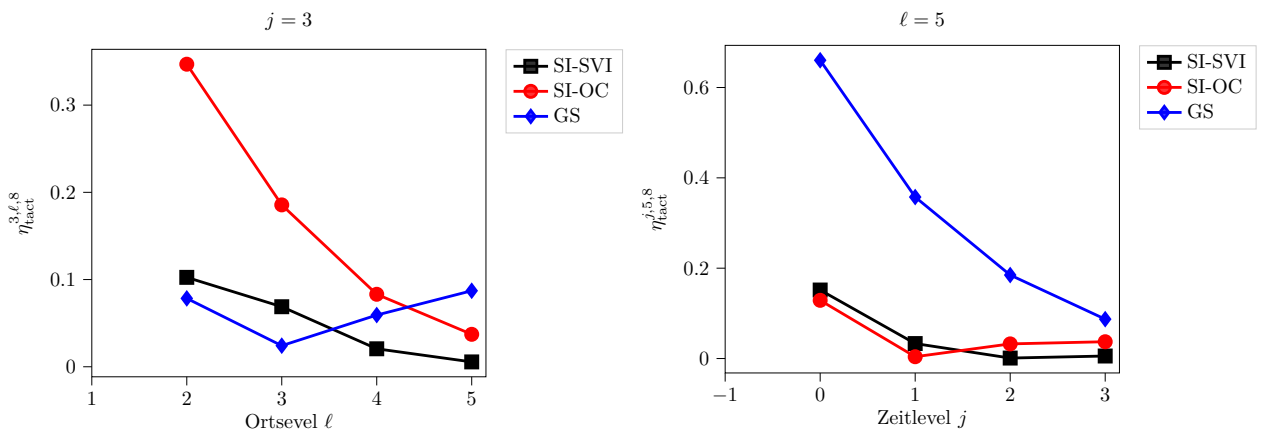


Abbildung 4.8: Der relative Fehler $\eta_{\text{tact}}^{j, \ell, 8}$ der Aktivierungszeit aus (4.10) im Ort für festes Zeitlevel $j = 3$ (links) und in der Zeit für festes Ortslevel $\ell = 5$ für die Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS.

Die Dauer der Aktionspotentiale

Als nächstes betrachten wir die Dauer der Aktionspotentiale t_{APD} genauer. In Tabelle 4.10 wird deutlich, dass sich die Dauer der Aktionspotentiale t_{APD} für die verschiedenen Verfahren weniger unterscheidet als die Aktivierungszeit t_{act} . Bildet man die benachbarten Differenzen für die Orts- bzw. Zeitlevel in Tabelle 4.10, sieht man, dass t_{APD} kaum vom Ortslevel abhängig ist. In der Zeit konvergiert die Dauer der Aktionspotential t_{APD} für alle Verfahren mindestens linear. Für eine feste Diskretisierung in Ort und Zeit unterscheidet sich t_{APD} kaum für die Verfahren SI-SVI und SI-OC. Für GS ist die Abweichung zu den anderen beiden Verfahren am größten, befindet sich aber immer noch im einstelligen Prozentbereich. Wir verzichten an dieser Stelle auf eine detailliertere Auswertung der Dauer der Aktionspotentiale t_{APD} bezüglich Konvergenz und Genauigkeit.

Tabelle 4.10: Die Dauer des Aktionspotentials $t_{\text{APD}}(V^{j,\ell}, \mathbf{z}_8)$ in s der Näherungslösungen des Monodomain-Modells auf dem biventrikulären Gebiet mit der vereinfachten Anregung für verschiedene Zeitdiskretisierungsverfahren.

		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 2$	$j = 0$	0.3780	0.3752	0.3808
	$j = 1$	0.3774	0.3744	0.3794
	$j = 2$	0.3772	0.3743	0.3783
	$j = 3$	0.3771	0.3743	0.3776
$\ell = 3$	$j = 0$	0.3776	0.3764	0.3816
	$j = 1$	0.3770	0.3756	0.3790
	$j = 2$	0.3767	0.3754	0.3778
	$j = 3$	0.3767	0.3754	0.3770
$\ell = 4$	$j = 0$	0.3776	0.3768	0.3820
	$j = 1$	0.3766	0.3762	0.3796
	$j = 2$	0.3764	0.3759	0.3779
	$j = 3$	0.3764	0.3759	0.3770
$\ell = 5$	$j = 0$	0.3772	0.3768	0.3820
	$j = 1$	0.3764	0.3764	0.3796
	$j = 2$	0.3763	0.3761	0.3780
	$j = 3$	0.3762	0.3760	0.3771

Der Verlauf der Transmembranspannung

In diesem Unterabschnitt wird numerisch untersucht, wie der Verlauf der Transmembranspannung V im Ort und in der Zeit für die verschiedenen Verfahren konvergiert. Zur Veranschaulichung sind die Verläufe der Transmembranspannung V für das Verfahren SI-OC für die Verfeinerung im Ort in Abbildung 4.9 links und die Verfeinerung in der Zeit in Abbildung 4.9 rechts dargestellt.

Um den Einfluss der Aktivierungszeit t_{act} auszuklammern, beschränken wir uns darauf, den Verlauf der Transmembranspannung in dem für jede Näherungslösung $V^{j,\ell,k} = V^{j,\ell}(\cdot, \mathbf{z}_k)$ spezifischen Zeitintervall

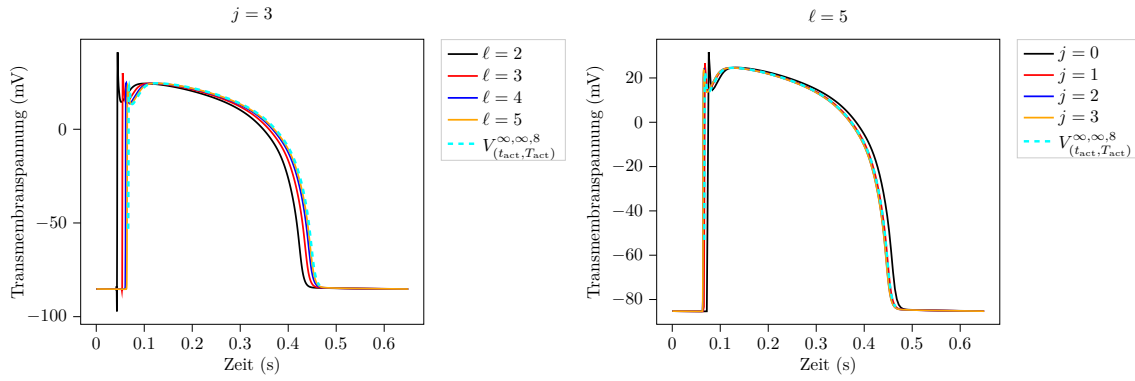


Abbildung 4.9: Der Verlauf der Näherungslösungen von $V^{j,\ell}$ in \mathbf{z}_8 für festes Zeitlevel $j = 3$ mit Ortslevel $\ell = 2, 3, 4, 5$ (links) und für festes Ortslevel $\ell = 5$ mit Zeitlevel $j = 0, 1, 2, 3, 4$ (rechts) berechnet mit dem SI-OC und der vereinfachten Anregung.

$(t_{act}^{j,\ell,k}, T_{act}^{j,\ell,k})$ mit $T_{act}^{j,\ell,k} = t_{act}^{j,\ell,k} + 0.4$ zu betrachten. Zum Vergleich zweier Näherungslösungen berechnen wir die $\mathcal{L}_2(0, T)$ -Norm der Differenz in dem Zeitintervall $(t_{act}, T_{act}) \subset (0, T)$ und zur Verdeutlichung des eingeschränkten Zeitintervalls schreiben wir $\mathcal{L}_2(t_{act}, T_{act})$ -Norm.

Anders als bei den Aktivierungszeiten geben die absoluten Werte der $\mathcal{L}_2(t_{act}, T_{act})$ -Norm für die verschiedenen Näherungslösungen nur einen Anhaltspunkt für den Verlauf der Transmembranbranspannung in (t_{act}, T_{act}) . Der Vollständigkeit halber sind die Werte für die verschiedenen Verfahren im Anhang in Tabelle B.8 gegeben.

Wie für die Aktivierungszeit, betrachten wir zur Untersuchung der Konvergenz zuerst die Differenzen der benachbarten Orts- bzw. Zeitlevel, hier allerdings in der $\mathcal{L}_2(t_{act}, T_{act})$ -Norm (vgl. Tabelle 4.11). Für SI-OC und GS konvergiert die $\mathcal{L}_2(t_{act}, T_{act})$ -Norm der Differenz von zwei Näherungslösungen linear im Ort mit dem festen Zeitlevel $j = 3$. Für SI-SVI halbiert sich die benachbarte Differenz im Ort ab $\ell = 4$, was ebenfalls auf lineare Konvergenz hindeutet. In der Zeit konvergiert SI-OC und GS linear, während SI-SVI von $j = 2$ zu $j = 3$ sogar mehr als eine Halbierung der benachbarten Differenzen zeigt, was auf eine bessere Konvergenz hindeutet.

Tabelle 4.11: $\mathcal{L}_2(t_{act}, T_{act})$ -Norm der benachbarten Differenzen der benachbarten Ortslevel (links) und Zeitlevel (rechts) in \mathbf{z}_8 für $T_{act} = t_{act} + 0.4$ mit der vereinfachten Anregung.

$j = 3$	$\ V^{j,\ell,8} - V^{j,\ell-1,8}\ _{\mathcal{L}_2(t_{act}, T_{act})}$			$\ell = 5$	$\ V^{j,\ell,8} - V^{j-1,\ell,8}\ _{\mathcal{L}_2(t_{act}, T_{act})}$		
	SI-SVI	SI-OC	GS		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 3$	0.1775	0.5388	0.2665	$j = 1$	0.5423	0.5697	1.0540
$\ell = 4$	0.1571	0.2740	0.1190	$j = 2$	0.3021	0.1858	0.5636
$\ell = 5$	0.0673	0.1301	0.0537	$j = 3$	0.0602	0.1020	0.3226

Um konsistent zu bleiben und da SI-OC in Ort und Zeit konvergiert, verwenden wir auch hier das Verfahren SI-OC um die Grenzwertlösungen im Ort $V^{j,\infty,k}$, in der Zeit $V^{\infty,L,k}$ und die Orts-Zeit-Grenzwertlösung $V^{\infty,\infty,k}$ für die Auswertungspunkte \mathbf{z}_k , wie in Unterabschnitt 4.2.1 erklärt, zu berechnen. Die $\mathcal{L}_2(t_{act}, T_{act})$ -Norm der verschiedenen Grenzwertlösungen in den Auswertungspunkten \mathbf{z}_k sind im An-

hang in Tabelle B.7 gegeben. Wir verwenden die Orts-Zeit-Grenzwertlösung $V^{\infty,\infty,k}$ um eine Aussage über die Genauigkeit der Näherungslösungen $V^{j,\ell,k}$ zu machen. Ähnlich wie bei den Aktivierungszeiten definieren daher den relativen Fehler des Verlaufs der Transmembranspannung einer Näherungslösung $V^{j,\ell,k}$ als

$$\eta_{\text{vact}}^{j,\ell,k} := \frac{\|V^{j,\ell,k} - V^{\infty,\infty,k}\|_{\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})}}{\|V^{\infty,\infty,k}\|_{\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})}}. \quad (4.11)$$

In Tabelle 4.12 ist der relative Fehler $\eta_{\text{vact}}^{j,\ell,8}$ der Näherungslösungen $V^{j,\ell,8}$ bezüglich der Orts-Zeit-Grenzwertlösung $V^{\infty,\infty,8}$ dargestellt. Der relative Fehler η_{vact} des Verlaufs der Transmembranspannung V ist verglichen mit dem relativen Fehler der Aktivierungszeiten η_{tact} klein. Selbst für die $\ell = 2$ ist der relative Fehler $\eta_{\text{vact}}^{j,\ell,8}$ für SI-SVI, SI-OC und GS im einstelligen Prozentbereich. Nur für $j = 0$ hat GS einen relativen Fehler um die 13%.

Tabelle 4.12: Der relative Fehler $\eta_{\text{vact}}^{j,\ell,8}$ bezüglich des Verlaufs der Transmembranspannung (vgl. (4.11)) der Näherungslösungen bezüglich der Orts-Zeit-Grenzwertlösung $V_g^{\infty,\infty}$ in der $\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})$ -Norm auf dem biventrikulären Gebiet $T_{\text{act}} = t_{\text{act}} + 0.4$ mit der vereinfachten Anregung.

		$\eta_{\text{vact}}^{j,\ell,8}$		
		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 2$	$j = 0$	0.0379	0.0606	0.1378
	$j = 1$	0.0258	0.0647	0.0923
	$j = 2$	0.0205	0.0630	0.0495
	$j = 3$	0.0214	0.0589	0.0346
$\ell = 3$	$j = 0$	0.0394	0.0369	0.1258
	$j = 1$	0.0166	0.0380	0.0766
	$j = 2$	0.0116	0.0288	0.0392
	$j = 3$	0.0129	0.0268	0.0197
$\ell = 4$	$j = 0$	0.0297	0.0528	0.1338
	$j = 1$	0.0158	0.0194	0.0776
	$j = 2$	0.0071	0.0146	0.0385
	$j = 3$	0.0045	0.0148	0.0186
$\ell = 5$	$j = 0$	0.0306	0.0347	0.1321
	$j = 1$	0.0167	0.0249	0.0831
	$j = 2$	0.0105	0.0131	0.0447
	$j = 3$	0.0026	0.0079	0.0201

Für SI-OC ist der Ortsfehler für $\ell = 2, 3, 4$ dominant, so dass eine Verfeinerung in der Zeit kaum Verbesserung des relativen Fehlers bringt. Erst für $\ell = 5$ halbiert sich $\eta_{\text{vact}}^{j,\ell,8}$ mit (fast) jeder Verfeinerung in der Zeit. Für SI-SVI sieht man schon ab $\ell = 4$ eine deutliche Verbesserung, wenn die Zeit verfeinert wird. Für GS ist diese Verbesserung durch Verfeinerung in der Zeit schon ab $\ell = 3$ zu sehen. Allerdings bringt eine Verfeinerung im Ort kaum Verbesserung im relativen Fehler $\eta_{\text{vact}}^{j,\ell,8}$. Da die benachbarten Differen-

zen im Ort aus Tabelle 4.11 für GS allerdings lineare Konvergenz zeigen, sind Orts- und Zeitfehler für die feineren Ortsdiskretisierungen nicht balanciert, hier dominiert der Zeitfehler. Mit GS benötigt man mindestens eine Zeitdiskretisierung mehr, damit der relative Fehler η_{vact} in der gleichen Größenordnung wie für SI-OC ist. Absolut betrachtet ist der relative Fehler $\eta_{\text{vact}}^{j,\ell,8}$ für SI-SVI immer kleiner als für GS. Für $j = 3$ braucht man eine Verfeinerung im Ort mehr, damit der relative Fehler $\eta_{\text{vact}}^{j,\ell,8}$ für SI-OC in der gleichen Größenordnung wie SI-SVI ist. Das Verfahren SI-SVI hat in fast allen Konfigurationen von ℓ und j den kleinsten relativen Fehler $\eta_{\text{vact}}^{j,\ell,8}$. Für alle Verfahren außer dem GS ist der relative Fehler in der der feinsten Näherungslösung $V^{3,5,8}$ kleiner als 1%. Zur Veranschaulichung der Genauigkeit der verschiedenen Verfahren bzgl. η_{vact} ist er für festes Zeitlevel $j = 3$ und festes Ortslevel $\ell = 5$ in Abbildung 4.10 dargestellt. In der Abbildung wird deutlich, dass SI-SVI den Verlauf der Transmembranspannung bzgl. η_{vact} am genauesten approximiert.

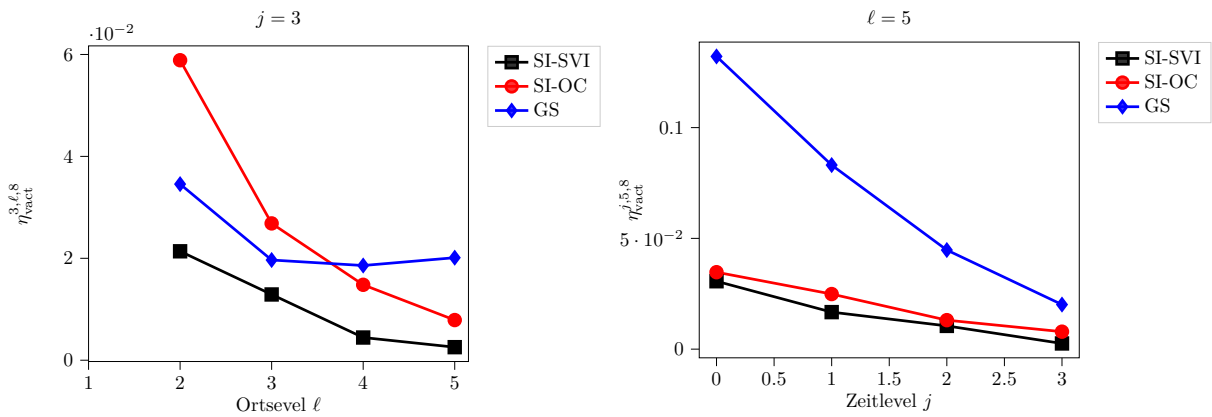


Abbildung 4.10: Der relative Fehler $\eta_{\text{vact}}^{j,\ell,8}$ des Verlaufs der Transmembranspannung aus (4.11) im Ort für festes Zeitlevel $j = 3$ (links) und in der Zeit für festes Ortslevel $\ell = 5$ für die Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS.

Untersuchung der Unter- und Oberschwinger

Im vorherigen Abschnitt, wird der Verlauf der Transmembranspannung für die verschiedenen Verfahren in der $\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})$ -Norm untersucht. Allerdings kommt es für die groben Ortsdiskretisierungen zu unphysiologischen Unterschwingern vor der Depolarisation. Diese Unterschwinger werden im Verlauf der Transmembranspannung in der $\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})$ -Norm nicht mit berücksichtigt. Daher werden die Unterschwinger der Näherungslösungen der Transmembranspannung in diesem Abschnitt gesondert betrachtet. Wir quantifizieren die Unterschwinger einer Näherungslösung als den minimalen Wert der Transmembranspannung vor der Depolarisation also vor der Aktivierungszeit t_{act} . Der Vollständigkeit halber untersuchen wir an dieser Stelle auch die Oberschwinger, als den maximalen Wert der Transmembranspannung. Wir vergleichen die Unter- und Oberschwinger für verschiedene Ortsdiskretisierungen mit festem Zeitlevel für die Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS.

Der Anfangswert der Transmembranspannung beträgt für alle Rechnungen $V^0 = -85.23$ mV. In Abbildung 4.11 (links) sind für das feste Zeitlevel $j = 3$ die minimalen Werte der Näherungslösungen $V^{j,\ell,8}$ im Intervall $[0, t_{\text{act}}^{j,\ell,8}]$ gegeben. In der Abbildung wird ersichtlich, dass die Unterschwinger für SI-OC am ausgeprägtesten sind. Ab $\ell = 4$ haben alle Verfahren nahezu den gleichen minimalen Wert $\min(V^{j,\ell,8})$.

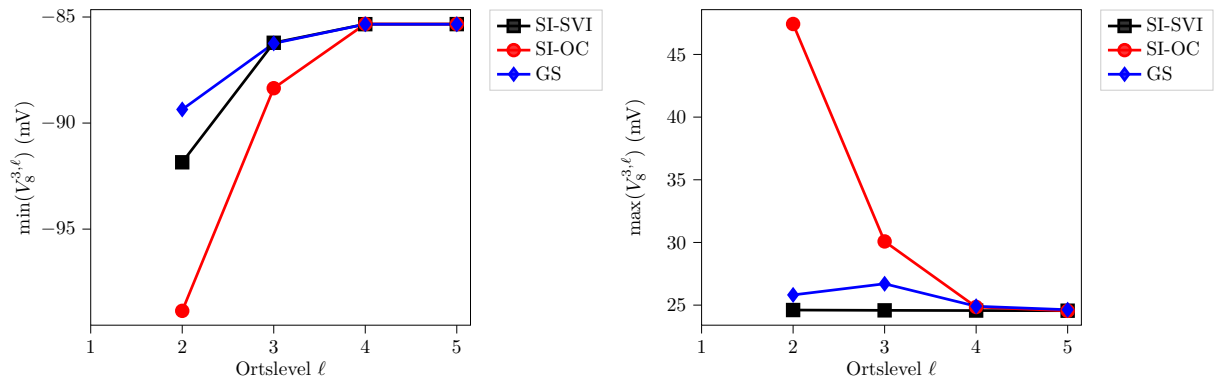


Abbildung 4.11: Die Unterschwinger (links) und Oberschwinger (rechts) in z_8 für die verschiedenen Varianten mit festem $j = 3$ und den Ortslevel $\ell = 2, 3, 4, 5$.

und es gibt keine unphysiologischen Unterschwinger mehr. Für SI-SVI, SI-OC und auch GS ist schon für $\ell = 3$ kaum noch ein Unterschwinger zu beobachten.

In Abbildung 4.11 ist rechts der maximale Wert der Transmembranspannung $\max(V^{j,\ell,8})$ für festes $j = 3$ zu sehen. Auch hier weicht SI-OC deutlich von den anderen Verfahren ab und erst ab $\ell = 4$ ist $\max(V^{j,\ell,8})$ für alle Verfahren nahezu gleich. In den Näherungslösungen des SI-SVI ist $\max(V^{j,\ell,8})$ für alle Ortslevel annähernd gleich, sodass es für dieses Verfahren kaum zu unphysiologischen Oberschwängern kommt.

Effizienz

In dieser Arbeit messen wir die Effizienz eines Verfahrens anhand der Beziehung zwischen dem Fehler und der Rechenzeit, die es benötigt um eine Näherungslösung zu berechnen. Da die Näherungslösungen mit Hilfe unterschiedlicher Anzahl von parallelen Prozessen berechnet wurden, wird die Rechenzeit wie in Unterabschnitt 4.3.4 skaliert; hier mit dem Faktor $\#verwendete\ Prozesse/128$ multipliziert. Genauere Informationen über die verwendete Hardware sind in Unterabschnitt 4.1 zu finden. Eine detaillierte Untersuchung zu der Rechenzeit der einzelnen Verfahren ist im Anhang zu finden (vgl. B.4.3). Wir betrachten zuerst die Effizienz bezüglich der Aktivierungszeit t_{act} anhand des relativen Fehlers η_{tact} . Im Anschluss wird die Effizienz der Verfahren bezüglich des relativen Fehlers η_{vact} untersucht.

Für die verschiedenen Verfahren ist in Abbildung 4.12 links ein Aufwand-Genauigkeit-Diagramm bezüglich der Aktivierungszeit mit festem Zeitlevel $j = 3$ für verschiedene Ortslevel und rechts für festes Ortslevel $\ell = 5$ für verschieden Zeitlevel zu finden. Hält man die Zeitdiskretisierung bei $j = 3$ fest, verbessert der SI-OC seine Performance mit jeder Verfeinerung im Ort, ist aber erst ab $\ell = 4$ effizienter als GS. Die kürzeren Rechenzeiten des GS können den größeren relativen Fehler η_{tact} nicht ausgleichen. Das Verfahren SI-SVI ist am effizientesten. Hält man das Ortslevel bei $\ell = 5$ fest und betrachtet die Verfeinerungen in der Zeit, ist GS das ineffizienteste Verfahren, da der relative Fehler hier mit Abstand der größte ist und auch die Rechenzeit nicht besser als für die anderen Verfahren ist. Da SI-OC in der Zeit von links konvergiert, überschreitet er in $j = 1$ die Orts-Zeit-Grenzwertlösung, sodass SI-OC für dieses Zeitlevel besonders effizient ist. Das Verfahren SI-SVI liefert die zuverlässigsten und vorhersehbarsten Ergebnisse.

Zur Beurteilung der Effizienz der Verfahren bezüglich der Approximation des Verlaufs der Transmem-

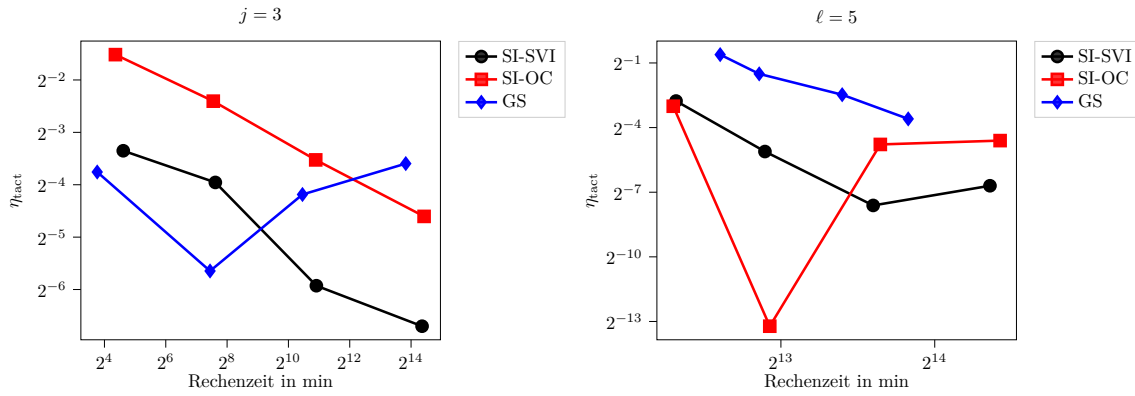


Abbildung 4.12: Aufwand-Genauigkeit-Diagramm der Aktivierungszeit t_{act} für SI-SVI, SI-OC und GS mit festem Zeitlevel $j = 3$ (links) und festem Ortslevel $\ell = 5$ (rechts). Der Aufwand wird anhand der auf $\#procs = 128$ skalierten Rechenzeiten und die Genauigkeit wird durch den Fehler η_{tact} bestimmt.

branspannung V betrachten wir die Aufwand-Genauigkeit-Diagramme in Abbildung 4.13. Wie für die Aktivierungszeit ist links das Zeitlevel $j = 3$ festgehalten. SI-SVI und SI-OC verbessern die Genauigkeit mit jeder Verfeinerung im Ort, aber aufgrund seines kleineren relativen Fehlers, ist SI-SVI effizienter als SI-OC. GS liegt für kleiner Ortslevel zwischen SI-SVI und SI-OC, allerdings wird er ineffizienter als SI-OC ab $\ell = 4$.

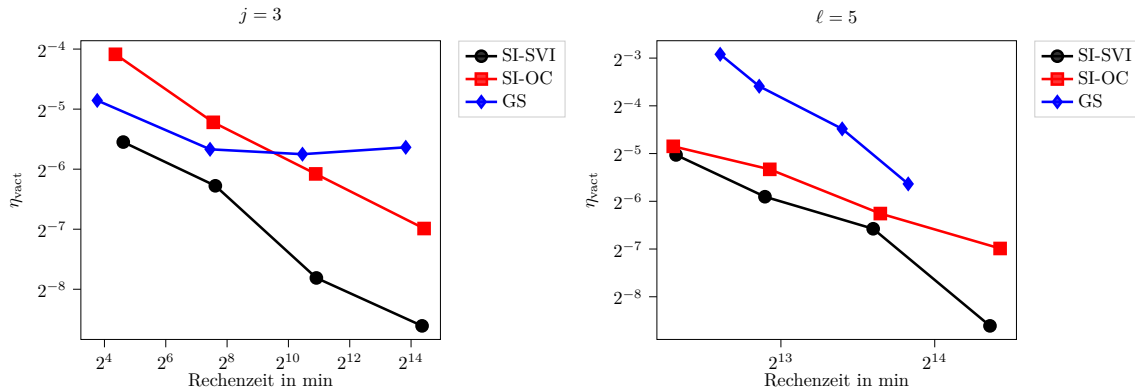


Abbildung 4.13: Aufwand-Genauigkeit-Diagramm des Verlaufs der Transmembranspannung V für SI-SVI, SI-OC und GS mit festem Zeitlevel $j = 3$ (links) und festem Ortslevel $\ell = 5$ (rechts). Der Aufwand wird anhand der auf $\#procs = 128$ skalierten Rechenzeiten und die Genauigkeit wird durch den Fehler η_{vact} bestimmt.

4.5 Elektro-mechanische Kopplung

Bisher wurde in dieser Arbeit der Fokus auf die Modellierung und die numerische Untersuchung der Elektrophysiologie gelegt und die daran anschließende Kontraktion hatte keinen Einfluss. In der Realität beeinflusst die Kontraktion aber beispielsweise die Orientierung der Faserrichtungen und damit die Weiterleitung des elektrischen Signals.

In Gerach u. a. [42] wurde das erste voll gekoppelte elektro-mechanische Herzmodell vorgestellt. In seiner Dissertation hat Tobias Gerach [40] den Einfluss der Mechanik unter anderem auf die Transmembranspannung V mit einer festen Orts- und Zeitdiskretisierung untersucht. Erst kürzlich wurde in [41] der Einfluss verschiedener Kopplungseffekte, ebenfalls für eine feste Orts- und Zeitdiskretisierung, von Gerach und Loewe genauer betrachtet. In dieser Arbeit verwenden wir das elektro-mechanische Modell aus der Dissertation von Jonathan Fröhlich [36]. Es wird ergänzt durch die Anpassungen aus [37] und die Berechnung des deformierten Leitfähigkeitstensor wird korrigiert. In diesem Unterabschnitt stellen wir die erste numerische Konvergenzuntersuchung für das voll gekoppelte elektro-mechanische Modell vor. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der numerischen Untersuchung der Transmembranspannung. Wie in Unterabschnitt 4.4 werden die Aktivierungszeit, die Dauer der Aktionspotentiale und der Verlauf der Transmembranspannung genauer betrachtet. Zusätzlich untersuchen wir in diesem Unterabschnitt den Verlauf der Kalziumionenkonzentration, den Verlauf der Dehnung in Faserrichtung und den Verlauf der Volumen des linken und rechten Ventrikels.

Wir beginnen mit der Definition des voll-gekoppelten elektro-mechanischen Modells und stellen das numerische Verfahren vor, das in dieser Arbeit zur Berechnung der Näherungslösungen verwendet wird. Die Untersuchung des Einflusses der Mechanik auf die Konvergenz und Genauigkeit verschiedener Größen wird ausführlich für die Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS mit der vereinfachten Anregung gemacht. Im Anschluss stellen wir verschiedene Strategien zur Anpassung der Zeitschrittweite für die Mechanik vor. Für den Vergleich mit den Ergebnissen aus Unterabschnitt 4.4 verwenden wir die Abkürzung MMOM für das Monodomain-Modell aus 2.11 ohne die Kopplung zur Mechanik.

4.5.1 Voll gekoppeltes elektro-mechanisches Modell

In diesem Unterabschnitt stellen wir das voll-gekoppelte elektromechanische Modell vor, das in dieser Arbeit verwendet wird, um die Erregungsausbreitung und die davon ausgelöste Kontraktion zu modellieren. Details können in [36] und [37] nachgelesen werden.

Es sei $\Omega_M \subset \mathbb{R}^3$ die Referenzgeometrie ohne Innendruck. Im Allgemeinen beschreibt Ω_M das vollständige Herz, aber für die numerischen Experimente beschränken wir uns auf die Verwendung der beiden Ventrikel inklusive der zugehörigen Herzklappen. Wir setzen voraus, dass Ω_M ein beschränktes Lipschitz Gebiet ist. In Ω_M können auch Bereiche enthalten sein, die nicht leitfähig sind. Daher definieren wir das leitfähige Gebiet $\Omega_E \subset \Omega_M$, das im Wesentlichen aus dem Myokard besteht. Die Kontraktion ist eine nichtlineare Verformung und wird mit Hilfe von nichtlinearen Elastizitätsgleichungen modelliert.

Wir definieren die *Deformation* $\varphi(t, \mathbf{x}) := \mathbf{x} + \mathbf{u}(t, \mathbf{x})$ für $\mathbf{x} \in \Omega_M$ mit Hilfe der *Verschiebung* $\mathbf{u}: [0, T] \times \Omega_M \rightarrow \mathbb{R}^3$. Dann ist $\mathbf{F} = D\varphi = \mathbf{I} + D\mathbf{u}$ der *Deformationsgradient*. Die lokale Volumenänderung kann durch die Determinante des Deformationsgradienten $J = \det(\mathbf{F})$ berechnet werden. Außerdem benötigen wir die Geschwindigkeit $\mathbf{v} = \partial_t \mathbf{u}$, die Beschleunigung $\mathbf{a} = \partial_t^2 \mathbf{u}$ und den Gradienten der Geschwindigkeit $\dot{\mathbf{F}} = D\mathbf{v}$.

