

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská
Katedra matematiky

**Matematické modelování
v elektrokardiologii**
**Mathematical Modelling
in Electrocadiology**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



Vypracoval: Niels van der Meer
Vedoucí práce: prof. Dr. Ing. Michal Beneš
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Student:	Niels van der Meer
Studijní program:	Aplikace přírodních věd
Obor:	Matematické inženýrství
Zaměření:	Matematické modelování
Název práce (česky):	Matematické modelování v elektrokardiologii
Název práce (anglicky):	Mathematical Modelling in Electrocardiology

Pokyny pro vypracování:

1. Prostudujte vybranou literaturu o matematickém modelování v oblasti elektrokardiologie a elektrofyziologie.
2. Na základě současných výsledků zjistěte možnosti matematického popisu šíření elektrických signálů v excitovatelném heterogenním prostředí srdečního svalu.
3. Prostudujte základy teorie parabolických parciálních diferenciálních rovnic.
4. Seznamte se s matematickými vlastnostmi systémů reakčně-difuzních rovnic.
5. Zahajte práce na jejich vhodném numerickém řešení.

Doporučená literatura:

1. J. D. Murray, Mathematical Biology. Springer, New York, 2002.
2. J. Keener, J. Sneyd, Mathematical Physiology. Springer, New York, 2009.
3. A. Panfilov, A. V. Holden, Computational Biology of the Heart. Wiley, New York, 1997.
4. P. Colli Franzone, L. F. Pavarino, G. Savaré, Computational electrocardiology: mathematical and numerical modeling. In 'Complex Systems in Biomedicine', Editors: A. Quarteroni, L. Formaggia, A. Veneziani, Springer, Milano, 2006.
5. P. C. Franzone, L. F. Pavarino, S. Scacchi, Mathematical Cardiac Electrophysiology. Springer, Heidelberg, 2014.

Jméno a pracoviště vedoucího bakalářské práce:

prof. Dr. Ing. Michal Beneš

Katedra matematiky, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská , České vysoké učení technické v Praze, Trojanova 13, 120 00 Praha 2

Jméno a pracoviště konzultanta:

Datum zadání bakalářské práce: 31.10.2019

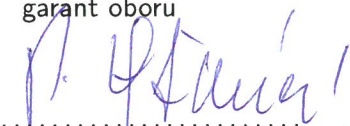
Datum odevzdání bakalářské práce: 7.7.2020

Doba platnosti zadání je dva roky od data zadání.

V Praze dne 23. října 2019



.....
garant oboru


.....
vedoucí katedry




.....
děkan

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou bakalářskou práci vypracoval samostatně a využil jsem pouze pramenů uvedených v příloženém seznamu.

V Praze 17. července 2020

Niels van der Meer

Poděkování

Je mou milou povinností poděkovat prof. Dr. Ing. Michalu Benešovi za cenné rady, připomínky, poskytnuté materiály a za čas, který mi vždy s ochotou věnoval. V neposlední řadě patří mé díky i Vítu Čapounovi za důkladnou recenzi lékařského textu.

Niels van der Meer

Název práce:

Matematické modelování v elektrokardiologii

Autor: Niels van der Meer

Obor: Matematické inženýrství

Druh práce: Bakalářská práce

Vedoucí práce: prof. Dr. Ing. Michal Beneš
Katedra matematiky
Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská
České vysoké učení technické v Praze

Konzultant: —

Abstrakt: Kardiovaskulární choroby mají na celkovém počtu úmrtí ve světě více než třiceti-procentní podíl, což z nich činí nejčastější příčinu smrti člověka. Z pochopitelných důvodů je tedy vyvíjeno značné úsilí tato onemocnění léčit a předcházet jim. Tato práce se zabývá potenciálními přínosy matematiky a jejího aparátu vzešlého z teorie reakčně-difuzních rovnic. Hlavní oblastí zájmu je elektrokardiologie, jež studuje poruchy srdečního rytmu včetně jejich příčin. Z fyziologických principů jsou odvozeny některé matematické modely popisující šíření signálu v excitabilním prostředí, jmenovitě například model FitzHughův–Nagumův, který je poté v různých modifikacích numericky analyzován. Reakčně-difuzní rovnice jsou zde studovány z pohledu matematické analýzy, na jejich speciálním případě jsou následně provedeny numerické výpočty. Prostřednictvím experimentálního řádu konvergence jsou prověřeny vlastnosti explicitního numerického schématu.

Klíčová slova: excitabilní prostředí; elektrofyziologie; reakčně-difuzní rovnice; slabé řešení; rovnice vedení tepla; FitzHughův–Nagumův model

Title:

Mathematical Modelling in Electrocardiology

Author: Niels van der Meer

Abstract: Cardiovascular diseases account for more than thirty per cent of all deaths which makes them the most common cause of decease worldwide. It is therefore understandable that considerable effort has been exerted to treat and prevent these conditions. This thesis probes for the potential contributions of mathematics and its tools developed from the theory of reaction-diffusion equations. The main area of interest is electrocardiology which studies heart rhythm disorders as well as their causes. Some of the mathematical models describing the propagation of a signal in an excitable medium are derived from physiological principles. One such example is the FitzHugh–Nagumo model whose several variations are numerically analyzed. Furthermore, reaction-diffusion equations are studied from the viewpoint of mathematical analysis, and numerical simulations are conducted in their special case. Using the experimental order of convergence, the properties of the explicit numerical scheme are verified.

Key words: excitable media; electrophysiology; reaction-diffusion equation; weak solution; heat equation; FitzHugh–Nagumo model

Obsah

Značení	vii
Úvod	1
1 Fyziologické principy srdeční činnosti	3
1.1 Fylogeneze oběhového systému	3
1.2 Funkční morfologie srdce	4
1.3 Fyziologické mechanismy srdeční činnosti	5
1.3.1 Celulární transportní systémy	5
1.3.2 Klidový membránový potenciál	5
1.3.3 Akční potenciál	6
1.3.4 Tvorba vzruchů a jejich vedení v srdci	8
1.3.5 Refrakterní perioda	9
1.3.6 Řízení srdeční činnosti	10
1.4 Elektrokardiogram	10
1.5 Onemocnění srdce	12
1.5.1 Poruchy srdečního rytmu	12
2 Matematické modely v elektrofyziologii	15
2.1 Rovnice kontinuity	15
2.2 Nernstův potenciál	17
2.3 Buněčná membrána jako kondenzátor	20
2.4 Hodgkinův–Huxleyho model	22
2.5 FitzHughův–Nagumův model	26
2.6 Model dvou oblastí	27
3 Základy matematické analýzy reakčně-difuzních rovnic	31
3.1 Rovnice vedení tepla	32
3.1.1 Analytické řešení	32
3.1.2 Princip maxima	38
3.2 Problematika slabého řešení	41
3.2.1 Sobolevovy prostory	42
3.2.2 Slabá formulace difuzní úlohy	43
3.2.3 Otázka existence slabého řešení. Galerkinova aproximace	45
3.2.4 Apriorní odhady	46
3.2.5 Limitní přechod	48
3.2.6 Příklad nelineárního členu F	49

4	Numerické řešení evolučních úloh	51
4.1	Diferenční schéma	51
4.2	Měření přesnosti výpočtů	53
4.3	Kvantitativní výpočetní studie	53
4.3.1	Nastavení experimentu	53
4.3.2	Konstantní zdroj	54
4.3.3	Periodický zdroj	58
5	Výpočetní studie FHN modelu	63
5.1	FHN model s konstantním parametrem α	63
5.1.1	Numerické výpočty	63
5.2	FHN model s proměnlivým parametrem α	66
5.2.1	Numerické výpočty	66
5.3	Reakčně-difuzní FHN model	67
5.3.1	Numerické výpočty	67
5.4	Postupné vlny jako řešení FHN modelu	70
5.4.1	Výpočetní studie šíření signálu	72
	Závěr	77
	Seznam použité literatury	78

Přehled použitého značení

ZNAČKA	VÝZNAM
$:=$	rovnost definující nový objekt
$\subset\subset$	symbol pro podprostor
$(a, b), \quad (a < b)$	otevřený interval
$[a, b], \quad (a < b)$	uzavřený interval
\bar{A}	uzávěr množiny A
∂A	hranice množiny A
$\mu(A)$	míra množiny A
\hat{n}	$\{k \in \mathbb{N} \mid k \leq n\}$
$(f_n)_{n=1}^{+\infty} \equiv (f_n)$	posloupnost funkcí indexovaná od jedné do nekonečna
$f_n \rightarrow f, f_n \xrightarrow{w} f$	bodová, resp. slabá konvergence posloupnosti (f_n)
$\text{Dom } f$	definiční obor funkce f
$\text{supp } f$	$\overline{\{x \in \text{Dom } f \mid f(x) \neq 0\}}$, nosič funkce f
$\mathcal{C}(A)$	třída spojitých funkcí definovaných na množině A
$\mathcal{C}^k(A), \quad (k \in \mathbb{N})$	třída k -krát spojitě diferencovatelných funkcí definovaných na A
$\mathcal{C}^\infty(A)$	třída hladkých funkcí definovaných na A
$\mathcal{D}(A) \equiv \mathcal{C}_0^\infty(A)$	$\{\varphi \in \mathcal{C}^\infty(A) \mid \text{supp } \varphi \subset A, \mu(\text{supp } \varphi) < +\infty\}$, prostor testovacích funkcí na otevřené množině $A \subset \mathbb{R}^n$
$\mathcal{D}'(A)$	prostor distribucí nad $\mathcal{D}(A)$
$L_{\text{loc}}^1(A)$	prostor (tříd) funkcí lokálně lebesgueovsky integrabilních na množině A
$L^p(A), \quad (1 \leq p < +\infty)$	prostor (tříd) funkcí lebesgueovsky integrabilních s p -tou mocninou na množině A
$L^\infty(A)$	prostor (tříd) funkcí omezených skoro všude na množině A
$\text{ess sup}_A f$	$\inf\{K \geq 0 \mid f \leq K \text{ skoro všude na } A\}$, esenciální supremum funkce f
$[x_1, x_2, \dots, x_n]_\lambda$	lineární obal vektorů x_1, x_2, \dots, x_n
$\ \cdot\ _X$	norma na prostoru X
$\langle \cdot, \cdot \rangle$	skalární součin
(f, φ)	působení distribuce $f \in \mathcal{D}'(A)$ na testovací funkci $\varphi \in \mathcal{D}(A)$
$f^{(k)}, \quad (k \in \mathbb{N})$	k -tá derivace funkce f
$\frac{df}{dt} \equiv \dot{f}$	časová derivace funkce f
$\frac{\partial^k}{\partial x^k} \equiv \partial_x^k, \quad (k \in \mathbb{N})$	operátor parciální derivace k -tého řádu podle proměnné x
$\text{grad} \equiv \nabla$	operátor gradientu
div	operátor divergence
$\nabla^2 \equiv \text{div grad}$	Laplaceův operátor

Úvod

Modelování lidského srdce zaznamenalo během posledních dekad ohromný pokrok. Od průlomové práce Hodgkina a Huxleyho na axonu olihně roku 1952 se vývoj dostal až do fáze, kdy je pomocí magnetické rezonance a dalších metod sestavován trojrozměrný model srdce zohledňující jak jeho geometrii a strukturu, tak elektrofyziologické aspekty jeho činnosti. V posledních letech se výzkum soustředí i na klinickou stránku věci; kupříkladu model srdečních síní může v budoucnu přispět k vývoji dokonalejších implantabilních kardioverter-defibrilátorů, jež slouží k detekci srdeční arytmie a představují bezbolestnou alternativu k farmakologické léčbě. Tento rychlý vývoj dále upevňuje pozici matematiky na poli (elektro)kardiologie. V boji proti kardiovaskulárním chorobám, které ročně stojí život více než 17 milionů lidí [31], bude hrát matematika a její modely důležitou roli. Ve shrnutí současných trendů [48] je doloženo, že je toho skutečně schopna.

Modelování srdce na orgánové úrovni značně přesahuje rámec této práce, jejímž cílem je prostudovat možnosti matematického popisu šíření signálu v excitabilním prostředí, kam řadíme i srdeční tkáň. Text začíná stručným úvodem do fyziologické podstaty vzniku akčního potenciálu, je představen elektrokardiogram a jsou zmíněny kardiovaskulární choroby, zejména pak poruchy srdečního rytmu, k jejichž studiu mohou matematické modely poskytnout doplňující informace.

Následuje odvození některých dodnes hojně užívaných matematických modelů: Hodgkinova–Huxleyho, FitzHughova–Nagumova a modelu dvou oblastí (tzv. *bidomain model*). První dva zmíněné modely mají soustředěné parametry a jsou nezávislé na prostorové proměnné. Vnesením difuzních členů se z nich ovšem stává úloha *reakčně-difuzní* s parametry rozprostřenými.

Reakčně-difuzní rovnice a její speciální případ – rovnice vedení tepla – je podrobně zkoumána optikou matematické analýzy. Je odvozeno její analytické řešení, jehož chování dále upřesňuje princip maxima. Rovněž je proveden přechod ke slabé formulaci difuzní úlohy; korektnost tohoto přechodu je odůvodněna pomocí Galerkinovy konstrukce slabého řešení.

