Karlsruhe Institute of Technology

SFB 1173 *Wellenphänomene*

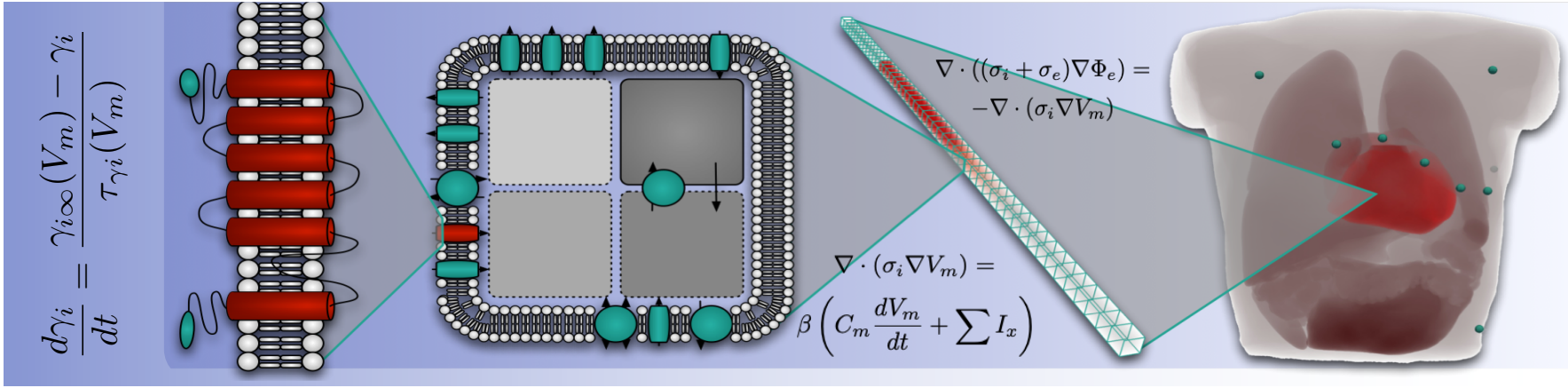
CaMo@KIT

Mein digitaler Zwilling

Welche Möglichkeiten eröffnen mathematische Computermodelle des Herzens für die Diagnose und Therapie von Herzkrankheiten?