Wie in Unterabschnitt 2.1.3 beschrieben ist die Erhöhung der Kalziumionenkonzentration in einem Kardiomyozyt der Auslöser der Kontraktion. Die Kontraktion eines Kardiomyozyts führt zu einer Längenänderung in Faserrichtung \mathbf{f} und wird hier durch die dimensionslose Dehnung in Faserrichtung $\gamma_{\mathbf{f}}: (0, T) \times \Omega_E \rightarrow \mathbb{R}$ modelliert. Der Verlauf von $\gamma_{\mathbf{f}}$ in dem Zeitintervall $(0, T)$ wird im Allgemeinen durch die Differentialgleichung

$$\partial_t \gamma_{\mathbf{f}} = G_{\gamma_{\mathbf{f}}}(\gamma_{\mathbf{f}}, \mathbf{F}, \mathbf{f}, \mathbf{c}) \quad \text{in } \Omega_E,$$

beschrieben. Wir verwenden in dieser Arbeit das Modell von Rossi u. a. [103], so dass $G_{\gamma_{\mathbf{f}}}(\gamma_{\mathbf{f}}, \mathbf{F}, \mathbf{f}, \mathbf{c}) = g_{\gamma_{\mathbf{f}}}(\gamma_{\mathbf{f}}, \iota_{4,\mathbf{f}}(\mathbf{F}), \mathbf{f}, c_{\text{Ca}})$ mit

$$g_{\gamma_{\mathbf{f}}}(\gamma_{\mathbf{f}}, \iota_{4,\mathbf{f}}(\mathbf{F}), \mathbf{f}, c_{\text{Ca}}) := \frac{1}{\mu_{\mathbf{f}} c_{\text{Ca}}^2} \left(\alpha_{\mathbf{f}} f_{\mathbf{k}}(c_{\text{Ca}}) R_{\text{FL}}(l_{\text{R},0} \iota_{4,\mathbf{f}}) + \iota_{4,\mathbf{f}} \sum_{j=1}^5 (-1)^j (j+1)(j+2) \gamma_{\mathbf{f}}^j \right).$$

$\alpha_{\mathbf{f}}$ ist die aktive Kraft eines einzelnen Sarkomers und $l_{\text{R},0}$ ist die Anfangslänge des Kardiomyozyt. Hier verwenden wir die Bezeichnung $\iota_{4,\mathbf{f}}(\mathbf{F}) = (\mathbf{F}\mathbf{f}) \cdot (\mathbf{F}\mathbf{f})$ für die 4. Invariante in Richtung \mathbf{f} . Außerdem steht c_{Ca} für die Komponente von \mathbf{c} , die zur Kalziumionenkonzentration gehört. Die Funktion $f_{\mathbf{k}}(c_{\text{Ca}}) = (c_{\text{Ca}} - c_{\text{Ca}}^0)^2$ ist die Spannung, die durch das Zusammenziehen eines Sarkomers entsteht. Die Beziehung zwischen der Kraft und der Länge eines Kardiomyozyt wird durch

$$R_l := \begin{cases} 0.5 c_0^{\text{FL}} + \sum_{k=1}^3 c_k^{\text{FL}} \sin(kl) + d_k^{\text{FL}} \cos(kl), & l \in [l_{\min}, l_{\max}], \\ 0, & \text{sonst,} \end{cases}$$

beschrieben. Hier sind $l_{\text{R},\min}$ bzw. $l_{\text{R},\max}$ die minimale bzw. maximale Länge eines Kardiomyozyt c_k^{FL} für $k = 0, \dots, 3$ und d_k^{FL} für $k = 1, \dots, 3$ sind Konstanten [103]. Die Deformation φ wird mit Hilfe eines instationären nichtlinearen Elastizitätsproblems

$$\rho(\partial_t^2 \varphi + \alpha_{\text{R}} \partial_t \varphi) - \nabla \cdot \mathbf{P}_{\text{eff}}(\mathbf{F}, \dot{\mathbf{F}}, \mathbf{f}, \gamma_{\mathbf{f}}) = \mathbf{0} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega_M, \quad (4.12)$$

modelliert. Hier ist ρ die Dichte des Materials und α_{R} ist der Parameter für die Rayleigh Dämpfung (vgl. [63]). Außerdem verwenden wir das hyperelastische transversal-isotropische Materialgesetz von Guccione u.a. [39, 46]

$$\widehat{W}_{\text{Gucc}}(\mathbf{E}, \mathbf{f}) = \frac{1}{2} C_{\text{Gucc}} (\exp(Q(\mathbf{E}, \mathbf{f})) - 1), \quad Q(\mathbf{E}, \mathbf{f}) = 4c_1^{\text{G}} (\mathbf{f} \cdot \mathbf{E}\mathbf{f})^2 + 4c_2^{\text{G}} (\mathbf{E}\mathbf{f} \cdot \mathbf{E}\mathbf{f}) + 4c_3^{\text{G}} (\mathbf{E} : \mathbf{E}).$$

$\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{F}^{\text{T}} \mathbf{F} - \mathbf{I})$ ist der Green-Lagrangesche Verzerrungstensor. Die Parameter C_{Gucc} , $b_{\mathbf{f}}$, $b_{\mathbf{f},\mathbf{s}}$ und $b_{\mathbf{s}}$ definieren

$$c_1^{\text{G}} = \frac{1}{4}(b_{\mathbf{f}} - 2b_{\mathbf{f},\mathbf{s}} + b_{\mathbf{s}}), \quad c_2^{\text{G}} = \frac{1}{2}(b_{\mathbf{f},\mathbf{s}} - b_{\mathbf{s}}), \quad c_3^{\text{G}} = \frac{1}{4}b_{\mathbf{s}}.$$

Die Inkompressibilität des Herzgewebes wird mit Hilfe eines Strafterms approximiert, so dass das Verzerungsenergiefunktional durch

$$\widehat{W}(\mathbf{E}, \mathbf{f}, J) = \widehat{W}_{\text{Gucc}}(\mathbf{E}, \mathbf{f}) + \kappa_{\text{vol}} W_{\text{vol}}(J),$$

mit $\kappa_{\text{vol}} > 0$ und $W_{\text{vol}}(J) = \frac{1}{2}(J - 1)^2$ bestimmt ist.

Die *effektive Spannung* \mathbf{P}_{eff} in (4.12) kombiniert den Piola-Kirchhoff Tensor \mathbf{P} mit dem multiplikativen Ansatz für den aktiven Anteil (engl. *active strain*, vgl. [82, 99]). Dann verwenden wir

$$\mathbf{P}_{\text{eff}}(\mathbf{F}, \dot{\mathbf{F}}, \mathbf{f}, \gamma_{\mathbf{f}}) = \mathbf{P}(\mathbf{F}_{\text{eff}}, \dot{\mathbf{E}}, \mathbf{f}), \quad \mathbf{P}(\mathbf{F}_{\text{eff}}, \dot{\mathbf{E}}, \mathbf{f}) = \mathbf{F}_{\text{eff}} \mathbf{D}_{\mathbf{E}} \widehat{W}_{\text{Gucc}}(\mathbf{E}_{\text{eff}}, \mathbf{f}) + \kappa_{\text{vol}} \mathbf{D}_{\mathbf{F}} W_{\text{vol}}(\det \mathbf{F}_{\text{eff}}),$$

mit $\mathbf{F}_{\text{eff}} = \mathbf{F}\mathbf{F}_a^{-1}$ bzw. $\mathbf{E}_{\text{eff}} = \frac{1}{2}(\mathbf{F}_{\text{eff}}^T \mathbf{F}_{\text{eff}} - \mathbf{I})$. Der aktive Anteil \mathbf{F}_a hängt von der Faserrichtung \mathbf{f} und der zugehörigen Dehnung $\gamma_{\mathbf{f}}$ ab:

$$\mathbf{F}_a = \begin{cases} (1 + \gamma_{\mathbf{f}}) \mathbf{f}\mathbf{f}^\top + \frac{1}{\sqrt{1+\gamma_{\mathbf{f}}}} (\mathbf{I} - \mathbf{f}\mathbf{f}^\top), & \text{wenn } 1 + \gamma_{\mathbf{f}} > 0, \\ \mathbf{I}, & \text{sonst.} \end{cases}$$

Wie zu Beginn dieses Unterabschnittes erwähnt, ist die gegebene Referenzgeometrie Ω_M spannungsfrei, so dass der Anfangswert $\mathbf{u}^0(\mathbf{x}) = \mathbf{u}(0, \mathbf{x}) = \mathbf{0}$ und damit auch $\boldsymbol{\varphi}^0(\mathbf{x}) = \boldsymbol{\varphi}(0, \mathbf{x}) = \mathbf{0}$ ist. Allerdings ist zu Beginn eines Herzschlages durch den Bluteinstrom während der Diastole Druck auf dem Endokard, so dass eigentlich $\mathbf{u}^0(\mathbf{x}) \neq \mathbf{0}$ ist. Daher wird der tatsächliche bzw. realistische Anfangswert der Deformation $\boldsymbol{\varphi}$ bzw. der Verschiebung \mathbf{u} mit Hilfe eines statischen Elastizitätsproblems berechnet. Details dazu sind in [36, 37] zu finden.

Da die Faserrichtungen sich mit der Kontraktion ändern, definieren wir den deformierten Leitfähigkeitstensor als

$$\boldsymbol{\sigma}(\mathbf{F}) := \sigma_f \frac{\mathbf{F}\mathbf{f} \otimes \mathbf{F}\mathbf{f}}{\|\mathbf{F}\mathbf{f}\|_2^2} + \sigma_s \frac{\mathbf{F}\mathbf{s} \otimes \mathbf{F}\mathbf{s}}{\|\mathbf{F}\mathbf{s}\|_2^2} + \sigma_n \frac{\mathbf{F}\mathbf{n}_s \otimes \mathbf{F}\mathbf{n}_s}{\|\mathbf{F}\mathbf{n}_s\|_2^2},$$

wobei \mathbf{f} die Faserrichtung, \mathbf{s} die Richtung der Schichten und \mathbf{n}_s die Normale zu beiden in einem Punkt $\mathbf{x} \in \Omega_E$, also der Referenzgeometrie beschreibt. Die Leitfähigkeiten σ_f , σ_s und σ_n sind konstant und gehören zu den entsprechenden Richtungen.

Außerdem führt die Kombination von Gleichung (2.23a) des Monodomain-Modell 2.11 mit der Deformation aus der Kontraktion zu folgender Gleichung (vgl. [36, Lemma 5.39])

$$\beta C_m \partial_t (JV) - \nabla \cdot (J\mathbf{F}^{-1} \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{F}) \mathbf{F}^{-\top} \nabla V) + \beta J I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \beta J I_{\text{ext}} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega_E.$$

Zusammenfassend definieren wir das voll gekoppelte elektro-mechanische Problem als:

Problem 4.1 (EMM): *Seien die Anfangswerte*

$$V^0: \Omega_E \rightarrow \mathbb{R}, \quad \mathbf{c}^0: \Omega_E \rightarrow \mathbb{R}_+^{n_c} \quad \mathbf{w}^0: \Omega_E \rightarrow [0, 1]^{n_w}, \quad \gamma_{\mathbf{f}}^0: \Omega_E \rightarrow \mathbb{R},$$

gegeben. Der Anfangswert für die Deformation wird mit Hilfe eines statischen Elastizitätsproblems berechnet (vgl. (4.14)). Gesucht sind

- *die Transmembranspannung* $V: (0, T) \times \Omega_E \rightarrow \mathbb{R}$,
- *die Ionenkonzentrationen* $\mathbf{c}: (0, T) \times \Omega_E \rightarrow \mathbb{R}_+^{n_c}$,
- *der Gatingvektor* $\mathbf{w}: (0, T) \times \Omega_E \rightarrow [0, 1]^{n_w}$,
- *die Dehnung in Faserrichtung* $\gamma_{\mathbf{f}}: (0, T) \times \Omega_E \rightarrow \mathbb{R}$,
- *und die Deformation* $\boldsymbol{\varphi}: (0, T) \times \Omega_M \rightarrow \mathbb{R}^3$,

so dass das folgende PDE-ODE System erfüllt ist

$$\beta C_m \partial_t(JV) - \nabla \cdot (J\mathbf{F}^{-1} \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{F}) \mathbf{F}^{-\top} \nabla V) + \beta J I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \beta J I_{\text{ext}} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega_E, \quad (4.13a)$$

$$\partial_t \mathbf{c} - \mathbf{G}_c(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) = \mathbf{0} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega_E, \quad (4.13b)$$

$$\partial_t \mathbf{w} - \mathbf{G}_w(V, \mathbf{w}) = \mathbf{0} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega_E, \quad (4.13c)$$

$$\partial_t \gamma_f - G_{\gamma_f}(\gamma_f, \mathbf{F}, \mathbf{f}, \mathbf{c}) = \mathbf{0} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega_E, \quad (4.13d)$$

$$\rho(\partial_t^2 \boldsymbol{\varphi} + \alpha_R \partial_t \boldsymbol{\varphi}) - \nabla \cdot \mathbf{P}_{\text{eff}}(\mathbf{F}, \dot{\mathbf{F}}, \mathbf{f}, \gamma_f) = \mathbf{0} \quad \text{in } (0, T) \times \Omega_M, \quad (4.13e)$$

$$V(0, \mathbf{x}) = V^0(\mathbf{x}), \mathbf{c}(0, \mathbf{x}) = \mathbf{c}^0(\mathbf{x}), \mathbf{w}(0, \mathbf{x}) = \mathbf{w}^0(\mathbf{x}), \gamma_f(0, \mathbf{x}) = \gamma_f^0(\mathbf{x}), \quad \text{in } \bar{\Omega}_E. \quad (4.13f)$$

Es werden homogene Dirichlet Randbedingungen für $\Gamma_D \subset \partial\Omega_M \setminus \partial\Omega_E$ und homogene Neumann Randbedingungen auf $\Gamma_P \subset \partial\Omega_M$ am Perikard für die Verschiebung verwendet. Am Endokard $\Gamma_C \subset \partial\Omega_M$ wird der Druck

$$\mathbf{P}_{\text{eff}} \mathbf{n} = -p_C \text{Cof}(\mathbf{F}) \mathbf{n}$$

mit der äußeren Normalen \mathbf{n} angewendet. Für die Transmembranspannung verwenden wir wie in Problem 2.11 homogene Neumann Randbedingungen auf $\partial\Omega_E$.

Bemerkung 4.2: Der Druck durch den Blutfluss ist hier als Randbedingung am Endokard vereinfacht modelliert. Realistischer wird die Randbedingungen am Endokard, wenn ein geschlossenes Kreislaufmodell zur Modellierung de Blutkreislaufes über eine zusätzliche gewöhnliche Differentialgleichung hinzugefügt werden (vgl. [29, 35, 42, 71, 100]). Die Randbedingungen am Perikard sind beispielsweise in [29, 35, 61, 91, 113] realistischer modelliert.

4.5.2 Diskretisierung in Ort und Zeit

In Unterabschnitt 3.2 wird ausführlich erklärt, wie das MMOM im Ort diskretisiert wird. Für das EMM 4.1 definieren wir analog zu (3.10) die zulässige und offene Triangulierung $\Omega_{M,h} = \{K_i\}_{i=1}^{n_T}$ so dass

$$\bar{\Omega}_M = \bigcup_{K \in \Omega_{M,h}} \bar{K}.$$

Dann ist $\Omega_{E,h} = \Omega_{M,h} \cap \Omega_E$ die zulässige und offene Triangulierung der leitfähigen Bereiche von Ω_M . Wir verwenden in diesem Abschnitt lineare finite Elemente aus $\mathbb{S}^1(\Omega_M)$ und für die Variante OC den Raum der stückweise konstanten Funktionen $\mathbb{D}(\Omega_M)$. Aus Gründen der Übersichtlichkeit führen wir die folgenden Notationen ein

$$S_h := \mathbb{S}^1(\Omega_M),$$

$$D_h := \mathbb{D}(\Omega_M),$$

$$\mathbf{S}_h := S_h \times S_h \times S_h,$$

$$\mathbf{S}_{0,h} := \{\mathbf{s} \in \mathbf{S}_h : \mathbf{s} = \mathbf{0} \text{ auf } \Gamma_D\},$$

$$S_{e,h} := S_h|_{\bar{\Omega}_e},$$

$$D_{e,h} := D_h|_{\bar{\Omega}_e}.$$

Die Funktionen aus $S_{e,h}$ und $D_{e,h}$ werden in $\Omega_M \setminus \Omega_E$ mit Null fortgesetzt. Es sei $\Pi_h^z: S_h \rightarrow D_h$ die \mathcal{L}^2 -Projektion zwischen den beiden endlich-dimensionalen Räumen, die wir für die Variante OC benötigen.

Außerdem bezeichnen wir $\mathcal{N}_{m,h}$ bzw. $\mathcal{N}_{e,h} \subset \mathcal{N}_{m,h}$ als die Menge der Knoten der Triangulierung Ω_M bzw. Ω_E für S_h . Zusätzlich benötigen wir noch die Definition der Menge der Knoten $\mathcal{N}_{e,D,h}$ für $D_{e,h}$. In Unterabschnitt 3.2 wurde die Diskretisierung im Ort für das MMOM vorgestellt. Für alle $\varphi_h, \psi_h \in S_h$ passen wir die Notation der Operatoren folgendermaßen an:

$$\begin{aligned} \langle M_h \varphi_h, \psi_h \rangle_{S_{e,h}^* \times S_{e,h}} &:= \int_{\Omega_E} \varphi_h \psi_h \, d\mathbf{x}, \\ \langle K_{F,h} \varphi_h, \psi_h \rangle_{S_{e,h}^* \times S_{e,h}} &:= \beta^{-1} \int_{\Omega_E} \mathbf{D}_h \nabla \varphi_h \cdot \nabla \psi_h \, d\mathbf{x}, \end{aligned}$$

mit $\mathbf{D}_h = J_h(\mathbf{F}_h)^{-1} \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{F}_h) (\mathbf{F}_h)^{-\top}$ und $J_h = \det(\mathbf{F}_h)$.

Das Zeitintervall $[0, T]$ wird in N äquidistante Teilintervalle geteilt. Wie in Unterabschnitt 3.3 ist dann $\Delta t = T/N$ die Zeitschrittweite. Wir beginnen mit den Anfangswerten $V_h^0(\mathbf{x}) = V^0(\mathbf{x})$, $\mathbf{c}_h^0(\mathbf{x}) = \mathbf{c}^0(\mathbf{x})$, $\mathbf{w}_h^0(\mathbf{x}) = \mathbf{w}^0(\mathbf{x})$, und $\gamma_{f,h}^0(\mathbf{x}) = \gamma_f^0(\mathbf{x})$ für alle $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_{e,h}$. Der Operator $K_{F,h}$ ändert sich in jedem Zeitschritt, daher schreiben wir stattdessen $K_{F,h}^n$ und ersetzen \mathbf{D}_h durch \mathbf{D}_h^n mit

$$\mathbf{D}_h^n = J_h^n(\mathbf{F}_h^n)^{-1} \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{F}_h^n) (\mathbf{F}_h^n)^{-\top},$$

wobei $J_h^n = \det(\mathbf{F}_h^n)$.

Die Elektrophysiologie wird mit dem in Abschnitt 3.3 vorgestellten Verfahren in der Zeit diskretisiert. Gleichung (4.13e) wird mit einem *Newmark* β -Verfahren [54] in der Zeit gelöst. Zusammen erhalten wir das folgende Verfahren:

0.) Berechne $\mathbf{u}_h^0 \in \mathbf{S}_{0,h}$ durch

$$\int_{\Omega_M} \mathbf{P}(\mathbf{I} + \mathbf{D}\mathbf{u}_h^0, \mathbf{0}, \mathbf{f}) : \mathbf{D}\psi_h \, d\mathbf{x} = - \int_{\Gamma_C} p_C^0 \text{Cof}(\mathbf{I} + \mathbf{D}\mathbf{u}_h^0) \mathbf{n} \cdot \psi_h \, d\mathbf{a}, \quad \psi_h \in \mathbf{S}_{0,h}. \quad (4.14)$$

Dann setzen wir $\boldsymbol{\varphi}_h^0 = \text{id} + \mathbf{u}_h^0$, $\mathbf{v}_h^0 = \mathbf{a}_h^0 = \mathbf{0}$, $\mathbf{F}_h^0 = \mathbf{I} + \mathbf{D}\mathbf{u}_h^0$, $\mathbf{F}_{a,h}^0 = \mathbf{I}$, $J_h^0 = \det(\mathbf{F}_h^0)$ und $n = 1$.

1.) Berechne $\mathbf{w}_h^n \in S_{e,h}^{n_w}$ analog zu Gleichung (3.16) in 1.) des Unterabschnitts 3.3 unabhängig auf den Knoten $\mathcal{N}_{e,h}$ durch

$$\mathbf{w}_h^n = \boldsymbol{\chi}^{\Delta t}(V_h^{n-1}, \mathbf{w}_h^{n-1}).$$

2.) Berechne $\mathbf{c}_h^n \in S_{e,h}^{n_c}$ analog zu Gleichung (3.17) unabhängig auf den Knoten $\mathcal{N}_{e,h}$ mit

$$\mathbf{c}_h^n = \mathbf{c}_h^{n-1} + \Delta t \mathbf{G}_c(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^{n-1}, \mathbf{w}_h^n).$$

3.) Berechne $\gamma_{f,h}^n \in S_{e,h}$ unabhängig in jedem Knoten $\mathcal{N}_{e,h}$ durch

$$\gamma_{f,h}^n = \gamma_{f,h}^{n-1} + \Delta t G_{\gamma_f}(\gamma_{f,h}^{n-1}, \mathbf{F}_h^{n-1}, \mathbf{f}, \mathbf{c}_h^n).$$

4.) Zur Berechnung von $V_h^n \in S_{e,h}$ muss die partielle Differentialgleichung

$$C_m M_h \partial_t V_h + K_{F,h} V_h + J_h F(t, V_h, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n) = 0,$$

in (t_{n-1}, t_n) gelöst werden. Dazu verwenden wir in den numerischen Experimenten in diesem Unterabschnitt die folgenden zwei Verfahren:

(GS) Für das Godunov Splitting in der gekoppelten Variante und mit dem Zwischenschritt $V_h^{n-1/2}$ lauten die beiden Teilprobleme dann

$$V_h^{n-1/2} = V_h^{n-1} - \Delta t C_m^{-1} I_{\text{ion}}(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n), \quad (4.15a)$$

$$(C_m J_h^n M_h + \Delta t K_{F,h}^n) V_h^n = C_m M_h J_h^{n-1} V_h^{n-1/2} + \Delta t J_h^n \mathcal{M}_h I_{\text{ext}}(t_n, \cdot). \quad (4.15b)$$

(SI) Mit dem semi-impliziten Verfahren berechnen wir V_h^n durch

$$(C_m J_h^n M_h + \Delta t K_{F,h}^n) V_h^n = C_m J_h^{n-1} M_h V_h^{n-1} - \Delta t J_h^n F(t_n, V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n).$$

5.) Setze $\mathbf{b}_h^{n-1} = \frac{\rho}{\beta_N \Delta t^2} \mathbf{u}_h^{n-1} + \frac{\rho(1 + \alpha_R)}{\beta_N \Delta t} \mathbf{v}_h^{n-1} + \frac{\rho(1 - 2\beta_N)}{2\beta_N} \mathbf{a}_h^{n-1}$ und berechne $\mathbf{u}_h^n \in \mathbf{S}_{0,h}$ approximativ durch

$$\begin{aligned} \int_{\Omega_M} \left(\frac{\rho}{\beta_N \Delta t^2} \mathbf{u}_h^n \cdot \boldsymbol{\psi}_h + \mathbf{P}_{\text{eff}}(\mathbf{I} + \mathbf{D}\mathbf{u}_h^n, \mathbf{D}\mathbf{v}_h^{n-1}, \mathbf{f}, \gamma_{\mathbf{f},h}^n) : \mathbf{D}\boldsymbol{\psi}_h \right) d\mathbf{x} \\ = \int_{\Omega_M} \mathbf{b}_h^{n-1} \cdot \boldsymbol{\psi}_h d\mathbf{x} - \int_{\Gamma_C} p_C^n \text{Cof}(\mathbf{I} + \mathbf{D}\mathbf{u}_h^0) \mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\psi}_h d\mathbf{a}, \end{aligned}$$

für alle $\boldsymbol{\psi}_h \in \mathbf{S}_{0,h}$ mit Hilfe eines Newton-Verfahrens. Dann setzen wir

$$\begin{aligned} \mathbf{a}_h^n &= \frac{1}{\beta_N \Delta t^2} (\mathbf{u}_h^n - \mathbf{u}_h^{n-1}) - \frac{1}{\beta_N \Delta t} \mathbf{v}_h^{n-1} - \frac{1 - 2\beta_N}{2\beta_N} \mathbf{a}_h^n, \\ \mathbf{v}_h^n &= \mathbf{v}_h^{n-1} + \Delta t ((1 - \gamma_N) \mathbf{a}_h^{n-1} + \gamma_N \mathbf{a}_h^n), \\ \mathbf{u}_h^n &= \mathbf{u}_h^{n-1} + \Delta t \mathbf{v}_h^n. \end{aligned}$$

Wenn $n < N$ setzen wir $n = n + 1$ und gehen zurück zu 1.).

Bemerkung 4.3: Für die Variante OC müssen einige Änderungen im Verfahren vorgenommen werden. Die Anfangswerte werden für alle $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_{e,D,h}$ auf $\mathbf{c}_h^0(\mathbf{x}) = \mathbf{c}^0(\mathbf{x})$, $\mathbf{w}_h^0(\mathbf{x}) = \mathbf{w}^0(\mathbf{x})$, und $\gamma_{\mathbf{f},h}^0(\mathbf{x}) = \gamma_{\mathbf{f}}^0(\mathbf{x})$ gesetzt, allerdings bleibt $V_h^0(\mathbf{x}) = V^0(\mathbf{x})$ für alle $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_{e,h}$. Außerdem suchen wir in jedem Zeitschritt n weiterhin $V_h^n \in S_{e,h}$, aber $\mathbf{w}_h^n \in D_{e,h}^{n_w}$, $\mathbf{c}_h^n \in D_{e,h}^{n_c}$ und $\gamma_{\mathbf{f},h}^n \in D_{e,h}$. In den Teilschritten 1.) und 2.) werten wir die rechte Seite mit Hilfe von $\Pi_h^z V_h^{n-1}$ statt V_h^{n-1} aus. Außerdem werden 1.)-3.) unabhängig auf den Knoten $\mathcal{N}_{e,D,h}$ statt $\mathcal{N}_{e,h}$ gelöst. In 4. ersetzen wir für die Auswertung der rechten Seite F ebenfalls V_h^{n-1} durch $\Pi_h^z V_h^{n-1}$. Da $\mathbf{c}_h^n \in D_{e,h}^{n_c}$ und $\mathbf{w}_h^n \in D_{e,h}^{n_w}$ ist damit der gesamte Ionenstrom I_{ion} konstant für ein Lagrange-Element E des Tetraeders $K \in \Omega_E$ ist.

4.5.3 Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz

In diesem Unterabschnitt fassen wir zunächst die spezifischen numerischen Konfigurationen für folgende numerische Experimente zusammen. Dann untersuchen wir unterschiedliche Aspekte, dabei orientieren wir uns an der Untersuchung aus Unterabschnitt 4.4.2. Daher gehen wir in folgender Reihenfolgen vor. Wir beginnen mit der Aktivierungszeit t_{act} . Dann betrachten wir die Dauer der Aktionspotentiale t_{APD} genauer. Im Anschluss untersuchen wir den Verlauf der Transmembranspannung V . Neu in diesem Abschnitt ist die Betrachtung der Kalziumionenkonzentration Ca , der Dehnung in Faserrichtung $\gamma_{\mathbf{f}}$ und der Verläufe der Volumenkurven des linken Ventrikels LV und des rechten Ventrikels RV. Die Änderung der Volumen erfolgt aufgrund der Kontraktion. Zuletzt untersuchen wir die Effizienz der verwendeten Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS.

Numerischer Versuchsaufbau

Wie in der numerischen Untersuchung im vorherigen Abschnitt 4.4, verwenden wir zur Berechnung des EMM 4.1 den Biventrikel aus [42]. Allerdings wird hier die spannungsfreie und durch die Klappen ergänzte Variante verwendet. Vergleicht man die Biventrikel aus Abbildung 4.6 mit der spannungsfreien Variante in Abbildung 4.14 wird der Unterschied anhand der eingefallenen Ventrikel deutlich. In Tabelle 4.13 ist die Beziehung zwischen dem Ortslevel und den Gittergrößen sowie die Beziehung von Zeitlevel zu tatsächlicher Zeitdiskretisierung dargestellt. Dabei sollte beachtet werden, dass die Ortslevel im Vergleich zu der Studie mit der Elektrophysiologie ohne die Mechanik um eins verschoben sind, d.h. das Ortslevel $\ell = 1$ in diesem Unterabschnitt entspricht dem Ortslevel $\ell = 2$ in dem vorherigen Unterabschnitt 4.4.2.

Tabelle 4.13: Gittergrößen für die verschiedenen Ortslevel ℓ des Biventrikels für die voll gekoppelte elektromechanische Rechnung (EMM) und die Zeitdiskretisierung mit Zeitlevel j . Dabei ist Δx die Länge zwischen zwei Gitterpunkten in mm gemessen.

	ℓ	min Δx	max Δx	# Zellen	# Eckpunkte	j	Δt_j (ms)
Ω_M	1	0.2297	4.0145	1 157 248	234 573	0	0.400
						1	0.200
Ω_E	1	0.2348	4.0145	1 054 528	214 765	2	0.100
	2	0.1174	2.0073	8 436 224	1 561 819	3	0.050
	3	0.0587	1.0036	67 489 792	11 870 903	4	0.025
	4	0.0294	0.5018	539 918 336	92 475 759		

Für eine detaillierte Konvergenzuntersuchung verwenden wir wie im vorherigen Unterabschnitt die vereinfachte Anregung. Wie in Abbildung 4.14 (links) dargestellt, wird hier nur in einem kleinen Bereich am endokardialen Apex stimuliert. Für die vereinfachte Anregung verwenden wir $T = 0.6$ s, damit das Rechengebiet vollständig de- und repolarisiert. Die Randflächen Γ_D und Γ_C für die Randbedingungen des

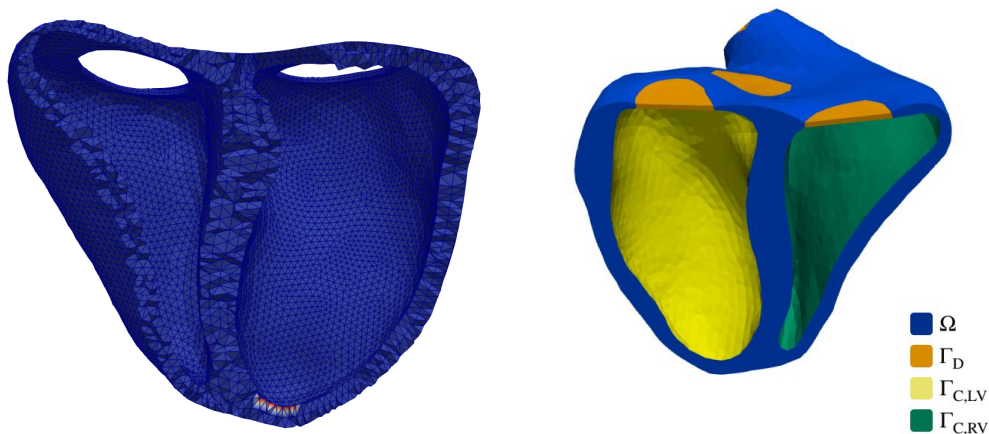


Abbildung 4.14: Anregungsbereich Ω_{stim} für die vereinfachte Anregung im spannungsfreien Zustand des biventrikulären Gebietes (links). Die Randflächen Γ_D und $\Gamma_C = \Gamma_{C,RV} \cup \Gamma_{C,LV}$ des spannungsfreien Gebietes $\Omega_M = \Omega$ aus [37] (rechts).

EMM 4.1 sind in Abbildung 4.14 dargestellt. Für die Ortsdiskretisierung der Mechanik beschränken wir uns auf die Verwendung des Ortslevels $\ell = 1$. Die Verfeinerungen der Näherungslösungen im Ort beziehen sich immer auf die Verfeinerung des Gitters für die Elektrophysiologie. In der Zeit werden zunächst sowohl die Mechanik, als auch die Elektrophysiologie mit der gleichen Zeitschrittweite gelöst.

Wir untersuchen die Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS. Die Auswertungspunkte \mathbf{z}_k in diesem Unterabschnitt wurden so nah wie möglich an den Auswertungspunkten aus Unterabschnitt 4.4 gewählt. Da die Ergebnisse in den Auswertungspunkten \mathbf{z}_k für $k = 2, \dots, 9$ ähnlich sind, beschränken wir uns an dieser Stelle darauf analog zu Unterabschnitt 4.4 die Auswertung für \mathbf{z}_8 zu präsentieren.

Aktivierungszeit

In Tabelle 4.15 sind die Aktivierungszeiten t_{act} der Näherungslösungen des EMM für SI-SVI, SI-OC und GS gegeben. Mit SI-SVI verkleinert sich die Aktivierungszeit für ein festes Zeitlevel mit jeder Verfeinerung im Ort und für ein festes Ortslevel auch mit jeder Verfeinerung in der Zeit. Für SI-OC und GS vergrößert sich die Aktivierungszeit für die Verfeinerung im Ort mit festem Zeitlevel, während t_{act} für festes Ortslevel mit jeder Verfeinerung in der Zeit kleiner wird.

Tabelle 4.14: Differenzen der Aktivierungszeiten t_{act} in ms der benachbarten Ortslevel (links) und Zeitlevel (rechts) in \mathbf{z}_8 der Näherungslösungen von EMM.