Cílem praktické části této práce je seznámit se s jedním z nejjednodušších způsobů numerického řešení rovnic reakčně-difuzního typu. U rovnice vedení tepla je porovnáno numerické řešení s analytickým a je ohodnocena kvalita implementovaného diferenčního schématu. Závěrem je toto schéma použito pro různé modifikace FitzHughova–Nagumova modelu včetně případu s jednorozměrnou difuzí.

Tato práce vznikla v rámci výzkumných prací projektu *Analýza charakteru proudění a predikce vývoje změn v endovaskulárně ošetřených tepnách pomocí MR zobrazování a matematického modelování* č. NV19-08-00071 MZ ČR a projektu *Centrum pokročilých aplikovaných přírodních věd* č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000778 MŠMT ČR.

1

Fyziologické principy srdeční činnosti

Dlouhodobým cílem matematického modelování v oblasti elektrokardiologie je matematicky popsat šíření elektrických signálů v srdeční tkáni. Různé patologické jevy v elektrokardiologii, jež budou stručně představeny později v této kapitole, by v budoucnu mohly být popsány i s pomocí matematického aparátu, který poskytuje např. teorie reakčně-difuzních diferenciálních rovnic. Takový úkol je ovšem značně nesnadný už jen kvůli nehomogenitě myokardu, v jejímž důsledku se mimo jiné mění i elektrická vodivost napříč srdeční tkání. V této práci, jejíž rámec zdaleka nezahrnuje modelování srdce jako celku, budou stručně představeny některé matematické modely, které v kontextu elektrofyziologie řadíme k základním poznatkům. Nejdříve je však třeba se stručně zmínit o celkové organizaci cévní soustavy, morfologii a fyziologii srdce.

1.1 Fylogeneze oběhového systému

Mezi základní projevy života, kam podle [26] řadíme např. schopnost rozmnožování či udržení homeostáze, patří i metabolismus, tedy „[s]ouhrn všech chemických pochodů a přeměn jednotlivých forem energie v buňkách organi[s]mu.“ ([25], s. 455). Život každého organismu je spjat s pohybem ať už chemických látek, nebo jednotlivých částí těla. Takový systém se proto nikdy zcela nenachází ve stavu rovnováhy a neustále se potřebuje vyrovnávat s tepelnými a chemickými ztrátami – živý systém musí být *otevřený*. Jeho charakteristikou je rovněž schopnost regenerace. Vezměme si kupříkladu lidské srdce, které při klidové frekvenci 70–80 tepů za minutu (dle [25]) vykoná během 70 let přes 2,5 miliardy stahů. Proteiny v srdeční svalovině jsou průběžně resyntetizovány a obměňovány, aby se tělo vyrovnalo s jejich degradací [26].

Výměny látek s okolím lze docílit prostřednictvím difuze, osmózy a různých forem aktivního transportu. Takové formy přenosu jsou ovšem efektivní pouze na vzdálenostech do stovek mikrometrů, jak je patrné z tabulky 1.1. Jednoduché organismy, jako jsou prvoci, si s transportem látek pomocí difuze vystačí, a to díky svým malým rozměrům v řádech mikrometrů, maximálně milimetrů. Kyslík u nich difunduje přes buněčnou membránu a živiny tímž způsobem získávají z vakuol [25]. U živočichů větších rozměrů nacházíme soustavy přímo určené např. k absorpci živin a výměně plynů. Vzdálenosti, kterou zde musí živiny překonat, už nelze překlenout pouhou difuzí, a tak se vyvinul specializovaný transportní systém obsahující transportní tekutinu. Pro organismy větší než jen několik málo milimetrů je oběhová soustava zcela zásadní. Buňky si mezi sebou stále vyměňují látky difuzí, která je však zprostředkována tělní tekutinou, s níž jsou buňky v těsném kontaktu. Členovci disponují *otevřenou* cévní soustavou, v níž transportní tekutina zvaná *hemolymfa* volně protéká mezibuněčnými prostory – cévní soustava netvoří uzavřený celek. Naopak tomu je u *uzavřených* soustav; zde jsou krev a tkáňový mok odděleny. Uzavřenost soustavy vyžaduje dostatečný tlak, aby mohla krev protékat celým řečištěm. Ta je výkonným

VZDÁLENOST [μm]	DOBA NUTNÁ K DIFUZI
1	0,5 ms
10	50,0 ms
100	5,0 s
1000	8,3 min
10 000	14,0 h

TABULKA 1.1: Vzdálenost a příslušná doba potřebná k difuzi elektricky neutrální nízkomolekulární látky. Podle [25], s. 155.

čerpádlem poháněna až do periferních částí těla, kde s buňkami komunikuje přes stěny kapilár [25, 49].

Centrem oběhové soustavy je čerpadlo, častěji zvané srdce (*cor*). Srdce obratlovců je komorové. U ryb nacházíme jednoduchý okruh s dvoukomorovým srdcem, které pumpuje krev do žaber, kde je okysličená, a zase zpět. U suchozemských živočichů už sledujeme tendenci oddělovat krev okysličenou od neokysličené. Krevní oběhy jsou zde dva – malý plicní a velký tělní – a srdce je rozděleno na dvě části (čerpádlá). To první (pravá síň a komora) pumpuje krev do plic, okysličená krev putuje zpět do srdce a druhé čerpadlo (levá síň a komora) ji vhání do velkého tělního oběhu [25, 49].

1.2 Funkční morfologie srdce

Podle Kittnara [25] je srdce dutý orgán se stěnami tvořenými srdeční svalovinou, kterou nazýváme *myokard*. Buňky myokardu, zvané *kardiomyocyty*, dále dělíme na dva typy. Drtivou většinu z nich (99 %) představují buňky schopné kontrakce. Zbytek je tvořen buňkami, z nichž sestává tzv. převodní systém srdeční. Generuje a přenáší akční potenciál (o tom je pojednáno níže), který je zodpovědný za kontrakce myokardu [4].

Myokardiální vlákna se volně větví. Spojení jednotlivých buněk se nazývají *interkalární disky*, které díky přítomnosti buněčných spojů (*desmozomů* a *gap junctions*) umožňují šíření akčního potenciálu. Pevné propojení jednotlivých buněk je nezbytné kvůli silám působícím při kontrakcích srdečního svalstva [4, 25].

Hlavní úlohou srdce je čerpání krve. Toho je docíleno rytmickým střídáním *systoly* (kontrakcí svaloviny) a *diastoly* (uvolněním svaloviny). Pravá polovina srdce se během diastoly plní krví z velkých žil a při systole je krev vypuzena do plicní tepny. V plicích proběhne „okysličení“ a plicními žilami putuje krev zpět do levé síně, odtud do levé komory a během systoly je krev pumpována do aorty. Odkysličená krev se horní a dolní dutou žilou vrací do pravé síně a cyklus se opakuje. Systola síní (též předsíní) nastává o chvíli dříve než systola komor. Síně tak hrají spíše roli pomocných čerpadel. Podle [29] zvyšují síně efektivitu srdce při zátěži o 20–30 % a i v případě, že nekontrahují, může jimi krev alespoň volně protékat do komor. (V klidu přispívají k plnění komor pouze asi z 15 % [40].) Správná činnost komor už je však pro srdce zcela zásadní. Síně a komory, resp. komory a tepny (plicní a aorta) jsou odděleny chlopněmi, které zajišťují průtok krve pouze jedním směrem, tedy ze síní do komor a z komor do tepen.

1.3 Fyziologické mechanismy srdeční činnosti

Než se dostaneme ke vzniku elektrických impulsů v srdci, je třeba porozumět základním principům transportu látek přes buněčnou membránu a pojmu membránového potenciálu.

1.3.1 Celulární transportní systémy

Mezi nejdůležitější buněčné organely (tj. funkční struktury buňky) patří plazmatická membrána. Zachovává tvar buňky, chrání ji před vnějšími vlivy a udržuje intracelulární prostředí. Je tvořena dvojrůstvou lipidů, jmenovitě fosfolipidy a glykolipidy. Jejich hydrofilní části (tj. části schopné vázat (přitahovat) molekuly vody) jsou orientovány vně, tedy do extracelulární tekutiny a do cytosolu. Složkou lipidové membrány jsou i proteiny, které tvoří její povrch nebo prostupují celou fosfolipidovou dvojrůstvou. Tyto proteiny slouží jako základ iontových kanálů zajišťujících pasivní i aktivní transport látek přes membránu [25, 40].

Transport látek přes buněčnou membránu je pro každou buňku zcela nezbytný. Tento transport může probíhat několika způsoby podle toho, kterou silou je poháněn. Může to být síla chemická, způsobená rozdílem v koncentraci látky vně a uvnitř buňky, tedy *chemický gradient*, a síla elektrická neboli *elektrický gradient*. Přenos látky po chemickém či elektrickém spádu nevyžaduje od buňky žádný výdej energie. Difúzí jsou vyrovnávány koncentrační rozdíly. Jak však napovídá tabulka 1.1, je efektivní pouze na krátké vzdálenosti. Volně přes lipidovou membránu projdou pouze látky rozpustné v lipidech a malé molekuly jako např. O_2 a CO_2 , ale difúze je možná i skrze iontové kanály, jejichž základem je vodou naplněná transmembránová proteinová struktura zmíněná v předešlém odstavci [25, 40].

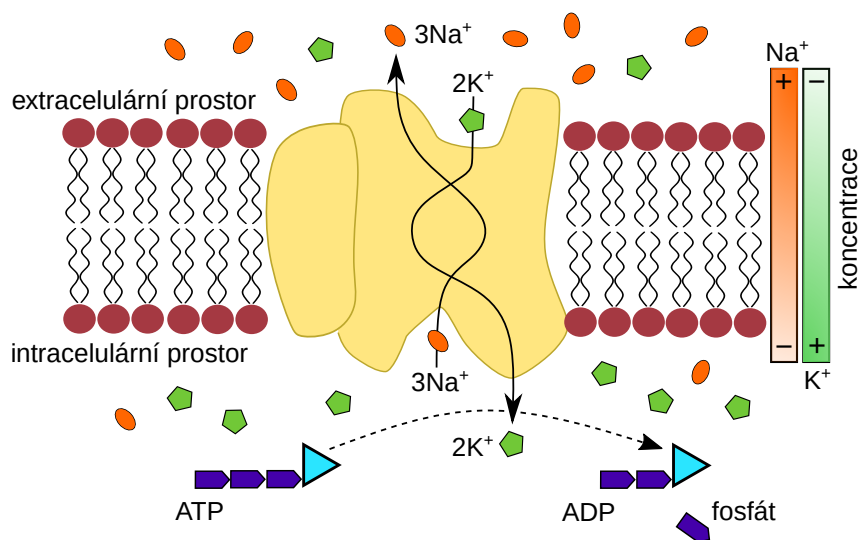
Někdy je však potřeba látku přepravit proti chemickému gradientu (a je-li řeč o iontech, pak také proti elektrickému gradientu). Jedná se tedy o *aktivní* formu transportu, při níž je energie spotřebovávána. Nejčastěji se setkáme s *iontovými pumpami*, které pro svou činnost vyžadují přísun energie ve formě adenosintrifosfátu (ATP), a proto se jim také říká ATPázy. Na membránovém potenciálu se zejména podílí sodné, draselné, chlorné a vápenaté ionty. Hlavním intracelulárním iontem je K^+ , jehož koncentrace uvnitř buňky je přibližně 30krát vyšší než vně. Opačná je situace u iontů Na^+ a Ca^{2+} , které jsou především extracelulární. Sodno-draselná pumpa ($Na^+-K^+-ATPáza$) přepraví za cenu jedné molekuly ATP tři Na^+ ionty ven z buňky a dva K^+ ionty dovnitř buňky (viz obr. 1.1) [25, 40].

1.3.2 Klidový membránový potenciál

Na membráně každé živé buňky je udržován tzv. *klidový potenciál*, který podle [25] v závislosti na typu buňky činí -50 až -90 mV ([40] uvádí jako dolní mez hodnotu -100 mV). Vnitřní strana membrány je záporně nabitá, na vnější straně je tomu naopak. Tento rozdíl je způsoben různou koncentrací iontů na obou stranách membrány: extracelulárně je vyšší koncentrace Na^+ , intracelulárně K^+ . Negativita náboje uvnitř buňky je mj. způsobena i záporně nabitými proteiny a fosfáty, jejichž molekuly jsou příliš velké, než aby prošly membránou [25, 40].

Za normálních okolností by ale brzy došlo k vymizení tohoto gradientu, protože by ionty difundovaly po koncentračním spádu, jmenovitě by ionty Na^+ putovaly do buňky a K^+ ven z buňky. Zde hraje zásadní roli rozdílná propustnost membrány vůči sodným a draselným iontům. Zatímco K^+ může v malé míře procházet membránou směrem ven, permeabilita pro Na^+ je až 65krát nižší [2] (podle [17] dokonce 100krát). Výsledkem je, že draselné ionty mají tendenci buňku opustit po svém koncentračním spádu, čímž ale vytváří *elektrický gradient*, neboť v cytosolu ubývá kladných iontů. Elektrický gradient naopak působí proti tomuto toku. Difúze iontů pokračuje,

dokud nedojde k vyrovnání všech iontových proudů.¹ V tom okamžiku říkáme, že bylo dosaženo *klidového* membránového potenciálu a že membrána je *polarizována* [25, 40].