PD Dr.-Ing. Axel Loewe

www.ibt.kit.edu/camo.php

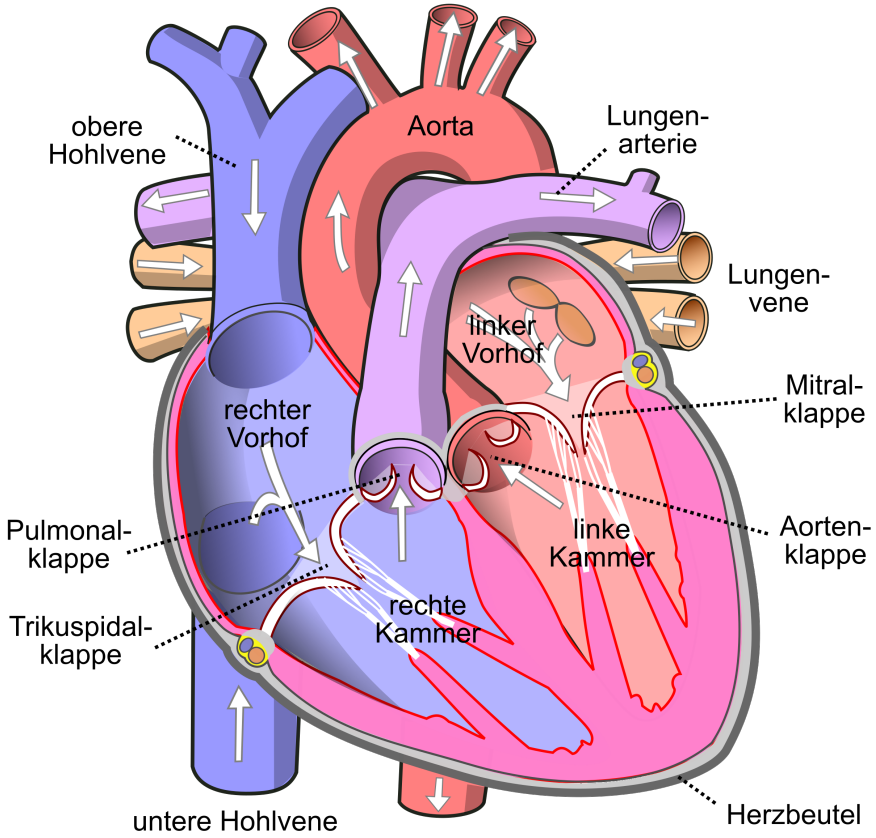


Sonja Müller

DSL Vorhofflimmern

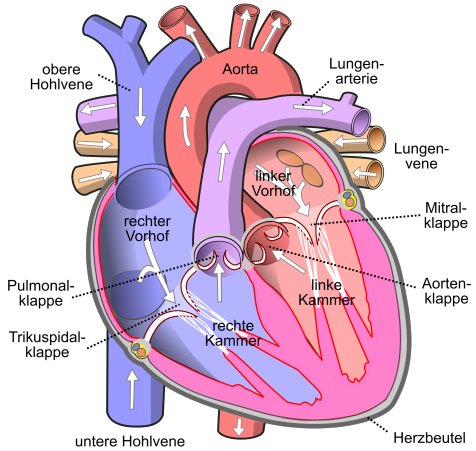
Deutsche Herzstiftung

Unser Herz



Jakov, CC BY-SA 3.0

Unser Herz

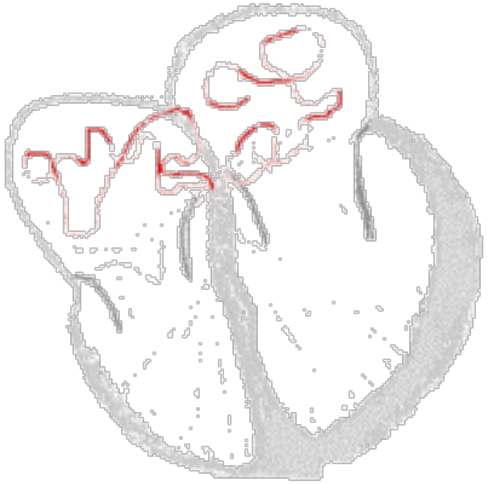


Jakov, CC BY-SA 3.0

Gesunder Fall: Sinusrhythmus

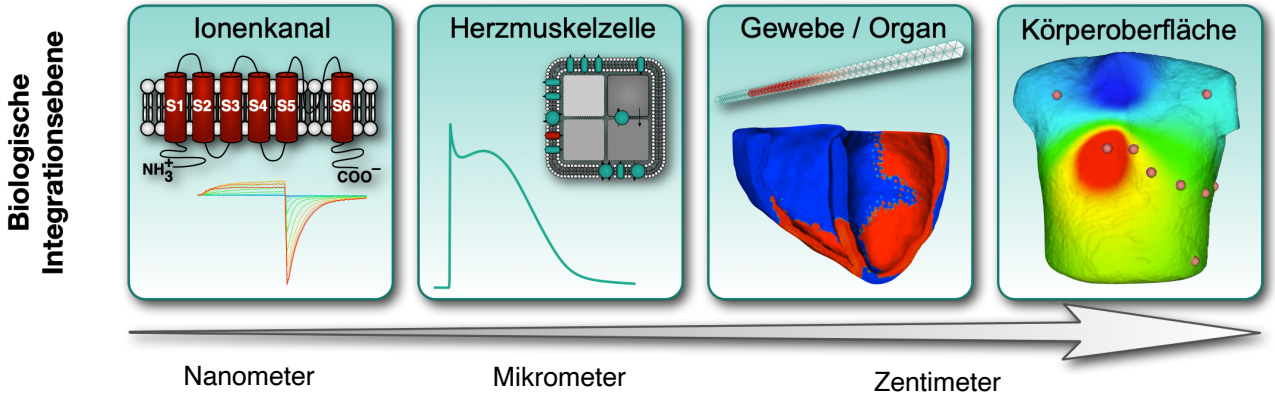
J. Heuser, CC BY-SA 3.0

Kranker Fall: Vorhofflimmern

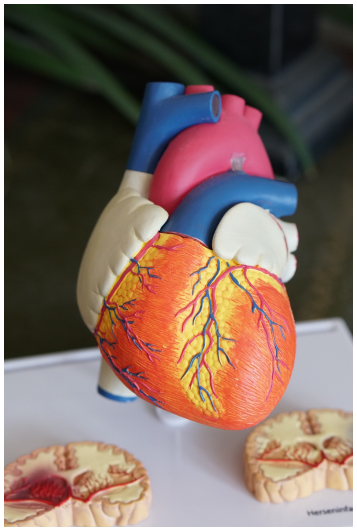


J. Heuser, CC BY-SA 3.0

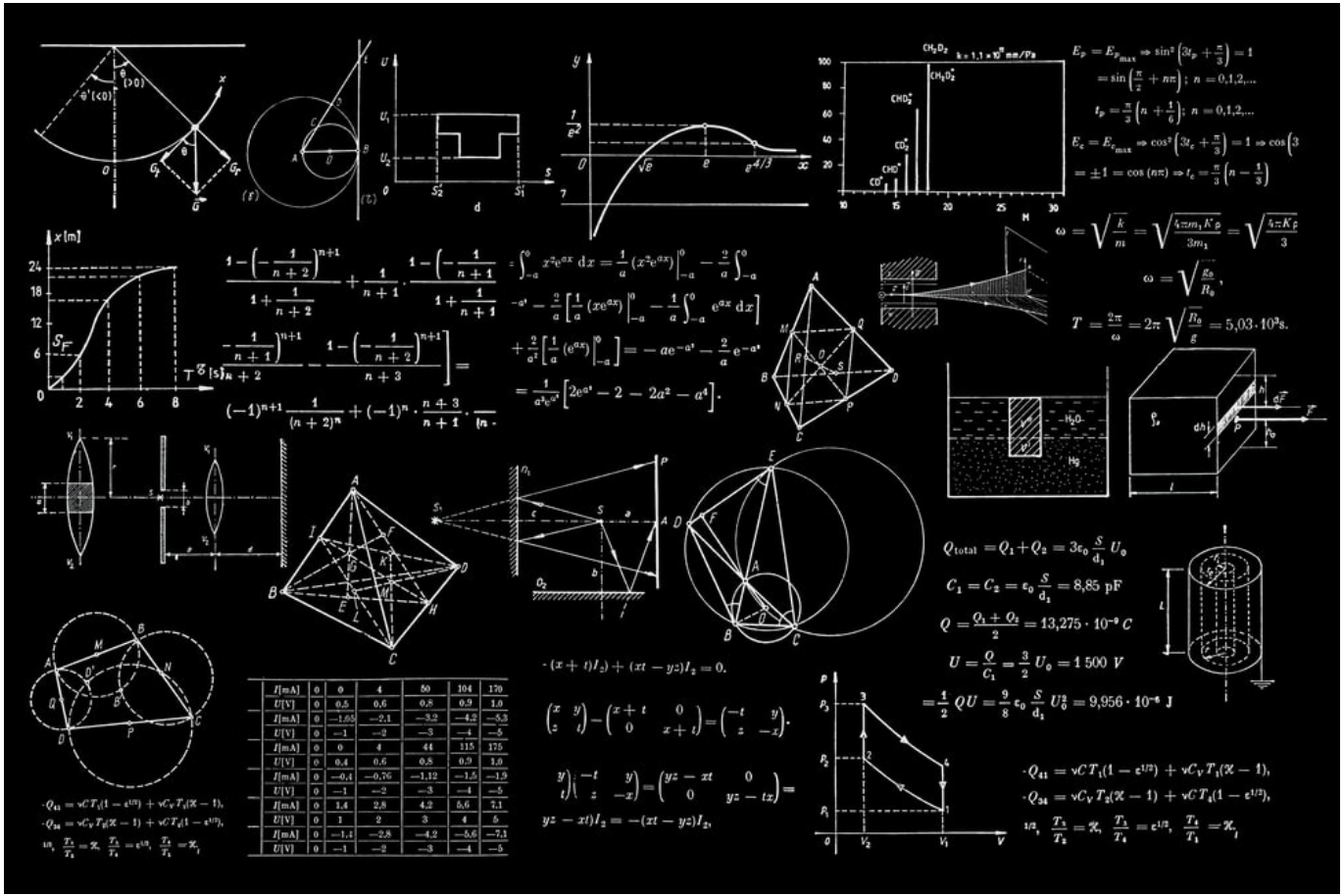
Das Herz als multiskaliges System



Was hat das mit Mathematik zu tun?



Robina Weermeijer, unsplash.com



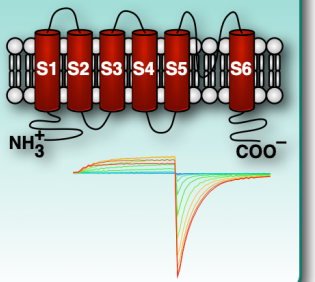
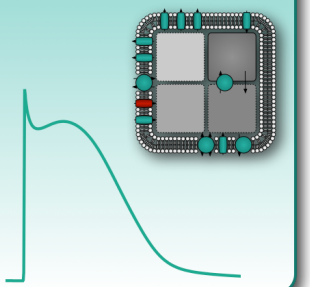
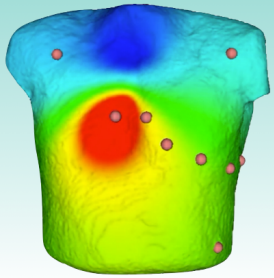
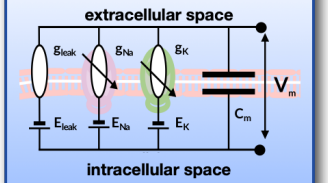
Dan-Cristian Pădureț, unsplash.com

Das Herz als multiskaliges System

Karlsruhe Institute of Technology

Biologische Integrationsebene

Mathematisches Modell

Ionenkanal	Herzmuskelzelle	Gewebe / Organ	Körperoberfläche
			
Gewöhnliche Differentialgleichungen (DGLs) $I_x = g_x \prod_i \gamma_i (V_m - E_x)$ $\frac{d\gamma_i}{dt} = \frac{\gamma_{i\infty}(V_m) - \gamma_i}{\tau_{\gamma i}(V_m)}$	Gekoppelte DGLs 	Reaktions-Diffusionsmodell $\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) =$ $\beta \left(C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum I_x \right)$	Poissongleichung $\nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \Phi_e) =$ $-\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m)$

Modellphilosophie

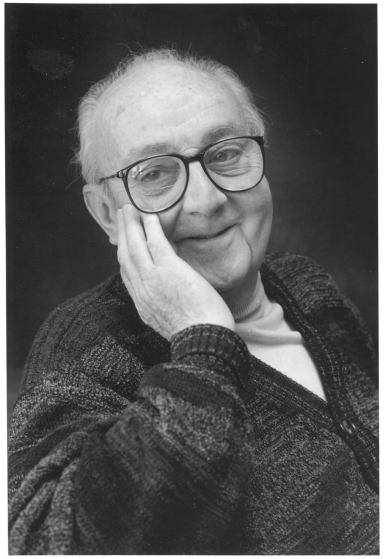
Alvan Nee, unsplash.com

"Alle Modelle sind falsch. Aber einige sind nützlich"

George Box, 1976

"Das beste Modell einer Katze ist eine Katze. Am besten die selbe Katze."