$j = 3$	$t_{\text{act}}^{j,\ell,8} - t_{\text{act}}^{j-1,\ell,8}$			$\ell = 4$	$t_{\text{act}}^{j,\ell,8} - t_{\text{act}}^{j-1,\ell,8}$		
	SI-SVI	SI-OC	GS		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 2$	-3.049	10.017	-4.387	$j = 1$	-8.262	-8.594	-20.745
$\ell = 3$	-2.705	6.367	2.732	$j = 2$	-2.446	-2.552	-11.644
$\ell = 4$	-1.458	2.891	2.002	$j = 3$	-0.394	-0.392	-6.527

Zur Untersuchung der Konvergenz betrachten wir zunächst die benachbarten Differenzen in Ort und Zeit (vgl. Tabelle 4.14). Für die benachbarten Differenzen im Ort wird wie in Unterabschnitt 4.4 das Zeitlevel $j = 3$ gewählt. Das Verfahren SI-SVI hat benachbarte Differenzen im Ort, die zwar kleiner werden, aber sich erst mit der zweiten Verfeinerung im Ort halbieren. Aufgrund der negativen Werte der benachbarten Differenzen vom SI-SVI nähert sich die Aktivierungszeit im Ort von rechts einer asymptotischen Lösung an. Für SI-OC halbieren sich die benachbarten Differenzen für jede Verfeinerung im Ort für das festes Zeitlevel $j = 3$ nahezu, daher konvergiert SI-OC linear im Ort. Hier ist das Vorzeichen der benachbarten Differenzen positiv, so dass die Aktivierungszeit im Ort von links konvergiert. Eine Erklärung für dieses Verhalten ist in Unterabschnitt 4.4.2 zu finden. Betrachtet man die benachbarten Differenzen im Ort für GS verkleinern sich zwar die normierten Werte, aber das Vorzeichen wechselt. Daher konvergiert GS bezüglich der Aktivierungszeit nicht im Ort. In [68, 89] wird dieses Konvergenzverhalten für GS vorhergesagt.

Für die benachbarten Differenzen in der Zeit wird das Ortslevel $\ell = 4$ festgehalten, welches dem Ortslevel $\ell = 5$ der numerischen Experimenten zur Lösung des MMOM entspricht. Für SI-SVI und SI-OC vierteln sich die benachbarten Differenzen für jede Verfeinerung in der Zeit, so dass beide in der Zeit quadratisch konvergieren. Allerdings sind für SI-OC die benachbarten Differenzen in der Zeit anders als im Ort negativ, d.h. in der Zeit nähert sich die Aktivierungszeit in jeder Verfeinerung von rechts an eine

Tabelle 4.15: Aktivierungszeiten $t_{\text{act}}^{j,\ell,\text{zs}}$ in ms und der relative Fehler $\eta_{\text{tact}}^{j,\ell,\text{zs}}$ (vgl.(4.10)) der Aktivierungszeit bezüglich der Referenzlösung $t_{\text{act}}^{\infty,\infty,8} = 65.056$ ms auf dem biventrikulären Gebiet mit der vereinfachten Anregung für verschiedene Zeitdiskretisierungsverfahren zur Lösung des EMM.

		$t_{\text{act}}^{j,\ell,8}$			$\eta_{\text{tact}}^{j,\ell,8}$		
		SI-SVI	SI-OC	GS	SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 1$	$j = 0$	82.990	53.250	89.736	0.2757	0.1815	0.3794
	$j = 1$	75.211	45.324	78.114	0.1561	0.3033	0.2007
	$j = 2$	72.572	43.551	72.914	0.1155	0.3306	0.1208
	$j = 3$	71.896	43.407	70.352	0.1051	0.3328	0.0814
$\ell = 2$	$j = 0$	79.869	65.513	101.352	0.2277	0.0070	0.5579
	$j = 1$	72.192	56.219	80.480	0.1097	0.1358	0.2371
	$j = 2$	69.531	53.745	70.877	0.0688	0.1739	0.0895
	$j = 3$	68.847	53.424	65.966	0.0583	0.1788	0.0140
$\ell = 3$	$j = 0$	77.849	72.554	108.471	0.1967	0.1153	0.6674
	$j = 1$	69.213	63.023	87.135	0.0639	0.0312	0.3394
	$j = 2$	66.680	60.246	75.105	0.0250	0.0739	0.1545
	$j = 3$	66.142	59.790	68.698	0.0167	0.0809	0.0560
$\ell = 4$	$j = 0$	75.786	74.219	109.616	0.1649	0.1409	0.6850
	$j = 1$	67.524	65.626	88.871	0.0379	0.0088	0.3661
	$j = 2$	65.077	63.073	77.227	0.0003	0.0305	0.1871
	$j = 3$	64.684	62.681	70.700	0.0057	0.0365	0.0868

asymptotische Lösung. Für GS halbieren sich die benachbarten Differenzen für jede Verfeinerung in der Zeit, d.h. er konvergiert linear in der Zeit. Da die benachbarten Differenzen in der Zeit negativ sind, nähern auch sie sich von rechts einer asymptotischen Lösung.

Wir berechnen mit den Näherungslösungen des SI-OC die Orts-Zeit-Grenzwertlösung $t_{\text{act}}^{\infty,\infty,8} = 65.056$ ms wie in Unterabschnitt 4.2.1 erklärt. In Tabelle 4.15 ist rechts der relative Fehler der Aktivierungszeit $\eta_{\text{tact}}^{j,\ell,8}$ (vgl.(4.10)) aller Näherungslösungen für die verschiedenen Verfahren zu finden. Für EMM ist der relative Fehler bezüglich $t_{\text{act}}^{\infty,\infty,8}$ für die Verfahren SI-SVI und SI-OC im Ort dominant, während für GS der relative Fehler in der Zeit dominant ist. In $j = 3$ für $\ell = 1, 2$ ist GS genauer an der Orts-Zeit-Grenzwertlösung als die andern beiden Verfahren (vgl. Abbildung 4.15 links). Da GS für die verwendeten Zeit- und Ortsdiskretisierungen nicht im Ort konvergiert, verschlechtert sich die Genauigkeit bezüglich $t_{\text{act}}^{\infty,\infty,8}$ für GS ab $\ell = 3$. Hält man das Ortslevel $\ell = 4$ fest, kann man in Abbildung 4.15 rechts deutlich die Dominanz des Zeitfehlers für GS erkennen. SI-SVI und SI-OC sind deutlich genauer, insbesondere für die kleinen Zeitlevel. In Abbildung 4.15 ist der relative Fehler im Ort für festes $j = 3$ links und in der Zeit für festes $\ell = 4$ veranschaulicht. Dabei wird die Dominanz des Ortsfehlers für SI-OC und die Dominanz des Zeitfehlers für GS deutlich.

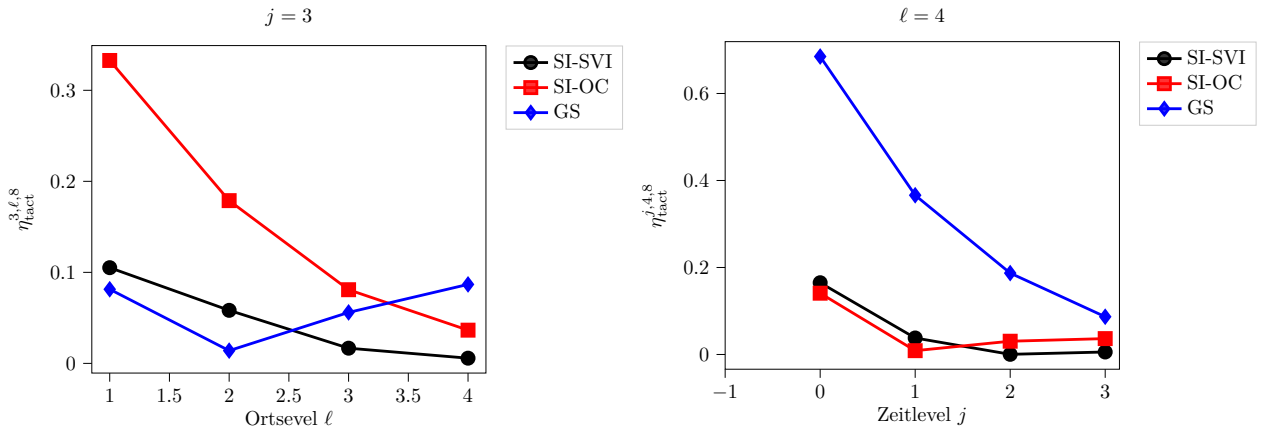


Abbildung 4.15: Der relative Fehler $\eta_{\text{tact}}^{j,\ell,8}$ bezüglich der Aktivierungszeit aus (4.10) im Ort für festes Zeitlevel $j = 3$ (links) und in der Zeit für festes Ortslevel $\ell = 5$ für die Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS mit dem EMM.

Die Dauer der Aktionspotentiale

In diesem Unterabschnitt betrachten wir die Dauer der Aktionspotentiale t_{APD} der Näherungslösungen des EMM genauer. Wie schon in dem Experiment in Unterabschnitt 4.4 beobachtet (vgl. Tabelle 4.10) unterscheidet sich auch t_{APD} der Näherungslösungen des EMM deutlich weniger für die drei Verfahren, als die Aktivierungszeit (vgl. Tabelle B.10). Wir verzichten daher auf eine genauere numerische Untersuchung.

Der Verlauf der Transmembranspannung

In diesem Unterabschnitt untersuchen wir den Verlauf der Transmembranspannung einer Näherungslösung des EMM. Wir verwenden für diese Untersuchung die $\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})$ -Norm wie in Unterabschnitt 4.4.2, damit der Einfluss der Konvergenz der Aktivierungszeit t_{act} vernachlässigbar ist. Beispielhaft sind die Verläufe für verschiedene Orts- und Zeitdiskretisierung in Abbildung 4.16 für das Verfahren SI-OC dargestellt. Um eine Aussage über die Konvergenz treffen zu können betrachten wir zunächst die benachbarten Differenzen (vgl. Tabelle 4.16). Für das feste Zeitlevel $j = 3$ halbieren sich die benachbarten Differenzen im Ort für SI-OC und GS, d.h. die Verfahren konvergieren linear im Ort. Für SI-SVI werden die benachbarten Differenzen im Ort zwar kleiner, konvergieren aber nicht linear. Für das feste Ortslevel $\ell = 4$ konvergieren alle drei Verfahren linear in der Zeit.

Tabelle 4.16: $\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})$ -Norm der benachbarten Differenzen der benachbarten Ortslevel (links) und Zeitlevel (rechts) in \mathbf{z}_8 für $T_{\text{act}} = t_{\text{act}} + 0.4$ der Näherungslösungen von EMM.

$j = 3$	$\ V^{j,\ell,8} - V^{j,\ell-1,8}\ _{\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})}$			$\ell = 4$	$\ V^{j,\ell,8} - V^{j-1,\ell,8}\ _{\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})}$		
	SI-SVI	SI-OC	GS		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 2$	0.2015	0.4741	0.2715	$j = 2$	0.1428	0.3729	0.6132
$\ell = 3$	0.1160	0.2597	0.1187	$j = 3$	0.0518	0.0551	0.3420
$\ell = 4$	0.0966	0.1090	0.0717	$j = 4$	0.0284	0.0346	0.1988

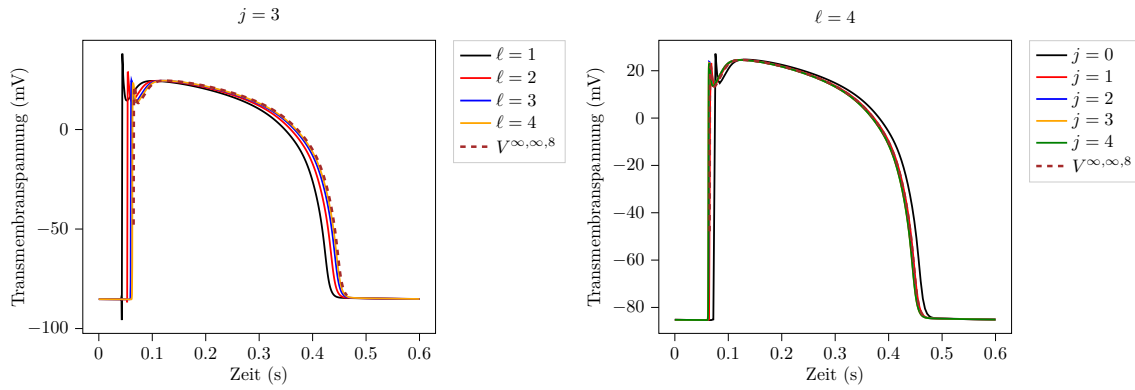


Abbildung 4.16: Der Verlauf der Transmembranspannung V des EMM in \mathbf{z}_8 für festes Zeitlevel $j = 3$ mit Ortslevel $\ell = 1, 2, 3, 4$ (links) und für festes Ortslevel $\ell = 4$ mit Zeitlevel $j = 0, 1, 2, 3, 4$ (rechts) berechnet mit dem SI-OC und der vereinfachten Anregung. Gestrichelt ist links und rechts die Orts-Zeit-Grenzwertlösung $V^{\infty, \infty, 8}$ in $(t_{\text{act}}^{\infty, \infty, 8}, t_{\text{act}}^{\infty, \infty, 8} + 0.4)$ eingezeichnet.

Tabelle 4.17: Der relative Fehler $\eta_{\text{vact}}^{j, \ell, 8}$ des Verlaufs der Transmembranspannung (vgl. (4.10)) der Näherungslösungen des EMM bezüglich der Orts-Zeit-Grenzwertlösung $V^{\infty, \infty, 8}$ in der $\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})$ -Norm auf dem biventrikulären Gebiet $T_{\text{act}} = t_{\text{act}} + 0.4$ mit der vereinfachten Anregung.

		$\eta_{\text{vact}}^{j, \ell, 8}$		
		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 1$	$j = 1$	0.0277	0.0676	0.0739
	$j = 2$	0.0161	0.0649	0.0444
	$j = 3$	0.0158	0.0600	0.0257
	$j = 4$	0.0161	0.0586	0.0199
$\ell = 2$	$j = 1$	0.0219	0.0358	0.0887
	$j = 2$	0.0204	0.0342	0.0419
	$j = 3$	0.0123	0.0318	0.0267
	$j = 4$	0.0103	0.0308	0.0193
$\ell = 3$	$j = 1$	0.0207	0.0226	0.0777
	$j = 2$	0.0094	0.0206	0.0423
	$j = 3$	0.0082	0.0177	0.0207
	$j = 4$	0.0084	0.0161	0.0122
$\ell = 4$	$j = 1$	0.0161	0.0218	0.0887
	$j = 2$	0.0097	0.0136	0.0457
	$j = 3$	0.0070	0.0112	0.0215
	$j = 4$	0.0055	0.0094	0.0103

Wir berechnen die Orts-Zeit-Grenzwertlösung $V^{\infty, \infty, 8}$ (vgl. Unterabschnitt 4.2.1) mit dem SI-OC um eine Aussage über die Genauigkeit der Näherungslösungen bezüglich des Verlaufs der Transmembranspannung

treffen zu können. Die Genauigkeit messen wir anhand des relativen Fehlers η_{vact} definiert wie in (4.11). In Tabelle 4.17 ist $\eta_{\text{vact}}^{j,\ell,8}$ für die Näherungslösungen $V^{j,\ell,8}$ des EMM berechnet mit den Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS zu finden. Alle Werte von η_{vact} sind im einstelligen Prozentbereich. Für SI-SVI ist der relative Fehler im Ort bis $\ell = 3$ dominant, so dass eine Verfeinerung in der Zeit kaum oder wenig Verbesserung in der Genauigkeit bringt. Allerdings verdoppelt sich ab dem Zeitlevel $j = 2$ die Genauigkeit mit der Verfeinerung im Ort. Für SI-OC ist erst ab $\ell = 4$ eine deutliche Verbesserung der Genauigkeit in der Zeit zu sehen, wenn diese verfeinert wird. Auch für SI-SVI ist der Ortsfehler dominant, allerdings nicht so ausgeprägt, wie beim SI-SVI, so dass im Allgemeinen für ein festes Ortslevel zwei Verfeinerungen in der Zeit notwendig sind um die Genauigkeit zu verdoppeln. Für GS ist dagegen der relative Fehler in der Zeit dominant, da eine Verfeinerung im Ort kaum oder keine Verbesserung in der Genauigkeit bringt. Allerdings halbiert sich der relative Fehler des GS mit der Verfeinerung in der Zeit. Für die feinste verwendete Zeit- bzw. Ortsdiskretisierung ist die Genauigkeit in Abbildung 4.17 links bzw. rechts veranschaulicht. Hier wird deutlich, dass SI-SVI das genaueste der drei Verfahren bezüglich η_{vact} ist. In $j = 3$ ist GS für $\ell = 1, 2$ genauer als SI-OC, aber ab $\ell = 3$ ist der SI-OC genauer als GS. Für das feste Ortslevel $\ell = 4$ ist SI-OC fast so genau wie SI-OC. GS ist auf Grund der Dominanz des Zeitfehlers erst ab $j = 4$ ähnlich genau, wie die anderen beiden Verfahren. Die Behauptung aus Unterabschnitt 4.4.2, dass für $j = 4$ GS ähnlich genau wie SI-OC ist, wird hier bestätigt. Insgesamt ist in diesem numerischen Experiment für die Berechnung des EMM SI-SVI das genaueste Verfahren bezüglich der Approximation des Verlaufs der Transmembranspannung.

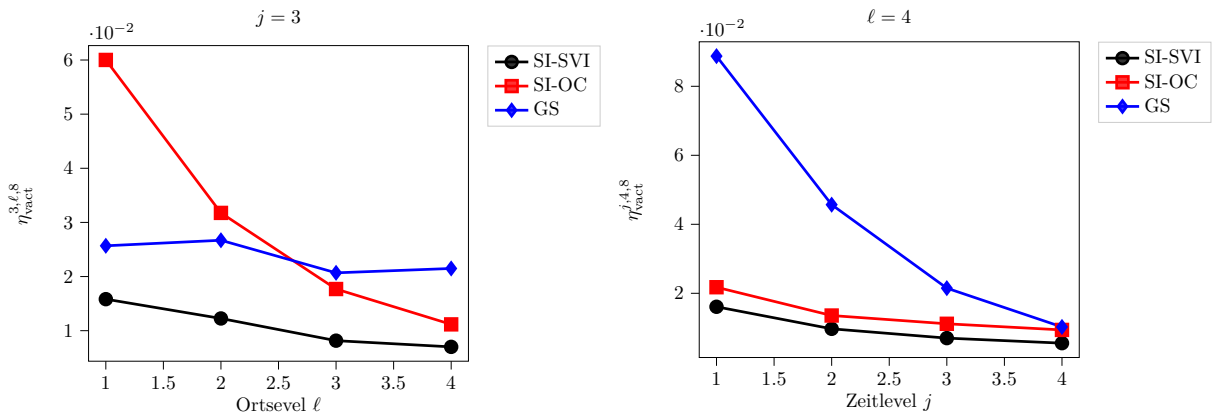


Abbildung 4.17: Der relative Fehler $\eta_{\text{vact}}^{j,\ell,8}$ bezüglich des Verlaufs der Transmembranspannung aus (4.11) im Ort für festes Zeitlevel $j = 3$ (links) und in der Zeit für festes Ortslevel $\ell = 4$ bei der Berechnung des EMM mit den Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS und der vereinfachten Anregung.

Effizienzuntersuchung

Wie in Unterabschnitt 4.4.2 soll anhand eines Aufwand-Genauigkeit-Diagramms eine Aussage über die Effizienz der Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS getroffen werden. Wir beschränken uns wie im ganzen Abschnitt auf die Auswertung in \mathbf{z}_8 . Genauere Informationen über die verwendete Hardware sind in Unterabschnitt 4.1 zu finden.

Wir beginnen mit der Untersuchung der Effizienz bezüglich der Aktivierungszeit t_{act} . Für t_{act} wird die Genauigkeit anhand des relativen Fehlers η_{tact} aus (4.10) gemessen. In Abbildung 4.18 ist links der

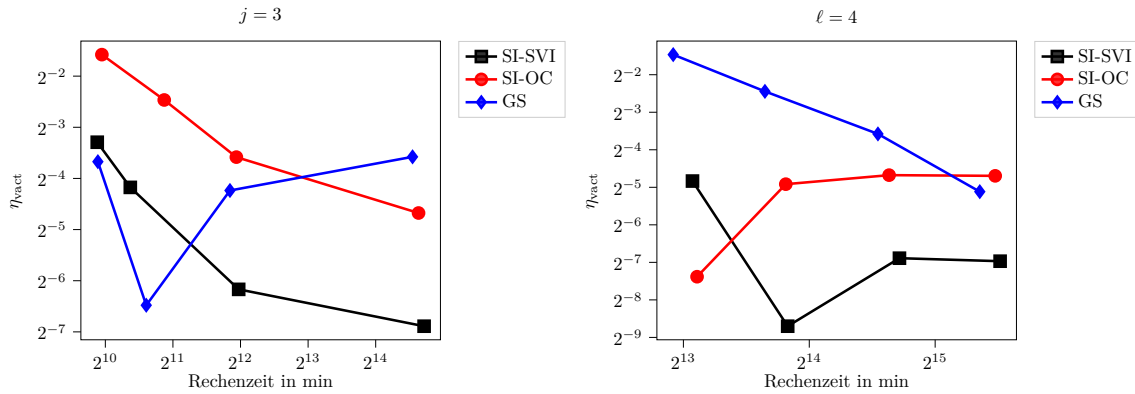


Abbildung 4.18: Aufwand-Genauigkeit-Diagramm der Aktivierungszeit t_{act} des EMM berechnet mit SI-SVI, SI-OC und GS mit festem Zeitlevel $j = 3$ (links) und festem Ortslevel $\ell = 4$ (rechts). Der Aufwand wird anhand der auf $\#\text{procs} = 256$ skalierten Rechenzeiten und die Genauigkeit wird durch den Fehler η_{tact} aus (4.10) bestimmt.

Aufwand zur Genauigkeit für das feste Zeitlevel $j = 3$ und rechts für das feste Ortslevel $\ell = 4$ in Beziehung gesetzt. Da für SI-SVI und SI-OC der relative Fehler im Ort dominant ist, sind die beiden Verfahren für die kleinen Ortslevel $\ell = 1, 2$ weniger effizient als GS. Für EMM schneidet GS bezüglich η_{tact} für das Zeitlevel $j = 3$ sehr gut ab. Für eine größere Zeitdiskretisierung ist der relative Fehler deutlich größer und damit auch die Effizienz schlechter (vgl. rechts). Hält man das Ortslevel $\ell = 4$ fest, ist der Ortsfehler minimiert und die Dominanz des Zeitfehlers für GS verschlechtert seine Effizienz. Dann schneidet SI-SVI, gefolgt vom SI-OC, am besten ab.

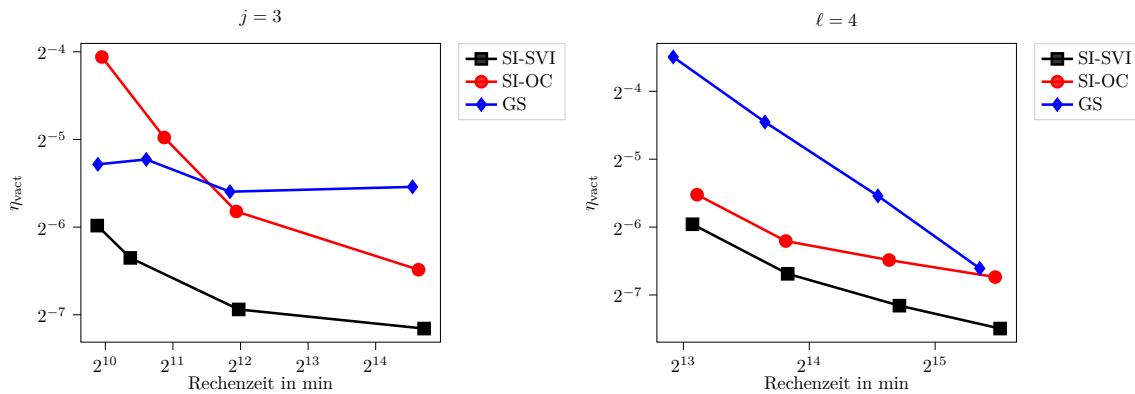


Abbildung 4.19: Aufwand-Genauigkeit-Diagramm des Verlaufs der Transmembranspannung V des EMM berechnet mit SI-SVI, SI-OC und GS mit festem Zeitlevel $j = 3$ (links) und festem Ortslevel $\ell = 4$ (rechts). Der Aufwand wird anhand der auf $\#\text{procs} = 256$ skalierten Rechenzeiten und die Genauigkeit wird durch den Fehler η_{vact} aus (4.11) bestimmt.

Ist man an der Approximation des Verlaufs der Transmembranspannung interessiert, sollte die Genauigkeit anhand des relativen Fehlers η_{vact} aus (4.11) bestimmt werden. In Abbildung 4.19 wird der Aufwand gemessen durch die mit 256 skalierte Rechenzeit in Bezug zur Genauigkeit bezüglich η_{vact} für den Verlauf der Transmembranspannung gesetzt. Auf der linken Seite von Abbildung 4.19 wird das Zeitlevel $j = 3$

festgehalten um den Zeitfehler zu minimieren. Für die Ortslevel $\ell = 1, 2$ schneidet GS bezüglich des relativen Fehlers η_{vact} und der Rechenzeit besser als SI-OC ab. Aber ab $j = 3$ ist der relative Fehler für SI-OC kleiner und die Rechenzeit auch nicht wesentlich länger. Um den Ortsfehler zu minimieren halten wir das Ortslevel $\ell = 4$ fest (vgl. Abbildung 4.19 rechts), dann schneidet GS, aufgrund der Dominanz des Zeitfehlers, am schlechtesten ab. Der relative Fehler η_{vact} ist für SI-OC größer als für SI-SVI, was SI-OC auch nicht durch seine etwas kürzere Rechenzeit ausgleichen kann. Insgesamt ist SI-SVI das effizienteste Verfahren für die Approximation des Verlaufs der Transmembranspannung.

Vergleich EMM und MMOM

Für alle drei Verfahren ist die Aktivierungszeit t_{act} der Näherungslösungen des EMM kleiner, als t_{act} der Näherungslösungen des MMOM (vgl. Tabelle 4.15 bzw. 4.8). Besonders für SI-SVI und GS ist t_{act} deutlich kleiner. Wir sehen für die Verfeinerungen im Ort und in der Zeit, dass die Aktivierungszeit der Näherungslösungen des EMM ein qualitativ ähnliches Verhalten wie die Aktivierungszeit der Näherungslösungen des MMOM zeigt. Das Konvergenzverhalten von t_{act} der Näherungslösungen des EMM unterscheidet sich kaum zu dem beobachteten Konvergenzverhalten von t_{act} der Näherungslösungen des MMOM (vgl. Tabelle 4.14 bzw. 4.9). Da alle Aktivierungszeiten der Näherungslösungen des EMM kleiner als die des MMOM sind, gilt dies auch für $t_{\text{act}}^{\infty, \infty, 8}$; die Abweichung beträgt $\approx 2.4\%$. Die Verkleinerung der Aktivierungszeiten der Näherungslösungen des EMM verkleinert auch den relative Fehler η_{tact} des GS verglichen zu dem relativen Fehler η_{tact} der Näherungslösungen des EMM.

Außerdem weichen die Werte von $t_{\text{APD}}(V^{j, \ell}, \mathbf{z}_8)$ einer Näherungslösung $V^{j, \ell}(\mathbf{z}_8)$ des EMM kaum vom Wert t_{APD} einer Näherungslösung $V^{j, \ell}(\mathbf{z}_8)$ des MMOM ab.

Für den Verlauf der Transmembranspannung sehen wir für die Konvergenz der Näherungslösungen des EMM ein ähnliches Verhalten, wie für die Näherungslösungen des MMOM (vgl. Tabelle 4.16 bzw. 4.11). Qualitativ ist das Verhalten des relativen Fehlers η_{vact} für den Verlauf der Transmembranspannung bezüglich der Näherungslösung des EMM mit dem der Näherungslösungen des MMOM vergleichbar.

Der Vollständigkeit halber haben wir auch die Unter- und Oberschwinger der Näherungslösungen des EMM untersucht. Die Ergebnisse zeigen nahezu keinen Unterschied zu der Untersuchung in Unterabschnitt 4.4.2. Daher verzichten wir an dieser Stelle auf eine detaillierte Beschreibung und verweisen auf Abbildung 4.11.

Die Aufwand-Genauigkeit-Diagramme der Aktivierungszeit berechnet mit dem EMM (vgl. Abbildung 4.19) unterscheidet sich kaum von denen berechnet mit dem MMOM (vgl. Abbildung 4.12). Gleiches gilt für die Aufwand-Genauigkeit-Diagramme des Verlaufs der Transmembranspannung. Für beide relativen Fehler, also bezüglich der Aktivierungszeit (η_{tact}) und des Verlaufs der Transmembranspannung (η_{vact}), ist wie bei MMOM für EMM des SI-SVI das effizienteste Verfahren.

Der Verlauf der Kalziumionenkonzentration und der Dehnung in Faserrichtung

Wir beginnen mit der Untersuchung des Verlauf der Kalziumionenkonzentration Ca einer Näherungslösung des EMM. Die Kalziumionenkonzentration Ca ist die erste Komponente des Ionenkonzentrationsvektors \mathbf{c} , d.h. $\text{Ca} = c_1$. Wie für die Näherungslösungen der Transmembranspannung schreiben wir $\text{Ca}^{j, \ell, k} = \text{Ca}^{j, \ell}(\cdot, \mathbf{z}_k)$.

Wie in den vorherigen Unterabschnitten betrachten wir zu Untersuchung der Konvergenz von Ca des

EMM die benachbarten Differenzen in Ort und Zeit (vgl. Tabelle 4.18). Für das feste Zeitlevel $j = 3$ halbieren sich die benachbarten Differenzen mit jeder Verfeinerung im Ort für SI-OC, d.h. SI-OC konvergiert linear. Für SI-SVI werden die benachbarten Differenzen mit jeder Verfeinerung im Ort kleiner, halbieren sich aber erst ab $\ell = 3$ nach $\ell = 4$. Auch für GS werden die benachbarten Differenzen mit jeder Verfeinerung im Ort kleiner, aber sie halbieren sich von $\ell = 3$ nach $\ell = 4$ nicht. Hält man das Ortslevel $\ell = 4$ fest, zeigen die benachbarten Differenzen mit der Verfeinerung in der Zeit für SI-SVI und SI-OC mindestens quadratische Konvergenz. Das Verfahren GS zeigt nahezu Halbierung der benachbarten Differenzen in der Zeit und konvergiert daher linear.

Tabelle 4.18: $\mathcal{L}_2(0, T)$ -Norm der benachbarten Differenzen der intrazellulären Kalziumkonzentration Ca in $\mu\text{mol/l}$ für die benachbarten Ortslevel (links) und Zeitlevel (rechts) in \mathbf{z}_8 .

$j = 4$	$\ Ca^{j,\ell,8} - Ca^{j,\ell-1,8}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}$			$\ell = 4$	$\ Ca^{j,\ell,8} - Ca^{j-1,\ell,8}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}$		
	SI-SVI	SI-OC	GS		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 2$	0.0196	0.0552	0.0333	$j = 2$	0.1364	0.0173	0.0692
$\ell = 3$	0.0165	0.0366	0.0114	$j = 3$	0.0032	0.0032	0.0409
$\ell = 4$	0.0089	0.0175	0.0110	$j = 4$	0.0003	0.0003	0.0229

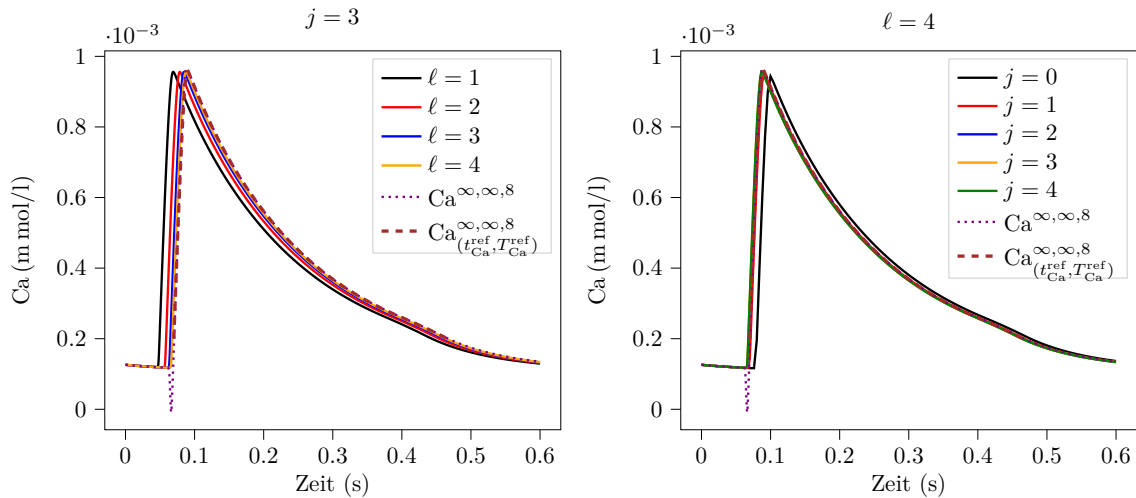


Abbildung 4.20: Die Konzentration der Kalziumionen Ca in \mathbf{z}_8 für festes Zeitlevel $j = 3$ mit Ortslevel $\ell = 1, 2, 3, 4$ (links) und für festes Ortslevel $\ell = 4$ mit Zeitlevel $j = 0, 1, 2, 3$ (rechts) berechnet mit SI-OC und der vereinfachten Anregung. Gepunktet bzw. gestrichelt sind links und rechts die Orts-Zeit-Grenzwertlösungen in $(0, T)$ bzw. $(t_{Ca}^{\text{ref}}, T_{Ca}^{\text{ref}})$ dargestellt.