OBRÁZEK 1.1: Činnost sodno-draselné pumpy. Jedna molekula ATP je rozštěpena na molekulu adenosindifosfátu (ADP) a na jeden fosfát. Uvolněná energie umožní transport dvou draselných a tří sodných iontů proti koncentračnímu spádu [25]. Podle [17, 51].

1.3.3 Akční potenciál

Přítomnost membránového potenciálu je společná všem živým buňkám. Ovšem jen některé, mj. buňky hladkého, kosterního a pro nás zajímavého srdečního svalstva, jsou schopny na dostatečné podráždění odpovědět elektrickým impulsem, kterému říkáme *akční potenciál*. Srdce se však od ostatních svalů liší v několika aspektech, kupříkladu už jen v délce akčního potenciálu. Zatímco v kosterním svalu trvá odezva přibližně 4 ms [40], v myokardu je to 200–400 ms [25]. V tomto odstavci stručně popíšeme průběh akčního potenciálu u buněk srdečního svalstva a objasníme jeho původ.

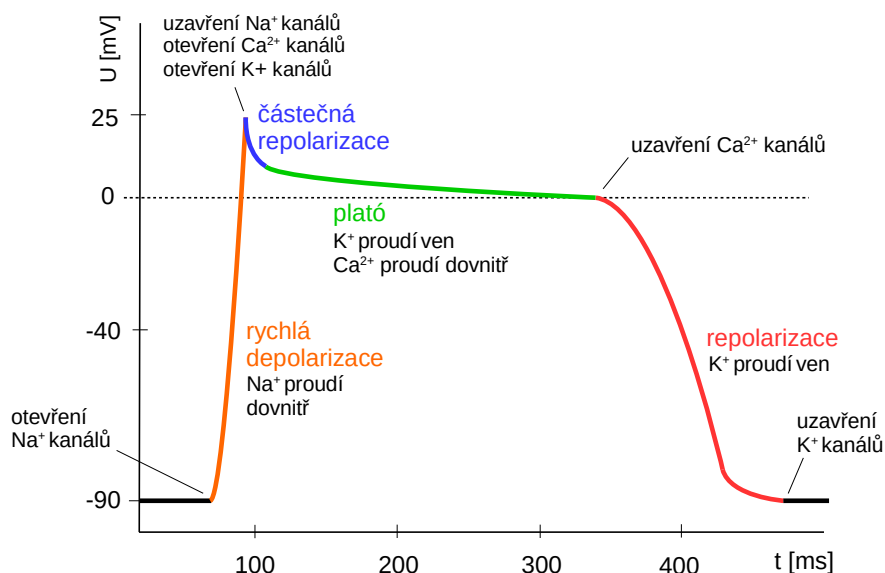
Jak již bylo zmíněno, podle funkce rozlišujeme dva druhy myokardiálních buněk. Jedny jsou původcem elektrických vzruchů – ty tvoří tzv. *převodní systém srdeční* (PSS) –, zatímco buňky druhého typu na tyto impulsy odpovídají kontrakcí – těm říkáme *pracovní myokard* (PM). V různých částech myokardu má akční potenciál jiný průběh, ale podrobněji se budeme zabývat především

- akčním potenciálem s rychlou depolarizací,
- akčním potenciálem s pomalou depolarizací.

Akční potenciál s rychlou depolarizací pozorujeme u buněk pracovního myokardu, jejichž hlavní funkcí je kontrakce. Popíšme nyní jednotlivé fáze akčního potenciálu (viz obr. 1.2).

¹Za klidového potenciálu je *netto* hustota iontových proudů, která je dána součtem příspěvků od každého iontu, nulová. *Klidový* potenciál je výsledkem interakce *rovnovážných* potenciálů jednotlivých iontů, jež je popsána Goldmanovou–Hodgkinovou–Katzovou rovnicí. Detailněji o tomto procesu pojednává odstavce 2.2.

1. **Depolarizace.** Jak známo z výše uvedeného, klidový membránový potenciál činí přibližně -90 mV v buňkách síní a -80 mV v buňkách komor [4]. Změní-li se vlivem podráždění napětí na membráně tak, že je dosaženo tzv. *prahového potenciálu* (též *spouštěcí úrovně*), dostává se napětí náhle během 1–3 ms až do kladných hodnot na 20–25 mV [25]. Tomuto jevu říkáme *depolarizace*. Na úrovni iontů dochází při dosažení spouštěcí úrovně k otevření Na^+ kanálů, což umožní sodným iontům rychle proudit do intracelulárního prostoru, a to jak na základě koncentračního (koncentrace Na^+ vně buňky je 20krát vyšší [40]), tak na základě elektrického gradientu (vnitřek membrány je nabit záporně). Nárůst koncentrace kladných iontů v cytosolu (intracelulární tekutině) má za následek zvýšení napětí na vnitřní straně membrány až do pozitivních hodnot.
2. **Částečná repolarizace.** Při depolarizaci dochází k obratu elektrického gradientu, na vnitřku membrány nyní panuje kladné napětí a Na^+ kanály se uzavírají (řadíme je mezi tzv. *rychlé* kanály, proto je depolarizace extrémně krátká). Ve fázi *částečné repolarizace* dojde k otevření K^+ kanálů (které jsou naopak *pomalé*), draselné ionty proudí v menší míře ven (ve směru koncentračního i elektrického spádu) a napětí se sníží o 5–10 mV.
3. Následuje relativně dlouhá fáze **plató**, která trvá 250–300 ms. Během této doby klesá membránový potenciál jen velmi pomalu z 15 mV na 0 mV. To je způsobeno vyváženým tokem kationtů z a do buňky. Draselné ionty totiž stále proudí ven, ale zároveň se otevírají pomalé Ca^{2+} kanály, jimiž vápenaté kationty putují do buňky.
4. **Repolarizace** nastává ve chvíli, kdy membránový potenciál klesne na hodnotu kolem 0 mV. Tehdy se Ca^{2+} kanály uzavírají a převažuje tok iontů K^+ směrem ven z buňky, čímž se napětí na vnitřní straně membrány vrací do záporných hodnot. Činností sodno-draselné pumpy nakonec dochází k opětovnému nastolení klidového potenciálu [4, 25, 40].

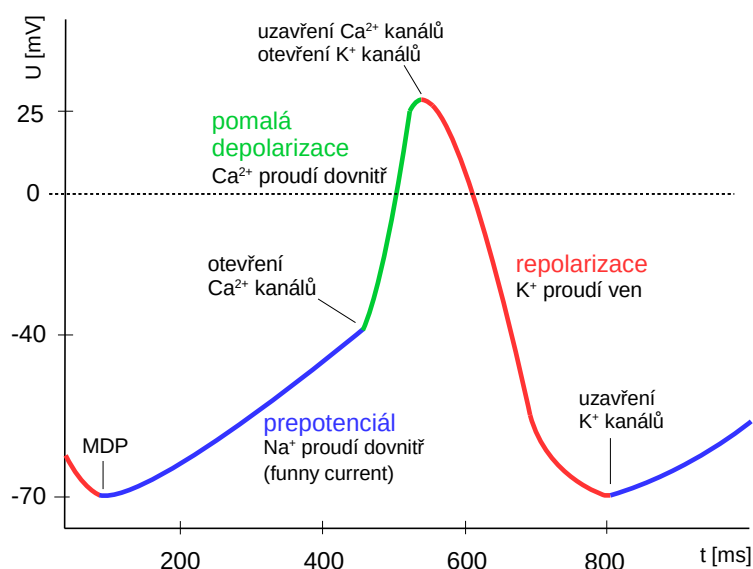


OBRÁZEK 1.2: Průběh akčního potenciálu v buňce pracovního myokardu. Podle [4, 25].

Akční potenciál s pomalou depolarizací je charakteristický pro buňky převodního systému srdečního. Oproti akčnímu potenciálu buněk pracovního myokardu (s rychlou depolarizací) pozorujeme několik rozdílů (viz obr. 1.3).

- U buněk převodního systému neexistuje klidový membránový potenciál. Po repolarizaci se potenciál neustálí, nýbrž pomalu roste, dokud není opět dosaženo prahového potenciálu – mluvíme o *spontánní diastolické depolarizaci*, *pacemakerovém potenciálu* či *prepotenciálu*. Pak je opět vyvolán akční potenciál.
- Depolarizace je pomalejší, protože není způsobena otevřením rychlých Na^+ kanálů, ale pomalých Ca^{2+} kanálů.
- Není tím pádem řeč ani o fázi částečné repolarizace, která byla důsledkem uzavření rychlých Na^+ kanálů.

Mechanismus spontánní diastolické depolarizace. Permeabilita buněčné membrány pro Na^+ je za normálních okolností velice nízká. Buňky PSS jsou však vybaveny zvláštními sodíkovými kanály nazývanými *funny channels* [40]. Ty jsou pro sodík propustné, a tak v momentě nejzápornějšího potenciálu² začíná malé množství Na^+ putovat do buňky, čímž se potenciál pomalu zvyšuje (mluvíme o *prepotenciálu* či *funny current*). Funny channels jsou tedy fundamentální pro autonomii, automacii a rytmicitu srdce. Napětí -40 mV je prahovým pro vznik akčního potenciálu. V tu chvíli jsou (na rozdíl od buněk pracovního myokardu) aktivovány Ca^{2+} kanály, vápenaté ionty proudí do buňky po svém koncentračním i elektrickém spádu a napětí roste do pozitivních hodnot. Kanály pro Ca^{2+} patří mezi *pomalé*, takže je depolarizační křivka mírnější než na obrázku 1.2. Jakmile je potenciál kladný, mají ionty K^+ tendenci začít proudit ven a působit tak proti toku Ca^{2+} . Na počátku repolarizace se zavírají Ca^{2+} kanály a dochází k opětovnému poklesu potenciálu až na hodnotu MDP [4, 25, 40].



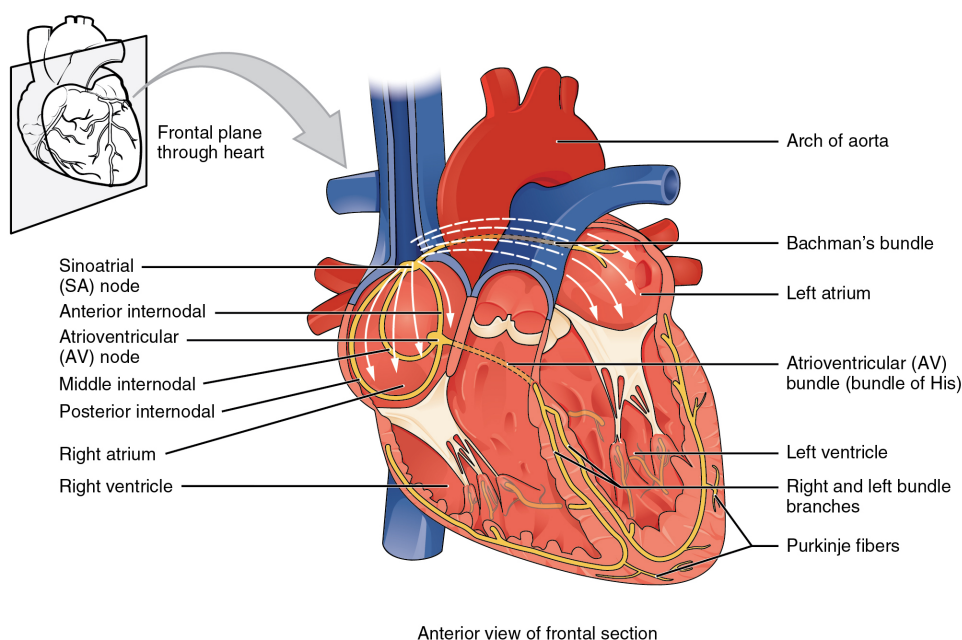
OBRÁZEK 1.3: Průběh akčního potenciálu v buňce převodního systému srdečního. Podle [4, 40].

1.3.4 Tvorba vzruchů a jejich vedení v srdci

Díky *funny channels* v buňkách PSS se membránový potenciál po repolarizaci neustálí na hodnotě MDP, ale vždy se začne mírně zvyšovat. Tím, že se tento proces neustále opakuje, vzniká

²Tzv. *maximální diastolický potenciál* (MDP) činí asi -70 mV [40].

srdeční rytmus, a tím pádem není generování impulsů závislé na centrální nervové soustavě – hovoříme o *automacii*, *autonomii* a *rytmicitě* srdce. Buňky, které udávají tento rytmus, se nazývají *pacemakerové*. Schopností vytvářet elektrické vzruchy sice disponují všechny buňky PSS, ale primárním (přirozeným) pacemakerem je *sinoatriální* (SA) uzel a jeho rytmus je označován jako sinusový. Nachází se ve stěně pravé síně blízko ústí horní duté žíly (viz obr. 1.4). Odsud se signál rychlostí 1 m s^{-1} šíří pracovním myokardem síní do *atrioventrikulárního* (AV) uzlu, umístěného na rozhraní síní a komor. Poté vzruch pokračuje Hisovým svazkem, který se větví na dvě Tawarova raménka, a tato síť končí Purkyňovými vlákny, kde je rychlost vedení impulsu nejvyšší (4 m s^{-1}). Purkyňova vlákna přenesou podráždění na myokard komor a vyvolají jejich systolu [25, 40].