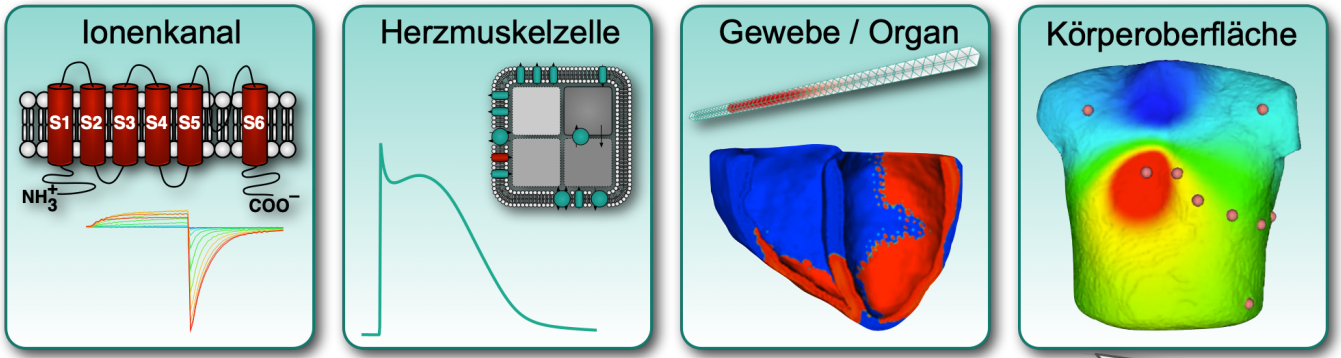
Arturo Rosenblueth & Norbert Wiener, 1945



DavidMCEddy, CC BY-SA

Das Herz als multiskaliges System

Biologische Integrationsebene



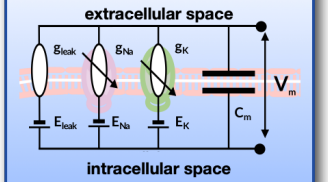
Mathematisches Modell

Gewöhnliche Differentialgleichungen (DGLs)

$$I_x = g_x \prod_i \gamma_i (V_m - E_x)$$

$$\frac{d\gamma_i}{dt} = \frac{\gamma_{i\infty}(V_m) - \gamma_i}{\tau_{\gamma i}(V_m)}$$

Gekoppelte DGLs



Reaktions-Diffusionsmodell

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) =$$

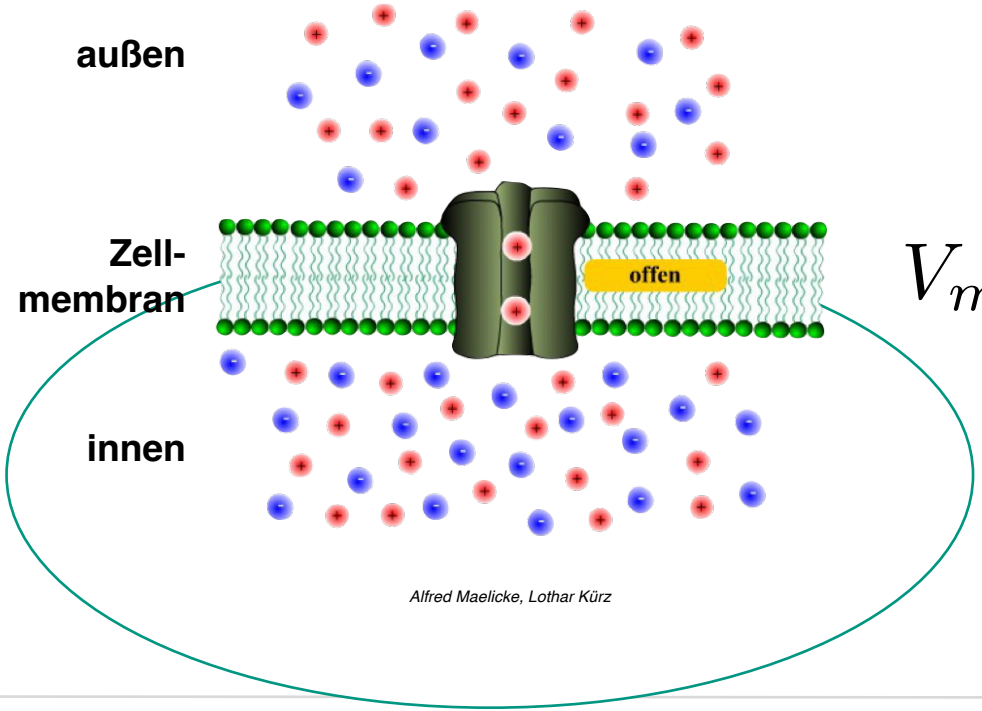
$$\beta \left(C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum I_x \right)$$

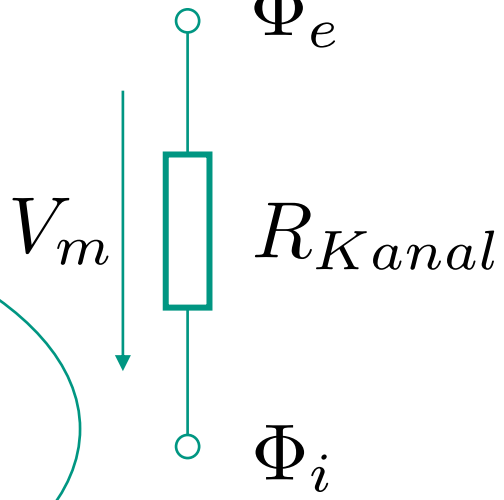
Poissongleichung

$$\nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \Phi_e) =$$

$$-\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m)$$

Elektrophysiologie der Zelle



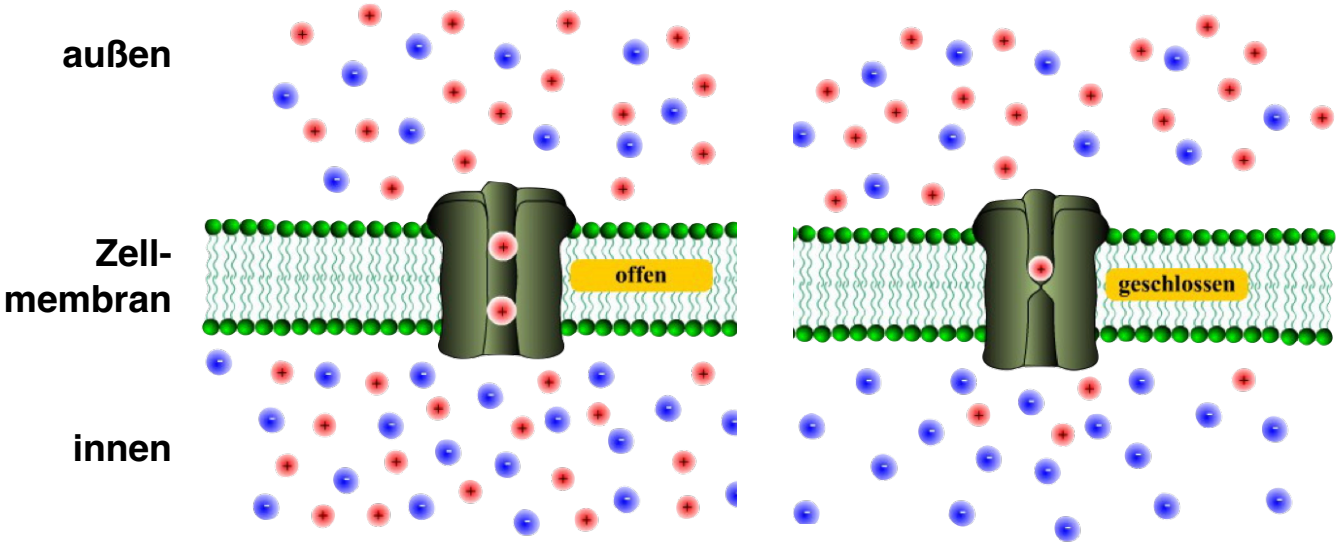


Ohmsches Gesetz

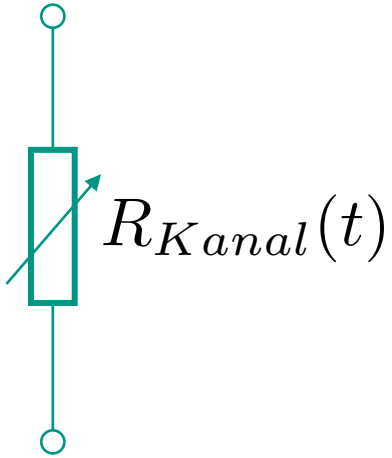
$$R = \frac{U}{I} \qquad I = \frac{U}{R}$$