In Abbildung 4.20 ist die Konzentration der Kalziumionen für die Verfeinerung im Ort mit einem festen Zeitlevel (links) sowie die Verfeinerung in der Zeit mit einem festen Ortslevel berechnet mit SI-OC dargestellt. Für beide Fälle werden die Abstände der Kurven, insbesondere beim steilen Anstieg zu Beginn, mit jeder Verfeinerung kleiner. Der Beginn des Anstiegs unterscheidet sich im Ort deutlich, in der Zeit kaum. Der tatsächliche Verlauf der Kurve hängt allerdings nicht wesentlich von der Diskretisierung ab.

Berechnet man mit Hilfe von Extrapolation (wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben) eine Referenzlösung auf dem gesamten Zeitintervall $(0, 0.6)$ führt dies zu einer verfälschten Extrapolierten in Ort und Zeit. Wie in Abbildung 4.20 gepunktet eingezeichnet, hat $\text{Ca}^{\infty, \infty, 8}$ einen Unterschwinger und Oberschwinger, der sicherlich in der asymptotischen Lösung nicht vorhanden wäre. Zunächst beginnen wir trotzdem mit dieser Extrapolierten berechnen den relativen Fehler

$$\eta_{\text{Ca}}^{j, \ell, k} := \frac{\left\| \text{Ca}^{j, \ell, k} - \text{Ca}^{\infty, \infty, k} \right\|_{\mathcal{L}_2(0, T)}}{\left\| \text{Ca}^{\infty, \infty, k} \right\|_{\mathcal{L}_2(0, T)}}, \quad (4.16)$$

in der $\mathcal{L}_2(0, T)$ -Norm.

Tabelle 4.19: Der relative Fehler $\eta_{\text{Ca}}^{j, \ell, 8}$ (vgl. (4.16)) der Näherungslösungen des EMM bezüglich der Orts-Zeit-Grenzwertlösung $\text{Ca}^{\infty, \infty, 8}$ in der $\mathcal{L}_2(0, T)$ -Norm auf dem biventrikulären Gebiet (links). Der relative Fehler $\eta_{\text{Ca,act}}^{j, \ell, 8}$ (vgl. (4.17)) der Näherungslösungen des EMM bezüglich der Orts-Zeit-Grenzwertlösung $\text{Ca}_{(t_{\text{Ca}}^{\text{ref}}, T_{\text{Ca}}^{\text{ref}})}^{\infty, \infty, 8}$ in der $\mathcal{L}_2(t_{\text{Ca}}, T_{\text{Ca}})$ -Norm auf dem biventrikulären Gebiet mit $T_{\text{Ca}}^{\text{ref}} = t_{\text{Ca}}^{\text{ref}} + 0.4$ (rechts).

		$\eta_{\text{Ca}}^{j, \ell, 8}$	$\eta_{\text{Ca,act}}^{j, \ell, 8}$		
		SI-OC	SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 1$	$j = 1$	0.3024	0.0059	0.0076	0.0027
	$j = 2$	0.3248	0.0029	0.0042	0.0014
	$j = 3$	0.3277	0.0015	0.0029	0.0008
	$j = 4$	0.3269	0.0010	0.0022	0.0006
$\ell = 2$	$j = 1$	0.1562	0.0061	0.0069	0.0035
	$j = 2$	0.1997	0.0030	0.0035	0.0014
	$j = 3$	0.2066	0.0016	0.0020	0.0006
	$j = 4$	0.2064	0.0008	0.0013	0.0003
$\ell = 3$	$j = 1$	0.0392	0.0061	0.0069	0.0037
	$j = 2$	0.0936	0.0031	0.0032	0.0017
	$j = 3$	0.1042	0.0015	0.0016	0.0007
	$j = 4$	0.1051	0.0007	0.0009	0.0003
$\ell = 4$	$j = 1$	0.0278	0.0082	0.0064	0.0033
	$j = 2$	0.0432	0.0030	0.0031	0.0016
	$j = 3$	0.0521	0.0015	0.0016	0.0009
	$j = 4$	0.0525	0.0008	0.0008	0.0004

In Tabelle 4.17 links wird deutlich, dass sich der relative Fehler η_{Ca} für festes Zeitlevel aber Verfeinerung im Ort halbiert. Für die Verfeinerungen in der Zeit bei festem Ortslevel wird der relative Fehler allerdings größer. Hier kommt die Abhängigkeit der Genauigkeit der Aktivierungszeit t_{act} , die auch den Zeitpunkt des Beginns des Ionenstroms für Ca beeinflusst mit ins Spiel.

Da t_{act} mit jeder Verfeinerung im Ort größer wird, konvergiert die Kalziumkonzentration im Ort für SI-OC von links nach rechts. In der Zeit verhält es sich für SI-OC allerdings umgekehrt. Hier wird t_{act} mit

jeder Verfeinerung in der Zeit kleiner, so dass die Kalziumionenkonzentration für ein festes ℓ von rechts nach links konvergiert. Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch in Tabelle 4.17 wieder. Für festes j und Verfeinerung im Ort halbiert sich der relative Fehler η_{Ca} nahezu, während er für ein festes Ortslevel ℓ mit Verfeinerung in der Zeit größer wird.

Da wir die Aktivierungszeit t_{act} in diesem Unterabschnitt weiter oben genauer untersucht haben, soll ihr Einfluss an dieser Stelle nicht berücksichtigt werden. Daher verwenden wir für die Genauigkeitsuntersuchung ähnlich wie bei der Untersuchung des Verlaufs der Transmembranspannung V nicht die $\mathcal{L}_2(0, T)$ -Norm. Wir definieren hier die $\mathcal{L}_2(t_{\text{Ca}}, T_{\text{Ca}})$ -Norm mit der speziellen Aktivierungszeit t_{Ca} , als den ersten Zeitpunkt, an dem die Kalziumkonzentration Ca den Wert 0.0002 mmol/l überschreitet. Außerdem ist $T_{\text{Ca}} = t_{\text{Ca}} + 0.4$. Die Orts-Zeit-Grenzwertlösung $\text{Ca}_{(t_{\text{Ca}}^{\text{ref}}, T_{\text{Ca}}^{\text{ref}})}^{\infty, \infty, k}$ wird mit Hilfe der Näherungslösung $\text{Ca}_{(t_{\text{Ca}}^{j, \ell, k}, T_{\text{Ca}}^{j, \ell, k})}^{j, \ell, k}$ mit ihrem spezifischen Intervall $(t_{\text{Ca}}^{j, \ell, k}, T_{\text{Ca}}^{j, \ell, k})$ berechnet. Dazu wird zunächst die Orts-Zeit-Grenzwertlösung $t_{\text{Ca}}^{\text{ref}}$ mit Hilfe von $t_{\text{Ca}}^{j, \ell, k}$ berechnet. Die Orts-Zeit-Grenzwertlösung $\text{Ca}_{(t_{\text{Ca}}^{\text{ref}}, T_{\text{Ca}}^{\text{ref}})}^{\infty, \infty, k}$ ist in Abbildung 4.20 (links) gestrichelt dargestellt. Dann definieren wir den zugehörigen relativen Fehler

$$\eta_{\text{Ca,act}}^{j, \ell, k} := \frac{\left\| \text{Ca}_{(t_{\text{Ca}}^{j, \ell, k}, T_{\text{Ca}}^{j, \ell, k})}^{j, \ell, k} - \text{Ca}_{(t_{\text{Ca}}^{\text{ref}}, T_{\text{Ca}}^{\text{ref}})}^{\infty, \infty, k} \right\|_{\mathcal{L}_2(t_{\text{Ca}}, T_{\text{Ca}})}}{\left\| \text{Ca}_{(t_{\text{Ca}}^{\text{ref}}, T_{\text{Ca}}^{\text{ref}})}^{\infty, \infty, k} \right\|_{\mathcal{L}_2(t_{\text{Ca}}, T_{\text{Ca}})}}. \quad (4.17)$$

In Tabelle 4.19 rechts ist $\eta_{\text{Ca,act}}^{j, \ell, 8}$ für die verschiedenen Näherungslösungen $\text{Ca}_{(t_{\text{Ca}}^{j, \ell, k}, T_{\text{Ca}}^{j, \ell, k})}^{j, \ell, k}$ zu finden. Für festes Ortslevel und mit der Verfeinerung in der Zeit verdoppelt sich die Genauigkeit bzgl. $\eta_{\text{Ca,act}}^{j, \ell, 8}$ ab $\ell = 2$ für SI-SVI und GS. Für SI-OC verdoppelt sich die Genauigkeit erst ab $\ell = 3$ für alle Verfeinerungen in der Zeit mit einem festen Ortslevel. Bei allen Verfahren ist für ein festes Zeitlevel nur eine leichte Verbesserung der Genauigkeit bzgl. $\eta_{\text{Ca,act}}^{j, \ell, 8}$ mit Verfeinerung im Ort zu sehen. Damit wird deutlich, dass die Ortsdiskretisierung vor allem aufgrund der davon abhängigen Aktivierungszeit t_{act} auf die Genauigkeit einer Näherungslösung der Kalziumkonzentration hat. Den tatsächlichen Verlauf der Kurve beeinflusst vor allem die Zeitdiskretisierung. Da die Kalziumkonzentration Ca unabhängig auf den Eckpunkten des Gitters gelöst wird (vgl. Algorithmus 6 im Anhang) ist dieses Verhalten auch erwartbar. Die Ortsdiskretisierung beeinflusst die Näherungslösung von Ca nur aufgrund der unterschiedlichen Näherungslösungen der Transmembranspannung V .

Wir haben auch für den Verlauf der Dehnung in Faserrichtung γ_{f} eine detaillierte Untersuchung durchgeführt (vgl. Anhang B.4.4). Dabei erhalten wir für den Verlauf von γ_{f} ähnliche Ergebnisse bezüglich Konvergenz und Genauigkeit, wie für die Kalziumionenkonzentration. Aufgrund des entkoppelten Lösens von γ_{f} auf den Knoten (SI-SVI, GS) bzw. Zellmittelpunkten (SI-OC) ist die Genauigkeit des Verlaufs von γ_{f} vor allem von der Zeitdiskretisierung abhängig.

Verlauf der Volumenkurven

In diesem Unterabschnitt untersuchen wir die Volumenkurven des linken Ventrikels LV und des rechten Ventrikels RV genauer. Die Volumen werden wie in [37] erklärt berechnet. Die Näherungslösungen $LV^{j,\ell}$ und $RV^{j,\ell}$ sind in Abbildung 4.21 für SI-OC dargestellt. Wie für alle anderen Größen in diesem Abschnitt konvergieren die Näherungslösungen für die Volumenkurven berechnet mit SI-OC im Ort von links und in der Zeit von rechts gegen eine asymptotische Lösung.

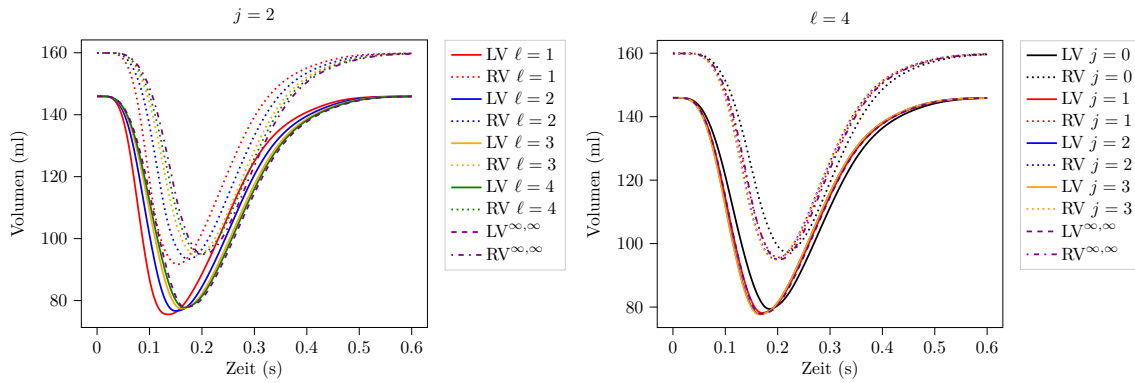


Abbildung 4.21: Der Verlauf der Volumenkurven LV und RV für festes Zeitlevel $j = 2$ mit Ortslevel $\ell = 1, 2, 3, 4$ (links) und für festes Ortslevel $\ell = 4$ mit Zeitlevel $j = 0, 1, 2, 3, 4$ (rechts) berechnet mit SI-OC und der vereinfachten Anregung.

Tabelle 4.20: $\mathcal{L}_2(0, T)$ -Norm der benachbarten Differenzen Volumenkurve LV und RV für die benachbarten Ortslevel (links) und Zeitlevel (rechts) .

$j = 3$	$\ LV^{j,\ell} - LV^{j,\ell-1}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}$			$\ell = 4$	$\ LV^{j,\ell} - LV^{j-1,\ell}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}$		
	SI-SVI	SI-OC	GS		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 2$	0.397	3.526	0.982	$j = 1$	2.3276	2.4952	5.1393
$\ell = 3$	0.635	2.154	0.804	$j = 2$	0.7258	0.7826	3.1535
$\ell = 4$	0.405	0.997	0.638	$j = 3$	0.1316	0.1357	1.8515

$j = 3$	$\ RV^{j,\ell} - RV^{j,\ell-1}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}$			$\ell = 4$	$\ RV^{j,\ell} - RV^{j-1,\ell}\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}$		
	SI-SVI	SI-OC	GS		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 2$	0.136	4.654	1.119	$j = 1$	2.7301	3.0796	6.0466
$\ell = 3$	0.529	3.045	1.026	$j = 2$	0.8496	0.9702	3.7672
$\ell = 4$	0.463	1.533	0.933	$j = 3$	0.1497	0.1632	2.2225

Zur Untersuchung der Konvergenz betrachten wir auch hier die benachbarten Differenzen (vgl. Tabelle 4.20 für LV und RV). Für beide Volumenkurven beobachten wir für SI-OC nahezu lineare Konvergenz im Ort und mindestens quadratische Konvergenz in der Zeit. Für SI-SVI konvergieren die Volumenkurven in dieser Konfiguration nicht im Ort aber mindestens quadratisch in der Zeit. Für GS sehen wir eine

Verkleinerung der benachbarten Differenzen mit jeder Ortsverfeinerung, aber keine Halbierung und daher keine lineare Konvergenz. In der Zeit konvergiert GS nahezu linear.

Aufgrund der Konvergenz in Ort und Zeit berechnen wir die Orts-Zeit-Grenzwertlösungen $LV^{\infty,\infty}$ bzw. $RV^{\infty,\infty}$ wie in Unterabschnitt 4.2.1 mit den Näherungslösungen des Verfahren SI-OC. Analog zu den anderen Größen in diesem Unterabschnitt definieren wir die relativen Fehler

$$\eta_{LV}^{j,\ell} := \frac{\|LV^{j,\ell} - LV^{\infty,\infty}\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}}{\|LV^{\infty,\infty}\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}}, \quad \eta_{RV}^{j,\ell} := \frac{\|RV^{j,\ell} - RV^{\infty,\infty}\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}}{\|RV^{\infty,\infty}\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}}. \quad (4.18)$$

Tabelle 4.21: Der relative Fehler $\eta_{LV}^{j,\ell}$ bzw. $\eta_{RV}^{j,\ell}$ (vgl. (4.18)) der Näherungslösungen bezüglich der Orts-Zeit-Grenzwertlösung $LV^{\infty,\infty}$, bzw. $RV^{\infty,\infty}$, in der $\mathcal{L}_2(0,T)$ -Norm auf dem biventrikulären Gebiet.

		$\eta_{LV}^{j,\ell}$			$\eta_{RV}^{j,\ell}$		
		SI-SVI	SI-OC	GS	SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 1$	$j = 0$	0.0453	0.0467	0.0697	0.0428	0.0640	0.0694
	$j = 1$	0.0234	0.0712	0.0366	0.0207	0.0893	0.0361
	$j = 2$	0.0157	0.0767	0.0200	0.0141	0.0948	0.0203
	$j = 3$	0.0136	0.0772	0.0116	0.0126	0.0952	0.0134
$\ell = 2$	$j = 0$	0.0418	0.0061	0.0957	0.0452	0.0154	0.0968
	$j = 1$	0.0197	0.0336	0.0440	0.0223	0.0462	0.0442
	$j = 2$	0.0118	0.0413	0.0163	0.0150	0.0544	0.0172
	$j = 3$	0.0097	0.0424	0.0034	0.0132	0.0554	0.0107
$\ell = 3$	$j = 0$	0.0371	0.0194	0.1136	0.0417	0.0170	0.1193
	$j = 1$	0.0127	0.0102	0.0617	0.0175	0.0168	0.0650
	$j = 2$	0.0056	0.0188	0.0284	0.0118	0.0263	0.0300
	$j = 3$	0.0042	0.0203	0.0098	0.0109	0.0279	0.0129
$\ell = 4$	$j = 0$	0.0317	0.0254	0.1166	0.0359	0.0257	0.1232
	$j = 1$	0.0082	0.0019	0.0672	0.0138	0.0043	0.0728
	$j = 2$	0.0037	0.0087	0.0353	0.0109	0.0124	0.0389
	$j = 3$	0.0039	0.0100	0.0162	0.0107	0.0138	0.0194

Wie in Tabelle 4.21 zu sehen, verhalten sich die relativen Fehler η_{LV} und η_{RV} qualitativ sehr ähnlich. Für SI-OC sehen wir eine Halbierung des relativen Fehlers η_{LV} bzw. η_{RV} für ein festes Zeitlevel und der Verfeinerung im Ort. Hält man dagegen für SI-OC eine Ortsdiskretisierung fest, wird der relative Fehler η_{LV} bzw. η_{RV} mit jeder Verfeinerung in der Zeit größer, was sicherlich am Einfluss der Aktivierungszeit liegt (vgl. Unterabschnitt 4.5.3). Für SI-SVI bringt die Verfeinerung im Ort ab $\ell = 3$ für ein festes Zeitlevel eine Verbesserung der relative Fehler η_{LV} bzw. η_{RV} allerdings keine Halbierung. Anders als für SI-OC führt die Verfeinerung in der Zeit mit einem festen Ortslevel für SI-SVI ebenfalls zu einer Verbesserung des relativen Fehlers. Die Genauigkeit verdoppelt sich sogar bezüglich η_{LV} von $j = 0$ zu $j = 1$ und zu $j = 2$ für SI-SVI für ein festes Ortslevel. Für GS dagegen bringt eine Verfeinerung im Ort für ein festes Zeitlevel

eine Verschlechterung der relativen Fehler η_{LV} und η_{RV} . Hält man dagegen ein Ortslevel fest, verdoppelt sich die Genauigkeit bezüglich η_{LV} bzw. η_{RV} (fast) mit jeder Verfeinerung in der Zeit für GS.

Für alle drei Verfahren ist in den Diskretisierungen der Zeit und dem Ort der relative Fehler η_{LV} in Abbildung 4.22 und der relative Fehler η_{RV} in Abbildung 4.23 veranschaulicht.

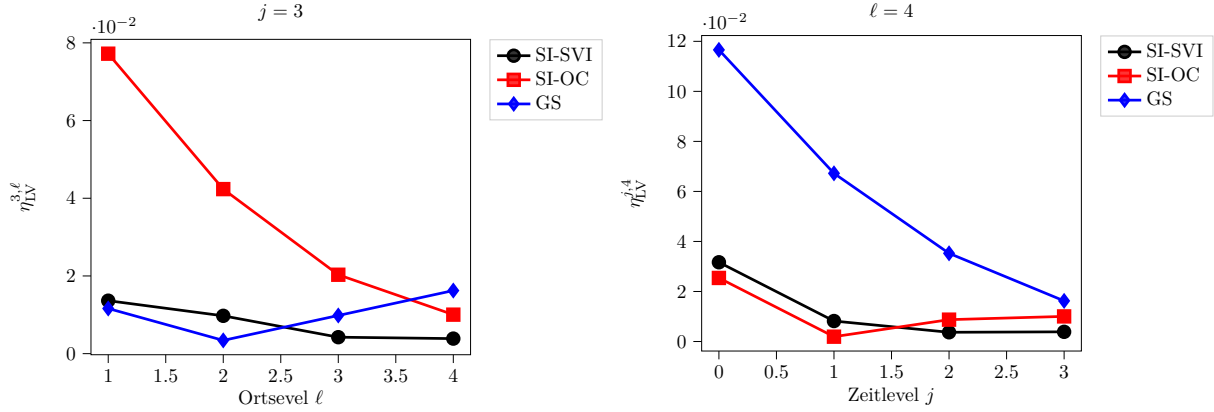


Abbildung 4.22: Der relative Fehler $\eta_{LV}^{j,\ell}$ aus (4.18) im Ort für festes Zeitlevel $j = 3$ (links) und in der Zeit für festes Ortslevel $\ell = 4$ bei der Berechnung des EMM mit den Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS und der vereinfachten Anregung.

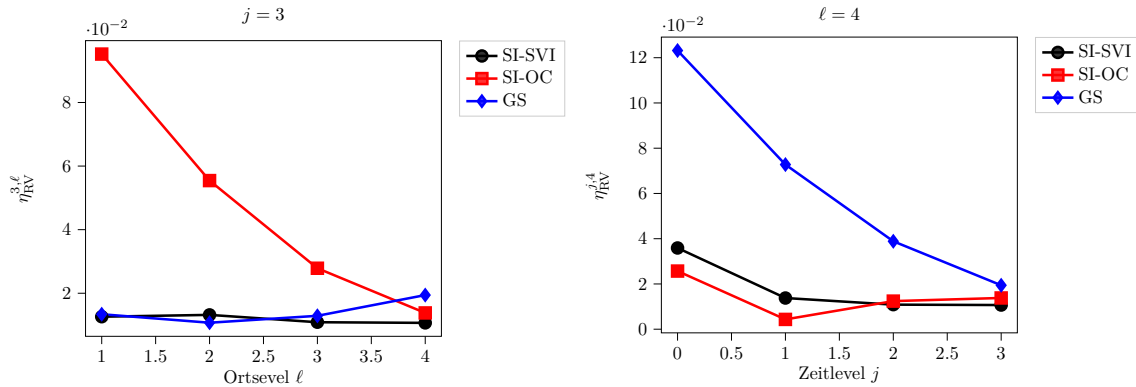


Abbildung 4.23: Der relative Fehler $\eta_{RV}^{j,\ell}$ aus (4.18) im Ort für festes Zeitlevel $j = 3$ (links) und in der Zeit für festes Ortslevel $\ell = 4$ bei der Berechnung des EMM mit den Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS und der vereinfachten Anregung.

Wir möchten an dieser Stelle noch einmal betonen, dass für die Konvergenz im Ort nur die Verfeinerung des Elektrophysiologie-Gitters mit der Dehnung in Faserrichtung γ_f eingeht, da die Mechanik selbst wird immer auf $\ell = 1$ gelöst wird.

4.5.4 Modifizierung der Zeitschrittweiten für die Kontraktion

In diesem Unterabschnitt sollen Ideen zur Verbesserung der Effizienz genauer betrachtet werden. Die Kontraktion des Myokard läuft deutlich langsamer ab, als die Depolarisation der Kardiomyozyten, daher ist es naheliegend, eine größere Zeitschrittweite zur Berechnung der Deformation φ bzw. der Verschiebung

\mathbf{u} als für die Elektrophysiologie zu verwenden. Bisher haben wir die Zeitschrittweite für die Mechanik (Δt^M) immer gleich der Zeitschrittweite der Elektrophysiologie (Δt^E) gewählt. Wir beginnen mit der naheliegenden Variante ein feste Zeitschrittweite für die Mechanik zu wählen, so dass $\Delta t^M > \Delta t^E$. Dabei bezieht sich das Zeitlevel j weiterhin auf die Zeitschrittweite der Elektrophysiologie Δt^E mit dem Zusammenhang aus Tabelle 4.13. In diesem Unterabschnitt verwenden wir SI-SVI zur Berechnung der Näherungslösungen des EMM und wählen für die Diskretisierung im Ort $\ell = 2$.

Tabelle 4.22: Untersuchung verschiedener Varianten zur Anpassung der Zeitschrittweite Δt^m für die Mechanik für das EMM berechnet mit dem SI-SVI in \mathbf{z}_8 . Es wurden 512 parallele Prozesse auf dem HoreKa verwendet. Die Rechenzeit ist in Stunden:Minuten:Sekunden und die Zeitschrittweiten sind in Millisekunden angegeben.

$\ell = 2$		festes Δt^m			adaptives Verfahren	
		$\Delta t^m = \Delta t^e$	$\Delta t^m = 0.8$	$\Delta t^m = 1.6$	$\Delta t^{M,\text{beg}} = 1.6$	$\Delta t^{M,\text{beg}} = 3.2$
$j = 0$	Rechenzeit	3:13:24	2:45:55	2:35:11	2:54:31	3:09:22
	$\eta_{\text{tact}}^{0,2,8}$	0.2277	0.2277	0.2276	0.2277	0.2277
	$\eta_{\text{vact}}^{0,2,8}$	0.8581	0.8583	0.8585	0.8582	0.8582
	$\eta_{\text{Ca,act}}^{0,2,8}$	0.1746	0.1784	0.1784	0.1784	0.1784
	$\eta_{\text{LV}}^{0,2}$	0.0418	0.0760	0.1466	0.0418	0.0418
	$\eta_{\text{RV}}^{0,2}$	0.0452	0.0703	0.1307	0.0452	0.0452
$j = 1$	Rechenzeit	4:09:22	3:45:22	3:34:23	2:45:12	2:51:43
	$\eta_{\text{tact}}^{1,2,8}$	0.1097	0.1097	0.1097	0.1097	0.1097
	$\eta_{\text{vact}}^{1,2,8}$	0.0219	0.0217	0.0214	0.0218	0.0217
	$\eta_{\text{Ca,act}}^{1,2,8}$	0.0061	0.0081	0.0081	0.0081	0.0081
	$\eta_{\text{LV}}^{1,2}$	0.0197	0.0878	0.1531	0.0197	0.0197
	$\eta_{\text{RV}}^{1,2}$	0.0223	0.0836	0.1370	0.0223	0.0223
$j = 2$	Rechenzeit	6:38:42	3:21:29	3:42:43	4:05:26	3:59:30
	$\eta_{\text{tact}}^{2,2,8}$	0.0688	0.0688	0.0688	0.0688	0.0687
	$\eta_{\text{vact}}^{2,2,8}$	0.0204	0.0206	0.0207	0.0202	0.0199
	$\eta_{\text{Ca,act}}^{2,2,8}$	0.0030	0.0057	0.0057	0.0057	0.0057
	$\eta_{\text{LV}}^{2,2}$	0.0118	0.0922	0.1554	0.0118	0.0118
	$\eta_{\text{RV}}^{2,2}$	0.0150	0.0884	0.1391	0.0150	0.0150

In Tabelle 4.22 sind die Rechenzeit und die relativen Fehler der verschiedenen Größen mit der Verfeinerung in der Zeit für die Elektrophysiologie gegeben. Wir wählen $\Delta t^M = 1.6$ ms und $\Delta t^E = 0.8$ ms. Hier wird deutlich, dass sich der relative Fehler η_{tact} der Aktivierungszeit (4.10) nahezu gleich ist, also unabhängig davon welche Zeitschrittweite für die Mechanik gewählt wird. Für den Fehler η_{vact} des Verlaufs der Transmembranspannung (4.11) ist erst ab $j = 2$ ein deutlicher Unterschied zu sehen; insbesondere für $\Delta t^M = 1.6$ ms ist der relative Fehler fast doppelt so groß wie für die Variante mit $\Delta t^M = \Delta t^E$. Der

relative Fehler $\eta_{\text{Ca,act}}$ der Kalziumkonzentration (4.17) allerdings ist nur für $j = 0$ für die drei Varianten der Wahl von Δt^M gleich. Mit jeder Verfeinerung in der Zeit haben $\Delta t^M = 0.8 \text{ ms}$ und $\Delta t^M = 1.6 \text{ ms}$ den gleichen relativen Fehler $\eta_{\text{Ca,act}}$ aber er ist deutlich größer als für $\Delta t^M = \Delta t^E$. Am deutlichsten sieht man einen Unterschied für die relativen Fehler η_{LV} bzw. η_{RV} der Volumenkurven (4.18). Für eine feste Elektrophysiologie-Schrittweite Δt^E verdoppeln sich η_{LV} und η_{RV} von $\Delta t^M = \Delta t^E$ zu $\Delta t^M = 0.8 \text{ ms}$ und auch zu $\Delta t^M = 1.6 \text{ ms}$. Zusammenfassend sind für die Aktivierungszeit und den Verlauf der Transmembranspannung größere Zeitschrittweiten von Vorteil, da die Rechenzeit deutlich schneller ist. Sollen aber auch die Volumenkurven und damit die Mechanik möglichst genau approximiert werden, spielt die Wahl der Zeitschrittweite Δt^M eine entscheidende Rolle.

Nach der Depolarisation eines Kardiomyozyt folgt die Kontraktion bzw. Systole und mit der Repolarisation auch die Diastole. Es gibt also Zeitfenster während des Herzschlages, wo es keine signifikante Änderung bezüglich der Deformation des Herzgewebes gibt. Daher liegt es nahe zur Optimierung der Rechenzeit die Zeitschrittweite Δt^M adaptiv anzupassen. Dabei wählen wir als Steuerungsgröße die Maximumsnorm im Ort der Dehnung in Faserrichtung $\|\gamma_f(\cdot, \mathbf{x})\|_\infty$. Wir starten mit der Zeitschrittweite $\Delta t^{M,\text{beg}}$ für die Mechanik. Die Elektrophysiologie und auch die Dehnung in Faserrichtung γ_f wird mit einer festen Zeitschrittweite Δt^E gelöst. Wenn in einem Zeitschritt des Verfahrens zur Zeitintegration $\|\gamma_f\|_\infty = 0$ ist, dann verwenden wir $\Delta t^M = \Delta t^{M,\text{beg}}$ als Zeitschrittweite. Mit dem Skalierungsfaktor $a_b = 0.8$ und der a priori approximierten maximalen Maximumsnorm $\gamma_b = 0.3 \approx \max_t \|\gamma_f\|_\infty$, wählen wir $\Delta t^M = \Delta t^E$ für $\|\gamma_f\|_\infty \geq a_b \gamma_b$. Hat die Maximumsnorm vom γ_f einen Wert zwischen 0 und $a_b \gamma_b$, interpolieren wir die Zeitschrittweite entsprechend zwischen $\Delta t^{M,\text{beg}}$ und Δt^E . Dabei beschränken wir uns bei den Werten der interpolierten Zeitschrittweiten auf Halbierungen, so dass für $\Delta t^{M,\text{beg}} = 1.6 \text{ ms}$ und $\Delta t^E = 0.1 \text{ ms}$ die interpolierten Werte aus der Menge $\{0.8, 0.4, 0.2\} \text{ ms}$ sind. In Abbildung 4.24 sind die Zeitschrittweiten des adaptiven Verfahrens mit $\Delta t^{M,\text{beg}} = 1.6 \text{ ms}$ für verschiedene Zeitlevel der Zeitschrittweite Δt^E sowie die zugehörigen Verläufe von $\|\gamma_f\|_\infty$ in der Zeit berechnet mit dem SI-SVI und Ortslevel $\ell = 2$ dargestellt. Der starke Abfall der Zeitschrittweite zu Beginn für $j = 2$ kommt aufgrund des Abbruchkriteriums $\|\gamma_f\|_\infty = 0$ zu Stande.

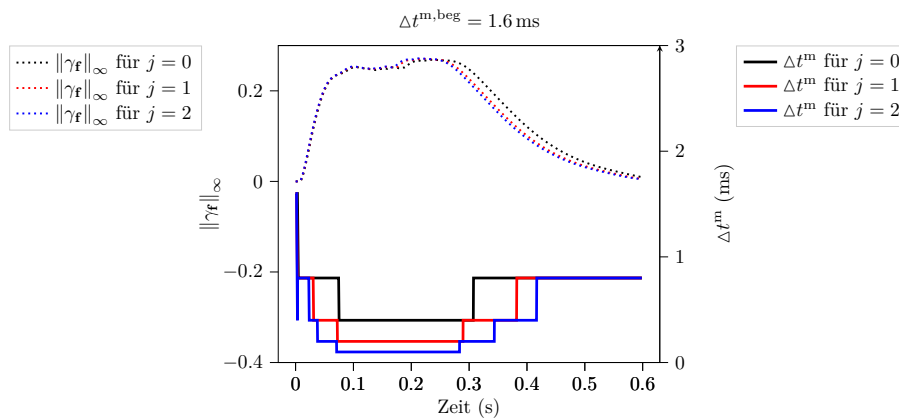


Abbildung 4.24: Die Zeitschrittweite Δt^M und der Verlauf von $\|\gamma_f\|_\infty$ mit $\Delta t^{M,\text{beg}} = 1.6 \text{ ms}$ für das adaptive Verfahren berechnet mit dem SI-SVI und dem festen Ortslevel $\ell = 2$.