OBRÁZEK 1.4: Frontální řez srdcem. Vyobrazen je i převodní systém srdeční (žlutě). Za povšimnutí stojí zejména SA uzel, AV uzel a Purkyňova vlákna. Zdroj: [4].

Za jistých okolností mohou roli pacemakeru převzít i jiné části PSS jako např. AV uzel, nebo dokonce Purkyňova vlákna. Zde je však spontánní depolarizace (modrá část grafu 1.3) pozvolnější, prahového potenciálu je dosaženo později, a tak je pacemakerový rytmus udávaný AV uzlem pomalejší (40–55 tepů za minutu). Stanou-li se pacemakerem buňky Purkyňova vlákna, činí frekvence pouze 25–40 tepů za minutu (takový stav už je však neslučitelný se životem) [40].

1.3.5 Refrakterní perioda

Dobu, během níž nelze srdeční buňku znovu podráždit, nazýváme *refrakterní periodou*. Zpravidla trvá od začátku depolarizace (nejstrmější část grafu 1.2) až po druhou třetinu repolarizace (červeně), což při akčním potenciálu o délce 400 ms činí přibližně 350 ms. V porovnání s kosterním svalem (1–3 ms) je refrakterní perioda myokardiální buňky mnohonásobně delší, a to díky fázi plató. Takto dlouhá refrakterita chrání srdce před nekontrolovatelnými tetanickými stahy [4, 25].

Refrakterní periodu dále dělíme na *absolutní* a *relativní*. Během absolutní refrakterní fáze nelze buněčnou membránu depolarizovat ani velmi silným podnětem. Na úrovni iontů je to způsobeno uzavřením Na^+ kanálů, které nemohou být aktivovány až do fáze repolarizace. Jakmile

napětí klesne pod -45 mV, lze otevření sodíkových kanálů (a tedy vznik akčního potenciálu) nadprahovým podnětem vynutit – mluvíme o relativní refrakterní fázi [25].

1.3.6 Řízení srdeční činnosti

Co se týče tvorby vzruchů, je srdce v tomto ohledu zcela autonomním orgánem, ovšem samotné ovlivnění a přizpůsobení srdeční činnosti je v kompetenci periferního nervového systému, přesněji řečeno jeho vegetativních (autonomních) složek. Vegetativní nervstvo, které lze anatomicky dále rozdělit na sympatikus a parasympatikus, ovlivňuje tyto charakteristiky srdeční činnosti:

- srdeční frekvenci,
- sílu srdeční kontrakce,
- rychlost vedení impulsu,
- vzrušivost myokardu.

Parasympatikus na tyto aspekty působí *negativně*, tj. snižuje jejich sílu, resp. je zpomaluje, a sice prostřednictvím neurotransmiteru³ *acetylcholinu*. Opačný účinek má sympatikus, který působí *pozitivně* pomocí *noradrenalinu* [25, 40].

Krátce popíšeme např. mechanismus ovlivnění srdeční frekvence. Acetylcholin se uvolní ze zakončení parasympatických nervových vláken a naváže se na cholinergní (tj. citlivé na acetylcholin) receptory na pacemakerových buňkách. Jejich aktivace vyvolá otevření draslíkových kanálů, tedy výstup iontů K^+ směrem ven z buňky. Tím dojde k „oploštění“ prepotenciálové křivky (na obr. 1.3 modře), což vede ke snížení tepové frekvence. Naopak noradrenalin (mediátor sympatického nervstva) vyvolá zvýšený tok iontů Ca^{2+} a Na^+ do buňky, čímž je průběh prepotenciálu rychlejší [25, 40].

1.4 Elektrokardiogram

Činnost srdce je založena na šíření elektrických impulsů napříč myokardem. Protože se však tyto vzruchy šíří srdcem postupně, nachází se buněčné membrány kardiomyocytů v daném čase v různých polarizačních stavech. Jinými slovy, při podráždění srdce se mezi buňkami tvoří potenciálové rozdíly (neboli napětí), a tak vzniká elektrický proud. Tkáně lidského těla jsou bohaté na vodu, která zesiluje jejich vodivost, takže jsme schopni mezi různými částmi těla toto napětí změřit a graficky ho zobrazit v závislosti na čase – vzniká *elektrokardiogram* neboli EKG [25, 40].

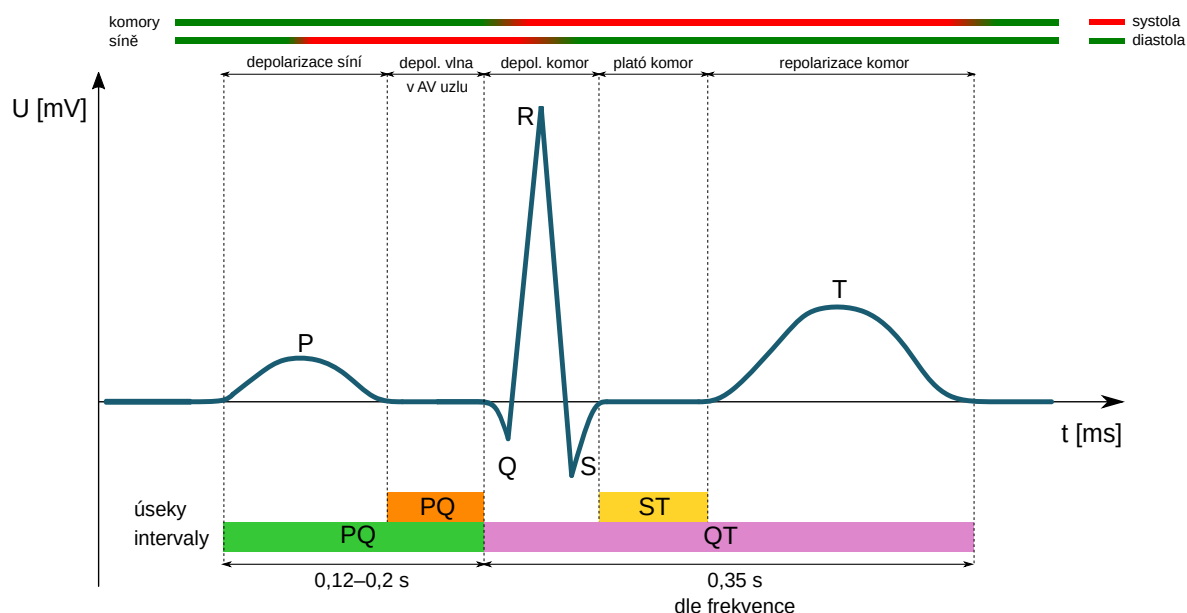
Napětí je běžně měřeno pomocí deseti elektrod připevněných k různým místům pacientova těla. Jestliže analyzujeme časový průběh napětí na dvou či více elektrodách a graficky ho znázorníme, obdržíme tzv. *svod* [14]. Standardně je s pomocí deseti elektrod získáváno dvanáct svodů, které se dále dělí do tří skupin: bipolární končetinové (3), unipolární končetinové (3) a hrudní svody (6) (více viz [25], s. 250).

Tím, jak se depolarizační vlna šíří celým myokardem, vzniká množství elementárních elektrických polí. Postupující depolarizace způsobuje, že elektrický náboj v buňce není rovnoměrně rozložen, protože depolarizována je pouze část buňky, a tak se z kardiomyocytu stává *dipól*. Vzniká kolem něho lokální elektrické pole o jisté velikosti a orientaci. Součtem mnoha individuálních

³Neurotransmitery (též mediátory) jsou látky přirozeně uvolňované vegetativním nervovým systémem a zprostředkovávají přenos vzruchu na synaptických zakončeních nervových vláken.

vektorů získáváme tzv. *sumační* nebo též *integrální vektor* elektrického pole srdečního [40]. Elektrokardiografická křivka (lépe řečeno její amplituda) je výsledkem orientace integrálního vektoru vzhledem k rovině daného svodu. Bipolární a unipolární končetinové svody leží ve frontální rovině tělní, kdežto svody hrudní se nachází v rovině horizontální. Znaménko a velikost amplitudy jsou závislé na směru a velikosti projekce integrálního vektoru do roviny svodu – je-li s rovinou rovnoběžný, je projekce (a tím i amplituda EKG) největší. Je-li naopak vektor na rovinu kolmý, pak je amplituda nulová [14, 25].

Na obrázku 1.5 je znázorněn standardní průběh elektrokardiografické křivky ve II. končetinovém svodu. Oblé výchylky nazýváme *vlnami*, ostré výchylky *kmity*. Mezi nimi leží *úseky*, které spolu s vlnami a kmity tvoří *intervalsy*. Popišme nyní krátce EKG odpovídající jednomu srdečnímu cyklu (podle [25, 40]).



OBRÁZEK 1.5: Průběh elektrokardiografické křivky ve II. končetinovém svodu. Podle [40].

- **Vlna P.** V SA uzlu vzniká vzruch, depolarizační vlna se šíří myokardem obou síní a začíná jejich systola. Na EKG se objevuje vlna P. Repolarizace síní není patrná, neboť je překryta mnohem silnějším komplexem QRS.
- **Úsek PQ.** Signál dospěl do AV uzlu, síně jsou plně aktivovány a krev je vypuzována do komor. Zatímco v síních je rychlost vedení vzruchu přibližně 1 ms^{-1} , je AV uzel mezi buňkami převodního systému výjimkou, protože v něm tato rychlost činí pouze $0,05 \text{ ms}^{-1}$ [40]. Zdržení signálu v AV uzlu je však klíčové pro oddělení systoly síní od systoly komor. V tuto chvíli nepozorujeme na srdci žádné potenciálové rozdíly a na EKG vzniká izoelektrický úsek PQ.
- **Komplex QRS** je projevem depolarizace mohutnější svaloviny komor a trvá 0,06 až 0,10 s [25]. Vzruch z AV uzlu pokračuje Hisovým svazkem a Tawarovými raménky a vyvolá depolarizaci v myokardu oddělujícím pravou a levou komoru – to odpovídá kmitu Q.

Největší kmit R se píše při depolarizaci v oblasti srdečního hrotu, odkud se impulsy dále šíří Purkyněho vlákny po celém pracovním myokardu komor (a sice zevnitř ven). Poslední kmit S je vykreslen, jakmile dojde k depolarizaci bazální (horní) části levé komory. Zároveň se opět začínají plnit síně.

- Na izoelektrickém **úseku ST** neměříme žádné napětí, protože se myokard komor nachází ve fázi plató. Vrchol systola komor, do aorty je v této fázi pumpováno až 500 ml krve za sekundu [40].
- Konečně přichází **vlna T**, která je synchronní s repolarizací komor. Přestože se jedná o jev elektricky protichůdný, má amplituda vlny T stejné znaménko jako u komplexu QRS, jelikož repolarizace myokardu probíhá v opačném směru (v srdeční stěně postupuje repolarizační vlna zvenčí dovnitř a od nejpozději depolarizovaných buněk k nejdříve depolarizovaným buňkám). Systola komor končí, začíná jejich relaxační fáze. Mezitím se znovu naplnily síně a krev na základě pouhého rozdílu tlaků začíná volně proudit do komor. Pasivně se komory naplní z 80 %, zbytek je obstarán systolou síní [40]. Takto se cyklus opakuje.

Zatímco délka *intervalu* PQ je vcelku fixní (0,12–0,2 s), trvání intervalu QT závisí na srdeční frekvenci. Jak píše [25], při klidové frekvenci 70 min^{-1} činí 0,4 s. Zvýší-li se tep o 10 min^{-1} , zkrátí se QT o 0,02 s; snížení frekvence o 10 min^{-1} způsobí jeho prodloužení o 0,03 s.

1.5 Onemocnění srdce

Kardiovaskulární onemocnění, kam v širším slova smyslu řadíme veškeré choroby cév a srdce (vč. arytmií) i vaskulární onemocnění mozku, jsou nejčastější příčinou smrti člověka. V roce 2008 stála tato onemocnění za smrtí 17,8 milionů lidí (31 % veškerých úmrtí), přičemž největší nárůst byl zaznamenán v rapidně se rozvíjejících zemích s nízkými a středními příjmy. Ve většině případů je možné kardiovaskulárnímu onemocnění předejít odstraněním rizikových faktorů, kterými jsou mj. nezdravé stravování, nedostatek pohybu, kouření a konzumace alkoholu [31].

Ischemické choroby srdeční (angina pectoris, infarkt myokardu), resp. cerebrovaskulární onemocnění (cévní mozková příhoda), mají na počtu kardiovaskulárních chorob největší podíl (mezi muži 46 %, resp. 34 %). Ostatní nemoci srdce jako např. poruchy srdečního rytmu, s nimiž tato práce souvisí, pak tvoří 11 % u mužů, 14 % u žen [31].