$$I_{Kanal} = \frac{V_m}{R_{Kanal}}$$

Elektrophysiologie der Zelle



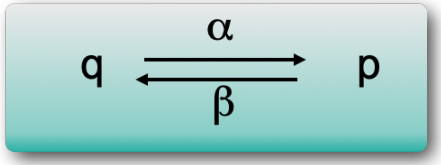
Alfred Maelicke, Lothar Kürz

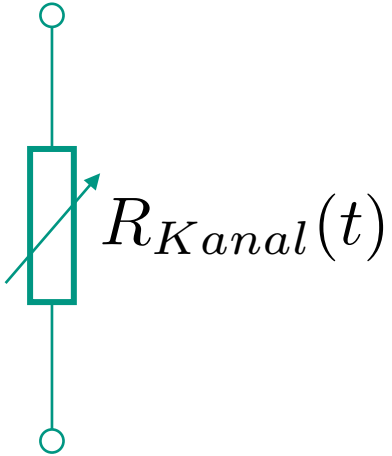


$$R_{Kanal}(t) = \frac{R_{min}}{p(t)}$$

Strom durch einen Ionenkanal

$$R_{Kanal}(t) = \frac{R_{min}}{p(t)}$$





- p(t) Wahrscheinlichkeit, dass der Kanal geöffnet ist
- q(t) Wahrscheinlichkeit, dass der Kanal geschlossen ist (=1-p)

- α Rate mit der ein geschlossener Kanal öffnet
- β Rate mit der ein offener Kanal schließt

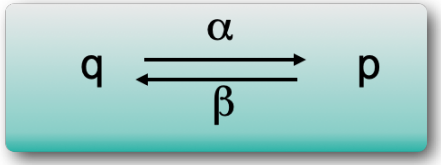
$$\frac{dp}{dt} = \underbrace{\alpha\,(1-p)}_{\text{rein}} - \underbrace{\beta p}_{\text{raus}}$$

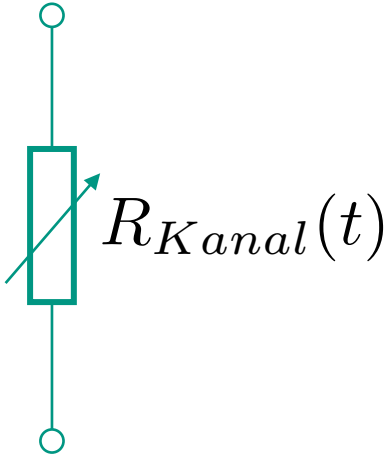
Nina Sitkevich

Loewe et al., *"Arrhythmic potency of human ether-a-go-go-related gene mutations L532P and N588K in a computational model of human atrial myocytes", Europace 2014*;16:435-443

Strom durch einen Ionenkanal

$$R_{Kanal}(t) = \frac{R_{min}}{p(t)}$$

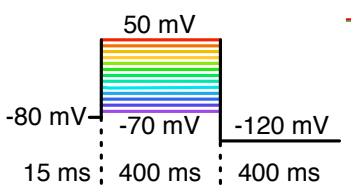


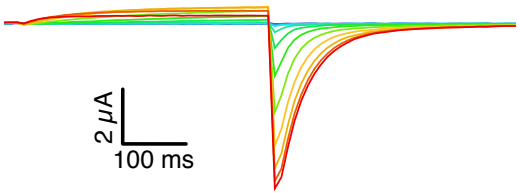


- p(t) Wahrscheinlichkeit, dass der Kanal geöffnet ist
- q(t) Wahrscheinlichkeit, dass der Kanal geschlossen ist (=1-p)

- α Rate mit der ein geschlossener Kanal öffnet
- β Rate mit der ein offener Kanal schließt

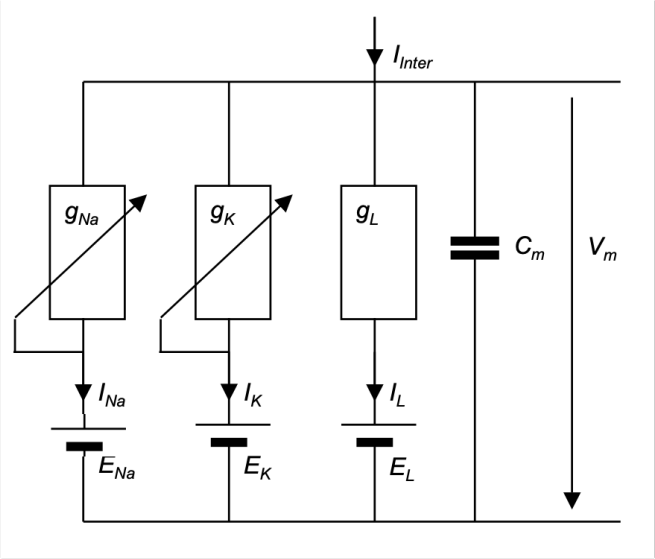
$$\frac{dp}{dt} = \underbrace{\alpha\,(1-p)}_{\text{rein}} - \underbrace{\beta p}_{\text{raus}}$$

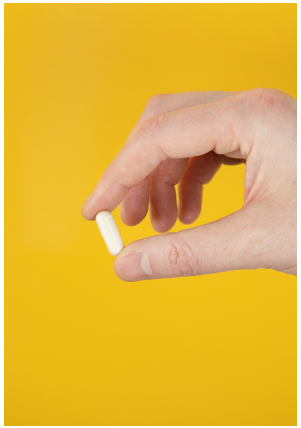




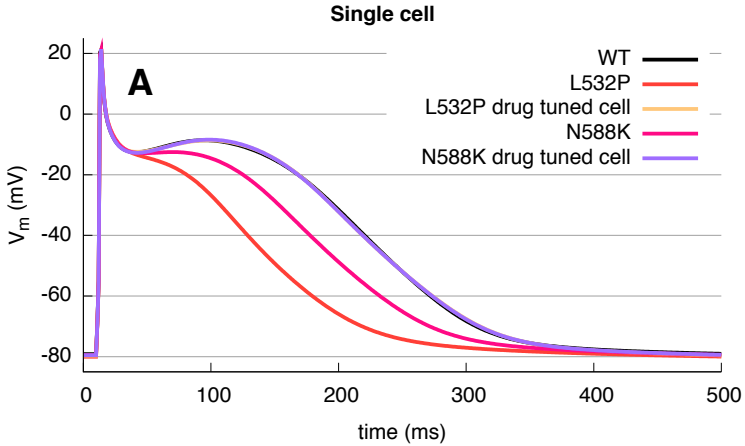
Loewe et al., *"Arrhythmic potency of human ether-a-go-go-related gene mutations L532P and N588K in a computational model of human atrial myocytes", Europace 2014*;16:435-443