In Tabelle 4.22 sind die Rechenzeiten und die relativen Fehler der Näherungslösung de EMM für ver-

schiedene Größen für $\Delta t^{\text{M,beg}} = 1.6 \text{ ms}$ und $\Delta t^{\text{M,beg}} = 3.2 \text{ ms}$ zu finden. Wie schon bei der festen Wahl der festen Zeitschrittweite Δt^{M} hat die adaptive Wahl kaum Einfluss auf den relativen Fehler η_{tact} der Aktivierungszeit, den relativen Fehler η_{vact} des Verlaufs der Transmembranspannung oder den relativen Fehler $\eta_{\text{Ca,act}}$ des Verlaufs der Kalziumionenkonzentrationen. Für den relativen Fehler η_{LV} bzw. η_{RV} der Volumenkurve des linken bzw. rechten Ventrikels sehen wir im Vergleich zur Variante $\Delta t^{\text{M}} = \Delta t^{\text{E}}$ keinen Unterschied im relativen Fehler, also eine deutliche Verbesserung zu den Varianten mit fester größerer Zeitschrittweite. Allerdings ist die Rechenzeit für das adaptive Verfahren länger, als für die Wahl mit fester aber größerer Schrittweite. Im Vergleich zu $\Delta t^{\text{M}} = \Delta t^{\text{E}}$ verkürzt sich die Rechenzeit, vor allem mit steigendem Zeitlevel, trotz gleichen relativen Fehlers.

Bemerkung 4.4: Für das Monodomain-Modell gibt es ebenfalls viele Ideen zur Optimierung der Rechenzeit mit Hilfe von adaptiven Verfahren für die Zeitintegration, wie z.B. in [21, 83]. Aufgrund der kurzen Dauer der Depolarisation und Repolarisation ist die Verwendung eines adaptiven Verfahrens in der Zeit auch naheliegend. Allerdings verzichten wir in dieser Arbeit darauf, da die starke Parallelisierung im Ort zu Problemen für adaptive Verfahren in der Zeit führt. Die Depolarisation oder auch Repolarisation der Kardiomyozyten findet nicht gleichzeitig statt, d. h. die Orte wo eine Verfeinerung numerisch hilfreich ist, sind über das Herz verteilt und ändern sich mit der Zeit. Angenommen eine Zelle beginnt zu depolarisieren und infolge dessen wird die Zeitschrittweite verkleinert. Dann müssen Prozesse, in denen weder Depolarisation noch Repolarisation stattfindet auf den Prozess mit der kleineren Zeitschrittweite warten. Oder der Aufwand muss in diesem Moment neu verteilt werden, was ebenfalls Rechenzeit kostet. Beide Varianten führen daher wahrscheinlich nicht zu einer Verbesserung der Rechenzeit.

KAPITEL 5

Fazit

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Arbeit eingeordnet und zusammengefasst.

Grenzen und Perspektiven

Wie in jeder wissenschaftlichen Arbeit gibt es auch in dieser Arbeit Annahmen und Beschränkungen, die im Folgenden diskutiert werden.

Wir verwenden für die Diskretisierung im Ort lineare finite Elemente. Allerdings haben wir in den Studien dieser Arbeit beobachtet, dass der Ortsfehler für die Verfahren ohne zusätzliches Operator-Splitting dominant ist. In der Literatur wurde schon in dieser Richtung geforscht. Es gibt Veröffentlichungen zur Verwendung finiter Elemente höherer Ordnung [122], isoparametrischer finiter Elemente [15, 87] oder auch adaptiver Verfahren zur Bestimmung des Polynomgrades [53]. In der Finite-Elemente-Software M++ wurden im Rahmen des Schwerpunktprogramm 2311 (Projektnummer 465189069) die diskontinuierliche und Enriched Galerkin-Methoden implementiert, um der Dominanz des Ortsfehlers entgegen zu wirken.

Um den Verlauf der Transmembranspannung ohne den Einfluss der Aktivierungszeit zu untersuchen, haben wir V in dem Intervall $(t_{\text{act}}, t_{\text{act}} + 0.4)$ s betrachtet. Allerdings sind die Unterschwinger in diesem Intervall nicht enthalten. Betrachtet man dagegen das Intervall $(t_{\text{act}} - 0.005, t_{\text{act}} + 0.4)$ s ist auch der Beginn der Depolarisation und damit die eventuell auftretenden unphysiologischen Unterschwinger enthalten. Allerdings sehen wir in diesem Intervall keine Konvergenz in Ort oder Zeit für eines der verwendeten Verfahren. Betrachtet man den Verlauf der Transmembranspannung in $(t_{\text{act}} - 0.005 - t_{\text{act}})$ s genauer, wird deutlich, dass auch für die feineren Ortsdiskretisierungen ohne Unterschwinger am Übergang von Ruhepotential zu Depolarisation keine Konvergenz zu beobachten ist. Im allgemeinen zeigt die Theorie nur, dass die Lösung der Transmembranspannung in $\mathcal{W}^{k,p}$ liegt. Allerdings benötigt man Stetigkeit der Lösung um punktweise Konvergenz für die in dieser Arbeit verwendeten Verfahren zu erhalten. Um dem entgegenzuwirken sollte eine andere Auswertungsnorm, also keine Punktauswertung, oder die Diskretisierung in Ort und Zeit feiner gewählt werden, was die aktuellen Rechenkapazitäten auf dem HoreKa übersteigt. Daher haben wir uns dazu entschlossen die Unterschwinger getrennt zu untersuchen und se-

hen, dass diese ab $\ell = 4$ für MMOM bzw. $\ell = 3$ für EMM für alle verwendeten Verfahren vernachlässigbar sind.

Erst kürzlich wurde in [41] die Auswirkung unterschiedlicher Kopplungseffekte auf die physiologischen Eigenschaften der Simulation des Herzschlages untersucht. Die Kopplungseffekte beinhalten wie in dieser Arbeit die Deformation des Leitfähigkeitstensor σ . Zusätzlich wird berücksichtigt, dass Kalziumionen während der Kontraktion an Troponin gebunden werden und dass es Ionenkanäle gibt, die durch die Dehnung der Zelle gesteuert werden. Diese Feedback-Mechanismen können problemlos in der Finite-Elemente-Software M++ integriert werden, um das voll-gekoppelte elektro-mechanische Modell realistischer zu machen und ihren Einfluss auf die Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz zu untersuchen. In [68] haben wir auch eine komplexere Anregung zur Approximation der Purkinje-Fasern verwendet. Dadurch wird das Herz in den Simulationen schneller vollständig depolarisieren. Allerdings erwarten wir für die Konvergenz und Genauigkeit keinen Unterschied zur vereinfachten Anregung, daher haben wir an dieser Stelle auf eine genaue Untersuchung verzichtet.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Fokus dieser Arbeit lag auf der Untersuchung der Konvergenz, Genauigkeit und Effizienz von numerischen Verfahren zur Approximation der Lösung des Monodomain-Modell. Anders als in den bisherigen Studien, wird in dieser Arbeit ein realistisches Zellmodell und Gebiet verwendet. Wir haben auf dem abgeschnittenen Ellipsoid das Monodomain-Modell gekoppelt mit dem Zellmodell von Beeler und Reuter gelöst und festgestellt, dass klassische Verfahren kombiniert mit dem Ansatz SVI konvergieren und effizienter als ein Godunov-Splitting sind. Da für die Approximation der Transmembranspannung, insbesondere der Depolarisation, kleine Zeitschrittweiten (< 0.0001 s) benötigt werden, gibt es in der Genauigkeit kaum einen Unterschied zwischen dem impliziten (IE-SVI), linear impliziten (LI-SVI) und semi-impliziten (SI-SVI) Verfahren. Daher ist SI-SVI aufgrund seiner kürzeren Rechenzeit das effizienteste Verfahren.

Im Anschluss haben wir auf einem biventrikulären Gebiet das Monodomain-Modell gekoppelt mit dem realistischeren Zellmodell von ten Tusscher und Panfilov mit SI-SVI und GS gelöst. Zusätzlich haben wir das semi-implizite Verfahren modifiziert um die Zellmodelle nicht pro Knoten, sondern pro Tetraeder der Triangulierung, zu lösen (SI-OC). Wir haben festgestellt, dass auch in diesem realistischeren Szenario, das Operator-Splitting GS trotz seiner kürzeren Rechenzeit nicht bezüglich Konvergenz und Genauigkeit überzeugen kann. Das Verfahren SI-OC zeigt in nahezu allen Auswertungsgrößen gute Konvergenzeigenschaften und wurde daher verwendet um mit Hilfe von Extrapolation eine asymptotische Lösung zu berechnen. Allerdings ist SI-SVI trotz schlechterer Konvergenzeigenschaften als der SI-OC aufgrund seiner Genauigkeit und Rechenzeit das effizienteste der hier untersuchten Verfahren.

Die Kopplung zur Mechanik hat in dieser Studie kaum Einfluss auf die Konvergenzeigenschaften des SI-SVI, SI-OC und GS bezüglich der Aktivierungszeit und des Verlaufs der Transmembranspannung. Die Verwendung des deformierten Leitfähigkeitstensor beeinflusst hauptsächlich die Aktivierungszeit. Für alle Verfahren ist die Aktivierungszeit früher als ohne die Kopplung zur Mechanik. Die Untersuchung der Kalziumionenkonzentration bestätigt die Abhängigkeit des Verlaufs von der Wahl der Zeitschrittweite, während das Ortslevel bzw. die Gitterweite kaum Einfluss auf den Verlauf der Kalziumionenkonzentration in der Zeit hat. Die Kontraktion wurde mit einer festen Ortsdiskretisierung berechnet, aber die Zeitschrittweite wurde an die der Elektrophysiologie angepasst. Für den Verlauf der Volumenkurven des

linken und rechten Ventrikels, beobachten wir wie erwartet einen deutlichen Einfluss der Aktivierungszeit. Mit der Verfeinerung der Größen der Elektrophysiologie und des Kraftmodells auf mikroskopischer Ebene beobachten wir ebenfalls die Dominanz des Ortsfehlers für SI-OC und die Dominanz des Zeitfehlers für GS. Zusätzlich haben wir zur Verbesserung der Effizienz die Wahl der Zeitschrittweite für die Mechanik genauer untersucht. Dabei hat sich herausgestellt, dass ein einfaches adaptives Verfahren bezüglich der Fehler unterschiedlicher Größen genau so gut abschneidet, wie für die gleiche Wahl der Zeitschrittweite der Mechanik und Elektrophysiologie. Allerdings bringt es eine deutliche Verbesserung der Rechenzeit. Insgesamt helfen die Ergebnisse dieser Arbeit den Rechenaufwand für realistische Simulationen und deren erwartete Genauigkeit bezüglich unterschiedlicher Größen einzuschätzen.

ANHANG A

Zellmodelle

A.1 Beeler und Reuter

Beeler und Reuter haben in [8] ein ventrikuläres Zellmodell vorgeteilt. Es definiert den dimensionslosen Gatingvektor \mathbf{w} als $\mathbf{w} = (w_1, \dots, w_6) \equiv (d, f, m, h, j, x_1) \in [0, 1]^6$ und die intrazelluläre Konzentration der Kalziumionen $c = (\text{Ca}) \in \mathbb{R}_+$. Die Transmembranspannung V ist in mV gemessen. Der gesamte Ionenstrom $I_{\text{ion}}(V, c, \mathbf{w})$ ist die Summe der beiden Einwärtsströme

$$I_s(V, c, d, f) = g_s df(V - E_s(c)), \quad I_{\text{Na}}(V, m, h, j) = (g_{\text{Na}} m^3 h j + g_{\text{NaC}})(V - E_{\text{Na}}),$$

und der beiden Auswärtsströme

$$I_{x_1}(V, x_1) = x_1 \frac{0.8(\exp(0.04(V + 77)) - 1)}{\exp(0.04(V + 35))},$$
$$I_K(V) = \frac{1.4(\exp(0.04(V + 85)) - 1)}{\exp(0.08(V + 53)) + \exp(0.04(V + 53))} + \frac{0.07(V + 23)}{1 - \exp(-0.04(V + 23))},$$

mit den Nernst-Potentialen $E_s(c) = -82.3 - 13.0287 \log(c)$ und $E_{\text{Na}} = 50$. Sie sind gemessen in mV. Damit ist der gesamte Ionenstrom über die Membran gegeben durch

$$I_{\text{ion}}(V, c, \mathbf{w}) = I_s(V, c, d, f) + I_{\text{Na}}(V, m, h, j) + I_{x_1}(V, x_1) + I_K(V).$$

Wie in [8] sind die maximalen Leitfähigkeiten konstant und gegeben durch

$$g_{\text{Na}} = 4 \text{ S/cm}^2, \quad g_{\text{NaC}} = 0.003 \text{ S/cm}^2, \quad g_s = 0.09 \text{ S/cm}^2. \quad (\text{A.1})$$

Die Öffnungs- und Schließraten $\alpha_j(V)$ bzw. $\beta_k(V)$

$$\alpha_k(V) = \frac{C_1 \exp(C_2(V + C_3)) + C_4(V + C_5)}{\exp(C_6(V + C_3)) + C_7}, \quad \beta_k(V) = \frac{C_1 \exp(C_2(V + C_3)) + C_4(V + C_5)}{\exp(C_6(V + C_3)) + C_7} \quad (\text{A.2})$$

mit den Parametern $C_1, \dots, C_7 \geq 0$, vgl. Tabelle A.1, definieren die gewöhnliche Differentialgleichung zur Beschreibung der Gatingvariablen w_i

$$\mathbf{G}_{\mathbf{w}}(V, \mathbf{w}) = \left(G_k(V, w_k) \right)_{k=1, \dots, 6} \quad \text{with} \quad G_k(V, w_k) = \alpha_k(V) - w_k(\alpha_k(V) + \beta_k(V)), \quad (\text{A.3})$$

für $k = 1, \dots, 6$. Dabei hängen die Gatingvariablen nicht explizit von der intrazellulären Konzentration der Kalziumionen c ab.

Die Kalziumionenkonzentration wird durch

$$\partial_t \text{Ca} = G_{\text{Ca}}(V, \text{Ca}, d, f) = -10^{-7} I_s(V, \text{Ca}, d, f) + 0.07(10^{-7} - \text{Ca}), \quad (\text{A.4})$$

berechnet.

Tabelle A.1: Konstanten zur Definition von α_k und β_k für alle Gatingvariablen für die Gleichung (A.2).

	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7	
$\alpha_m \equiv \alpha_3$	0	0	47	-1	47	-0.1	-1	
$\beta_m \equiv \beta_3$	40	-0.056	72	0	0	0	0	
$\alpha_h \equiv \alpha_4$	0.126	-0.25	77	0	0	0	0	
$\beta_h \equiv \beta_4$	1.7	0	22.5	0	0	-0.082	1	
$\alpha_j \equiv \alpha_5$	0.055	-0.25	78	0	0	-0.2	1	
$\beta_j \equiv \beta_5$	0.3	0	32	0	0	-0.1	1	
$\alpha_d \equiv \alpha_1$	0.095	-0.01	-5	0	0	-0.072	1	
$\beta_d \equiv \beta_1$	0.07	-0.017	44	0	0	0.05	1	
$\alpha_f \equiv \alpha_2$	0.012	-0.008	28	0	0	0.15	1	
$\beta_f \equiv \beta_2$	0.0065	-0.02	30	0	0	-0.2	1	
$\alpha_{x_1} \equiv \alpha_6$	0.0005	0.083	50	0	0	0.057	1	
$\beta_{x_1} \equiv \beta_6$	0.0013	-0.06	20	0	0	-0.04	1	
	$\frac{1}{\text{ms}}$	$\frac{1}{\text{ms}}$	$\frac{1}{\text{mV}}$	mV	$\frac{1}{\text{mV} \cdot \text{ms}}$	mV	$\frac{1}{\text{mV}}$	-

A.2 ten Tusscher und Panfilov

An dieser Stelle soll das Zellmodell von ten Tusscher und Panfilov (tTP) [118, 120] für eine menschliche Zelle des Ventrikels vorgestellt werden. Das Modell kann durch einen stretch-gesteuerten Kanal wie in [60, 117] erweitert werden. In diesem Abschnitt folgen wir für die Gatingvariablen der Notation aus der ursprünglichen Arbeit [118, 120].

Das Modell tTP berücksichtigt die Ionenkonzentrationen von Kalzium Ca , Ca_{SS} , Ca_{SR} , Natrium Na und Kalium K

$$\mathbf{c} = (\text{Ca}, \text{Ca}_{\text{SS}}, \text{Ca}_{\text{SR}}, \text{Na}, \text{K}).$$

Der Gatingvektor hat $n_w = 14$ Komponenten

$$\mathbf{w} = (m, h, j, x_{r1}, x_{r2}, x_s, s, r, d, f, f_2, f_{\text{Ca}}, \overline{R}, \overline{O}).$$

Der gesamte Ionenstrom über die Membran I_{ion} ist die Summe

$$\begin{aligned} I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}, \gamma_{\mathbf{f}}) = & I_{\text{Na}}(V, \text{Na}, m, h, j) + I_{\text{CaL}}(V, d, f, f_2, f_{\text{Ca}}, \text{Ca}_{\text{SS}}) + I_{\text{Ks}}(V, \text{K}, \text{Na}, x_s) + I_{\text{to}}(V, \text{K}, r, s) \\ & + I_{\text{Kr}}(V, \text{K}, x_{r1}, x_{r2}) + I_{\text{K1}}(V, \text{K}) + I_{\text{NaCa}}(V, \text{Na}, \text{Ca}) + I_{\text{NaK}}(V, \text{Na}) + I_{\text{pCa}}(\text{Ca}) \\ & + I_{\text{pK}}(V, \text{K}) + I_{\text{bCa}}(V, \text{Ca}) + I_{\text{bNa}}(V, \text{Na}) + I_{\text{SAC}}(V, \gamma_{\mathbf{f}}). \end{aligned}$$

Dabei ist I_{Na} der Ionenstrom durch die schnellen Ionenkanäle mit

$$I_{\text{Na}}(V, \text{Na}, m, h, j) = G_{\text{Na}} m^3 h j (V - E_{\text{Na}}(\text{Na})) ,$$

und I_{CaL} der Kalziumioneneinstrom mit

$$I_{\text{CaL}}(V, d, f, f_2, f_{\text{Ca}}, \text{Ca}_{\text{SS}}) = 4 \frac{(V - V_{\text{m,CaL}}) F^2}{RT} \frac{0.25 \text{Ca}_{\text{SS}} \exp(2(V - V_{\text{m,CaL}}) \frac{F}{RT}) - \text{Ca}_{\text{e}}}{\exp(2(V - V_{\text{m,CaL}}) \frac{F}{RT}) - 1} G_{\text{CaL}} f f_2 f_{\text{Ca}} d \quad (\text{A.5})$$

während der Depolarisation. Die folgenden vier Ionenströme gehören zu den Kanälen, die spezifisch für das Kaliumion sind

$$\begin{aligned} I_{\text{Ks}}(V, \text{K}, \text{Na}, x_s) &= G_{\text{Ks}} x_s^2 (V - E_{\text{Ks}}(\text{K}, \text{Na})) , \\ I_{\text{to}}(V, \text{K}, r, s) &= G_{\text{to}} r s (V - E_{\text{K}}(\text{K})) , \\ I_{\text{Kr}}(V, \text{K}, x_{r1}, x_{r2}) &= G_{\text{Kr}} \sqrt{\frac{K_e}{5.4}} x_{r1} x_{r2} (V - E_{\text{K}}(\text{K})) , \\ I_{\text{K1}}(V, \text{K}) &= G_{\text{K1}} \sqrt{\frac{K_e}{5.4}} x_{\text{K1},\infty}(V, \text{K}) (V - E_{\text{K}}(\text{K})) . \end{aligned}$$

Es ist

$$x_{\text{K1},\infty}(V, \text{K}) = \frac{\alpha_{\text{K1}}(V, \text{K})}{\alpha_{\text{K1}}(V, \text{K}) + \beta_{\text{K1}}(V, \text{K})} ,$$

mit

$$\begin{aligned} \alpha_{\text{K1}}(V, \text{K}) &= \frac{0.1}{1 + \exp(0.06(-200 + V - E_{\text{K}}(\text{K})))} , \\ \beta_{\text{K1}}(V, \text{K}) &= \frac{3 \exp(0.0002(100 + V - E_{\text{K}}(\text{K}))) + \exp(0.1(-10 + V - E_{\text{K}}(\text{K})))}{1 + \exp(-0.5(V - E_{\text{K}}(\text{K})))} . \end{aligned}$$

Der Strom verursacht durch den Na-Ca-Tauscher wird durch

$$I_{\text{NaCa}}(V, \text{Na}, \text{Ca}) = k_{\text{NaCa}} \frac{\exp(\gamma V \frac{F}{RT}) \text{Na}^3 \text{Ca}_{\text{e}} - \exp((\gamma - 1) V \frac{F}{RT}) \text{Na}_{\text{e}}^3 \text{Ca} \alpha}{(K_{\text{mNa}_i}^3 + \text{Na}_{\text{e}}^3)(K_{\text{mCa}} + \text{Ca}_{\text{e}})(1 + k_{\text{sat}} \exp((\gamma - 1) V \frac{F}{RT}))}$$

beschrieben. Die Na-K-Pumpe ist durch

$$I_{\text{NaK}}(V, \text{Na}) = P_{\text{NaK}} \frac{K_e \text{Na}}{(K_e + K_{\text{mK}})(\text{Na} + K_{\text{mNa}})(1 + 0.1245 \exp(-0.1 V \frac{F}{RT}) + 0.0353 \exp(-V \frac{F}{RT}))}$$

gegeben. Die folgenden beiden Ionenströme sind für die Plateauphase verantwortlich:

$$\begin{aligned} I_{\text{pCa}}(\text{Ca}) &= G_{\text{pCa}} \frac{\text{Ca}}{K_{\text{pCa}} + \text{Ca}} , \\ I_{\text{pK}}(V, \text{K}) &= G_{\text{pK}} \frac{V - E_{\text{K}}(\text{K})}{1 + \exp((V_{\text{m,pK},1} - V)/V_{\text{m,pK},2})} . \end{aligned}$$

Außerdem gibt es die zufallsgesteuerten Kanäle

$$\begin{aligned} I_{\text{bCa}}(V, \text{Ca}) &= G_{\text{bCa}} (V - E_{\text{Ca}}(\text{Ca})) , \\ I_{\text{bNa}}(V, \text{Na}) &= G_{\text{bNa}} (V - E_{\text{Na}}(\text{Na})) , \end{aligned}$$

für die Kalziumionen bzw. die Natriumionen. Zu guter Letzt der optionale stretch-gesteuerte Kanal

$$I_{\text{SAC}}(V, \gamma_{\text{f}}) = G_{\text{SAC}} \frac{V - E_{\text{SAC}}}{1 + \kappa_{\text{e}} \exp(-\alpha_{\text{SAC}} \gamma_{\text{f}})}.$$

Die Nernst-Potentiale $E_{\text{Ca}}(\text{Ca})$, $E_{\text{Na}}(\text{Na})$ und $E_{\text{K}}(\text{K})$ werden wie in Gleichung (2.9) berechnet. Für das Potential $E_{\text{Ks}}(\text{K}, \text{Na})$ gilt

$$E_{\text{Ks}}(\text{K}, \text{Na}) = \frac{RT}{F} \log \frac{K_{\text{e}} + p_{\text{KNa}} \text{Na}_{\text{e}}}{K + p_{\text{KNa}} \text{Na}}.$$

Jede Gatingvariable $y \in \{m, h, j, x_{\text{r1}}, x_{\text{r2}}, x_{\text{s}}, s, r, d, f, f_2\}$ wird durch eine gewöhnliche Differentialgleichung wie in (2.13) beschrieben. Dazu müssen die Öffnungs- (α_y) und Schließraten (β_y) festgelegt werden. Für eine Gatingvariable y kann (2.13) umformuliert werden zu

$$\partial_t y = \frac{y_{\infty}(V) - y}{\tau_y(V)},$$

mit

$$y_{\infty}(V) = \frac{\alpha_y(V)}{\alpha_y(V) + \beta_y(V)}, \quad \tau_y(V) = \frac{1}{\alpha_y(V) + \beta_y(V)}.$$

Im folgenden werden alle Größen, die abhängig von der Transmembranspannung in mV angegeben, d.h. in $\exp((35 + V)/5)$ haben die Werte 35 und 5 die Einheit mV. Es folgt die Liste der $y_{\infty}(V)$ und $\tau_y(V)$ für die verschiedenen Gatingvariablen y :

$$\tau_m(V) = \frac{1}{1 + \exp((-60 - V)/5)} \left(\frac{0.1}{1 + \exp((35 + V)/5)} + \frac{0.1}{1 + \exp((-50 + V)/200)} \right),$$

$$m_{\infty}(V) = \frac{1}{\left(1 + \exp((-56.86 - V)/9.03)\right)^2},$$

$$\tau_h(V) = \begin{cases} \frac{0.13(1 + \exp(-(V + 10.66)/11.1))}{0.77} & V \geq -40, \\ \left(0.057 \exp(-(V + 80)/6.8) + 2.7 \exp(0.079V) + 3.1 \cdot 10^5 \exp(0.3485V)\right)^{-1} & \text{sonst}, \end{cases}$$

$$h_{\infty}(V) = \frac{1}{\left(1 + \exp((71.55 + V)/7.43)\right)^2},$$

$$\tau_j(V) = \begin{cases} \frac{1 + \exp(-0.1(V + 32))}{0.6 \exp(0.057V)} & V \geq -40, \\ \left(\frac{(-2.5428 \cdot 10^4 \exp(0.24444V) - 6.948 \cdot 10^{-6} \exp(-0.04391V))(V + 37.78)}{1 + \exp(0.311(V + 79.23))} + \frac{0.02424 \exp(-0.01052V)}{1 + \exp(-0.1378(V + 40.14))} \right)^{-1} & \text{sonst}, \end{cases}$$

$$j_{\infty}(V) = h_{\infty}(V).$$

$$\tau_d(V) = \left(\frac{1.4}{1 + \exp((-35 - V)/13)} + 0.25 \right) \frac{1.4}{1 + \exp((5 + V)/5)} + \frac{1}{1 + \exp((50 - V)/20)},$$

$$d_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp((-8 - V)/7.5)},$$

$$\tau_f(V) = 1102.5 \exp\left(-\left(\frac{V+27}{15}\right)^2\right) + \frac{200}{1 + \exp((13-V)/10)} + \frac{180}{1 + \exp((30+V)/10)} + 20,$$

$$f_\infty(V) = \frac{1}{1 + \exp((20+V)/7)},$$

$$\tau_{f_2}(V) = 600 \exp\left(-\frac{(V+25)^2}{170}\right) + \frac{31}{1 + \exp((25-V)/10)} + \frac{16}{1 + \exp((30+V)/10)},$$

$$f_{2,\infty}(V) = \frac{0.67}{1 + \exp((35+V)/7)} + 0.33,$$

$$\tau_{x_s}(V) = \frac{1400}{\sqrt{1 + \exp((5-V)/6)}} \frac{1}{1 + \exp((-35+V)/15)} + 80,$$

$$x_{s,\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp((-5-V)/14)},$$

$$\tau_r(V) = 9.5 \exp\left(-\frac{(40+V)^2}{1800}\right) + 0.8,$$

$$r_\infty(V) = \frac{1}{1 + \exp((20-V)/6)},$$

$$\tau_s(V) = 85 \exp\left(-\frac{(45+V)^2}{320}\right) + \frac{5}{1 + \exp((-20+V)/5)} + 3,$$

$$s_\infty(V) = \frac{1}{1 + \exp((20+V)/5)},$$

$$\tau_{x_{r1}}(V) = \frac{450}{1 + \exp((-45-V)/10)} \frac{6}{1 + \exp((30+V)/11.5)},$$

$$x_{r1,\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp((-26-V)/7)},$$

$$\tau_{x_{r2}}(V) = \frac{3}{1 + \exp((-60-V)/20)} \frac{1.12}{1 + \exp((-60+V)/20)},$$

$$x_{r2,\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp((88+V)/24)}.$$

Auch die Gatingvariablen f_{Ca} ist durch eine gewöhnliche Differentialgleichung von der Form (2.13) beschrieben. Allerdings sind die Öffnungs- und Schließraten hier abhängig von der Kalziumionenkonzentration Ca_{ss} statt von der Transmembranspannung V . Es gilt

$$\tau_{f_{Ca}}(Ca_{ss}) = \frac{80}{1 + \left(\frac{Ca_{ss}}{0.05}\right)^2} + 2, \quad f_{Ca,\infty}(Ca_{ss}) = \frac{0.6}{1 + \left(\frac{Ca_{ss}}{0.05}\right)^2} + 0.4. \quad (A.6a)$$

Die Komponenten \bar{R} und \bar{O} gehören zur Modellierung der Kalziumionenkonzentration. Sie werden genauer am Ende des Abschnittes betrachtet.

Wie in Abschnitt 2.2.4 erklärt wird der zeitliche Verlauf der Ionenkonzentrationen mit Hilfe von gewöhnlichen Differentialgleichungen beschrieben. Im Zellmodell von ten Tusscher und Panfilov wird die Natriumionenkonzentration durch

$$\partial_t \text{Na} = -\frac{1}{V_c F} \left(I_{\text{Na}}(V, \text{Na}, m, h, j) + I_{\text{bNa}}(V, \text{Na}) + 3I_{\text{NaK}}(V, \text{Na}) + 3I_{\text{NaCa}}(V, \text{Na}, \text{Ca}) \right), \quad (\text{A.7})$$

und die Kaliumionenkonzentration durch

$$\begin{aligned} \partial_t \text{K} = -\frac{1}{V_c F} & \left(I_{\text{K1}}(V, \text{K}) + I_{\text{NaCa}}(V, \text{Na}, \text{Ca}) + I_{\text{to}}(V, \text{K}, r, s) + I_{\text{Kr}}(V, \text{K}, x_{r1}, x_{r2}) \right. \\ & \left. + I_{\text{Ks}}(V, \text{K}, \text{Na}, x_s) - 2I_{\text{NaK}}(V, \text{Na}) + I_{\text{pCa}}(\text{Ca}) + I_{\text{ext}} \right), \end{aligned}$$

definiert. Zur Betrachtung der Konzentration der Kalziumionen werden drei verschiedenen Konzentrationen Ca , Ca_{SS} und Ca_{SR} aufgeteilt. Ihre zeitlichen Verläufe sind definiert durch

$$\begin{aligned} \partial_t \text{Ca} = G_{\text{Ca}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) &= -\frac{1}{2V_c F} \left(I_{\text{bCa}}(V, \text{Ca}) + I_{\text{pCa}}(\text{Ca}) - 2I_{\text{NaCa}}(V, \text{Na}, \text{Ca}) \right) \\ &\quad + \frac{V_{\text{SR}}}{V_c} \left(I_{\text{leak}}(\text{Ca}, \text{Ca}_{\text{SR}}) - I_{\text{up}}(\text{Ca}) + I_{\text{xfer}}(\text{Ca}, \text{Ca}_{\text{SS}}) \right), \\ \partial_t \text{Ca}_{\text{SR}} = G_{\text{CaSR}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) &= I_{\text{up}}(\text{Ca}) - I_{\text{rel}}(\text{Ca}_{\text{SR}}, \text{Ca}_{\text{SS}}, \bar{R}) - I_{\text{leak}}(\text{Ca}, \text{Ca}_{\text{SR}}), \\ \partial_t \text{Ca}_{\text{SS}} = G_{\text{CaSS}}(V, \mathbf{c}, \mathbf{w}) &= -\frac{1}{2V_{\text{SS}} F} I_{\text{CaL}}(V, d, f, f_2, f_{\text{Ca}}) + \frac{V_{\text{SR}}}{V_{\text{SS}}} I_{\text{rel}}(\text{Ca}_{\text{SR}}, \text{Ca}_{\text{SS}}, \bar{R}) - \frac{V_c}{V_{\text{SS}}} I_{\text{xfer}}(\text{Ca}, \text{Ca}_{\text{SS}}), \end{aligned}$$

mit den Ionenströmen

$$\begin{aligned} I_{\text{leak}}(\text{Ca}, \text{Ca}_{\text{SR}}) &= V_{\text{leak}}(\text{Ca}_{\text{SR}} - \text{Ca}), \\ I_{\text{up}}(\text{Ca}) &= \frac{V_{\text{maxup}}}{1 + K_{\text{up}}^2 / \text{Ca}^2}, \\ I_{\text{rel}}(\text{Ca}_{\text{SR}}, \text{Ca}_{\text{SS}}, \bar{R}) &= V_{\text{rel}} \bar{O}(\text{Ca}_{\text{SS}}, \bar{R}) (\text{Ca}_{\text{SR}} - \text{Ca}_{\text{SS}}), \\ I_{\text{xfer}}(\text{Ca}, \text{Ca}_{\text{SS}}) &= V_{\text{xfer}} (\text{Ca}_{\text{SS}} - \text{Ca}). \end{aligned}$$

Die Variable \bar{O} gibt den Anteil der geöffneten Kanäle zum Ionenstrom I_{rel} an und ist durch die Funktion

$$\bar{O}(\text{Ca}_{\text{SS}}, \bar{R}) = \frac{k_1 \text{Ca}_{\text{SS}}^2 \bar{R}}{k_3 + k_1 \text{Ca}_{\text{SS}}^2},$$

gegeben. Sie hängt von der Konzentration Ca_{SS} und dem Anteil der geschlossenen Kanäle \bar{R} vom Ionenstrom I_{rel} ab. Der Anteil der geschlossenen Kanäle \bar{R} wird mit einer gewöhnlichen Differentialgleichung wie die Gatingvariable f_{Ca} abhängig von der Konzentration Ca_{SS} aber vom Typ (2.13) beschrieben, so dass

$$\partial_t \bar{R} = \alpha_{\bar{R}} (1 - \bar{R}) - \beta_{\bar{R}}(\text{Ca}_{\text{SS}}) \bar{R},$$

mit

$$\alpha_{\bar{R}} = k_4, \quad \beta_{\bar{R}}(\text{Ca}_{\text{SS}}) = k_2 \text{Ca}_{\text{SS}},$$

ist.