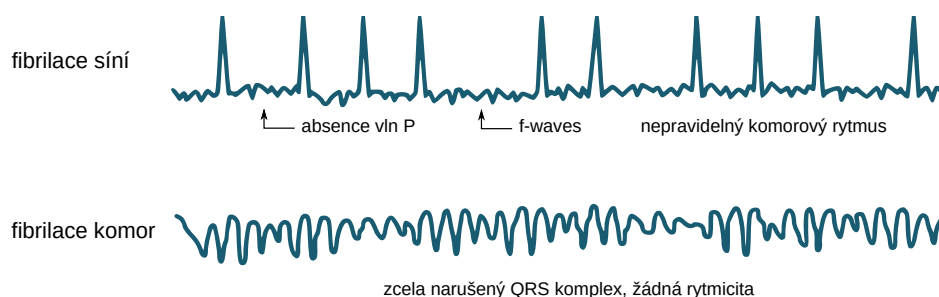
1.5.1 Poruchy srdečního rytmu

Zde budou stručně představena onemocnění, při nichž dochází k poruše tvorby nebo vedení vzruchu. Souhrnně se nazývají *arytmie* [41]. Jak víme z odstavce 1.3.4, rytmus udávaný SA uzlem se nazývá sinusový a v klidu činí srdeční frekvence $60\text{--}90 \text{ min}^{-1}$ [40]. Fyziologicky může klesnout i na méně než 60 úderů za minutu, což se běžně děje u vrcholových sportovců či ve spánku (mluvíme o *sinusové bradykardii*). Při velké fyzické námaze stoupá až na $180\text{--}220$ stahů za minutu (fyziologickou srdeční frekvenci vyšší než 90 min^{-1} nazýváme *sinusovou tachykardií*) [25, 41]. Za fyziologické situace je rytmus při bradykardii i tachykardii vždy pravidelný; v opačném případě už se ovšem jedná o *sinusovou arytmií*.

Kromě SA uzlu mohou být vzruchy generovány kteroukoli jinou částí převodního systému (např. AV uzlem). Abnormální impulsy vycházející z ohnisek mimo SA uzel jsou označovány

jako *ektopické* [41]. Podle polohy ektopického ohniska⁴ rozlišujeme několik druhů tachykardie ektopického původu.

- **Síňová tachykardie** je způsobena ektopickými vzruchy o vysoké frekvenci, které vycházejí z ložiska v síni. Až do frekvence 200 tepů za minutu jsou komory schopny tyto vzruchy sledovat. Při vyšších frekvencích se na komory přenesou pouze každý druhý až třetí vzruch, protože jsou pokročilé oddíly PSS impulsem zastiženy v refrakterní fázi, a tak nemá podráždění účinek (akční potenciál – a tedy i refrakterní perioda – je v Purkyňových vlákních delší než v buňkách síní). Při síňových frekvencích do 350 min^{-1} hovoříme o síňovém *flutteru* (chvění), do 500 min^{-1} o **fibrilaci síní** (obr. 1.6) [41]. Pro fibrilaci síní jsou typické zcela nepravidelné síňové stahy, ovšem [29] píše, že i s nefunkčními síněmi mohou komory krev pumpovat dále, dokud do nich krev přitéká alespoň pasivně. Proto není fibrilace síní tak nebezpečná, jako tomu je u fibrilace komor. Mnohdy je ale spojena s cévní mozkovou příhodou: ve věkové skupině 80–89 let je fibrilaci síní přisuzováno až 23,5 % mozkových mrtvic [31].
- Vychází-li vysokofrekvenční ektopické vzruchy z komor, jedná se o **komorovou tachykardii**. Obvykle jí předchází tzv. *extrasystola*⁵ a může přejít až ve **fibrilaci komor** (obr. 1.6). Podle [40] nastává fibrilace komor převážně ve chvíli, kdy se extrasystola objeví ve fázi relativní refrakterity právě končícího akčního potenciálu (konec červené křivky na obr. 1.2). AP vyvolaný v tomto okamžiku je kratšího trvání, a proto zastihne ostatní oblasti myokardu ve chvíli, kdy jsou opět excitovatelné. Dochází tak ke „kroužení“ vzruchů (*reentry*), nebo dokonce k fibrilaci, což patří mezi stěžejní zájmy této práce a je i předmětem jejího budoucího směřování. Komory nejsou schopny se řádně plnit krví a pumpovat ji dále, myokard se pouze nekoordinovaně chvěje. Jde o velmi vážný stav, který bez okamžité lékařské pomoci vede ke smrti [41].



OBRÁZEK 1.6: EKG při fibrilaci srdce. Pro fibrilaci síní je typická absence vln P a přítomnost tzv. fibrilačních vln (*f-waves*), které pozorujeme namísto izoelektrických úseků. F-waves se morfologicky velmi různí a dosahují frekvencí $300\text{--}600 \text{ min}^{-1}$ [14]. Rytmus komor je zcela nepravidelný, ale komplex QRS zůstává zachován. Při fibrilaci komor už však není patrný ani QRS komplex, ani jakýkoli pravidelný rytmus. Obrázek podle [4].

⁴Ektopické ohnisko může být stimulováno např. ischemií, kofeinem či srdečními glykosidy (látky získávané z náprstníku) [4]. Občasný ektopický vzruch není život ohrožující a nevyžaduje lékařskou péči [35].

⁵Extrasystolou rozumíme předčasný stah, který nevychází z SA uzlu. Podle místa vzniku rozlišujeme několik druhů. Její příčinou může být vyšší (tj. „méně negativní“) diastolický potenciál v buňkách PSS či pracovního myokardu. Membrána je depolarizovaná, ztrácí se klidový potenciál, vzniká prepotenciál a poté nežádoucí extrasystola [41].

2

Matematické modely v elektrofyzologii

V předchozí kapitole byly stručně popsány principy automacie, autonomie a rytmicity srdce. Na molekulární úrovni jsou tyto charakteristiky důsledkem pohybu iontů přes cytoplazmatickou membránu. Poháněny koncentračními a elektrickými rozdíly, samovolně difundují především draselné a sodné ionty přes membránu, případně jsou aktivně transportovány pomocí iontových pump. Mají-li tedy matematické modely popsat srdeční činnost a její patologie, musejí s tokem nabitých částic počítat. Modely, jejichž cílem je popis šíření elektrických impulsů, vznikaly již od první poloviny 20. století a v této kapitole budou některé z nich představeny.

2.1 Rovnice kontinuity

Všude, kde se zabýváme tokem hmoty, náboje, energie či hybnosti, je třeba sledovat, odkud kam a v jaké míře tyto veličiny „proudí“. Je přírodním zákonem, že se výše uvedené veličiny při průtoku jistým uzavřeným objemem zachovávají. Tato skutečnost je vyjádřena velice obecnou rovnicí kontinuity.

Postupujme podle [24]. Uvažme konečný objem $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ (např. buňku) ohraničený uzavřenou plochou $\partial\Omega$ a funkcí $u = u(x, y, z, t)$ vyjadřující v našem případě množství jisté chemické látky. Je užitečné zkoumat kvantitu této látky proteklé jednotkovou plochou za jednotku času – mluvíme o *toku* veličiny u , který měříme v jednotkách $\text{kg m}^{-2} \text{s}^{-1}$, a budeme tuto vektorovou veličinu značit \mathbf{j} . Funkcí $f = f(x, y, z, t)$ popíšme případnou lokální produkci chemické látky v rámci našeho objemu Ω . Rovnici kontinuity (čili zákon zachování) pro u lze v integrálním tvaru vyjádřit následovně:

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} u \, dV = \int_{\Omega} f \, dV - \int_{\partial\Omega} \mathbf{j} \cdot \mathbf{n} \, dS, \quad (2.1)$$

kde \mathbf{n} je vnější normálový vektor plochy $\partial\Omega$. Slovně vyjádřeno: *Množství chemické látky v objemu Ω se mění jen a pouze v důsledku toku této látky přes uzavřenou hraniční plochu $\partial\Omega$ a v důsledku jejího vzniku či zániku v rámci tohoto objemu.*

Je-li vektorové pole \mathbf{j} alespoň spojitě diferencovatelné, lze na třetí integrál užít Gaussovu větu o divergenci:

$$\int_{\partial\Omega} \mathbf{j} \cdot \mathbf{n} \, dS = \int_{\Omega} \text{div } \mathbf{j} \, dV.$$

Diferenciální tvar rovnice kontinuity (2.1) obdržíme užitím věty o střední hodnotě (za předpokladu spojitosti funkcí u a f):

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f - \text{div } \mathbf{j}. \quad (2.2)$$

Rovnice kontinuity je univerzálním fyzikálním principem. Přestup iontů přes membránu a mnohé jiné přírodní jevy se však mohou řídit značně složitým zdrojovým členem f a tokem \mathbf{j} . Sestavení modelů přibližujících chování těchto funkcí je proto předmětem našeho zkoumání.

V 19. století byl experimentálně odvozen vztah popisující difuzi plynu či rozpuštěné látky v duté trubičce vyplněné pórovitým prostředím (pohybujeme se v jedné dimenzi). Označíme-li opět symbolem $u = u(x)$ koncentraci jisté chemické látky v bodě x , bude se difuzní tok $j_{\text{dif}} = j_{\text{dif}}(x, t)$ řídit *Fickovým zákonem*:

$$j_{\text{dif}} = -D \frac{du}{dx}, \quad (2.3)$$

kde $D > 0$ je tzv. difuzní koeficient v jednotkách $[D] = \text{m}^2\text{s}^{-1}$. Předpokládáme, že je koncentrace konstantní v čase. Ve třech rozměrech přechází zákon (2.3) do tvaru

$$\mathbf{j}_{\text{dif}} = -D \text{grad } u. \quad (2.4)$$

Difuzní tok je tedy přímo úměrný koncentračnímu gradientu a je orientován z místa s vyšší koncentrací do místa s nižší koncentrací rozpuštěné látky (to je vystiženo znaménkem minus). Fickův zákon byl odvozen nedlouho po zákoně Fourierově, který popisuje šíření tepla v pevné látce. Joseph Fourier (1768–1830) též zaujal ke své záležitosti empirický postoj a roku 1807 postuloval, že se hustota tepelného toku \mathbf{q} , kde $[\mathbf{q}] = \text{W m}^{-2}$, řídí rovností

$$\mathbf{q} = -k \text{grad } T,$$

přičemž $T = T(x, y, z)$ je termodynamická teplota v jistém bodě tělesa a k je tzv. koeficient tepelné vodivosti. Analogie s Fickovým zákonem (2.4) je zcela očividná.

Je třeba dodat, že v době, kdy Fourier započal svou práci v oblasti termiky, byla teorie parciálních diferenciálních rovnic teprve v plenkách. Podle [34] nebylo mnoho známo ani o samotném teplu. Zástupci newtonovské školy, mezi nimiž byli Laplace a Poisson, chtěli fyzikální systém popsat znalostí síly a hybnosti v každém bodě prostoru. Zastávali názor, že teplo je jakási tekutina proudící každým pevným tělesem. Tomu oponovali příznivci leibnizovské mechaniky, která se snažila systém popsat pomocí energie, práce a akce, tedy skalárních veličin. Představitelé tohoto názorového proudu, mezi nimi Euler a Lagrange, věřili, že teplo je v podstatě *pohyb* vyvolaný rychlými vibracemi molekul.

Jako mnozí před ním začal Fourier úlohu o vedení tepla nejprve formulovat ve smyslu problému n částic. Tuto myšlenku však roku 1804 opustil a přešel ke *kontinuu*, které mu umožnilo oprostit se od předpokladu, že na sebe částice na dálku působí. Situaci mírně zidealizoval a předpokládal, že je teplota závislá pouze na podmínkách panujících v elementárním (infinitesimálním) objemu dané látky. Parciální diferenciální rovnici, kterou roku 1807 sestavil, dodnes nazýváme *rovnici vedení tepla* a bude detailně rozebrána v kapitole 3.

Díky tomu, že šlo o rovnici lineární, mohl ji řešit na onu dobu nekonvenčním způsobem, a sice separací proměnných a následným zápisem řešení ve formě trigonometrické řady. Velikáni tehdejší matematiky Euler, Lagrange a d'Alembert na jeho metodu nahlíželi spíše skepticky zejména z důvodu nevyjasněné otázky konvergence takovýchto řad, která byla rozřešena až později. Nedůvěra tehdejší vědecké komunity měla za následek, že Fourierův článek, který byl původně k recenzi poskytnut roku 1807, byl vydán až v roce 1822, zato s dalekosáhlými důsledky pro teorii difuze a elektromagnetismu [34].

Řídí-li se tedy daná látka Fickovým zákonem (2.4), dostaneme po dosazení do rovnice kontinuity v diferenciálním tvaru (2.2) *rovnici difuze*:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\text{div}(D \text{grad } u) + f. \quad (2.5)$$

Je-li D konstantní, obdržíme difuzní rovnici ve známějším tvaru:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -D \nabla^2 u + f, \quad (2.6)$$

kde $\nabla^2 = \text{div grad}$ je Laplaceův operátor.

2.2 Nernstův potenciál

Jedním z nejdůležitějších vztahů v elektrokardiologii je *Nernstova rovnice*. Abychom ilustrovali její význam, uvažme po vzoru [24] buněčnou membránu, oddělující intracelulární a extracelulární prostor. Nechť se v mimobuněčném prostoru nachází ionty jistého prvku X o koncentraci vyšší nežli v intracelulárním prostoru. Navíc požadujeme, aby byly roztoky na obou stranách membrány elektricky neutrální. To znamená, že ke každému iontu X najdeme ion X' s opačným nábojem (iontem X by tedy mohl být např. K^+ , X' naopak Cl^-).