Aktionspotential einer Zelle



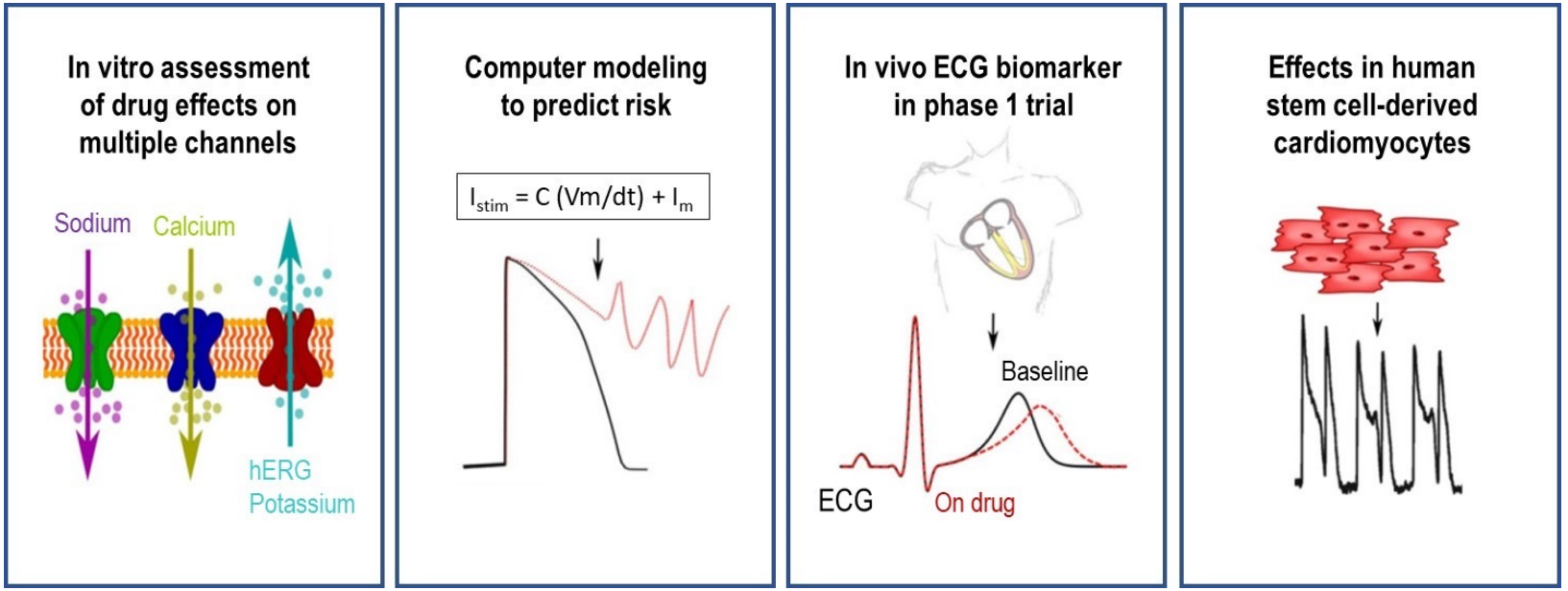


Juli Zolotova, unsplash.com



Loewe et al., *"Optimization of Pharmacotherapy for Familial Atrial Fibrillation in a Numerical Model of Human Atrial Electrophysiology", Computing in Cardiology 2014;41:745-748*

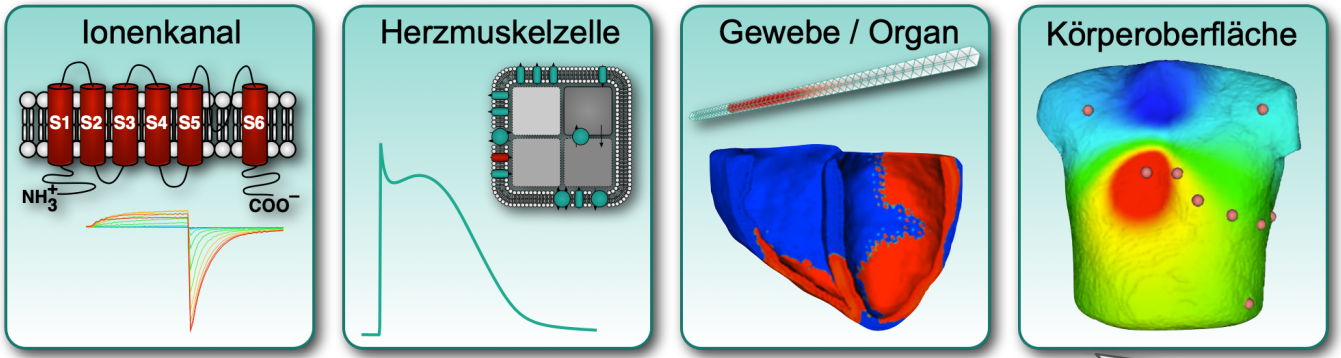
Computermodelle in der Medikamententestung



Improved Assessment of Cardiotoxic Risk in Drug Candidates: The Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CIPA). US Food and Drug Administration (FDA)
www.cipaproject.org

Das Herz als multiskaliges System

Biologische Integrationsebene



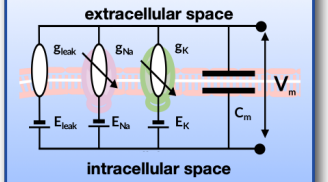
Mathematisches Modell

Gewöhnliche Differentialgleichungen (DGLs)

$$I_x = g_x \prod_i \gamma_i (V_m - E_x)$$

$$\frac{d\gamma_i}{dt} = \frac{\gamma_{i\infty}(V_m) - \gamma_i}{\tau_{\gamma i}(V_m)}$$

Gekoppelte DGLs



Reaktions-Diffusionsmodell

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) =$$

$$\beta \left(C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum I_x \right)$$

Poissongleichung

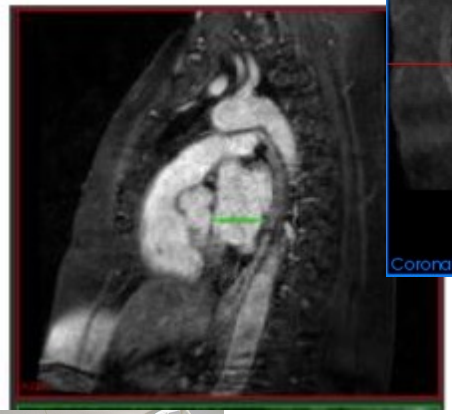
$$\nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \Phi_e) =$$

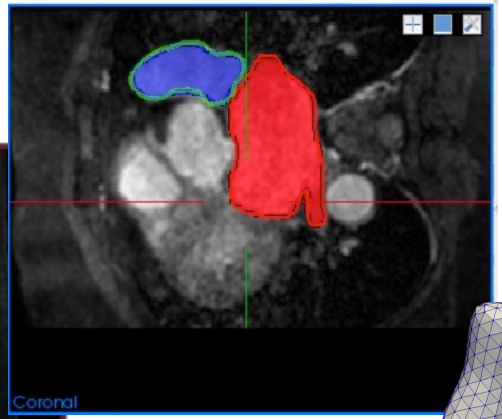
$$-\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m)$$

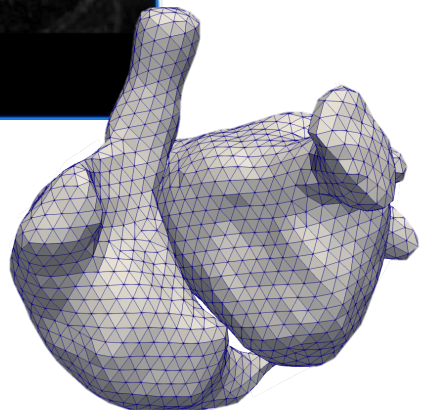
Mein digitaler Zwilling

- Anatomische Modellierung

radiologie.de

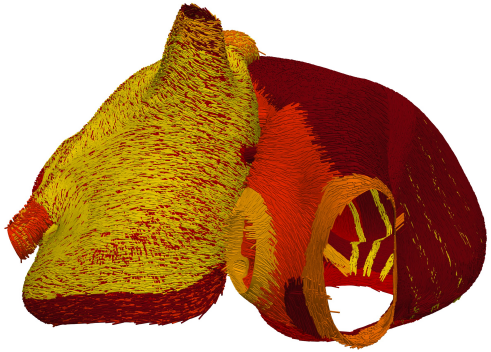




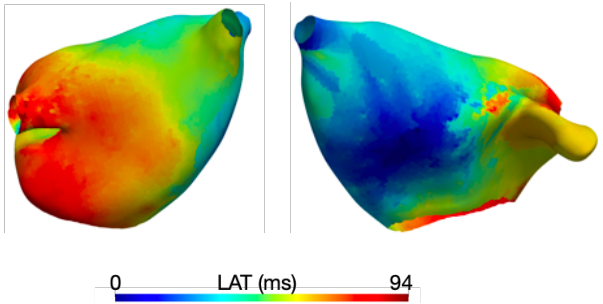


Nagel et al., *"A bi-atrial statistical shape model for large-scale in silico studies of human atria: model development and application to ECG simulations", Medical Image Analysis 2021;74:102210*