Für die Variablen V , \mathbf{c} und \mathbf{w} werden noch Anfangswerte benötigt. Wir verwenden für alle $\mathbf{x} \in \bar{\Omega}$ in $t = 0$ die Anfangswerte

$$\begin{aligned} V^0 &= -85.23 \text{ mV}, & \text{Ca}^0 &= 0.00011576, & \text{Ca}_{\text{SS}}^0 &= 0.000233, & \text{Ca}_{\text{SR}}^0 &= 4.1371, & \text{Na}^0 &= 9.4148 \\ K^0 &= 136.0009, & \bar{R}^0 &= 0.98738, & m^0 &= 0.0016901, & h^0 &= 0.74684, & j^0 &= 0.74622, \\ x_{\text{r1}}^0 &= 0.00021327, & x_{\text{r2}}^0 &= 0.4719, & x_{\text{s}}^0 &= 0.0033368, & s^0 &= 1, & r^0 &= 2.3886 \cdot 10^{-8}, \\ d^0 &= 3.3409 \cdot 10^{-5}, & f^0 &= 0.95972, & f_2^0 &= 0.99949, & f_{\text{Ca}}^0 &= 0.99996, & \bar{O}^0 &= 0. \end{aligned}$$

Tabelle A.2: Parameter vom ten Tusscher-Panfilov Zellmodell.

Beschreibung	Wert
Gaskonstante	$R = 8314.472 \text{ mJK}^{-1}\text{mol}^{-1}$
Temperatur	$T = 310 \text{ K}$
Faraday-Konstante	$F = 96485.3415 \text{ C/mol}$
Valenz der verschiedenen Ionen	$z = 1$ für Na und K, $z = 2$ für Ca
$V_{m,CaL}$	15 mV
$V_{m,pK,1}$	25 mV
$V_{m,pK,2}$	5.98 mV
Extrazelluläre K^+ Konzentration	$K_e = 5.4 \text{ mM}$
Extrazelluläre Na^+ Konzentration	$Na_e = 140 \text{ mM}$
Extrazelluläre Ca^{2+} Konzentration	$Ca_e = 2 \text{ mM}$
Zytoplasma-Volumen	$V_c = 0.016404 \text{ mm}^3$
maximale I_{Na} Leitfähigkeit	$G_{Na} = 14.838 \text{ nS/pF}$
maximale I_{CaL} Leitfähigkeit	$G_{CaL} = 3.98 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^3 \mu\text{F}^{-1} \text{s}^{-1}$
maximale I_{Ks} Leitfähigkeit	$G_{Ks} = 0.098 \text{ nS/pF}$
maximale I_{to} Leitfähigkeit	$G_{to} = 0.294 \text{ nS/pF}$
maximale I_{Kr} Leitfähigkeit	$G_{Kr} = 0.153 \text{ nS/pF}$
maximale I_{K1} Leitfähigkeit	$G_{K1} = 5.405 \text{ nS/pF}$
maximale I_{pK} Leitfähigkeit	$G_{pK} = 0.0146 \text{ nS/pF}$
maximale I_{bNa} Leitfähigkeit	$G_{bNa} = 0.00029 \text{ nS/pF}$
maximale I_{bCa} Leitfähigkeit	$G_{bCa} = 0.000592 \text{ nS/pF}$
maximale I_{pCa} Leitfähigkeit	$G_{pCa} = 0.1238 \text{ nS/pF}$
maximale I_{NaCa} Leitfähigkeit	$k_{NaCa} = 1.0 \text{ pA/pF}$
spannungsabhängiger Parameter von I_{NaCa}	$\gamma = 0.35$
Faktor zur Verstärkung der Stromrichtung nach Außen für I_{NaCa}	$\alpha = 2.5$
Sättigungsfaktor I_{NaCa}	$k_{sat} = 0.1$
halbe Sättigungs-Konstante von Na für I_{NaCa}	$K_{mNa_i} = 87.5 \text{ mM}$
halbe Sättigungs-Konstante von Ca für I_{NaCa}	$K_{mCa} = 1.38 \text{ mM}$
halbe Sättigungs-Konstante von K_e für I_{NaK}	$K_{mK} = 1 \text{ mM}$
halbe Sättigungs-Konstante von Na für I_{NaK}	$K_{mNa} = 40 \text{ mM}$
halbe Sättigungs-Konstante von Ca für I_{pCa}	$K_{pCa} = 0.0005 \text{ mM}$
relative I_{Ks} Durchlässigkeit von Na^+	$p_{KNa} = 0.03$
Volumen im Unterraum	$V_{SS} = 5.468e^{-5} \text{ mm}^3$
Volumen des Sarkoplasmatischen Retikulums	$V_{SR} = 0.001094 \text{ mm}^3$
maximale I_{leak} Leitfähigkeit	$V_{leak} = 0.00036 \text{ mM/ms}$
maximale I_{up} Leitfähigkeit	$V_{maxup} = 0.006375 \text{ mM/ms}$
halbe Sättigungs-Konstante von I_{up}	$K_{up} = 0.00025 \text{ mM}$
maximale I_{rel} Leitfähigkeit	$V_{rel} = 0.102 \text{ mM/ms}$
maximale I_{xfer} Leitfähigkeit	$V_{xfer} = 0.0038$
\bar{R} nach \bar{O} und RI nach I I_{rel} Übergangsrate	$k_{1'} = 0.15$
\bar{O} nach I und \bar{R} nach RI I_{rel} Übergangsrate	$k_{2'} = 0.045$
\bar{O} nach \bar{R} und I nach RI I_{rel} Übergangsrate	$k_3 = 0.06$
I nach \bar{O} und RI nach I I_{rel} Übergangsrate	$k_4 = 0.005 \text{ s}^{-1}$

ANHANG B

Numerische Experimente

B.1 Vergleich mit Niederer Benchmark

Zur Verifizierung der Implementierung in M++ wird der Benchmark von Niederer et al. [81] verwendet. Dazu wird ein Rechteck mit den Kantenlängen $20 \times 7 \times 3$ mm in einem $1.5 \times 1.5 \times 1.5$ mm großen Würfel angeregt (vergleiche Abbildung B.1). Analog zu der Bezeichnung in [81] werden die Auswertungspunkte mit P_1, \dots, P_9 statt wie sonst in dieser Arbeit mit \mathbf{z}_k benannt.

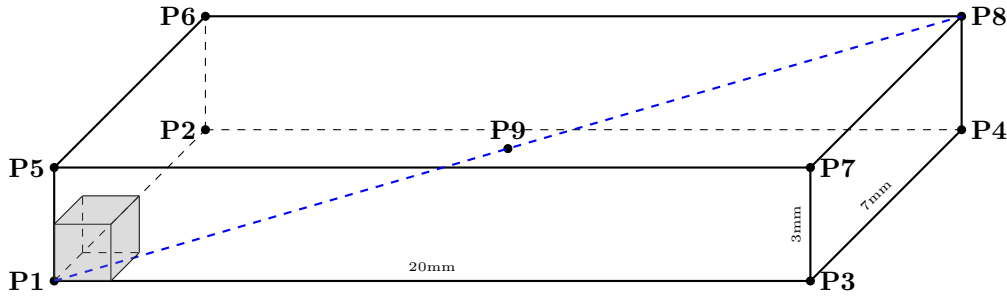


Abbildung B.1: Rechteckiges Referenzgebiet Ω für den Benchmark von Niederer et al. [81] mit Anregungsbereich (grau), Auswertungspunkten und Auswertungsdiagonale (blau gestrichelt).

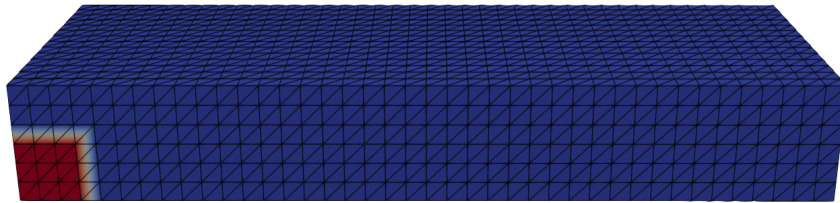


Abbildung B.2: Tetraeder-Gitter für die Gitterweite $h_0 = 0.5$ mm mit Anregungsbereich.

In diesem Benchmark wird das ten Tusscher-Panfilov Zellmodel (tTP) verwendet [118, 120]. Die Fasern

sind entlang der längsten Kante ausgerichtet. Die Wahl der Konstanten für das Monodomain-Modell ist in Tabelle B.1 zusammengefasst. Die Anfangswerte und Konstanten für das Zellmodell sind im Anhang A.2 zu finden. In Abbildung B.2 ist das Tetraeder-Gitter für die Gitterweite $\Delta x = 0.5$ mm mit dem Anregungsbereich Ω_{stim} abgebildet. Für die Ortsdiskretisierung werden Gitter mit Gitterweiten $\Delta x = 0.5, 0.2, 0.1$ mm und für die Zeitdiskretisierung die Zeitschrittweiten $\Delta t = 0.05, 0.01, 0.005$ ms verwendet.

Die Ergebnisse der verschiedenen Softwaretools werden im Benchmark anhand der Aktivierungszeiten über der Diagonale zwischen **P1** und **P8** verglichen, wobei hier der Grenzwert $v_{\text{act}} = 0$ gesetzt wird (vgl. Abschnitt 4.2.2). In Abbildung B.3 nähern sich die Aktivierungszeiten im Ort von unten an den Grenzwert an und sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Chaste-Gruppe [88, 92].

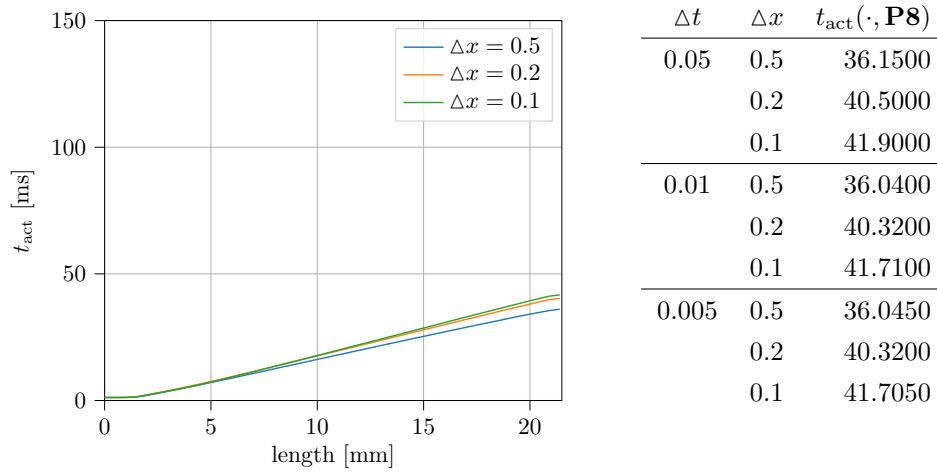


Abbildung B.3: Die Aktivierungszeit t_{act} auf der Diagonalen $\overline{\mathbf{P1P8}}$ für die verschiedenen Gitterweiten mit festem $\Delta t = 0.005$ ms für geglättetem I_{ext} aus (2.25) (l) und allen Aktivierungszeiten $t_{\text{act}}(\cdot, \mathbf{P8})$ (r).

Tabelle B.1: Konstanten für den Benchmark von Niederer et al. [81]

A/V-Verhältnis	$\beta = 140 \text{ mm}^{-1}$
Membrankapazität	$C_m = 0.01 \text{ pFmm}^{-1}$
longitudinale Leitfähigkeit	$\sigma_l = 133.4177215 \text{ Smm}^{-1} = \text{AV}^{-1}\text{mm}^{-1}$
transversale Leitfähigkeit	$\sigma_t = 17.60617761 \text{ Smm}^{-1}$
Anfangswert Transmembranspannung	$V(t_0) = -85.23 \text{ mV}$
Dauer des externen Stimulus	$\tau = 0.002 \text{ ms}$
Amplitude des externen Stimulus	$a = 50\,000 \text{ pA cm}^{-3}$

B.2 Parameter und Konstanten für numerische Simulationen

Für alle numerischen Experimente ist das Gebiet $\bar{\Omega}$ in mm gemessen. Wir wählen $\beta = 140 \text{ mm}^{-1}$ für das Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis. Die Kapazität der Membran pro Fläche ist $C_m = 0.01 \cdot 10^{-6} \text{ F/mm}^2$.

B.2.1 Auf dem abgeschnittenen Ellipsoid

Die Abbildungen und Werte aus diesem Abschnitt sind aus Lindner u. a. [68].

Für die den Leitfähigkeitstensor σ aus (2.24) verwenden wir die Konstanten

$$D_l = 0.0001334177215 \text{ Smm}^{-1}, \quad D_t = 0.00001760617761 \text{ Smm}^{-1}.$$

Die Gitterdaten und die Faserrichtungen sind zugänglich als Dateien in data/monodomain/Orientation.vtu im Git-Repository [67]. Die externe Anregung I_{ext} wird durch die Amplitude $a(\mathbf{x}) = 30 \mu\text{A/cm}^2$ für alle $\mathbf{x} \in \bar{\Omega}_{\text{stim}}$, den Skalierungsfaktor $s_{\text{ext}} = 4$, die Startzeit $t_{\text{beg},1} = 0.0$ und die Anregungsdauer $\tau_1 = 0.002$ festgelegt. In Abbildung B.4 ist die Abhängigkeit der zeit-stetigen Version von I_{ext} vom dem Skalierungsfaktor s_{ext} für einen Punkt in Ω_{stim} mit fester Amplitude und Anregungsdauer dargestellt. Die Länge l_{exc} entspricht der Gitterweite der Triangulierung Ω_h mit Ortslevel $\ell = 0$.

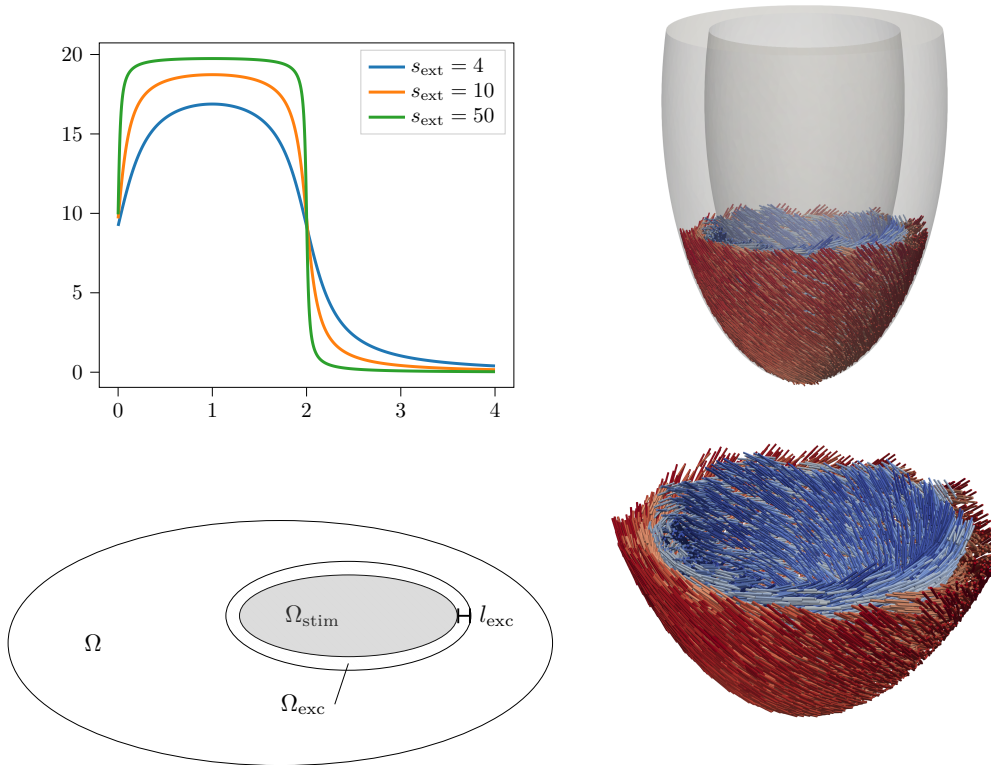


Abbildung B.4: Der geglättete externe Stimulus s_{ext} mit $a = 20$, $t_{\text{beg}} = 0$, $\tau = 2$ für verschiedene Skalierungsfaktoren s_{ext} und ein Beispiel zur Veranschaulichung der Wahl von $\bar{\Omega}_{\text{exc}}$ (links). Außerdem rechts die Darstellung des ganzen Ellipsoid und der Faserrichtungen der abgeschnittenen Variante.

Tabelle B.2: Auswertungspunkte im abgeschnittenen Ellipsoid, vgl. Abbildung. 4.1.

Punkt	Beschreibung
$\mathbf{z}_1 = (0.0, 0.0, -17.0)$	Gitterpunkt am Apex am Endokard, angeregt
$\mathbf{z}_2 = (0.0, 0.0, -20.0)$	Gitterpunkt am Apex am Epikard
$\mathbf{z}_3 = (0.88, 3.28, -16.95)$	Gitterpunkt in der Wand auf mittlerer Höhe des Ellipsoid
$\mathbf{z}_4 = (0.2, 0.2, -17.4)$	neben dem Gitter nahe bei \mathbf{z}_1
$\mathbf{z}_5 = (0.1, 0.1, -19.8)$	neben dem Gitter nahe bei \mathbf{z}_2
$\mathbf{z}_6 = (-0.98, -3.3, -16.2)$	neben dem Gitter nahe bei \mathbf{z}_3
$\mathbf{z}_7 = (-1.6, 4.5, -15.8)$	neben Gitter in der Myokardwand, gegenüber (y -Richtung) von \mathbf{z}_6

Tabelle B.3: Rechenzeit für eine verschiedene Anzahl von parallelen Prozessen mit dem (SI-SVI) Ansatz, festem Ortslevel $\ell = 3$ und festem Zeitlevel $j = 3$ auf dem abgeschnittenen Ellipsoid.

Anzahl der Prozesse	64	128	256	512	1024
Rechenzeit (Stunden:Minuten:Sekunden)	1:10:49	31:54	15:54	8:33	5:11

B.2.2 Auf dem biventrikulären Gebiet

Für die vereinfachte Anregung verwenden wir für die externe Anregung I_{ext} die Amplitude $a(\mathbf{x}) = 30 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ für alle $\mathbf{x} \in \bar{\Omega}_{\text{stim}}$, den Skalierungsfaktor $s_{\text{ext}} = 4$, die Startzeit $t_{\text{beg},1} = 0.0$ und die Anregungsdauer $\tau_1 = 0.003$. Wie in [41] wird die Leitfähigkeit aus (2.24) durch $\sigma_l = 0.000280$ bzw. $\sigma_t = 0.000182$ jeweils in Smm^{-1} festgelegt. Die Daten der Auswertungspunkte \mathbf{z}_k sind in Tabelle B.4 gegeben.

Tabelle B.4: Auswertungspunkte im biventrikulären Gebiet, vgl. Abbildung. 4.7 links.

Punkt	Beschreibung
$\mathbf{z}_1 = (80.2251, -39.2528, -8.70475)$	am Endokard an der Herzspitze, angeregt
$\mathbf{z}_2 = (22.5562, -16.1836, 51.2538)$	im Inneren der Mittelwand ganz oben
$\mathbf{z}_3 = (55.1275, -62.8303, -2.31392)$	rechtes Ventrikel nahe der Herzspitze am Epikard
$\mathbf{z}_4 = (31.6603, -22.5237, 43.4785)$	im Inneren der Mittelwand unterhalb von \mathbf{z}_2
$\mathbf{z}_5 = (40.97, -27.82665, 32.6637)$	im Inneren der Mittelwand unterhalb von \mathbf{z}_4
$\mathbf{z}_6 = (49.55725, -35.89105, 20.56925)$	im Inneren der Mittelwand unterhalb von \mathbf{z}_5
$\mathbf{z}_7 = (57.5324, -41.6609, 10.48984)$	im Inneren der Mittelwand nahe Herzspitze
$\mathbf{z}_8 = (90.6782, -6.753375, 35.5807)$	linkes Ventrikel im Inneren der Wand, mittlere Höhe
$\mathbf{z}_9 = (68.47675, 10.1118, 65.6893)$	linkes Ventrikel im Inneren der Wand, weiter oben

B.3 Besonderheiten für das ten Tusscher-Panfilov Zellmodell

Für das Zellmodell von ten Tusscher und Panfilov aus 2.2.7 gibt es beim Aktualisieren der Ionenkonzentration Folgendes zu beachten. Für jeden Zeitschritt werden die Natrium- und Kaliumionenkonzentration

wie in Abschnitt 3.3 in Gleichung (3.17) beschrieben aktualisiert. Für die drei Konzentrationen der Kalziumionen Ca , Ca_{SS} und Ca_{SR} wird an dieser Stelle die Aktualisierung erklärt. Für alle Zeitschritte $n = 1, \dots, N$ berechnen wir die Aktualisierungen Ca_h^n , $\text{Ca}_{\text{SS},h}^n$ und $\text{Ca}_{\text{SR},h}^n$ mit Hilfe folgender Gleichungen. Sei $X \in \{\text{Ca}, \text{Ca}_{\text{SS}}, \text{Ca}_{\text{SR}}\}$, dann

$$\begin{aligned} X_{\text{buff}} &= \frac{\text{Buf}_X X_h^{n-1}}{X_h^{n-1} + K_{\text{buf}X}}, \\ b_X &= \text{Buf}_X - X_{\text{buff}} - dX^n - Xn - 1_h + K_{\text{buf}X}, \\ c_X &= K_{\text{buf}X}(X_{\text{buff}} + dX^n + Xn - 1_h), \\ X &= \frac{1}{2} \left(\sqrt{b_X^2 + 4c_X} - b_X \right), \end{aligned}$$

mit den Konstanten Buf_{Ca} , Buf_{CaSS} , Buf_{CaSR} , K_{bufCa} , K_{bufCaSS} und K_{bufCaSR} , sowie

$$\begin{aligned} d\text{Ca}^n &:= \Delta t G_{\text{Ca}}(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^{n-1}, \mathbf{w}_h^n), \\ d\text{Ca}_{\text{SS}}^n &:= \Delta t G_{\text{CaSS}}(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^{n-1}, \mathbf{w}_h^n), \\ d\text{Ca}_{\text{SR}}^n &:= \Delta t G_{\text{CaSR}}(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^{n-1}, \mathbf{w}_h^n). \end{aligned}$$

B.4 Ergänzungen zu den numerischen Experimenten

B.4.1 Reihenfolge für das Splittingverfahren

In der Benchmark Konfiguration auf dem abgeschnittenen Ellipsoid aus 4.3.1 haben wir für das linear implizite Verfahren (LI-SVI) numerisch getestet, welche Reihenfolge für die Teilprobleme numerisch genauer ist. In Tabelle B.5 sind die Differenzen zur Referenzlösung $V_{\text{LI}}^{\text{ref}}$ in der $\mathcal{L}_2(0, T)$ -Norm im Auswertungspunkt \mathbf{z}_6 gegeben. Für verschiedene Orts- und Zeitlevel unterscheiden sich die Differenzen kaum.

Tabelle B.5: Vergleich der Reihenfolge mit dem linear impliziten Verfahren (LI-SVI) für verschiedene Ortslevel und Zeitlevel verglichen mit der Referenzlösung $\|V^{j,\ell}(\cdot, \mathbf{z}_6) - V_{\text{LI}}^{\text{ref}}(\cdot, \mathbf{z}_6)\|_{\mathcal{L}_2(0, T)}$ in \mathbf{z}_6 . Die Näherungslösungen wurden auf dem abgeschnitten Ellipsoid berechnet und das Monodomain-Modell mit dem Zellmodell von Beeler und Reuter gekoppelt.

		$V\text{-}c\text{-}\mathbf{w}$	$V\text{-}\mathbf{w}\text{-}c$	$\mathbf{w}\text{-}c\text{-}V$	$\mathbf{w}\text{-}V\text{-}c$	$c\text{-}V\text{-}\mathbf{w}$	$c\text{-}\mathbf{w}\text{-}V$
$\ell = 3$	$j = 3$	0.2792	0.2794	0.2794	0.2792	0.2794	0.2792
	$j = 4$	0.2329	0.2330	0.2330	0.2329	0.2330	0.2329
$\ell = 4$	$j = 3$	0.1138	0.1140	0.1140	0.1138	0.1140	0.1138
	$j = 4$	0.0621	0.0622	0.0622	0.0621	0.0622	0.0621

B.4.2 Konvergenzuntersuchung auf dem biventrikulären Gebiet

In diesem Unterabschnitt befinden sich ergänzende Abbildungen und Tabellen zu Unterabschnitt 4.4.

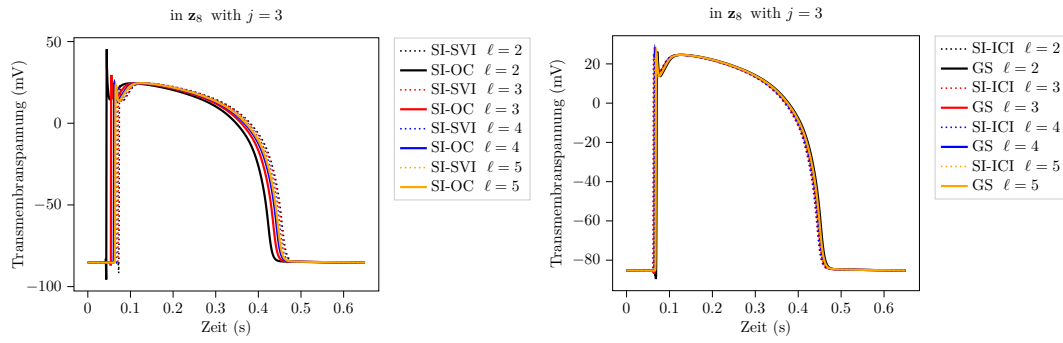


Abbildung B.5: Die Transmembranströmung für verschiedene Ortslevel ℓ berechnet mit dem SI-SVI und dem OC (links) und SI-ICI und GS (rechts).

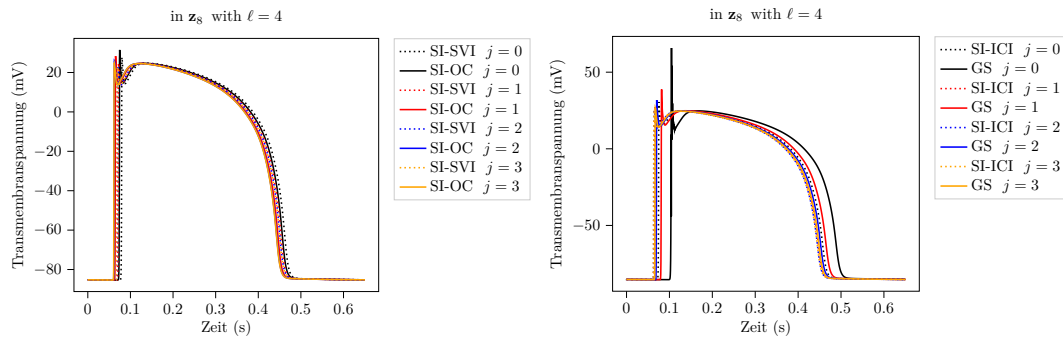


Abbildung B.6: Die Transmembranströmung für verschiedene Zeitlevel j berechnet mit dem SI-SVI und dem OC (links) und SI-ICI und GS (rechts).

Tabelle B.8: Die Werte von $\|V^{j,\ell}(\cdot, \mathbf{z}_8)\|_{\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})}$ auf dem biventrikulären Gebiet mit der vereinfachten Anregung für verschiedene Zeitdiskretisierungsverfahren und Diskretisierungen in Ort und Zeit mit $T_{\text{act}} = t_{\text{act}} + 0.4$.

		$\ V^{j,\ell}(\cdot, \mathbf{z}_8)\ _{\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})}$		
		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 2$	$j = 0$	15.9863	16.5657	15.6595
	$j = 1$	16.0843	16.7487	15.8068
	$j = 2$	16.1198	16.7404	15.9467
	$j = 3$	16.1307	16.7389	16.0467
$\ell = 3$	$j = 0$	16.0548	16.3629	15.4972
	$j = 1$	16.1651	16.4527	15.8729
	$j = 2$	16.2046	16.4931	16.0550
	$j = 3$	16.2179	16.4880	16.1797
$\ell = 4$	$j = 0$	16.0912	16.2038	15.3773
	$j = 1$	16.2266	16.3430	15.7498
	$j = 2$	16.2602	16.3830	16.0199
	$j = 3$	16.2731	16.3770	16.1696
$\ell = 5$	$j = 0$	16.1157	16.2033	15.3790
	$j = 1$	16.2683	16.2916	15.7505
	$j = 2$	16.2933	16.3288	15.9942
	$j = 3$	16.3023	16.3408	16.1443

Tabelle B.6: Extrapolierte der Aktivierungszeit t_{act} für SI-OC in den verschiedenen Auswertungspunkten auf dem biventrikulären Gebiet.

	$t_{\text{act}}^{J,\infty,k}$	$t_{\text{act}}^{\infty,L,k}$	$t_{\text{act}}^{\infty,\infty,k}$
\mathbf{z}_2	0.1212	0.1120	0.1211
\mathbf{z}_3	0.0435	0.0409	0.0435
\mathbf{z}_4	0.1040	0.0963	0.1040
\mathbf{z}_5	0.0832	0.0771	0.0832
\mathbf{z}_6	0.0603	0.0566	0.0603
\mathbf{z}_7	0.0417	0.0389	0.0417
\mathbf{z}_8	0.0666	0.0641	0.0666
\mathbf{z}_9	0.1213	0.1163	0.1213

Tabelle B.7: Extrapolierte der Näherungslösung in der $\|V_k^{j,\ell}\|_{\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})}$ berechnet mit dem SI-OC in den verschiedenen Auswertungspunkten \mathbf{z}_k für $k = 1, \dots, 9$ auf dem biventrikulären Gebiet und $T_{\text{act}} = t_{\text{act}} + 0.4$.

	$\ V_k^{J,\infty}\ _{\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})}$	$\ V_k^{\infty,L}\ _{\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})}$	$\ V_k^{\infty,\infty}\ _{\mathcal{L}_2(t_{\text{act}}, T_{\text{act}})}$
\mathbf{z}_2	15.3058	15.3781	15.2772
\mathbf{z}_3	16.8505	16.9207	16.9843
\mathbf{z}_4	15.6766	15.7092	15.6450
\mathbf{z}_5	15.9713	15.9783	15.9595
\mathbf{z}_6	16.3916	16.4166	16.3952
\mathbf{z}_7	16.8578	16.8566	20.6405
\mathbf{z}_8	16.2972	16.3218	16.2846
\mathbf{z}_9	15.2828	31.1520	61.2429

B.4.3 Rechenzeit der einzelnen Verfahren auf dem Biventrikel

Um den Rechenaufwand für die verschiedenen Verfahren abschätzen zu können haben wir für $\ell = 2, 3, 4$ und $j = 0$ mit 64 parallelen Prozessen 5 mal das Monodomain-Modell mit den verschiedenen Verfahren gelöst. Die Ergebnisse sind in Tabelle B.9 zusammengetragen. Jeder Wert ist der Durchschnitt über die 5 Rechnungen. Die Gesamtdauer unterscheidet sich von der Summe der Zeitschritte, da beispielsweise das Schreiben ins Auswertungsdokument aus der durchschnittlichen Rechenzeit pro Zeitschritt ausgenommen wurde. Für den GS kann aufgrund der Implementierung die Dauer für das Lösen der Ionenkonzentrationen und Gatingvariablen nicht getrennt ausgegeben werden. Daher wurde die Dauer für das Lösen von beiden Teilproblemen halbiert um eine bessere Vergleichbarkeit mit den anderen Verfahren zu haben. Dabei sind die absoluten Werte weniger interessant, als die Abweichung unter den verschiedenen Verfahren. Der erste Zeitschritt dauert länger als die restlichen Zeitschritte, da in diesem alle Matrizen initial assembliert werden. Er ist im Durchschnittswert über alle Zeitschritte ausgenommen. Für alle gezeigten Ortsdiskretisierungen braucht das Lösen der Ionenkonzentrationen und Gatingvariablen etwa 10 mal länger für den

SI-OC als für die anderen Verfahren, da diese für den SI-OC pro Zelle und nicht pro Eckpunkt gelöst werden und es etwa 8 mal mehr Zellen als Eckpunkte gibt. Das schnellste Verfahren ist der GS. Mit jeder Verfeinerung verbessert sich die prozentuale Abweichung des GS vom SI-SVI, so dass der GS ab $\ell = 4$ nur noch die Hälfte der Rechenzeit des SI-SVI pro Zeitschritt braucht. Vergleicht man die durchschnittliche Rechenzeit pro Zeitschritt des SI-OC mit dem SI-SVI, ist für $\ell = 2$ der SI-OC noch schneller, da hier das schnellere Lösen der partiellen Differentialgleichung den Mehraufwand für die Ionenkonzentrationen und Gatingvariablen ausgleichen kann. Allerdings ist der SI-OC schon ab $\ell = 3$ etwa 7% langsamer als der SI-SVI und ab $\ell = 4$ schon etwa 17%, da sich die Differenz der Dauer für das Lösen der partiellen Differentialgleichung beider Verfahren mit der Verfeinerung im Ort kleiner wird.