Nejdříve předpokládejme, že je membrána propustná pouze pro ionty prvku X . Částice X začnou putovat do oblasti s nižší koncentrací, tedy v tomto případě do intracelulárního prostoru. Ovšem v důsledku selektivní propustnosti se uvnitř buňky začíná hromadit náboj příslušný iontům X . Vzniká tak elektrický gradient, který působí proti difuzi po koncentračním spádu. Ve chvíli, kdy se tyto gradienty vyrovnají, říkáme, že bylo dosaženo *Nernstova (rovnovážného) potenciálu* iontu X . Jinými slovy jde o takové napětí, které je třeba přivést na membránu, aby došlo k vyrovnání toku iontů po koncentračním spádu. Označíme-li koncentraci iontů X v intra-, resp. extracelulárním prostoru symbolem $[X]_i$, resp. $[X]_e$, je Nernstův potenciál iontu X roven

$$V_X = \frac{RT}{z_X F} \ln \frac{[X]_e}{[X]_i}, \quad (2.7)$$

kde R je univerzální plynová konstanta, T termodynamická teplota, F Faradayova konstanta a z_X je valence prvku X (počet elektronů, které atom prvku využije při utváření vazeb (bráno včetně znaménka náboje); např. $z_K = 1$, $z_{Cl} = -1$, $z_{Ca} = 2$).¹

Povšimněme si, že Nernstův potenciál nezávisí na tom, jakým způsobem ionty X prostupují membránou; roli hraje pouze koncentrační rozdíl. Pokud přijmeme platnost vztahů uvedených v [9], s. 25, lze z nich Nernstovu rovnici (2.7) snadno odvodit (viz dále); odvození ze základních principů termodynamiky však přesahuje rámec této práce.

V obecném případě je proud iontů přes buněčnou membránu řízen nejenom koncentračním gradientem, ale i elektrickým polem. *Planckova rovnice*, jejíž platnost nyní předpokládejme, poskytuje vzorec pro tok iontů v důsledku působení elektrického pole $\mathbf{E} = -\text{grad } \varphi$:

$$\mathbf{j}_{el} = -\mu_X \frac{z_X}{|z_X|} u \text{ grad } \varphi, \quad (2.9)$$

kde φ je elektrický potenciál, u je koncentrace, $z_X/|z_X|$ je znaménko elektrické síly působící na ion a μ_X je tzv. *mobilita*² iontu X . Einstein objevil souvislost mezi difuzním koeficientem D

¹Při teplotě 37 °C (310 K) je $RT/F \approx 26,7$ mV. V lékařské fyziologii se V_X častěji vyjadřuje pomocí dekadického logaritmu; z tohoto převodu vzejde ještě faktor $\ln 10 \approx 2,303$, takže se můžeme setkat i s následujícím vzorcem (podle [17], [40]):

$$V_X = \frac{61}{z_X} \log \frac{[X]_e}{[X]_i}. \quad (2.8)$$

²Mobilita je definována jako rychlost nabitě částice vzhledem ke stacionárnímu elektrickému poli, přičemž $[\mu] = \text{m}^2/(\text{Vs})$ [24].

z Fickova zákona a mobilitou μ_X . Je dána vztahem

$$D = \frac{\mu_X RT}{|z_X| F},$$

přičemž $[D] = \text{m}^2 \text{s}^{-1}$. Odsud vyjádříme $|z_X|$, dosadíme do (2.9) a zkombinujeme tuto rovnost s Fickovým zákonem (2.4) – obdržíme *Nernstovu–Planckovu rovnici*:

$$\mathbf{j} = \mathbf{j}_{\text{dif}} + \mathbf{j}_{\text{el}} = -D \left(\text{grad } u + u \frac{z_X F}{RT} \text{grad } \varphi \right). \quad (2.10)$$

První člen se nazývá difuzní, druhý (migrační) člen je výsledkem působení elektrického pole na nabitě částice.

Není těžké ze vztahu (2.10) v jedné dimenzi odvodit Nernstovu rovnici (2.7). Nernstova potenciálu je dosaženo, právě když je celkový iontový tok j nulový. Jestliže se buněčná membrána rozprostírá mezi body $x = 0$ (vnitřek) a $x = L$ (vnějšek), úpravou rovnosti (2.10) dle našich předpokladů máme

$$0 = \frac{1}{u} \frac{du}{dx} + \frac{z_X F}{RT} \frac{d\varphi}{dx}.$$

Integrujme tuto rovnici podle souřadnice x v mezích $x = 0$ a $x = L$. Dostáváme:

$$\begin{aligned} [\ln u(x)]_0^L &= -\frac{z_X F}{RT} (\varphi(L) - \varphi(0)), \\ V &= \frac{RT}{z_X F} \ln \frac{[X]_e}{[X]_i}, \end{aligned}$$

kde $V = \varphi(0) - \varphi(L) = \varphi_i - \varphi_e$ je dle konvence *membránový potenciál* v okamžiku nulového iontového toku, tedy Nernstův potenciál V_X z rovnosti (2.7) [24].

Zcela obecně je třeba počítat s tím, že je elektrický potenciál φ určen lokální hustotou náboje, a tím pádem řešit soustavu provázaných diferenciálních rovnic. Úlohu lze však zjednodušit předpokladem konstantnosti elektrického pole napříč membránou tloušťky L . Pak je totiž gradient elektrického potenciálu konstantní, a sice $\partial\varphi/\partial x = -V/L$, kde $V = \varphi(0) - \varphi(L)$ je potenciál mezi intra-, resp. extracelulárním prostorem. Jednorozměrná Nernstova–Planckova úloha (2.10) s konstantním elektrickým polem a tokem j pak vypadá následovně:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dx} - u \frac{z_X F V}{RT L} + \frac{j}{D} &= 0, \\ u(0) &= [X]_i, \\ u(L) &= [X]_e, \end{aligned}$$

kde $u(0)$, $u(L)$ jsou okrajové podmínky určující koncentraci iontů X v intra-, resp. extracelulárním prostoru. Řešení u získáme separací proměnných (viz [24], s. 55). Abychom vyhověli okrajové podmínce $u(L) = [X]_e$, musí být splněn vztah

$$j = \frac{D z_X F V}{L RT} \frac{[X]_i - [X]_e \exp\left(-\frac{z_X F V}{RT}\right)}{1 - \exp\left(-\frac{z_X F V}{RT}\right)}. \quad (2.11)$$

Uvažujeme-li navíc další iontové proudy, stává se situace komplikovanější, protože se proud každého iontu řídí svým vlastním vztahem mezi napětím a koncentrací. Prostupují-li membránou ionty n různých prvků X_k , kde $k \in \hat{n}$, neexistuje jeden potenciál, při němž by všechny proudové hustoty (dané vztahy $J_{X_k} = j_k z_{X_k} F$)³ vymizely. Lze ale určit potenciál (nazývaný Goldmanův–

³Faradayova konstanta $F = eN_A \approx 96\,485,332 \text{ C mol}^{-1}$ představuje náboj jednoho molu elektronů. Jelikož $[j] = \text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ a valence z je bezrozměrná, dostaneme *hustotu elektrického proudu* ze vztahu $J = jzF$, tedy $[J] = \text{C m}^{-2} \text{s}^{-1} = \text{A m}^{-2}$.

Hodgkinův–Katzův, dále jen GHK), při němž je *čistá* (celková) proudová hustota $J = \sum_{k=1}^n J_{X_k}$ rovna nule. Označme permeabilitu membrány pro k -tý ion symbolem $P_k = D_k/L$ a necht $[X_k]_i$, $[X_k]_e$ jsou příslušné koncentrace. Vynásobme rovnici (2.11) pro X_k koeficientem $z_{X_k}F$. Má-li být celková hustota elektrického proudu nulová, musí pro *jednomocné* ionty (tedy $z_{X_k} \in \{+1, -1\}$) platit:

$$0 = \sum_{z=1} P_k \frac{[X_k]_i - [X_k]_e \exp\left(-\frac{z_{X_k}FV}{RT}\right)}{1 - \exp\left(-\frac{z_{X_k}FV}{RT}\right)} + \sum_{z=-1} P_k \frac{[X_k]_i - [X_k]_e \exp\left(-\frac{z_{X_k}FV}{RT}\right)}{1 - \exp\left(-\frac{z_{X_k}FV}{RT}\right)},$$

Rovnosti jsme sečetli přes kationty a anionty. Odsud lze vyjádřit GHK potenciál V následovně:

$$V = -\frac{RT}{F} \ln \left(\frac{\sum_{z=1} P_k [X_k]_i + \sum_{z=-1} P_k [X_k]_e}{\sum_{z=1} P_k [X_k]_e + \sum_{z=-1} P_k [X_k]_i} \right), \quad (2.12)$$

což je známá *Goldmanova–Hodgkinova–Katzova rovnice*. Typickými jednomocnými ionty v živočišné buňce jsou Na^+ , K^+ a Cl^- . Speciálně pro ně obdržíme z (2.12) GHK potenciál

$$V = -\frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_{\text{Na}^+}[\text{Na}^+]_i + P_{\text{K}^+}[\text{K}^+]_i + P_{\text{Cl}^-}[\text{Cl}^-]_e}{P_{\text{Na}^+}[\text{Na}^+]_e + P_{\text{K}^+}[\text{K}^+]_e + P_{\text{Cl}^-}[\text{Cl}^-]_i} \right). \quad (2.13)$$

Povšimněme si, že pokud je membrána nepropustná např. pro Na^+ a Cl^- , dostaneme z (2.13) Nernstův potenciál V_K pro draselné ionty.

Zde je třeba upozornit na rozdíl mezi *klidovým* a *rovnovážným* potenciálem.

- *Rovnovážený* potenciál se též nazývá *Nernstovým* a týká se pouze iontů určitého prvku. Je to napětí, při němž dochází k vyrovnání koncentračního a elektrického gradientu (celkový proud iontů je nulový), a lze ho určit z Nernstovy rovnice (2.7). V tabulce 2.1 jsou zaneseny intracelulární a extracelulární koncentrace nejvýznamnějších iontů na rozhraní nervové buňky a příslušné rovnovážné potenciály spočítané podle vzorce (2.8).
- *Klidový* membránový potenciál je kombinací Nernstových potenciálů veškerých iontů, které mají možnost membránou prostupovat. Je-li membrána permeabilní pouze pro K^+ , je $V_K = V$, tedy Nernstův (rovnovážný) potenciál draslíku a klidový membránový potenciál splývají. V mnohých buňkách (včetně srdečních) se však na tvorbě klidového potenciálu podílí vícero iontů a roli začíná hrát i relativní permeabilita iontových kanálů. Nernstova rovnice tedy není pro výpočet klidového potenciálu nejvhodnější. Interakci rovnovážných potenciálů přesněji zachycuje GHK rovnice (2.12) pro klidový potenciál V . Užijeme-li koncentrací v tabulce 2.1 a typických hodnot relativní permeability membrány nepodrážděného neuronu ([17] uvádí poměr přibližně $P_{\text{K}^+} : P_{\text{Na}^+} = 1 : 0,01$), dostaneme z (2.12) klidový membránový potenciál $V = -86$ mV. Jak vidno, jeho hodnota je blízká Nernstově potenciálu $V_K = -94$ mV, a to díky 100krát vyšší permeabilitě pro draslík (chlorné a vápenaté ionty byly zanedbány). Činí-li standardně napětí na vnitřní straně membrány -90 mV, je rozdíl posledních 4 mV způsoben činností sodno-draselné pumpy. Ta totiž přepraví dva ionty K^+ dovnitř buňky a tři ionty Na^+ ven, a tak dochází ke větší ztrátě kladných nábojů v intracelulárním prostoru. Klidový membránový potenciál se tedy ustaluje na hodnotě -90 mV [17]. (Permeabilita membrány, koncentrace iontů a další faktory se mění v závislosti na typu buňky. Proto se podle [40] hodnota klidového potenciálu V pohybuje v rozmezí -50 až -100 mV.)

ION	KONCENTRACE [mmol/l H ₂ O]		NERNSTŮV POTENCIÁL [mV]
	INTRACELULÁRNĚ	EXTRACELULÁRNĚ	
K ⁺	140,0	4,0	-94,2
Na ⁺	14,0	142,0	61,4
Cl ⁻	5,0	120,0	-84,2
Ca ²⁺	0,0001	3,0	136,6

TABULKA 2.1: Intracelulární a extracelulární koncentrace iontů, jež se největší mírou podílejí na vzniku membránového potenciálu, a odpovídající rovnovážné potenciály spočtené pomocí vzorce (2.8). Hodnoty koncentrací jsou převzaty z [17, 25]. Autoři se v konkrétních hodnotách rozcházejí, ovšem jen mírně. Srov. například s Kittnarem ([25], s. 192) či Silberneglem ([40], s. 97).

2.3 Buněčná membrána jako kondenzátor

Z předešlého textu vyplývá, že na cytoplazmatické membráně lze naměřit jistý potenciál způsobený nerovnoměrným rozložením nábojů na obou stranách membrány.⁴ Ve skutečnosti pro ustanovení klidového potenciálu stačí přepravit jen extrémně malé množství iontů ([17] uvádí jednu třímiliontinu až stamiliontinu celkového počtu kladných nábojů v nervovém vlákne. Podobně malé množství je třeba při depolarizaci transportovat dovnitř). Napětí na vnitřní straně membrány je záporné, a tak se na její vnější straně zdržují kladně nabití ionty, zatímco na straně vnitřní se hromadí ionty záporné. Vznikají tedy dvě vrstvy nábojů opačného znaménka oddělené izolující membránou. Dejme tato fakta dohromady s její malou tloušťkou (přibližně 7,5 nm dle [24]) a můžeme membránu považovat za deskový kondenzátor s poměrně vysokou kapacitou, typicky 1 μF [24].