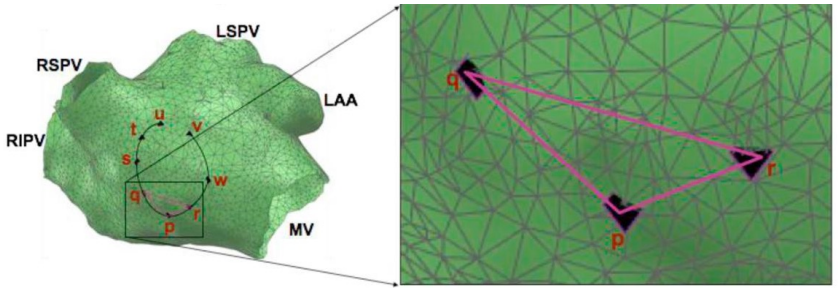
Mein digitaler Zwilling



- Anatomische Modellierung
- Funktionelle Modellierung
  - Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erregungswelle



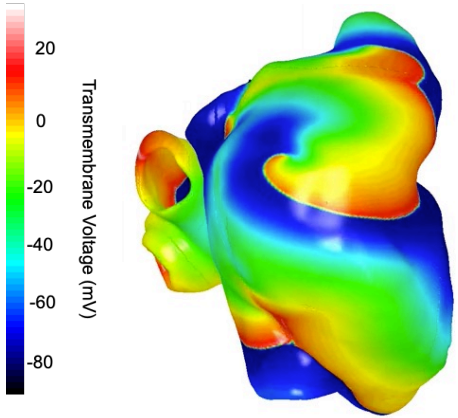
$$v = \frac{s}{t}$$



Azzolin et al., „Automated Framework for Augmentation of Missing Anatomical Structures and Generation of Personalized Atrial Models from Clinical Data“, Computing in Cardiology 2021
Verma et al., “Regional conduction velocity calculation from clinical multichannel electrograms in human atria”, Computers in Biology and Medicine 2018; 92:188-196

Mein digitaler Zwilling

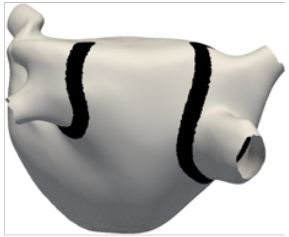
- Anatomische Modellierung
- Funktionelle Modellierung
- Simulation: virtueller Stresstest



Azzolin et al., „A Reproducible Protocol to Assess Arrhythmia Vulnerability : Pacing at the End of the Effective Refractory Period“, Frontiers in Physiology 2021;12:656411

Was ist die beste personalisierte Ablationsstrategie?

PVI



Was ist die beste personalisierte Ablationsstrategie?

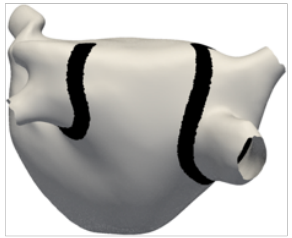
Städtisches Klinikum Karlsruhe

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

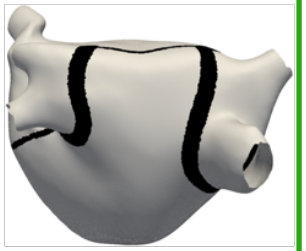
Karlsruhe Institute of Technology

Anatomisch

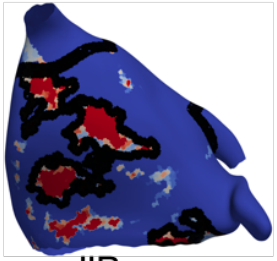
PVI



PVI + RL + ML

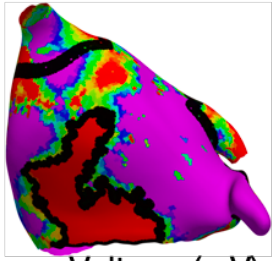


Substrat-basiert



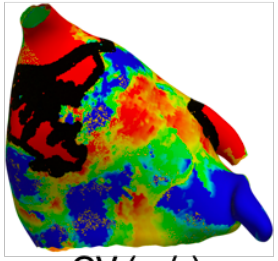
IIR

1.2 1.32



Voltage (mV)

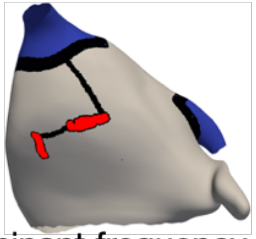
0.5 1.0



CV (m/s)

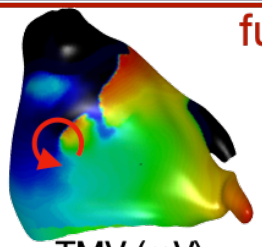
0.3 1.5

funktional



Dominant frequency (Hz)

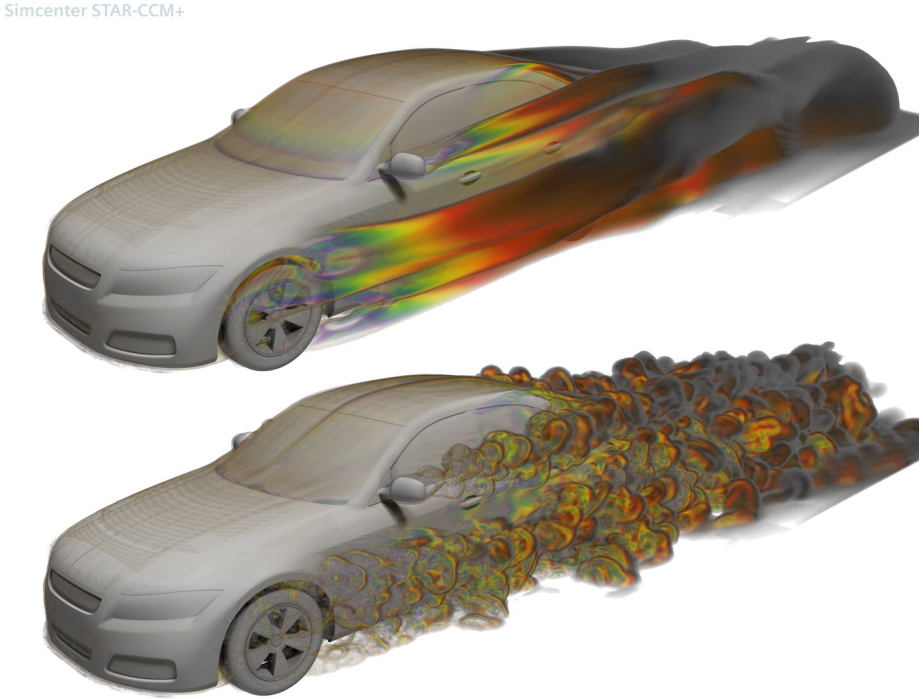
0 10



TMV (mV)