Tabelle B.9: Vergleich der Rechenzeiten in Sekunden für verschiedene Verfahren mit $T = 0.004$ s. Die Gesamtdauer ist in *Minuten: Sekunden* angegeben. Die Werte sind Durchschnittswerte von jeweils 5 Rechnungen.

$j = 0, \#procs = 64$		SI-SVI	SI-OC	SI-ICI	GS
$\ell = 2$	Erster Zeitschritt	1.926	1.672	1.234	1.042
	Gemittel über alle Zeitschritte	1.251	1.004	0.578	0.308
	Gesamtdauer der Rechnung	0:21.19	0:19.33	0: 14.35	0:11.76
	SolveGating	0.017	0.136	0.018	0.016
	SolveConcentration	0.011	0.135	0.011	0.016
	SolvePDE	1.209	0.731	0.535	0.275
$\ell = 3$	Erster Zeitschritt	15.779	16.875	12.664	11.587
	Gemittel über alle Zeitschritte	12.306	13.210	8.373	4.189
	Gesamtdauer der Rechnung	3:14	3:34	2:35	1:58
	SolveGating	0.173	1.628	0.173	0.175
	SolveConcentration	0.155	1.628	0.155	0.175
	SolvePDE	11.791	9.930	7.857	3.843
$\ell = 4$	Erster Zeitschritt	185.761	211.645	155.446	120.329
	Gemittel über alle Zeitschritte	156.784	183.802	125.714	52.492
	Gesamtdauer der Rechnung	38:45	44:54	33:29	22:07
	SolveGating	1.704	16.428	1.692	1.690
	SolveConcentration	1.527	17.429	1.522	1.690
	SolvePDE	151.531	149.678	120.471	49.166

B.4.4 Ergänzungen zu den Experimenten des EMM

Tabelle B.10: Die Dauer des Aktionspotentials $t_{\text{APD}}(V^{j,\ell}, \mathbf{z}_8)$ in s der Näherungslösungen des EMM auf dem biventrikulären Gebiet mit der vereinfachten Anregung für verschiedene Zeitdiskretisierungsverfahren.

		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 1$	$j = 0$	0.3780	0.3752	0.3812
	$j = 1$	0.3772	0.3746	0.3792
	$j = 2$	0.3770	0.3746	0.3776
	$j = 3$	0.3769	0.3746	0.3768
$\ell = 2$	$j = 0$	0.3780	0.3768	0.3820
	$j = 1$	0.3772	0.3756	0.3796
	$j = 2$	0.3767	0.3755	0.3780
	$j = 3$	0.3767	0.3755	0.3770
$\ell = 3$	$j = 0$	0.3776	0.3772	0.3820
	$j = 1$	0.3768	0.3762	0.3798
	$j = 2$	0.3766	0.3761	0.3781
	$j = 3$	0.3765	0.3760	0.3772
$\ell = 4$	$j = 0$	0.3776	0.3776	0.3824
	$j = 1$	0.3768	0.3766	0.3800
	$j = 2$	0.3765	0.3763	0.3783
	$j = 3$	0.3765	0.3762	0.3774

Details zur Untersuchung der Dehnung in Faserrichtung

Auch für die Dehnung in Faserrichtung $\gamma_{\mathbf{f}}$ verwenden wir die benachbarten Differenzen in Ort und Zeit um eine Aussage über die Konvergenz des Verlaufs von $\gamma_{\mathbf{f}}$ zu machen.

Tabelle B.11: $\mathcal{L}_2(0, T)$ -Norm der benachbarten Differenzen der Dehnung in Faserrichtung $\gamma_{\mathbf{f}}$ für die benachbarten Ortslevel (links) und Zeitlevel (rechts) .

$j = 3$	$\left\ \gamma_{\mathbf{f}}^{j,\ell} - \gamma_{\mathbf{f}}^{j,\ell-1} \right\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}$			$\ell = 4$	$\left\ \gamma_{\mathbf{f}}^{j,\ell} - \gamma_{\mathbf{f}}^{j-1,\ell} \right\ _{\mathcal{L}_2(0,T)}$		
	SI-SVI	SI-OC	GS		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 2$	0.0008	0.0233	0.0068	$j = 1$	0.0162	0.0172	0.0393
$\ell = 3$	0.0033	0.0155	0.0066	$j = 2$	0.0049	0.0052	0.0234
$\ell = 4$	0.0026	0.0078	0.0054	$j = 3$	0.0008	0.0008	0.0135

In Tabelle B.11 sind die entsprechenden benachbarten Differenzen von $\gamma_{\mathbf{f}}$ zu finden. Da sich die benachbarten Differenzen im Ort für festes Zeitlevel $j = 3$ für SI-OC nahezu halbieren, konvergiert SI-OC linear im Ort. Für SI-SVI und GS werden die benachbarten Differenzen im Ort zwar kleiner, aber halbieren sich

nicht. Für das Ortslevel $\ell = 4$ konvergieren SI-SVI und SI-OC quadratisch in der Zeit, während GS linear in der Zeit konvergiert.

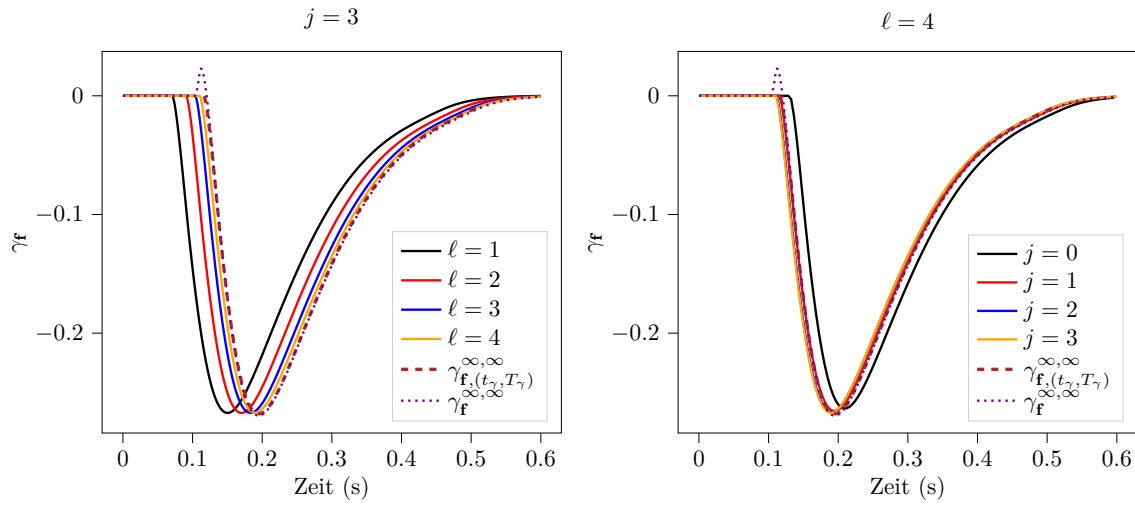


Abbildung B.7: Der Verlauf der Dehnung in Faserrichtung γ_f in \mathbf{z}_8 für das Zeitlevel $j = 3$ mit verschiedene Ortslevel ℓ (links) und für das Ortslevel $\ell = 4$ mit verschiedenen Zeitlevel j berechnet mit SI-OC und der vereinfachten Anregung.

Tabelle B.12: Der Fehler $\eta_\gamma^{j,\ell}$ der Näherungslösungen bezüglich der Orts-Zeit-Grenzwertlösung $\gamma_f^{\infty,\infty}$ in der $\mathcal{L}_2(0, T)$ -Norm auf dem biventrikulären Gebiet.

		$\eta_\gamma^{j,\ell}$
		SI-OC
$\ell = 1$	$j = 1$	0.5037
	$j = 2$	0.5308
	$j = 3$	0.5326
$\ell = 2$	$j = 1$	0.2690
	$j = 2$	0.3159
	$j = 3$	0.3219
$\ell = 3$	$j = 1$	0.0949
	$j = 2$	0.1545
	$j = 3$	0.1640
$\ell = 4$	$j = 1$	0.0284
	$j = 2$	0.0736
	$j = 3$	0.0815

Da SI-OC in Ort und Zeit konvergiert, verwenden wir dieses Verfahren um eine Orts-Zeit-Grenzwertlösung $\gamma_f^{\infty,\infty}$ wie in 4.2.1 zu berechnen. Ähnlich wie beim Verlauf von Ca ändert sich der Verlauf von γ_f kaum

bezüglich der Form der Kurve, allerdings unterscheidet sich hier der Beginn der Dehnung in Faserrichtung für die verschiedenen Näherungslösungen (vgl. Abbildung B.7). Berechnen wir die Genauigkeit in der $\mathcal{L}_2(0, T)$ -Norm anhand des Fehlers

$$\eta_\gamma^{j,\ell} := \frac{\|\gamma_{\mathbf{f}}^{j,\ell} - \gamma_{\mathbf{f}}^{\infty,\infty}\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}}{\|\gamma_{\mathbf{f}}^{\infty,\infty}\|_{\mathcal{L}_2(0,T)}},$$

sehen wir in Tabelle B.12 wie für den Verlauf von Ca, dass sich der Fehler η_γ mit SI-OC für festes Zeitlevel im Ort halbiert. Allerdings wird der Fehler η_γ mit SI-OC für die Verfeinerung in der Zeit bei festem Ortslevel größer. Das liegt ebenfalls am Einfluss der Aktivierungszeit t_{act} , der hier über die Abhängigkeit von Ca zum Tragen kommt.

Tabelle B.13: Der Fehler $\eta_{\gamma,\text{act}}^{j,\ell}$ der Näherungslösungen bezüglich der Orts-Zeit-Grenzwertlösung $\gamma_{\mathbf{f},(t_\gamma,T_\gamma)}^{\infty,\infty}$ in der $\mathcal{L}_2(t_\gamma, T_\gamma)$ -Norm auf dem biventrikulären Gebiet mit $T_\gamma = t_\gamma + 0.4$.

		$\eta_{\gamma,\text{act}}^{j,\ell}$		
		SI-SVI	SI-OC	GS
$\ell = 1$	$j = 0$	0.0205	0.0228	0.0094
	$j = 1$	0.0109	0.0153	0.0059
	$j = 2$	0.0069	0.0115	0.0046
	$j = 3$	0.0049	0.0096	0.0042
$\ell = 2$	$j = 0$	0.0215	0.0216	0.0100
	$j = 1$	0.0117	0.0141	0.0056
	$j = 2$	0.0078	0.0090	0.0042
	$j = 3$	0.0055	0.0076	0.0040
$\ell = 3$	$j = 0$	0.0205	0.0219	0.0112
	$j = 1$	0.0127	0.0120	0.0063
	$j = 2$	0.0084	0.0085	0.0049
	$j = 3$	0.0065	0.0067	0.0047
$\ell = 4$	$j = 0$	0.0210	0.0199	0.0105
	$j = 1$	0.0131	0.0115	0.0062
	$j = 2$	0.0085	0.0086	0.0050
	$j = 3$	0.0063	0.0061	0.0043

Um den Einfluss der Aktivierungszeit für die Genauigkeit der Dehnung in Faserrichtung zu vernachlässigen, verwenden wir auch für $\gamma_{\mathbf{f}}^{j,\ell}$ die $\mathcal{L}_2(t_\gamma, T_\gamma)$ -Norm mit der speziellen Aktivierungszeit $t_\gamma^{j,\ell}$, als den ersten Zeitpunkt an dem $\gamma_{\mathbf{f}}$ den Wert -0.0005 unterschreitet. Dann ist $T_\gamma^{j,\ell} = t_\gamma^{j,\ell} + 0.4$ s für eine Näherungslösung $\gamma_{\mathbf{f},(t_\gamma,T_\gamma)}^{j,\ell}$. Die Orts-Zeit-Grenzwertlösung $\gamma_{\mathbf{f},(t_\gamma,T_\gamma)}^{\infty,\infty}$ wird mit Hilfe der Näherungslösungen

$\gamma_{\mathbf{f},(t_\gamma^{j,\ell}, T_\gamma^{j,\ell})}^{j,\ell}$ berechnet. Der zugehörige Fehler in der $\mathcal{L}_2(t_\gamma, T_\gamma)$ -Norm wird dann als

$$\eta_{\gamma,\text{act}}^{j,\ell} := \frac{\left\| \gamma_{\mathbf{f},(t_\gamma^{j,\ell}, T_\gamma^{j,\ell})}^{j,\ell} - \gamma_{\mathbf{f},(t_\gamma, T_\gamma)}^{\infty,\infty} \right\|_{\mathcal{L}_2(t_\gamma, T_\gamma)}}{\left\| \gamma_{\mathbf{f},(t_\gamma, T_\gamma)}^{\infty,\infty} \right\|_{\mathcal{L}_2(t_\gamma, T_\gamma)}},$$

definiert. In Tabelle B.13 sind ist der Fehler $\eta_{\gamma,\text{act}}$ für die Verfahren SI-SVI, SI-OC und GS zu finden. Hier wird deutlich, dass eine Verfeinerung im Ort für ein festes Zeitlevel bezüglich $\gamma_{\mathbf{f},(t_\gamma, T_\gamma)}^{\infty,\infty}$ kaum Verbesserung des Fehlers $\eta_{\gamma,\text{act}}$ bringt. Während die Verfeinerung in der Zeit für festes Ortslevel eine Halbierung des Fehlers $\eta_{\gamma,\text{act}}$ in jeder zweiten Verfeinerung zur Folge hat. Die Erklärung dazu ist im vorherigen Unterabschnitt zum Verlauf von Ca zu finden. Der Fehler des GS ist für alle Näherungslösungen am kleinsten, d.h. es ist das genaueste Verfahren.

ANHANG C

Algorithmen

In diesem Kapitel sind die numerischen Verfahren dieser Arbeit algorithmisch dargestellt.

Algorithm 1 Initialisieren der Systemmatrix.

```
1: Initialisiere  $\mathbf{A}(= \mathbf{M}_h + \mathbf{K}_h)$ :  
2:  $\mathbf{A} = \mathbf{0}$ .  
3: for  $K \in \Omega_h$  do  
4:   for  $\mathbf{y} \in \mathcal{Q}_K$  do  
5:     Berechne Gewicht  $\omega_{K,\mathbf{y}}$ .  
6:     for  $j = 1, \dots, |\mathcal{N}_E|$  do  
7:       Berechne  $\varphi_j(\mathbf{y})$ .  
8:       for  $i = 1, \dots, |\mathcal{N}_E|$  do  
9:         Berechne  $\varphi_i(\mathbf{y})$ .  
10:         $A_K(j, i) += \omega_{K,\mathbf{y}} \left( \varphi_i(\mathbf{y}) \varphi_j(\mathbf{y}) + \theta \frac{\Delta t}{\beta C_m} \boldsymbol{\sigma} \nabla \varphi_i(\mathbf{y}) \cdot \nabla \varphi_j(\mathbf{y}) \right)$ ,  
11:      end for  
12:    end for  
13:  end for  
14: end for
```

Algorithm 2 Initialisieren der Matrix für die rechte Seite.

```

1: Initialisiere  $\mathbf{R}(= \mathbf{M}_h)$ :
2:  $\mathbf{R} = \mathbf{0}$ .
3: for  $K \in \Omega_h$  do
4:   for  $\mathbf{y} \in \mathcal{Q}_K$  do
5:     Berechne Gewicht  $\omega_{K,\mathbf{y}}$ .
6:     for  $j = 1, \dots, |\mathcal{N}_E|$  do
7:       Berechne  $\varphi_j(\mathbf{y})$ .
8:       for  $i = 1, \dots, |\mathcal{N}_E|$  do
9:         Berechne  $\varphi_i(\mathbf{y})$ .
10:         $R_K(j, i) += \omega_{K,\mathbf{y}} \varphi_i(\mathbf{y}) \varphi_j(\mathbf{y}) + (1 - \theta) \frac{\Delta t}{\beta C_m} \boldsymbol{\sigma} \nabla \varphi_i(\mathbf{y}) \cdot \nabla \varphi_j(\mathbf{y})$ ,
11:      end for
12:    end for
13:  end for
14: end for

```

Algorithm 3 GS für das Monodomain-Modell

```

1: Sei  $V_h^0$ ,  $V_h^{1/2}$   $\mathbf{c}_h^0$  und  $\mathbf{w}_h^0$  gegeben.
2: Initialisiere  $\mathbf{A}$  mit Algorithmus 1 und  $\theta = 1$ 
3: Initialisiere  $\mathbf{R}$  mit Algorithmus 2 und  $\theta = 1$ 
4:
5: for  $n = 1, \dots, N$  do
6:   Setze  $\mathbf{b} := \mathbf{0}$ .
7:
8:   Berechne Update  $\mathbf{w}_h^n$ :
9:   for  $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$  do
10:    for  $i = 1, \dots, n_w$  do
11:       $w_{h,i}^n(\mathbf{x}) = w_{i,\infty}(V_h^{n-1}(\mathbf{x})) + \left( w_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}) - w_{i,\infty}(V_h^{n-1}(\mathbf{x})) \right) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_i(V_h^{n-1}(\mathbf{x}))}\right)$ ,
12:    end for
13:  end for
14:
15:  Berechne Update  $\mathbf{c}_h^n$ :
16:  for  $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$  do
17:    for  $i = 1, \dots, n_c$  do
18:       $c_{h,i}^n(\mathbf{x}) = c_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}) + \Delta t G_{c,i}(V_h^{n-1}(\mathbf{x}), c_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}), \mathbf{w}_h^n(\mathbf{x}))$ ,
19:    end for
20:  end for
21:
22:  Berechne Update  $V_h^{n-1/2}$ :
23:  for  $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$  do
24:     $V_h^{n-1/2}(\mathbf{x}) = V_h^{n-1}(\mathbf{x}) - \Delta t I_{\text{ion}}(V_h^{n-1}(\mathbf{x}), c_h^n(\mathbf{x}), \mathbf{w}_h^n(\mathbf{x}))$ .
25:  end for
26:
27:
28:  Berechne Update  $V_h^n$ :
29:  Setze  $v_i^{n-1} = V_h^{n-1/2}(\mathbf{x}_i)$ , wobei  $\mathbf{x}_i \in \mathcal{N}_h$  der zum  $i$ -ten Eintrag von  $\mathbf{v}^{n-1}$  gehörige Knotenpunkt
    ist.
30:   $\mathbf{b} = \mathbf{R}\mathbf{v}^{n-1}$ 
31:  for  $K \in \Omega_h$  do
32:    for  $\mathbf{y} \in \mathcal{Q}_K$  do
33:      Berechne Gewicht  $\omega_{K,\mathbf{y}}$ .
34:      for  $i = 1, \dots, |\mathcal{N}_E|$  do
35:        Berechne  $\varphi_i(\mathbf{y})$ .
36:         $b_K(i) += \omega_{K,\mathbf{y}} \varphi_i(\mathbf{y}) \frac{\Delta t}{C_m} I_{\text{ext}}(t_n, \mathbf{y})$ ,
37:      end for
38:    end for
39:  end for
40:  Löse  $\mathbf{A}\mathbf{v}^n = \mathbf{b}$ 
41:  for  $i = 1, \dots, |\mathcal{N}_h|$  do
42:    Setze  $V_h^n(\mathbf{x}_i) = v_i$ , wobei  $\mathbf{x}_i \in \mathcal{N}_h$  der zum  $i$ -ten Eintrag von  $\mathbf{v}^n$  gehörige Knotenpunkt ist.
43:  end for
44: end for

```

Algorithm 4 SI-ICI für das Monodomain-Modell

```

1: Sei  $V_h^0$ ,  $\mathbf{c}_h^0$  und  $\mathbf{w}_h^0$  gegeben.
2: Initialisiere  $\mathbf{A}$  mit Algorithmus 1 mit  $\theta = 1$ .
3:
4: for  $n = 1, \dots, N$  do
5:   Setze  $\mathbf{b} := \mathbf{0}$ .
6:
7:   Berechne Update  $\mathbf{w}_h^n$ :
8:   for  $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$  do
9:     for  $i = 1, \dots, n_w$  do
10:       $w_{h,i}^n(\mathbf{x}) = w_{i,\infty}(V_h^{n-1}(\mathbf{x})) + \left( w_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}) - w_{i,\infty}(V_h^{n-1}(\mathbf{x})) \right) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_i(V_h^{n-1}(\mathbf{x}))}\right),$ 
11:    end for
12:  end for
13:
14:  Berechne Update  $\mathbf{c}_h^n$ :
15:  for  $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$  do
16:    for  $i = 1, \dots, n_c$  do
17:       $c_{h,i}^n(\mathbf{x}) = c_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}) + \Delta t G_{c,i}(V_h^{n-1}(\mathbf{x}), c_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}), \mathbf{w}_h^n(\mathbf{x})),$ 
18:    end for
19:  end for
20:
21:  for  $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$  do
22:     $\mathbf{I}_{\text{ion}}(\mathbf{x}) = I_{\text{ion}}(V_h^{n-1}(\mathbf{x}), c_h^n(\mathbf{x}), \mathbf{w}_h^n(\mathbf{x})).$ 
23:  end for
24:
25:  Berechne Update  $V_h^n$ :
26:  for  $K \in \Omega_h$  do
27:    for  $\mathbf{y} \in \mathcal{Q}_K$  do
28:      Berechne Gewicht  $\omega_{K,\mathbf{y}}$ .
29:      for  $i = 1, \dots, |\mathcal{N}_E|$  do
30:        Berechne  $\varphi_i(\mathbf{y})$ .
31:        Berechne  $I_{\text{ion}}(\mathbf{y}, i)$  per Lagrange Interpolation aus  $\mathbf{I}_{\text{ion}}$ .
32:         $b_K(i) += \omega_{K,\mathbf{y}} \varphi_i(\mathbf{y}) \left( V_h^{n-1}(\mathbf{y}) - \frac{\Delta t}{C_m} (I_{\text{ion}}(\mathbf{y}, i) - I_{\text{ext}}(t_n, \mathbf{y})) \right),$ 
33:      end for
34:    end for
35:  end for
36:  Löse  $\mathbf{A}\mathbf{v}^n = \mathbf{b}$ 
37:  for  $i = 1, \dots, |\mathcal{N}_h|$  do
38:    Setze  $V_h^n(\mathbf{x}_i) = v_i$ , wobei  $\mathbf{x}_i \in \mathcal{N}_h$  der zum  $i$ -ten Eintrag von  $\mathbf{v}^n$  gehörige Knotenpunkt ist.
39:  end for
40: end for

```

Algorithm 5 SI-SVI für das Monodomain-Modell

```

1: Sei  $V_h^0, \mathbf{c}_h^0$  und  $\mathbf{w}_h^0$  gegeben.
2: Initialisiere  $\mathbf{A}$  mit Algorithmus 1 mit  $\theta = 1$ .
3:
4: for  $n = 1, \dots, N$  do
5:   Setze  $\mathbf{b} := \mathbf{0}$ .
6:
7:   Berechne Update  $\mathbf{w}_h^n$ :
8:   for  $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$  do
9:     for  $i = 1, \dots, n_w$  do
10:       $w_{h,i}^n(\mathbf{x}) = w_{i,\infty}(V_h^{n-1}(\mathbf{x})) + \left( w_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}) - w_{i,\infty}(V_h^{n-1}(\mathbf{x})) \right) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_i(V_h^{n-1}(\mathbf{x}))}\right),$ 
11:    end for
12:  end for
13:
14:  Berechne Update  $\mathbf{c}_h^n$ :
15:  for  $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$  do
16:    for  $i = 1, \dots, n_c$  do
17:       $c_{h,i}^n(\mathbf{x}) = c_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}) + \Delta t G_{c,i}(V_h^{n-1}(\mathbf{x}), c_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}), \mathbf{w}_h^n(\mathbf{x})),$ 
18:    end for
19:  end for
20:
21:  Berechne Update  $V_h^n$ :
22:  for  $K \in \Omega_h$  do
23:    for  $\mathbf{y} \in \mathcal{Q}_K$  do
24:      Berechne Gewicht  $\omega_{K,\mathbf{y}}$ .
25:      for  $i = 1, \dots, |\mathcal{N}_E|$  do
26:        Berechne  $\varphi_i(\mathbf{y})$ .
27:         $b_K(i) += \omega_{K,\mathbf{y}} \varphi_i(\mathbf{y}) \left( V_h^{n-1}(\mathbf{y}) - \frac{\Delta t}{C_m} (I_{\text{ion}}(V_h^{n-1}(\mathbf{y}), \mathbf{c}_h^n(\mathbf{y}), \mathbf{w}_h^n(\mathbf{y})) - I_{\text{ext}}(t_n, \mathbf{y})) \right),$ 
28:      end for
29:    end for
30:  end for
31:  Löse  $\mathbf{A}\mathbf{v}^n = \mathbf{b}$ 
32:  for  $i = 1, \dots, |\mathcal{N}_h|$  do
33:    Setze  $V_h^n(\mathbf{x}_i) = v_i$ , wobei  $\mathbf{x}_i \in \mathcal{N}_h$  der zum  $i$ -ten Eintrag von  $\mathbf{v}^n$  gehörige Knotenpunkt ist.
34:  end for
35: end for

```

Zur Betonung, dass der Ionenkonzentrationsvektor und der Gatingvektor auf den Zellmittelpunkten \mathbf{z}_K der Elemente $K \in \Omega_h$ aktualisiert werden, führen wir die Menge $\mathcal{Z}_h := \bigcup_{K \in \Omega_h} \mathbf{z}_K$ ein. Allerdings ist $\mathcal{Z}_h = \mathcal{N}_{\mathbb{C}_h} = \mathcal{N}_{\mathbb{W}_h}$ für $\mathbb{C}_h = \mathbb{S}^{0,1}(\Omega_h)$ und $\mathbb{W}_h = \mathbb{S}^{0,1}(\Omega_h)$.

Algorithm 6 Das semi-implizite Verfahren kombiniert mit Zellauswertungen (SI-OC) für das Monodomain-Modell

```

1: Sei  $V_h^0$ ,  $\mathbf{c}_h^0$  und  $\mathbf{w}_h^0$  gegeben.
2: Sei  $V_c$  die Transmembranspannung ausgewertet in den Zellmittelpunkten.
3: Initialisiere  $\mathbf{A}$  mit Algorithmus 1 mit  $\theta = 1$ .
4:
5: for  $n = 1, \dots, N$  do
6:   Setze  $\mathbf{b} := \mathbf{0}$ .
7:
8:   Berechne Update  $\mathbf{w}_h^n$ :
9:   for  $\mathbf{z} \in \mathcal{Z}_h$  do
10:    for  $i = 1, \dots, n_w$  do
11:       $w_{h,i}^n(\mathbf{z}) = w_{i,\infty}(V_h^{n-1}(\mathbf{z})) + \left( w_{h,i}^{n-1}(\mathbf{z}) - w_{i,\infty}(V_h^{n-1}(\mathbf{z})) \right) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_i(V_h^{n-1}(\mathbf{z}))}\right),$ 
12:    end for
13:  end for
14:
15:  Berechne Update  $\mathbf{c}_h^n$ :
16:  for  $\mathbf{z} \in \mathcal{Z}_h$  do
17:    for  $i = 1, \dots, n_c$  do
18:       $c_{h,i}^n(\mathbf{z}) = c_{h,i}^{n-1}(\mathbf{z}) + \Delta t G_{c,i}(V_h^{n-1}(\mathbf{z}), c_{h,i}^{n-1}(\mathbf{z}), \mathbf{w}_h^n(\mathbf{z})),$ 
19:    end for
20:  end for
21:
22:  for  $\mathbf{z} \in \mathcal{Z}_h$  do
23:     $\mathbf{I}_{\text{ion}}(\mathbf{z}) = I_{\text{ion}}(V_c^{n-1}(\mathbf{z}), \mathbf{c}_h^n(\mathbf{z}), \mathbf{w}_h^n(\mathbf{z})).$ 
24:  end for
25:
26:  Berechne Update  $V_h^n$ :
27:  for  $K \in \Omega_h$  do
28:    for  $\mathbf{y} \in \mathcal{Q}_K$  do
29:      Berechne Gewicht  $\omega_{K,\mathbf{y}}$ .
30:      for  $i = 1, \dots, |\mathcal{N}_E|$  do
31:        Berechne  $\varphi_i(\mathbf{y})$ .
32:         $b_K(i) += \omega_{K,\mathbf{y}} \varphi_i(\mathbf{y}) \left( V_h^{n-1}(\mathbf{y}) - \frac{\Delta t}{C_m} (\mathbf{I}_{\text{ion}}(\mathbf{z}_K) - I_{\text{ext}}(t_n, \mathbf{y})) \right),$ 
33:      end for
34:    end for
35:  end for
36:  Löse  $\mathbf{A}\mathbf{v}^n = \mathbf{b}$ 
37:  for  $i = 1, \dots, |\mathcal{N}_h|$  do
38:    Setze  $V_h^n(\mathbf{x}_i) = v_i$ , wobei  $\mathbf{x}_i \in \mathcal{N}_h$  der zum  $i$ -ten Eintrag von  $\mathbf{v}^n$  gehörige Knotenpunkt ist.
39:    Interpoliere  $V_h^n$  auf die Zellmittelpunkte in  $V_c^n$ .
40:  end for
41: end for

```

Algorithm 7 Das linear implizite Verfahren LI-SVI für das Monodomain-Modell

```

1: Sei  $V_h^0$ ,  $\mathbf{c}_h^0$  und  $\mathbf{w}_h^0$  gegeben.
2: Initialisiere  $\mathbf{A}$  mit Algorithmus 1 mit  $\theta = 1$ .
3:
4: for  $n = 1, \dots, N$  do
5:   Setze  $\mathbf{b} := \mathbf{0}$ .
6:
7:   Berechne Update  $\mathbf{w}_h^n$ :
8:   for  $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$  do
9:     for  $i = 1, \dots, n_w$  do
10:       $w_{h,i}^n(\mathbf{x}) = w_{i,\infty}(V_h^{n-1}(\mathbf{x})) + \left( w_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}) - w_{i,\infty}(V_h^{n-1}(\mathbf{x})) \right) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_i(V_h^{n-1}(\mathbf{x}))}\right),$ 
11:    end for
12:  end for
13:
14:  Berechne Update  $\mathbf{c}_h^n$ :
15:  for  $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$  do
16:    for  $i = 1, \dots, n_c$  do
17:       $c_{h,i}^n(\mathbf{x}) = c_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}) + \Delta t G_{c,i}(V_h^{n-1}(\mathbf{x}), c_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}), \mathbf{w}_h^n(\mathbf{x})),$ 
18:    end for
19:  end for
20:
21:  Berechne Update  $V_h^n$ :
22:  for  $K \in \Omega_h$  do
23:    for  $\mathbf{y} \in \mathcal{Q}_K$  do
24:      Berechne Gewicht  $\omega_{K,\mathbf{y}}$ .
25:      for  $i = 1, \dots, |\mathcal{N}_E|$  do
26:        Berechne  $\varphi_i(\mathbf{y})$ .
27:         $b_K(i) += \omega_{K,\mathbf{y}} \varphi_i(\mathbf{y}) \left( V_h^{n-1}(\mathbf{y}) - \frac{\Delta t}{C_m} (I_{\text{ion}}(V_h^{n-1}(\mathbf{y}), \mathbf{c}_h^n(\mathbf{y}), \mathbf{w}_h^n(\mathbf{y})) - I_{\text{ext}}(t_n, \mathbf{y})) \right),$ 
28:         $b_K(i) += \omega_{K,\mathbf{y}} \varphi_i(\mathbf{y}) \partial_V I_{\text{ion}}(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n) V_h^{n-1}(\mathbf{y}),$ 
29:        for  $j = 1, \dots, |\mathcal{N}_E|$  do
30:          Berechne  $\varphi_j(\mathbf{y})$ .
31:           $A_K(i, j) += \omega_{K,\mathbf{y}} * \varphi_i(\mathbf{y}) \varphi_j(\mathbf{y}) \frac{\Delta t}{C_m} \partial_V I_{\text{ion}}(V_h^{n-1}, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n),$ 
32:        end for
33:      end for
34:    end for
35:  end for
36:  Löse  $\mathbf{A}\mathbf{v}^n = \mathbf{b}$ 
37:  for  $i = 1, \dots, |\mathcal{N}_h|$  do
38:    Setze  $V_h^n(\mathbf{x}_i) = v_i$ , wobei  $\mathbf{x}_i \in \mathcal{N}_h$  der zum  $i$ -ten Eintrag von  $\mathbf{v}^n$  gehörige Knotenpunkt ist.
39:  end for
40: end for

```

Zur Verwendung des impliziten Verfahrens definieren wir für $n = 1, \dots, N$

$$\mathbf{f}_h^n(V) := M_h(V - V_h^{n-1}) + \frac{\Delta t}{\beta C_m} K_h V + \frac{\Delta t}{C_m} \mathcal{M}_h \left(I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n) - I_{\text{ext}}(t_n, \cdot) \right),$$

und die Ableitung

$$\mathbf{J}_h^n(V) := \partial_V \mathbf{f}(V) = M_h + \frac{\Delta t}{\beta C_m} K_h + \frac{\Delta t}{C_m} \mathcal{M}_h \partial_V I_{\text{ion}}(V, \mathbf{c}_h^n, \mathbf{w}_h^n).$$

Algorithm 8 Das implizite Verfahren IE-SVI für das Monodomain-Modell

```

1: Sei  $V_h^0, \mathbf{c}_h^0$  und  $\mathbf{w}_h^0$  gegeben.
2:
3: for  $n = 1, \dots, N$  do
4:   Berechne Update  $\mathbf{w}_h^n$ :
5:   for  $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$  do
6:     for  $i = 1, \dots, n_w$  do
7:        $w_{h,i}^n(\mathbf{x}) = w_{i,\infty}(V_h^{n-1}(\mathbf{x})) + \left( w_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}) - w_{i,\infty}(V_h^{n-1}(\mathbf{x})) \right) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_i(V_h^{n-1}(\mathbf{x}))}\right),$ 
8:     end for
9:   end for
10:
11:   Berechne Update  $\mathbf{c}_h^n$ :
12:   for  $\mathbf{x} \in \mathcal{N}_h$  do
13:     for  $i = 1, \dots, n_c$  do
14:        $c_{h,i}^n(\mathbf{x}) = c_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}) + \Delta t G_{c,i}(V_h^{n-1}(\mathbf{x}), c_{h,i}^{n-1}(\mathbf{x}), \mathbf{w}_h^n(\mathbf{x})),$ 
15:     end for
16:   end for
17:
18:   Berechne Update  $V_h^n$ :
19:   Setze  $\mathbf{y}_0 = V_h^{n-1}$ ,  $m = 0$ 
20:   while  $\mathbf{f}_h^n(\mathbf{y}_m) > \text{tol}$  do
21:      $m = m + 1$ 
22:      $\mathbf{J}_h^n(\mathbf{y}_{m-1}) \Delta \mathbf{y}_{m-1} = \mathbf{f}_h^n(\mathbf{y}_{m-1})$ 
23:      $\mathbf{y}_m = \mathbf{y}_{m-1} - \Delta \mathbf{y}_{m-1}$ 
24:   end while
25:    $V_h^n = \mathbf{y}_m$ 
26: end for
```

Literatur

- [1] R. Albers, S. Fahn und G. Koval. “The role of sodium ions in the activation of electrophorus electric organ adenosine triphosphatase”. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 50.3 (1963), S. 474–481.
- [2] R. R. Aliev und A. V. Panfilov. “A simple two-variable model of cardiac excitation”. In: *Chaos, Solitons & Fractals* 7.3 (1996), S. 293–301.
- [3] R. Andlauer u. a. “Influence of left atrial size on P-wave morphology: differential effects of dilation and hypertrophy”. In: *Europace* 20.S3 (Nov. 2018), S. iii36–iii44. DOI: [10.1093/europace/euy231](https://doi.org/10.1093/europace/euy231).
- [4] W. Arendt und K. Urban. *Partielle Differenzialgleichungen*. 2. Aufl. Springer, 2010. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-58322-7>.
- [5] N. A. Barnafi u. a. “Parallel nonlinear solvers in computational cardiac electrophysiology”. In: *IFAC-PapersOnLine* 55.20 (2022). 10th Vienna International Conference on Mathematical Modeling MATHMOD 2022, S. 187–192. ISSN: 2405-8963. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2022.09.093>.
- [6] N. Baumgarten und C. Wieners. “The parallel finite element system M++ with integrated multi-level preconditioning and multilevel Monte Carlo methods”. In: *Comput. Math. Appl.* 81 (2021), S. 391–406. ISSN: 0898-1221. DOI: [10.1016/j.camwa.2020.03.004](https://doi.org/10.1016/j.camwa.2020.03.004). URL: <https://doi.org/10.1016/j.camwa.2020.03.004>.
- [7] J. D. Bayer u. a. “A novel rule-based algorithm for assigning myocardial fiber orientation to computational heart models”. In: *Annals of Biomedical Engineering* 40.10 (Jan. 2012), S. 2243–2254. DOI: [10.1007/s10439-012-0593-5](https://doi.org/10.1007/s10439-012-0593-5).
- [8] G. W. Beeler und H. Reuter. “Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres”. In: *The Journal of Physiology* 268.1 (1977), S. 177–210.
- [9] M. Bendahmane und K. H. Karlsen. “Analysis of a class of degenerate reaction-diffusion systems and the bidomain model of cardiac tissue”. In: *Networks and Heterogeneous Media* 1.1 (2006), S. 185–218. DOI: [10.3934/nhm.2006.1.185](https://doi.org/10.3934/nhm.2006.1.185).