Kapacita membrány je dána definiční rovností

$$C = \frac{Q}{V}, \quad (2.14)$$

kde Q je náboj na jedné z desek a V je napětí mezi těmito deskami (na druhé desce bychom naměřili náboj $-Q$). Pro deskový kondenzátor zcela vyplněný dielektrikem s relativní permitivitou ε_r lze odvodit následující vztah pro kapacitu:

$$C = \varepsilon_0 \varepsilon_r \frac{S}{d},$$

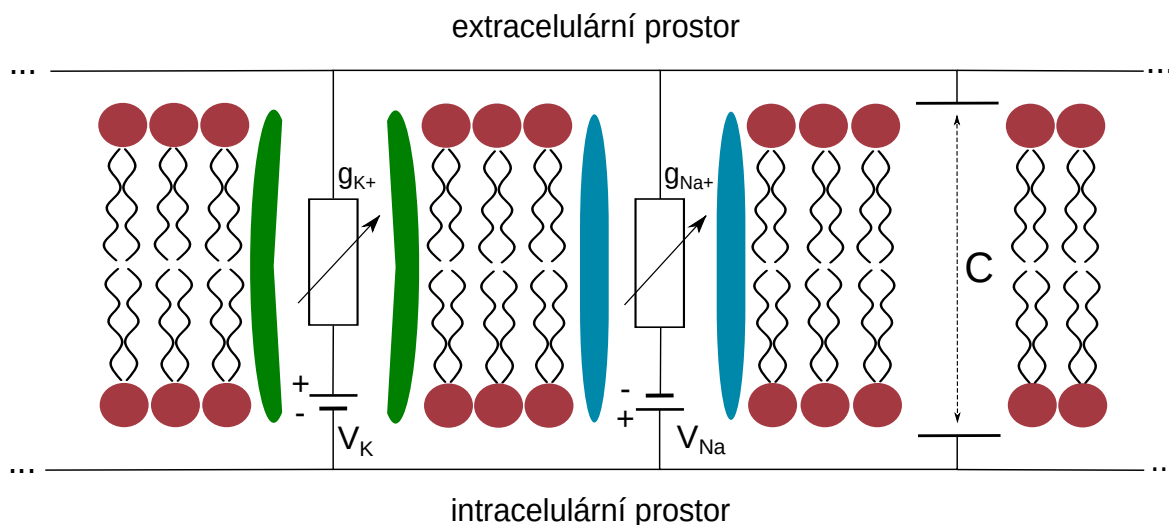
kde d je vzdálenost desek, S jejich plošný obsah a $\varepsilon_0 = 8,854 \cdot 10^{-12} \text{ F m}^{-1}$ je permitivita vakua.

Membránu společně s iontovými kanály lze v jistém přiblížení chápat jako elektrický obvod složený z paralelně zapojených rezistorů a kondenzátoru (obr. 2.1). Tyto rezistory představují iontové kanály a nemusí se nutně řídit Ohmovým zákonem – jejich odpor (potažmo vodivost) se může v čase měnit, což se běžně děje v průběhu akčního potenciálu (přesněji se tedy jedná o reostaty).

Je-li kapacita C v čase konstantní, dostaneme zderivováním rovnosti (2.14) podle času vztah pro elektrický proud tekoucí kondenzátorem:

$$C \frac{dV}{dt} = I_c,$$

⁴Přesněji řečeno je klidový potenciál -90 mV naměřen na vnitřní straně membrány a je vztažen na mimobuněčný prostor, kde je dle úzu umístěna nulová hladina potenciálu. Experimentální stanovení membránového potenciálu je poměrně komplikovaná a technicky náročná záležitost a je podrobněji popsána např. Guytonem ([17], s. 59).



OBRÁZEK 2.1: Cytoplazmatická membrána jakožto paralelní elektrický obvod. Samotná membrána představuje dielektrikum vyplňující kondenzátor o kapacitě C . Iontové kanály lze modelovat pomocí (obecně neohmických) rezistorů s příslušnými vodivostmi g . Tyto kanály jsou navíc zdrojem napětí, která jsou rovna Nernstovým potenciálům jednotlivých iontů. Tento obvod je bází Hodgkinova–Huxleyho modelu, jenž bude představen v odstavci 2.4. Upraveno podle [8].

přičemž jsme využili definiční rovnosti $I = dQ/dt$. Pro napětí na kondenzátoru (membráně) platí: $V = V_i - V_e$. Celková proudová bilance je dána časovou změnou napětí na kondenzátoru (tj. membránového potenciálu) a tokem iontů skrze kanály, který označme I_{ion} . Na jedné straně membrány se náboj nemůže hromadit, aniž by se neztrácel na straně druhé, a proto musí platit, že $I_c + I_{\text{ion}} = 0$, neboli

$$C \frac{dV}{dt} + I_{\text{ion}} = 0. \quad (2.15)$$

Časovou změnu membránového potenciálu jsme schopni zachytit citlivým voltmetrem připojeným k osciloskopu. Skutečnou výzvou pro matematické modely je určit tvar členu I_{ion} . Jak jsme se přesvědčili v předchozím odstavci, jednu možnost poskytuje GHK rovnice (2.11).

Existuje i jednodušší, *lineární* vyjádření členu I_{ion} . Předpokládejme, že membránou prostupují ionty jednoho prvku X . Budeme uvažovat, že je membránový potenciál součtem dvou příspěvků: Nernstova potenciálu V_X a napětí rI_X , kde I_X je elektrický proud způsobený pohybem iontů skrze (ohmické) kanály s odporem r , kde $[r] = \Omega$. Platí tedy, že $V = V_X + rI_X$. Vyjádřením I_X dostáváme jednoduchý vztah

$$I_X = g(V - V_X), \quad (2.16)$$

kde $g = 1/r$ je *vodivost* iontového kanálu pro X , kterou měříme v siemensích. Je však zvykem vztáhnout I_X a g na plochu membrány (potom je tedy $[I_X] = \text{A m}^{-2}$ a $[g] = \text{S m}^{-2}$). Dle našeho očekávání je iontový proud nulový v okamžiku vyrovnání membránového a Nernstova potenciálu [24].

Uvažujeme-li vícero iontů, poskytuje nám GHK rovnice potenciál, při němž je celková proudová hustota nulová (viz (2.13)). Když však využijeme lineárního vztahu (2.16) např. pro K^+ a Na^+ ,

dostaneme z podmínky $I_K + I_{Na} = 0$ ještě jinou možnost vyjádření tohoto potenciálu, a sice

$$V = \frac{g_K}{g_K + g_{Na}} V_K + \frac{g_{Na}}{g_K + g_{Na}} V_{Na}.$$

Zatímco Nernstův potenciál lze odvodit ze základních termodynamických principů a je tedy v tomto smyslu univerzální, nelze totéž říci o membránovém potenciálu V , jakmile je brán v potaz tok vícera iontů – záleží totiž na volbě matematického modelu [24].

2.4 Hodgkinův–Huxleyho model

Objev Hodgkina, Huxleyho a Katze v roce 1952 znamenal průlom v modelování iontových toků na membráně živočišné buňky. Studovali tzv. obří axon u olíhně rodu *Loligo*,⁵ který je díky svým velkým rozměrům vhodný pro experimentální měření iontových proudů (podle [32] činí jeho průměr až 1,5 mm, zatímco u člověka je to pouze 1 μm).

Z odstavce 2.3 víme, že buněčnou membránu lze matematicky popsat rovnicí (2.15):

$$C \frac{dV}{dt} + I_{\text{ion}}(V, t) = 0,$$

přičemž jako obvykle je $V = \varphi_i - \varphi_e$. Předmětem zkoumání Hodgkina a Huxleyho byl člen I_{ion} , závislý na membránovém potenciálu a čase. Experimentálně bylo zjištěno, že u olíhně hlavní roli hrají ionty K^+ a Na^+ a že je vztah mezi I a V *lineární*. Lze tedy využít rovnosti (2.16) a celková proudová bilance bude superpozicí jednotlivých proudů, tj. $I_{\text{ion}} = I_K + I_{Na} + I_L$. Člen I_L se anglicky nazývá *leakage current* a jsou do něj zahrnuty příspěvky všech ostatních iontů (Cl^- , Ca^{2+} aj.). Po dosazení do (2.15) obdržíme základní rovnost Hodgkinova–Huxleyho (HH) modelu:

$$C \frac{dV}{dt} + g_K(V - V_K) + g_{Na}(V - V_{Na}) + g_L(V - V_L) = I_{\text{ext}}. \quad (2.17)$$

Byl přidán ještě člen pro proud I_{ext} přivedený externě (detaily o průběhu experimentu lze nalézt v [17] a [19]). Na základě získaných dat byly sestaveny tvary vodivostních členů g . Podle [8, 24] stručně popíšeme, jak se tyto funkce hledají a jaký tvar konkrétně v HH modelu mají.

Uvažme jednoduchý, dále nedělený iontový kanál jako na obr. 2.1, který existuje ve dvou stavech S_0 (kanál je uzavřen) a S_1 (kanál je otevřen). Můžeme tedy sestavit schéma, jímž se tento kanál řídí:

$$S_0 \xrightleftharpoons[\beta(V)]{\alpha(V)} S_1,$$

kde α a β jsou funkce membránového potenciálu V a popisují přechod mezi jednotlivými stavy. Stavům S_0 a S_1 přiřadíme funkce s_0 , resp. s_1 , které budou vyjadřovat poměr uzavřených, resp. otevřených kanálů vůči jejich celkovému počtu (nabývají tedy hodnot z intervalu (0,1)). Změnu s_1 v čase tak popisuje diferenciální rovnice

$$\frac{ds_1}{dt} = \alpha(V)s_0 - \beta(V)s_1. \quad (2.18)$$

⁵ *Obří axon olíhně* je překladem anglického *squid giant axon*. U některých autorů (např. u Murrayho [32]) dochází k zajímavému nedorozumění, neboť píší *giant squid axon*, což ale znamená *axon krakatice obrovské* (*Architeuthis dux*). Samotní Hodgkin, Huxley a Katz [19] ovšem uvádí, že studovali právě oliheň rodu *Loligo*.

Druhou potřebnou rovnici nám poskytne vztah $s_0 + s_1 = 1$, který vyjadřuje zachování celkového počtu iontových kanálů. Vyloučením s_0 z (2.18) obdržíme diferenciální rovnici popisující proporcii otevřených iontových kanálů:

$$\frac{ds_1}{dt} = \alpha(V)(1 - s_1) - \beta(V)s_1. \quad (2.19)$$

Označením

$$s_{1\infty}(V) := \frac{\alpha(V)}{\alpha(V) + \beta(V)},$$

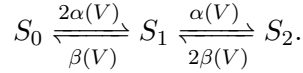
$$\tau_{s_1}(V) := \frac{1}{\alpha(V) + \beta(V)},$$

lze rovnici (2.19) přepsat do tvaru

$$\frac{ds_1}{dt} = \frac{s_{1\infty}(V) - s_1}{\tau_{s_1}(V)}. \quad (2.20)$$

Hodnota $s_{1\infty}(V)$ reprezentuje podíl otevřených kanálů v rovnovážném stavu a $\tau_{s_1}(V)$ je čas, který je třeba k dosažení tohoto stavu. Jsou získávány experimentálně a slouží k jednoznačnému určení funkcí α a β [8, 24].

Podobnou úvahu lze provést i pro kanály složené ze dvou stejných nezávislých podjednotek, přičemž každá z nich může být buď otevřená, nebo uzavřená. Kanál se tak může nacházet celkem ve čtyřech stavech: S_{00} , S_{01} , S_{10} , S_{11} , kde 0 značí, že je daná komponenta uzavřená, 1 naopak. Protože jsou však podjednotky shodné, stavy S_{01} a S_{10} splývají, a tak můžeme přejít ke značení jediným indexem $j \in \{0, 1, 2\}$. Potom bude S_j stavem, v němž je otevřeno právě j podjednotek. Stavové schéma dvoukomponentového kanálu tak vypadá následovně:



Príslušná soustava diferenciálních rovnic pro funkce s_j je tvaru

$$\frac{ds_0}{dt} = \beta(V)s_1 - 2\alpha(V)s_0,$$

$$\frac{ds_1}{dt} = -\beta(V)s_1 + 2\alpha(V)s_0 - \alpha(V)s_1 + 2\beta(V)s_2,$$

$$\frac{ds_2}{dt} = \alpha(V)s_1 - 2\beta(V)s_2.$$

S využitím podmínky zachování $s_0 + s_1 + s_2 = 1$ se tato soustava redukuje na

$$\frac{ds_0}{dt} = \beta(V)s_1 - 2\alpha(V)s_0, \quad (2.21)$$

$$\frac{ds_2}{dt} = \alpha(V)s_1 - 2\beta(V)s_2, \quad (2.22)$$

$$1 = s_0 + s_1 + s_2. \quad (2.23)$$

Nyní provedme záměnu závislé proměnné s_2 podle vztahu $s_2(t) = n^2(t)$. Jako v literatuře [8, 24] přitom naložme na novou funkci n dodatečnou podmínku, a sice splnění rovnice

$$\frac{dn}{dt} = \alpha(V)(1 - n) - \beta(V)n. \quad (2.24)$$

Tento požadavek není náhodný; povšimněme si, že je diferenciální rovnice pro n analogická úloze (2.19) pro jednodílný kanál. Po dosazení za s_2 v (2.22) a následně za dn/dt lze funkce s_0 a s_1 vyjádřit *algebraicky* pomocí n a jedinou diferenciální rovnicí zůstává podmínka (2.24). Soustava (2.21) až (2.23) je tedy ekvivalentní s následujícími rovnicemi popisujícími dvoukomponentový kanál:

$$\left. \begin{aligned} s_0 &= 1 - n^2, \\ s_1 &= 2n(1 - n), \\ s_2 &= n^2, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha(V)(1 - n) - \beta(V)n. \end{aligned} \right\} \quad (2.25)$$

Tento postup lze zobecnit i pro kanály sestávající z k shodných nezávislých podjednotek (viz [8]).