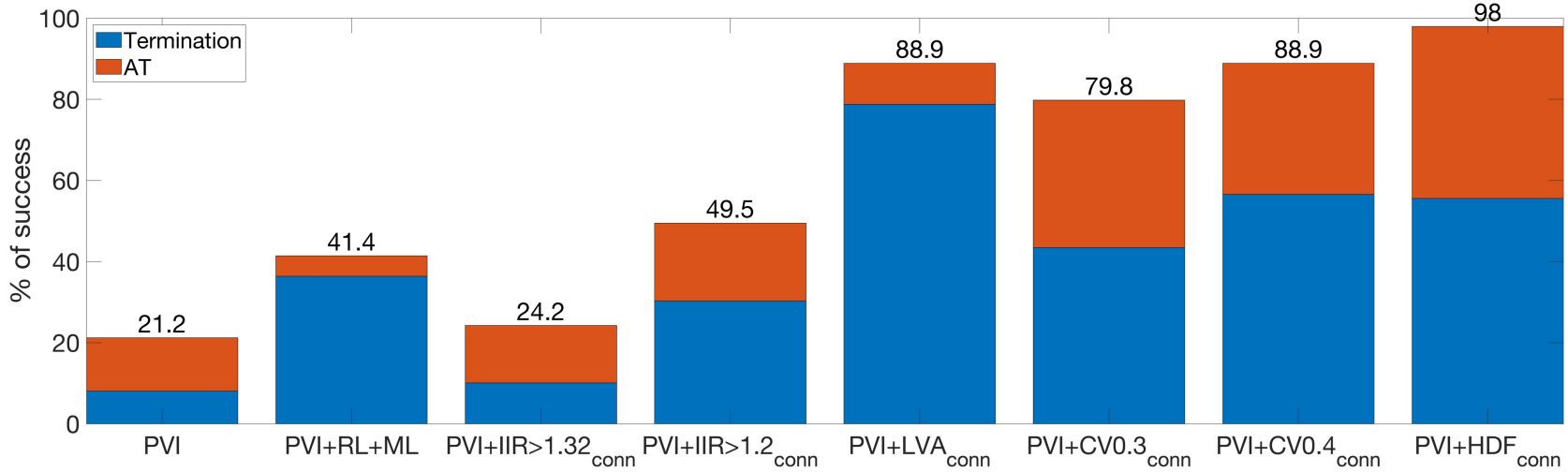
-85 10

Was ist die beste personalisierte Ablationsstrategie?

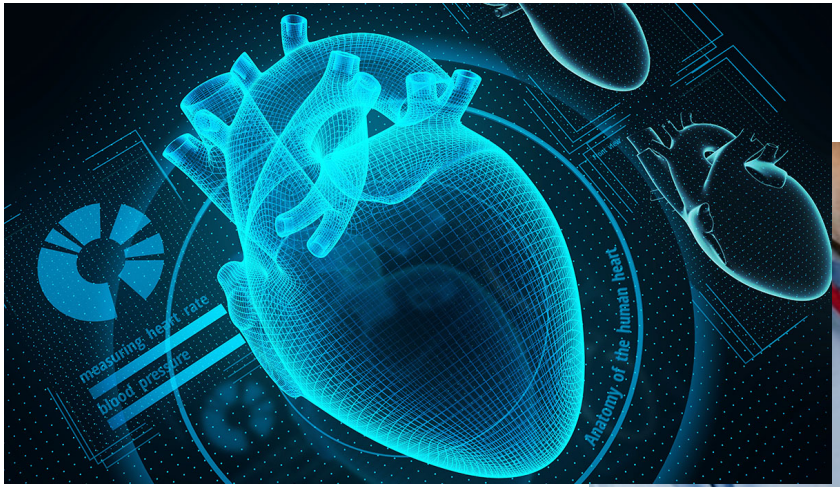


DrMesh, CC BY-SA 4.0

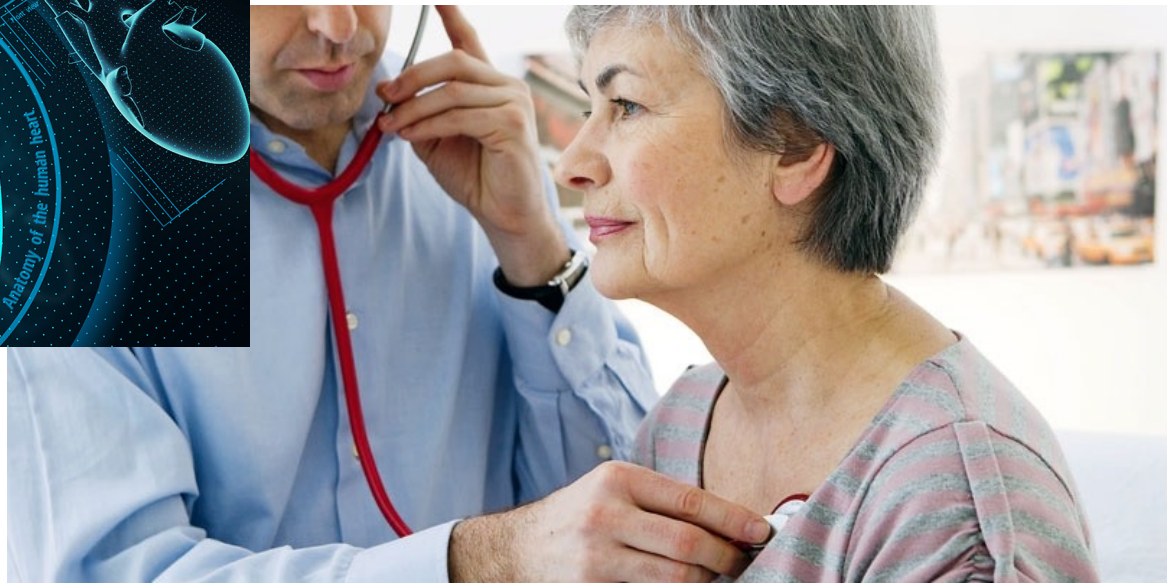
Was ist die beste personalisierte Ablationsstrategie?



Sonja Müller



Graeme Clark



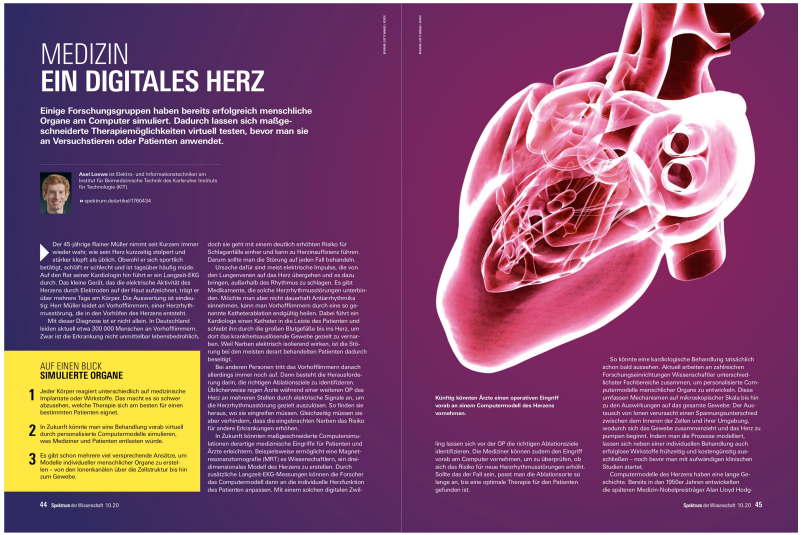
DSL Vorhofflimmern

Danke!

KIT - IBT

Luca Azzoli
Jochen Bre
Cristian Bar
Olaf Dössel
Ekaterina K
Tobias Gera
Marie Houill
Jonathan Kr
Giorgio Luo
Yannick Lut
Patricia Mar
Claudia Nag
Deborah Na
Mark Noths
Nicolas Pilia
Stefan Polln
Jorge Sánch
Steffen Sch
Laura Unger
Heiko Lehrmann
Tobias Schaeffter

Neugierig gemacht?



MEDIZIN

EIN DIGITALES HERZ

Einige Forschungsgruppen haben bereits erfolgreich menschliche Organe am Computer simuliert. Dadurch lassen sich maßgeschneiderte Therapiemöglichkeiten virtuell testen, bevor man sie an Versuchstieren oder Patienten anwendet.

Axel Loewe ist Elektro- und Informationstechniker am Institut für Biomedizinische Technik des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT).

spektrum.de/artikel/1790434

Der 45-jährige Rainer Müller nimmt seit Kurzem immer wieder wahr, wie sein Herz kurzzeitig stolpert und stärker klopft als üblich. Obwohl er sich sportlich betätigt, rutscht er schlecht und ist tagsüber häufig müde. Auf den Rat seiner Kardiologin hin führt er ein Langzeit-EKG durch. Das kleine Gerät, das die elektrische Aktivität des Herzens durch Elektroden auf der Haut aufzeichnet, trägt er über mehrere Tage am Körper. Die Auswertung ist eindeutig: Herr Müller leidet an Vorhofflimmern, einer Herzrhythmusstörung, die in den Vorhöfen des Herzens entsteht.