- [10] M. Bendahmane, F. Mroue und M. Saad. “A positive cell vertex Godunov scheme for a Beeler–Reuter based model of cardiac electrical activity”. In: *Numerical Methods for Partial Differential Equations* 37.1 (2021), S. 262–301.
- [11] Y. Bourgault, Y. Coudiere und C. Pierre. “Existence and uniqueness of the solution for the bidomain model used in cardiac electrophysiology”. In: *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 10.1 (2009), S. 458–482.
- [12] Y. Bourgault und C. Pierre. “Comparing the bidomain and monodomain models in electrocardiology through convergence analysis”. In: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00545888v2> (2010).
- [13] F. Boyer. *Mathematical Tools for the Study of the Incompressible Navier-Stokes Equations and Related Models*. Hrsg. von P. Fabrie. Applied Mathematical Sciences ; 183SpringerLink. New York, NY: Springer, 2013. ISBN: 9781461459750.
- [14] D. Braess. *Finite Elemente: Theorie, schnelle Löser und Anwendungen in der Elastizitätstheorie*. Bd. 5. Springer-Verlag, 2013. ISBN: 978-3-642-34797-9. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-34797-9>.
- [15] M. Bucelli u. a. “Multipatch isogeometric analysis for electrophysiology: simulation in a human heart”. In: *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 376 (2021), S. 113666.
- [16] S. Caligari und S. Scacchi. “Mathematical and numerical modeling of reentrant ventricular arrhythmias in the presence of Brugada syndrome”. In: *Annals of the Alexandru Ioan Cuza University-Mathematics* 66.2 (2020), S. 301–322.
- [17] J. Cervi und R. J. Spiteri. “High-Order Operator Splitting for the Bidomain and Monodomain Models”. In: *SIAM Journal on Scientific Computing* 40.2 (2018), A769–A786. DOI: [10.1137/17M1137061](https://doi.org/10.1137/17M1137061).
- [18] J. Charnock und R. Post. “Studies of the mechanism of cation transport: I. The preparation and properties of cation-stimulated adenosine-triphosphatase from guinea pig kidney cortex”. In: *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science* 41.5 (1963), S. 547–560.
- [19] P. G. Ciarlet. *Mathematical elasticity ; Volume I. Three-dimensional elasticity*. Studies in mathematics and its applications ; v. 20, 27, 29. Amsterdam: North-Holland, 1988. ISBN: 978-04-447-0259-3.
- [20] P. Colli Franzone und L. F. Pavarino. “A parallel solver for reaction-diffusion systems in computational electrocardiology”. In: *Math. Models Methods Appl. Sci.* 14.6 (2004), S. 883–911. ISSN: 0218-2025,1793-6314. DOI: [10.1142/S0218202504003489](https://doi.org/10.1142/S0218202504003489). URL: <https://doi.org/10.1142/S0218202504003489>.
- [21] P. Colli Franzone u. a. “Adaptivity in space and time for reaction-diffusion systems in electrocardiology”. In: *SIAM J. Sci. Comput.* 28.3 (2006), S. 942–962. ISSN: 1064-8275,1095-7197. DOI: [10.1137/050634785](https://doi.org/10.1137/050634785). URL: <https://doi.org/10.1137/050634785>.
- [22] J. Corral-Acero, F. Margara, M. Marciniak u. a. “The ‘Digital Twin’ to enable the vision of precision cardiology.” In: *European heart journal* (März 2020). DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa159](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa159).

- [23] P. DeSaix u. a. *Anatomy & Physiology (OpenStax)*. 2013. URL: <https://openlibrary-repo.ecampusontario.ca/jspui/handle/123456789/331>.
- [24] Deutsche Herzstiftung. 31. *Deutscher Herzbericht*. 2019. URL: https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/DHB19_Herzbericht_2019.pdf.
- [25] A. Einstein. “Eine neue Bestimmung der Moleküldimensionen”. Diss. ETH Zurich, 1905. URL: <https://www.research-collection.ethz.ch/bitstream/handle/20.500.11850/139872/eth-30378-01.pdf>.
- [26] A. Ern und J.-L. Guermond. *Theory and practice of finite elements*. Bd. 159. Applied Mathematical Sciences. Springer-Verlag, New York, 2004, S. xiv+524. ISBN: 0-387-20574-8. DOI: [10.1007/978-1-4757-4355-5](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4355-5). URL: <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4355-5>.
- [27] L. Evans. *Partial Differential Equations*. Graduate studies in mathematics. American Mathematical Society, 1998. ISBN: 9780821807729. URL: https://books.google.de/books?id=5Pv4LVB%5C_m8AC.
- [28] M. Fedele u. a. “A comprehensive and biophysically detailed computational model of the whole human heart electromechanics”. In: *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.* 410 (2023), Paper No. 115983, 45. ISSN: 0045-7825,1879-2138. DOI: [10.1016/j.cma.2023.115983](https://doi.org/10.1016/j.cma.2023.115983).
- [29] M. Fedele u. a. “A comprehensive and biophysically detailed computational model of the whole human heart electromechanics”. In: *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 410 (2023), S. 115983.
- [30] F. H. Fenton und E. M. Cherry. “Models of cardiac cell”. In: *Scholarpedia* 3.8 (2008), S. 1868. URL: http://scholarpedia.org/article/Models_of_cardiac_cell.
- [31] R. FitzHugh. “Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane”. In: *Biophysical Journal* 1.6 (1961), S. 445–466.
- [32] P. C. Franzone, L. F. Pavarino und S. Scacchi. *Mathematical cardiac electrophysiology*. Bd. 13. Springer, 2014. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-04801-7>.
- [33] P. C. Franzone und G. Savaré. “Degenerate evolution systems modeling the cardiac electric field at micro- and macroscopic level”. In: *Evolution Equations, Semigroups and Functional Analysis. Progress in Nonlinear Differential Equations and Their Applications*. Hrsg. von A. Lorenz und B. Ruf. Birkhäuser, 2002, S. 49–78. DOI: [10.1007/978-3-0348-8221-7_4](https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8221-7_4).
- [34] T. Fritz. “Biomechanical modeling of the human heart : modeling of the ventricles, the atria and the pericardium and the inverse problem of cardiac mechanics”. Diss. Karlsruher Institut für Technologie (KIT), 2015. DOI: [10.5445/IR/1000051420](https://doi.org/10.5445/IR/1000051420).
- [35] T. Fritz u. a. “Simulation of the contraction of the ventricles in a human heart model including atria and pericardium”. In: *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 13 (2013), S. 627–641. DOI: [10.1007/s10237-013-0523-y](https://doi.org/10.1007/s10237-013-0523-y).
- [36] J. Fröhlich. “A segregated finite element method for cardiac elastodynamics in a fully coupled human heart model”. Diss. Karlsruher Institut für Technologie (KIT), 2022.

- [37] J. Fröhlich u. a. “Numerical evaluation of elasto-mechanical and visco-elastic electro-mechanical models of the human heart”. In: *GAMM Mitteilungen* 46 (2. Jan. 2024). ISSN: 1522-2608. DOI: <https://doi.org/10.1002/gamm.202370010>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gamm.202370010>.
- [38] W. Gander, M. J. Gander und F. Kwok. *Scientific computing – An introduction using Maple and MATLAB*. Bd. 11. Springer Science & Business, 2014.
- [39] E. Garcia-Blanco u. a. “A new computational framework for electro-activation in cardiac mechanics”. In: *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 348 (2019), S. 796–845. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cma.2019.01.042>.
- [40] T. Gerach. “Personalized Electromechanical Modeling of the Human Heart : Challenges and Opportunities for the Simulation of Pathophysiological Scenarios”. Englisch. Diss. Karlsruher Institut für Technologie (KIT), 2022. 191 S. DOI: [10.5445/IR/1000147806](https://doi.org/10.5445/IR/1000147806).
- [41] T. Gerach und A. Loewe. “Differential effects of mechano-electric feedback mechanisms on whole-heart activation, repolarization, and tension”. In: *J. Physiol.* (Jan. 2024). Online first, 20pp. ISSN: 0022-3751. DOI: [10.1113/JP285022](https://doi.org/10.1113/JP285022). URL: <https://doi.org/10.1113/JP285022>.
- [42] T. Gerach u. a. “Electro-mechanical whole-heart digital twins: A fully coupled multi-physics approach”. In: *Mathematics* 9.11 (2021), S. 1247. ISSN: 2227-7390. DOI: [10.3390/math9111247](https://doi.org/10.3390/math9111247). URL: <https://doi.org/10.3390/math9111247>.
- [43] T. Gerach u. a. “Four-Chamber Human Heart Model for the Simulation of Cardiac Electrophysiology and Cardiac Mechanics”. Version 1.0. In: *Zenodo* (Okt. 2021). DOI: [10.5281/zenodo.5573921](https://doi.org/10.5281/zenodo.5573921). URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5573921>.
- [44] R. A. Gray und P. Pathmanathan. “Patient-Specific Cardiovascular Computational Modeling: Diversity of Personalization and Challenges.” In: *Journal of cardiovascular translational research* 11.2 (Apr. 2018), S. 80–88. DOI: [10.1007/s12265-018-9792-2](https://doi.org/10.1007/s12265-018-9792-2).
- [45] B. E. Griffith und C. S. Peskin. “Electrophysiology”. In: *Communications on Pure and Applied Mathematics* 66.12 (2013), S. 1837–1913. DOI: [10.1002/cpa.21484](https://doi.org/10.1002/cpa.21484). eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cpa.21484>.
- [46] J. M. Guccione, K. D. Costa und A. D. McCulloch. “Finite element stress analysis of left ventricular mechanics in the beating dog heart”. In: *Journal of Biomechanics* 28.10 (1995), S. 1167–1177. ISSN: 0021-9290. DOI: [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(94\)00174-3](https://doi.org/10.1016/0021-9290(94)00174-3). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021929094001743>.
- [47] E. Hairer, S. P. Nørsett und G. Wanner. *Solving ordinary differential equations. I*. Second. Bd. 8. Springer Series in Computational Mathematics. Nonstiff problems. Springer-Verlag, Berlin, 1993, S. xvi+528. ISBN: 3-540-56670-8.
- [48] E. Hairer und G. Wanner. *Solving ordinary differential equations. II*. Second. Bd. 14. Springer Series in Computational Mathematics. Stiff and differential-algebraic problems. Springer-Verlag, Berlin, 1996, S. xvi+614. ISBN: 3-540-60452-9. DOI: [10.1007/978-3-642-05221-7](https://doi.org/10.1007/978-3-642-05221-7). URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-05221-7>.
- [49] D. W. Hilgemann. “New insights into the molecular and cellular workings of the cardiac Na⁺/Ca²⁺ exchanger”. In: *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 287.5 (2004), S. C1167–C1172.

- [50] B. Hille. “Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches”. In: *Biophysical Journal* 22.2 (1978), S. 283–294.
- [51] M. Hochbruck. “Finite Element Methods and Time Integration of PDEs”. In: *Skript zur Vorlesung* (2018).
- [52] A. Hodgkin und A. Huxley. “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve”. In: *Bulletin of mathematical biology* 52 (1990), S. 25–71.
- [53] J. M. Hoermann u. a. “An adaptive hybridizable discontinuous Galerkin approach for cardiac electrophysiology”. In: *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 34.5 (2018), e2959.
- [54] T. J. Hughes, K. S. Pister und R. L. Taylor. “Implicit-explicit finite elements in nonlinear transient analysis”. In: *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 17-18 (1979), S. 159–182. ISSN: 0045-7825. DOI: [https://doi.org/10.1016/0045-7825\(79\)90086-0](https://doi.org/10.1016/0045-7825(79)90086-0). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0045782579900860>.
- [55] M. S. Jafri, J. J. Rice und R. L. Winslow. “Cardiac Ca^{2+} dynamics: the roles of ryanodine receptor adaptation and sarcoplasmic reticulum load”. In: *Biophysical Journal* 74.3 (1998), S. 1149–1168.
- [56] J. Jost. *Partial differential equations*. Third. Bd. 214. Graduate Texts in Mathematics. Springer, New York, 2013, S. xiv+410. ISBN: 978-1-4614-4808-2; 978-1-4614-4809-9. DOI: [10.1007/978-1-4614-4809-9](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4809-9). URL: <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4809-9>.
- [57] T. M. Kang und D. W. Hilgemann. “Multiple transport modes of the cardiac $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger”. In: *Nature* 427.6974 (2004), S. 544–548.
- [58] J. Keener und J. Sneyd. *Mathematical Physiology I: Cellular Physiology*. Interdisciplinary Applied Mathematics. Springer New York, NY, 2009. URL: <https://doi.org/10.1007/978-0-387-75847-3>.
- [59] J. Keizer und L. Levine. “Ryanodine receptor adaptation and Ca^{2+} (-) induced Ca^{2+} release-dependent Ca^{2+} oscillations”. In: *Biophysical Journal* 71.6 (1996), S. 3477–3487.
- [60] Kohl u. a. “Mechanoelectric feedback in cardiac cells”. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical and Physical and Engineering Sciences* 359.1783 (2001), S. 1173–1185.
- [61] J. Krauss, T. Gerach und A. Loewe. “Comparison of Pericardium Modeling Approaches for Mechanical Whole Heart Simulations”. In: *Computing in Cardiology Conference (CinC)*. Bd. 50. 2023, accepted. DOI: [10.22489/CinC.2023..](https://doi.org/10.22489/CinC.2023..)
- [62] S. Krishnamoorthi, M. Sarkar und W. S. Klug. “Numerical quadrature and operator splitting in finite element methods for cardiac electrophysiology”. In: *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 29.11 (2013), S. 1243–1266.
- [63] P. Lafortune u. a. “Coupled electromechanical model of the heart: Parallel finite element formulation”. In: *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 28.1 (2012), S. 72–86. DOI: [10.1002/cnm.1494](https://doi.org/10.1002/cnm.1494).

- [64] S. Land u. a. “Verification of cardiac mechanics software: benchmark problems and solutions for testing active and passive material behaviour”. English. In: *Proc. R. Soc. Lond. A* 471.2184 (2015). ISSN: 1364-5021. DOI: [10.1098/rspa.2015.0641](https://doi.org/10.1098/rspa.2015.0641). URL: <https://doi.org/10.1098/rspa.2015.0641>.
- [65] A. W. C. Lee, C. M. Costa, M. Strocchi u. a. “Computational Modeling for Cardiac Resynchronization Therapy.” In: *Journal of cardiovascular translational research* 11.2 (Apr. 2018), S. 92–108. DOI: [10.1007/s12265-017-9779-4](https://doi.org/10.1007/s12265-017-9779-4).
- [66] H. Lehrmann u. a. “Novel Electrocardiographic Criteria for Real-Time Assessment of Anterior Mitral Line Block”. In: *JACC: Clinical Electrophysiology* 4.7 (Jan. 2018), S. 920–932. DOI: [10.1016/j.jacep.2018.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.03.007).
- [67] L. Lindner. “CardMech framework of M++”. In: <https://gitlab.kit.edu/kitt/mpp/cardmech/-/tree/DissertationLindner> (2024).
- [68] L. P. Lindner u. a. “Efficient time splitting schemes for the monodomain equation in cardiac electrophysiology”. In: *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 39.2 (2023), e3666. URL: <https://doi.org/10.1002/cnm.3666>.
- [69] A. Loewe, E. Poremba, T. Oesterlein u. a. “Patient-Specific Identification of Atrial Flutter Vulnerability - A Computational Approach to Reveal Latent Reentry Paths”. In: *Front. Phys.* 9 (2018), S. 1910. DOI: [10.3389/fphys.2018.01910](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01910).
- [70] H. Lombaert u. a. “Human Atlas of the Cardiac Fiber Architecture: Study on a Healthy Population”. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 31.7 (2012), S. 1436–1447. DOI: [10.1109/TMI.2012.2192743](https://doi.org/10.1109/TMI.2012.2192743).
- [71] J. Lumens und T. Delhaas. “Cardiovascular Modeling in Pulmonary Arterial Hypertension: Focus on Mechanisms and Treatment of Right Heart Failure Using the CircAdapt Model”. In: *The American Journal of Cardiology* 110.6, Supplement (2012). The Right Ventricle in Pulmonary Arterial Hypertension, S39–S48. ISSN: 0002-9149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.015>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914912015469>.
- [72] C.-h. Luo und Y. Rudy. “A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction”. In: *Circulation research* 68.6 (1991), S. 1501–1526.
- [73] D. H. MacLennan, W. J. Rice und N. M. Green. “The mechanism of Ca^{2+} transport by sarco (endo) plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPases”. In: *Journal of Biological Chemistry* 272.46 (1997), S. 28815–28818.
- [74] J. E. Marsden und T. J. R. Hughes. *Mathematical foundations of elasticity*. Unabr., corr. repub. of the ed. publ by. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1983. New York, NY: Dover, 1994. ISBN: 978-04-866-7865-8.
- [75] M. E. Marsh, S. T. Ziaratgahi und R. J. Spiteri. “The secrets to the success of the Rush–Larsen method and its generalizations”. In: *IEEE transactions on biomedical engineering* 59.9 (2012), S. 2506–2515.
- [76] C. C. Mitchell und D. G. Schaeffer. “A two-current model for the dynamics of cardiac membrane”. In: *Bulletin of mathematical biology* 65.5 (2003), S. 767–793.

- [77] C. Morris und H. Lecar. “Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber”. In: *Biophysical Journal* 35.1 (1981), S. 193–213.
- [78] F. Mroue. “Cardiac electromechanical coupling: modeling, mathematical analysis and numerical simulation”. Theses. Ecole Centrale de Nantes (ECN) ; Université Libanaise, Okt. 2019. URL: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02395361>.
- [79] M. Munteanu und L. F. Pavarino. “Decoupled Schwarz algorithms for implicit discretizations of nonlinear monodomain and bidomain systems”. In: *Math. Models Methods Appl. Sci.* 19.7 (2009), S. 1065–1097. ISSN: 0218-2025,1793-6314. DOI: [10.1142/S0218202509003723](https://doi.org/10.1142/S0218202509003723). URL: <https://doi.org/10.1142/S0218202509003723>.
- [80] S. A. Niederer, J. Lumens und N. A. Trayanova. “Computational models in cardiology.” In: *Nature reviews. Cardiology* (Okt. 2018). DOI: [10.1038/s41569-018-0104-y](https://doi.org/10.1038/s41569-018-0104-y).
- [81] S. A. Niederer u. a. “Verification of cardiac tissue electrophysiology simulators using an N-version benchmark”. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 369.1954 (2011), S. 4331–4351.
- [82] F. Nobile, A. Quarteroni und R. Ruiz-Baier. “An active strain electromechanical model for cardiac tissue”. In: *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 28.1 (2012), S. 52–71. DOI: [10.1002/cnm.1468](https://doi.org/10.1002/cnm.1468).
- [83] D. Ogiermann, D. Balzani und L. E. Perotti. “An explicit local space-time adaptive framework for monodomain models in cardiac electrophysiology”. In: *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.* 422 (2024), Paper No. 116806, 23. ISSN: 0045-7825,1879-2138. DOI: [10.1016/j.cma.2024.116806](https://doi.org/10.1016/j.cma.2024.116806). URL: <https://doi.org/10.1016/j.cma.2024.116806>.
- [84] D. Ogiermann, L. E. Perotti und D. Balzani. “A simple and efficient adaptive time stepping technique for low-order operator splitting schemes applied to cardiac electrophysiology”. In: *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 39.2 (2023), e3670. URL: <https://doi.org/10.1002/cnm.3670>.
- [85] M. Pargaei und B. R. Kumar. “On the existence–uniqueness and computation of solution of a class of cardiac electric activity models”. In: *International Journal of Advances in Engineering Sciences and Applied Mathematics* 11.3 (2019), S. 198–216.
- [86] M. Pargaei, B. V. Rathish Kumar und L. F. Pavarino. “Modeling and simulation of cardiac electric activity in a human cardiac tissue with multiple ischemic zones”. In: *J. Math. Biol.* 79.4 (2019), S. 1551–1586. ISSN: 0303-6812,1432-1416. DOI: [10.1007/s00285-019-01403-x](https://doi.org/10.1007/s00285-019-01403-x). URL: <https://doi.org/10.1007/s00285-019-01403-x>.
- [87] A. S. Patelli u. a. “Isogeometric approximation of cardiac electrophysiology models on surfaces: An accuracy study with application to the human left atrium”. In: *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 317 (2017), S. 248–273.
- [88] P. Pathmanathan u. a. “A numerical guide to the solution of the bidomain equations of cardiac electrophysiology”. In: *Progress in biophysics and molecular biology* 102.2-3 (2010), S. 136–155. DOI: [10.1016/j.pbiomolbio.2010.05.006](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2010.05.006).

- [89] P. Pathmanathan u. a. “The significant effect of the choice of ionic current integration method in cardiac electro-physiological simulations”. In: *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 27.11 (2011), S. 1751–1770.
- [90] S. Pezzuto, J. Hake und J. Sundnes. “Space-discretization error analysis and stabilization schemes for conduction velocity in cardiac electrophysiology”. In: *Int. J. Numer. Methods Biomed. Eng.* 32.10 (2016), e02762, 26. ISSN: 2040-7939,2040-7947. DOI: [10.1002/cnm.2762](https://doi.org/10.1002/cnm.2762). URL: <https://doi.org/10.1002/cnm.2762>.
- [91] M. R. Pfaller, J. M. Hörmann, M. Weigl u. a. “The importance of the pericardium for cardiac biomechanics: from physiology to computational modeling”. In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 18.2 (2019), S. 503–529.
- [92] J. Pitt-Francis u. a. “Chaste: a test-driven approach to software development for biological modelling”. In: *Computer Physics Communications* 180.12 (2009), S. 2452–2471. DOI: [10.1016/j.cpc.2009.07.019](https://doi.org/10.1016/j.cpc.2009.07.019).
- [93] G. Plank u. a. “The openCARP Simulation Environment for Cardiac Electrophysiology”. In: *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 208 (2021), S. 106223. DOI: [10.1016/j.cmpb.2021.106223](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106223).
- [94] R. Plonsey und R. C. Barr. *Bioelectricity: a quantitative approach*. Springer Science & Business Media, 2007.
- [95] R. Plonsey und D. B. Heppner. “Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems”. In: *The Bulletin of mathematical biophysics* 29 (1967), S. 657–664.
- [96] M. Potse u. a. “A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart”. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53.12 (2006), S. 2425–2435. DOI: [10.1109/TBME.2006.880875](https://doi.org/10.1109/TBME.2006.880875).
- [97] A. Prakosa, H. J. Arevalo, D. Deng u. a. “Personalized virtual-heart technology for guiding the ablation of infarct-related ventricular tachycardia”. In: *Nature Biomedical Engineering* (Jan. 2018). DOI: [10.1038/s41551-018-0282-2](https://doi.org/10.1038/s41551-018-0282-2).
- [98] Z. Qu und A. Garfinkel. “An advanced algorithm for solving partial differential equation in cardiac conduction”. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 46.9 (1999), S. 1166–1168. DOI: [10.1109/10.784149](https://doi.org/10.1109/10.784149).
- [99] A. Quarteroni u. a. *Mathematical modelling of the human cardiovascular system: data, numerical approximation, clinical applications*. Bd. 33. Cambridge University Press, 2019.
- [100] F. Regazzoni und A. Quarteroni. “Accelerating the convergence to a limit cycle in 3D cardiac electromechanical simulations through a data-driven 0D emulator”. In: *Computers in Biology and Medicine* 135 (2021), S. 104641. ISSN: 0010-4825. DOI: [10.1016/j.compbiomed.2021.104641](https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104641).
- [101] T. Richter. *Fluid-structure Interactions : Models, Analysis and Finite Elements*. Lecture Notes in Computational Science and Engineering ; 118SpringerLink. Cham: Springer, 2017. ISBN: 9783319639703.
- [102] J. M. Rogers und A. D. McCulloch. “A collocation-Galerkin finite element model of cardiac action potential propagation”. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 41.8 (1994), S. 743–757.

- [103] S. Rossi u. a. “Thermodynamically consistent orthotropic activation model capturing ventricular systolic wall thickening in cardiac electromechanics”. In: *European Journal of Mechanics - A/Solids* 48 (2014). Frontiers in Finite-Deformation Electromechanics, S. 129–142. ISSN: 0997-7538. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euromechsol.2013.10.009>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0997753813001228>.
- [104] T. Roy, Y. Bourgault und C. Pierre. “Analysis of time-stepping methods for the monodomain model”. In: *Computational and Applied Mathematics* 39.3 (2020), S. 1–32.
- [105] S. Rush und H. Larsen. “A practical algorithm for solving dynamic membrane equations”. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 4 (1978), S. 389–392.
- [106] S. Sanfelici. “Convergence of the Galerkin approximation of a degenerate evolution problem in electrocardiology”. In: *Numer. Methods Partial Differential Equations* 18.2 (2002), S. 218–240. ISSN: 0749-159X,1098-2426. DOI: [10.1002/num.1000.abs](https://doi.org/10.1002/num.1000.abs). URL: <https://doi.org/10.1002/num.1000.abs>.
- [107] R. F. Schmidt und G. Thews. *Physiologie des Menschen*. 28. Aufl. Springer-Verlag, 2013.
- [108] O. H. Schmitt. “Biological information processing using the concept of interpenetrating domains”. In: *Information Processing in The Nervous System: Proceedings of a Symposium held at the State University of New York at Buffalo 21st–24th October, 1968*. Springer. 1969, S. 325–331.
- [109] S. Schuler. “KIT-IBT/LDRB_Fibers”. Version v0.1. In: (März 2021). DOI: [10.5281/zenodo.4606575](https://doi.org/10.5281/zenodo.4606575). URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4606575>.
- [110] B. Schweizer. *Partielle Differentialgleichungen*. Eine anwendungsorientierte Einführung. [An application-oriented introduction]. Springer-Verlag, Berlin, 2013, S. 599. ISBN: 978-3-642-40637-9; 978-3-642-40638-6. DOI: [10.1007/978-3-642-40638-6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-40638-6). URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-40638-6>.
- [111] N. Smith und E. Crampin. “Development of models of active ion transport for whole-cell modelling: cardiac sodium–potassium pump as a case study”. In: *Progress in biophysics and molecular biology* 85.2-3 (2004), S. 387–405.
- [112] R. J. Spiteri und R. C. Dean. “Stiffness analysis of cardiac electrophysiological models”. In: *Annals of biomedical engineering* 38 (2010), S. 3592–3604.
- [113] M. Strocchi u. a. “Simulating ventricular systolic motion in a four-chamber heart model with spatially varying robin boundary conditions to model the effect of the pericardium”. In: *Journal of Biomechanics* 101 (März 2020), S. 109645. DOI: [10.1016/j.jbiomech.2020.109645](https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2020.109645). URL: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2020.109645>.
- [114] J. Sundnes, G. T. Lines und A. Tveito. “An operator splitting method for solving the bidomain equations coupled to a volume conductor model for the torso”. In: *Math. Biosci.* 194.2 (2005), S. 233–248. ISSN: 0025-5564,1879-3134. DOI: [10.1016/j.mbs.2005.01.001](https://doi.org/10.1016/j.mbs.2005.01.001). URL: <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2005.01.001>.
- [115] J. Sundnes u. a. “A second-order algorithm for solving dynamic cell membrane equations”. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 56.10 (2009), S. 2546–2548.

- [116] J. Sundnes u. a. *Computing the electrical activity in the heart*. Bd. 1. Springer Science & Business Media, 2006.
- [117] Tavi u. a. “Mechanisms of stretch-induced changes in $[Ca^{2+}]_i$ in rat atrial myocytes: role of increased troponin C affinity and stretch-activated ion channels”. In: *Circulation research* 83.11 (1998), S. 1165–1177.
- [118] K. H. ten Tusscher und A. V. Panfilov. “Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model”. In: *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 291.3 (2006), H1088–H1100. DOI: [10.1152/ajpheart.00109.2006](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00109.2006).
- [119] Y. Tsuji u. a. “Electrical storm: recent pathophysiological insights and therapeutic consequences”. In: *Basic research in cardiology* 108 (2013), S. 1–19.
- [120] K. H. ten Tusscher u. a. “A model for human ventricular tissue”. In: *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 286.4 (2004), H1573–H1589.
- [121] M. Veneroni. “Reaction–diffusion systems for the macroscopic bidomain model of the cardiac electric field”. In: *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 10.2 (2009), S. 849–868.
- [122] K. P. Vincent u. a. “High-order finite element methods for cardiac monodomain simulations”. In: *Frontiers in Physiology* 6 (2015), S. 217. DOI: [10.3389/fphys.2015.00217](https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00217).
- [123] *Website des Hochleistungsrechners HoreKa*. URL: <https://www.scc.kit.edu/dienste/horeka>.
- [124] L. A. Woodworth, B. Cansız und M. Kaliske. “A numerical study on the effects of spatial and temporal discretization in cardiac electrophysiology”. In: *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 37.5 (2021), e3443. DOI: [10.1002/cnm.3443](https://doi.org/10.1002/cnm.3443). URL: <https://doi.org/10.1002/cnm.3443>.
- [125] L. A. Woodworth, B. Cansız und M. Kaliske. “Balancing conduction velocity error in cardiac electrophysiology using a modified quadrature approach”. In: *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* (2022), e3589.
- [126] P. Wriggers, Hrsg. *Nonlinear Finite Element Methods*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008. ISBN: 978-3-642-09002-8.