Mit dieser Diagnose ist er nicht allein. In Deutschland leiden aktuell etwa 300 000 Menschen an Vorhofflimmern. Zwar ist die Erkrankung nicht unmittelbar lebensbedrohlich, doch sie geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für Schlaganfälle einher und kann zu Herzinsuffizienz führen. Darum sollte man die Störung auf jeden Fall behandeln.

Ursache dafür sind zweid elektrische Impulse, die von den Lungenvenen auf das Herz übergehen und es dazu bringen, außerhalb des Rhythmus zu schlagen. Es gibt Medikamente, die solche Herzrhythmusstörungen unterbinden. Möchte man aber nicht dauerhaft Antiarrhythmika einnehmen, kann man Vorhofflimmern durch eine so genannte Katheterablation endgültig heilen. Dabei führt ein Kardiologe einen Katheter in die Lunge des Patienten und schiebt ihn durch die großen Blutgefäße bis ins Herz, um dort das krankheitsauslösende Gewebe gezielt zu vernarben. Weil Narben elektrisch isolierend wirken, ist die Störung bei den meisten derart behandelten Patienten dauerhaft beseitigt.

Bei anderen Personen tritt das Vorhofflimmern danach allerdings immer noch auf. Dann besteht die Herausforderung darin, die richtigen Ablationsziele zu identifizieren. Ältere herwiese regen Ärzte während einer weiteren OP das Herz an mehreren Stellen durch elektrische Signale an, um die Herzrhythmusstörung gezielt auszulösen. So finden sie heraus, wo sie eingreifen müssen. Gleichzeitig müssen sie aber vermeiden, dass die eingebrachten Narben das Risiko für andere Erkrankungen erhöhen.

In Zukunft können maßgeschneiderte Computersimulationen derartige medizinische Eingriffe für Patienten und Ärzte erleichtern. Beispielsweise ermöglicht eine Magnetresonanztomografie (MRT) wie Wissenschaftlern, ein dreidimensionales Modell des Herzens zu erstellen. Durch zusätzliche Langzeit-EKG-Messungen können die Forscher das Computermodell dann an die individuelle Herzfunktion des Patienten anpassen. Mit einem solchen digitalen Zwilling lassen sich vor der OP die richtigen Ablationsziele identifizieren. Die Mediziner können zudem den Eingriff vorab am Computer vornehmen, um zu überprüfen, ob sich das Risiko für neue Herzrhythmusstörungen erhöht. Sollte das der Fall sein, passt man die Ablationsorte so lange an, bis eine optimale Therapie für den Patienten gefunden ist.

So könnte eine kardiologische Behandlung tatsächlich schon bald aussehen. Aktuell arbeiten an zahlreichen Forschungseinrichtungen Wissenschaftler unterschiedlichster Fachbereiche zusammen, um personalisierte Computermodelle menschlicher Organe zu entwickeln. Diese umfassen Mechanismen auf mikroskopischer Skala bis hin zu den Auswirkungen auf das gesamte Gewebe. Der Austausch von Ionen verursacht einen Spannungsunterschied zwischen dem Inneren der Zellen und ihrer Umgebung, wodurch sich das Gewebe zusammenzieht und das Herz zu pumpen beginnt. Indem man die Prozesse modelliert, lassen sich neben einer individuellen Behandlung auch erfolgreiche Wirkstoffe frühzeitig und kostengünstig ausschließen – noch bevor man mit aufwändigen klinischen Studien startet.

Computermodelle des Herzens haben eine lange Geschichte. Bereits in den 1950er Jahren entwickelten die späteren Medizin-Nobelpreisträger Alan Lloyd Hodg-

Künftig können Ärzte einen operativen Eingriff vorab an einem Computermodell des Herzens vornehmen.

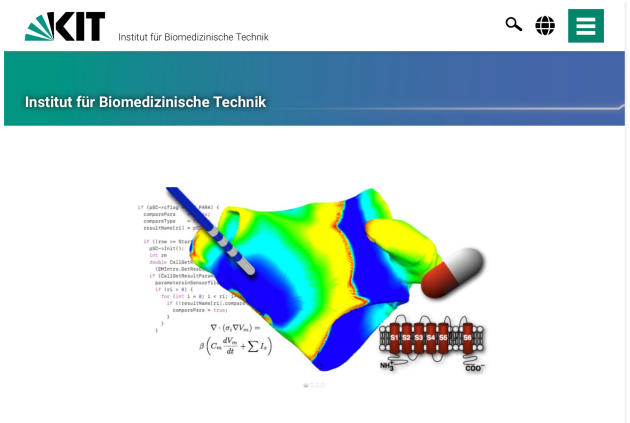
AUF EINEN BLICK
SIMULIERTE ORGANE

1. Jeder Körper reagiert unterschiedlich auf medizinische Implantate oder Wirkstoffe. Das macht es so schwer abzusehen, welche Therapie sich am besten für einen bestimmten Patienten eignet.
2. In Zukunft könnte man eine Behandlung vorab virtuell durch personalisierte Computermodelle simulieren, was Mediziner und Patienten entlasten würde.
3. Es gibt schon mehrere viel versprechende Ansätze, um Modelle individueller menschlicher Organe zu erstellen – von den Ionenkanälen über die Zellstruktur bis hin zum Gewebe.

44 Spektrum der Wissenschaft 10.20

Spektrum der Wissenschaft 10.20 45

Spektrum der Wissenschaft, Ausgabe Oktober 2020



www.ibt.kit.edu

Twitter
@axel_loewe
@CaMo_KIT

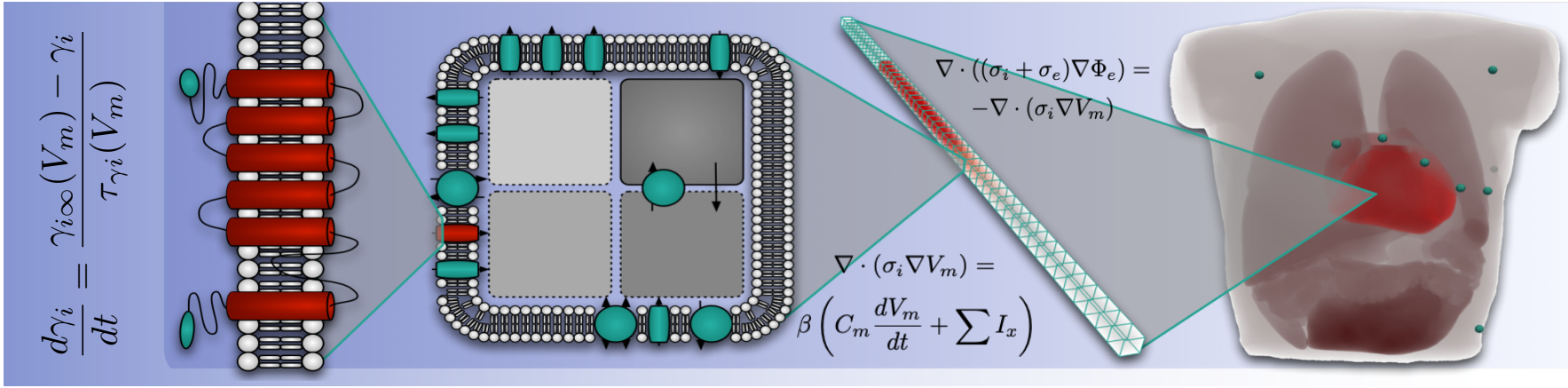
Karlsruhe Institute of Technology

SFB 1173 *Wellenphänomene*

CaMo@KIT

Mein digitaler Zwilling

Welche Möglichkeiten eröffnen mathematische Computermodelle des Herzens für die Diagnose und Therapie von Herzkrankheiten?

PD Dr.-Ing. Axel Loewe

www.ibt.kit.edu/camo.php