Soustavou (2.25) (případně obecnějšími soustavami pro k stejných komponent) lze popsat kanály, jejichž vodivost má v průběhu akčního potenciálu „jednoduchý“ tvar. Vzpomeňme si kupříkladu na kanály pro K^+ (obr. 1.2). Ty se během depolarizační fáze s tím, jak potenciál roste, postupně otevírají, což vynutí pozvolný tok iontů směrem ven z buňky. Vodivostní křivka $g_K = g_K(t)$ tak má sigmoidální průběh, který lze relativně snadno matematicky popsat ([24], s. 104).

Složitější je situace u Na^+ kanálů, jež se na počátku depolarizace rychle otevrou a po uplynutí pouhých jednotek milisekund se opět uzavírají (obr. 1.2). Matematicky se s touto potíží lze vypořádat, budeme-li uvažovat, že je takový iontový kanál složen z podjednotek dvojího typu například označených jako „typ M “ a „typ H “. Konkrétně uvažme dvě komponenty typu M a jednu komponentu typu H , jimž přiřadíme proměnné m , resp. h . Ve stavu S_{ij} bude otevřeno i podjednotek M a j podjednotek H . Opět lze sestavit schéma všech stavů, v nichž se kanál může nacházet (viz [24], s. 107), kde funkce s_{ij} budou popisovat proporce kanálů ve stavu S_{ij} . Po záměně proměnných podle vztahu $s_{21}(t) = m^2(t)h(t)$ obdržíme model tohoto iontového kanálu:

$$\left. \begin{aligned} s_{21} &= m^2h, \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha(V)(1 - m) - \beta(V)m, \\ \frac{dh}{dt} &= \gamma(V)(1 - h) - \delta(V)h, \end{aligned} \right\} \quad (2.26)$$

přičemž funkce α , β , γ , δ popisují přechody mezi jednotlivými stavy. Soustavy (2.25), (2.26) a úvahy vedoucí k jejich sestavení jsou základem Hodgkinova–Huxleyho modelu, který bude nyní představen.

Jak již bylo zmíněno, výchozí rovností HH modelu je (2.17):

$$C \frac{dv}{dt} + g_K(v - v_K) + g_{Na}(v - v_{Na}) + g_L(v - v_L) = I_{\text{ext}},$$

ovšem nyní s proměnnou $v(t) = V(t) - V_{\text{klid}}$, která představuje odchylku membránového potenciálu V od klidového V_{klid} .⁶ Cílem bylo najít tvar vodivostních členů g_K , g_{Na} a g_L , měřených

⁶Důvodem přechodu k proměnné v je nastavení experimentu. Hodgkin a Huxley pomocí speciální techniky zafixovali membránový potenciál na klidové hodnotě, následně ho skokově zvýšili o několik desítek mV, načež ho opět vrátili na původní hladinu. Při tom zkoumali iontový tok. Tvar členu g_K tak hledali v závislosti na čase a velikosti tohoto skoku v . Díky konstantnosti V_{klid} je samozřejmě $\dot{v} = \dot{V}$. Nernstovy potenciály V_X jsou vzhledem k v patřičně přepočítány a přeznačeny na v_X [24].

v jednotkách mS/cm^2 . Na základě experimentů s obřím axonem olihně navrhli Hodgkin a Huxley následující předpis funkce $g_K = g_K(t)$:

$$g_K = \bar{g}_K n^4,$$

kde \bar{g}_K je jistá konstanta a $n = n(t)$ řeší rovnici dvoustavového kanálu:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n,$$

kteřá je téhož tvaru jako (2.24). Původně neměla volba exponentu u n^4 žádné fyziologické pozadí. Právě čtvrtá mocnina funkce n však nejlépe kopírovala zprvu sigmoidální a poté exponenciální tvar experimentálně určené křivky $g_K = g_K(t)$.⁷ Funkce n je nazývána *potassium activation* (přidržíme se anglické terminologie uvedené v [24]).

Závislost vodivosti g_{Na} na čase je složitější. Předpokládá se, že se Na^+ kanál skládá ze tří podjednotek „typu M “ a podjednotky „typu H “. Proto byl pro g_{Na} navržen tvar

$$g_{\text{Na}} = \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h,$$

kde \bar{g}_{Na} je opět konstantní a funkce $m = m(t)$, $h = h(t)$ po řadě splňují rovnice

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(v)(1 - m) - \beta_m(v), \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(v)(1 - h) - \beta_h(v). \end{aligned}$$

Funkce m souvisí s otevřením Na^+ kanálů, a nazývá se proto *sodium activation*. Funkci h se naopak říká *sodium inactivation*. Funkce α, β jsou získávány na základě dat naměřených při různých hodnotách skokového napětí v .

Můžeme tedy uvést Hodgkinův–Huxleyho model neuronu do konečné podoby:

$$\left. \begin{aligned} C \frac{dv}{dt} &= -\bar{g}_K n^4 (v - v_K) - \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (v - v_{\text{Na}}) - \bar{g}_L (v - v_L) + I_{\text{ext}}, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n, \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(v)(1 - m) - \beta_m(v)m, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(v)(1 - h) - \beta_h(v)h. \end{aligned} \right\} \quad (\text{HH})$$

Tvary funkcí α a β navržené Hodgkinem a Huxleym na základě experimentu lze nalézt v [24], s. 127. Uvedené veličiny jsou měřeny v následujících jednotkách:

$$\begin{aligned} [v] &= \text{mV}, & [\alpha] &= (\text{ms})^{-1}, & [\beta] &= (\text{ms})^{-1}, \\ [g] &= \text{mS}/\text{cm}^2, & [C] &= \mu\text{F}/\text{cm}^2, & [I_{\text{ext}}] &= \mu\text{A}/\text{cm}^2. \end{aligned}$$

Roku 1963 obdrželi Hodgkin a Huxley společně s J. Ecclesem Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu.

⁷Colli Franzone [8] ovšem zmiňuje pozdější práci MacKinnona et al. (1998), jenž byl prvním, kdo popsal strukturu draselného kanálu a jeho činnost na molekulární úrovni. Bylo zjištěno, že skutečně sestává ze čtyř totožných podjednotek, což opodstatnilo volbu exponentu i z fyziologického hlediska.

2.5 FitzHughův–Nagumův model

Soustava (HH) sice uspokojivě zachycuje průběh akčního potenciálu neuronu, ale hledání jejího řešení je obtížné. Od vzniku tohoto modelu roku 1952 pozorujeme tendenci ho co nejvíce matematicky zjednodušit tak, aby byla zároveň zachována jeho fyziologická relevance. Rigorózní matematickou analýzu HH modelu provedl roku 1961 FitzHugh. Zároveň navrhl jeho zjednodušenou podobu, kterou zde krátce podle [21, 24, 32] představíme.

FitzHugh ke zjednodušení systému (HH) využil rozdílné časové dynamiky funkcí v, m, n, h . Proměnné v (membránový potenciál) a m (spojená s otevřením Na^+ kanálů) lze nazvat „rychlými“, neboť se během krátkého času rychle mění, jak známo z počátečního průběhu akčního potenciálu (obr. 1.2). Oproti tomu dynamika proměnných h (související s pozvolnou aktivací K^+ kanálů) a n (inaktivace Na^+ kanálů) je pomalejší. Alespoň pro úvodní fázi akčního potenciálu (tedy depolarizaci) lze s dobrou přesností předpokládat, že jsou „pomalé“ funkce h a n konstantní s hodnotami h_0 , resp. n_0 . Soustava (HH) se tedy zjednoduší na

$$\begin{aligned} C \frac{dv}{dt} &= -\bar{g}_K n_0^4 (v - v_K) - \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h_0 (v - v_{\text{Na}}) - \bar{g}_L (v - v_L) + I_{\text{ext}}, \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(v)(1 - m) - \beta_m(v)m. \end{aligned}$$

Obdrželi jsme soustavu dvou diferenciálních rovnic. To má své nesporné matematické výhody; nyní lze pohodlně vykreslovat fázový portrét v rovině (v, m) (na rozdíl od čtyřrozměrného HH modelu, kde bylo možné zkoumat pouze projekce do fázového prostoru).

Jinou možností, jak (HH) zjednodušit, je brát v úvahu jednu „rychlou“ proměnnou v a jednu „pomalou“ proměnnou w . Po řadě se těmito proměnným říká *excitační* a *obnovovací* [21]. Nulová křivka pro v (tj. křivka určená podmínkou $\dot{v} = 0$) je kubického charakteru, zatímco v případě proměnné w jde o přímku. Je-li vnější proud I_{ext} , odpovídající vzruchu přivedenému na membránu, dostatečně silný, je průsečík těchto nulových křivek nestabilním ohniskem a model vykazuje periodickou aktivitu [21] (viz také kapitolu 5).

Na bázi těchto úvah navrhl FitzHugh roku 1961 matematický model v proměnných v a w . O rok později sestavil Nagumo ekvivalentní elektrický obvod, z něhož je možné FitzHughovy rovnice též odvodit. Vznikl tak FitzHughův–Nagumův model neuronu (podle [32], srov. s [21, 24]):

$$\left. \begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= f(v) - w + I_{\text{ext}}, \\ \frac{dw}{dt} &= bv - \gamma w, \end{aligned} \right\} \text{(FHN)}$$

kde b a γ jsou kladné konstanty. Funkce f je polynomem třetího stupně. S ohledem na vhodné matematické vlastnosti je často volen ve tvaru

$$f(v) = v(v - \alpha)(1 - v), \quad (2.27)$$

kde $\alpha \in (0, 1)$. Jak ovšem upozorňuje Winfree [53], je potřeba při zápisu modelu dbát zvýšené opatrnosti. Existují totiž čtyři podoby (navíc doplněné o škálovací parametr ε), ve kterých se model v literatuře běžně vyskytuje. Proměnné (v, w) , jež zde budeme používat, jsou jinde značeny (u, v) (např. v [53]) či (V, w) (viz [22]) nebo i jinými písmeny. Parametry α, β, b , a γ se navíc objevují v různých permutacích nebo jsou pojmenovány zcela odlišně.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat jednotkám, v nichž jsou tyto rovnice řešeny. Někteří autoři (mezi nimi [24, 47, 53]) uvádějí rovnice (FHN) včetně fyzikálních jednotek, takže např. proměnné x ,

resp. t mají rozměr délky, resp. času, a to v arbitrárních jednotkách, které jsou upřesněny dle potřeby. Winfree [53] dodává, že absolutním velikostem veličin v FHN modelu není třeba přisuzovat velký význam, protože mohou být upraveny vhodnou volbou jednotek a nemají podíl na *kvalitativním* chování modelu. Jiní autoři (např. [7, 30, 32]) používají tentýž tvar soustavy (FHN) či jeho modifikace, ale všechny veličiny již uvažují *bezrozměrné*. Korektní odvození FHN modelu z původního elektrického obvodu a převod do bezrozměrné podoby (včetně normalizačních vztahů) je popsán v [9]. Jednoznačný konsenzus ovšem neexistuje, a tak je vždy nutné se přesvědčit, zda konkrétní autor pracuje s bezrozměrnými veličinami či nikoli. Zde budeme používat bezrozměrný model.

Z úlohy (FHN) se vnesením difuzních členů $\partial_x^2 v$ a $\partial_x^2 w$ stává tzv. *reakčně-difuzní systém*, s jehož pomocí lze modelovat šíření vln v excitabilním prostředí, kterým je např. srdeční svalstvo [21]. Podle [3] se modely akčního potenciálu, v nichž byla zahrnuta i prostorová difuze, poprvé zabývali FitzHugh i Nagumo již v 60. letech 20. století (viz např. práci [33]). V kapitole 3 bude provedena základní matematická analýza následující reakčně-difuzní rovnice (dále jen RDR) FitzHughova–Nagumova typu:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + F(u),$$

kde $D > 0$ je difuzní koeficient a F je funkce pravé strany (obecně závislá na samotném řešení u). Analýza této rovnice poslouží jako základ studia složitějších modelů v této oblasti.

2.6 Model dvou oblastí

Modelování srdeční činnosti na makroskopické úrovni je náročné už jen kvůli složité provázanosti myokardiálních vláken. Typický kardiomyocyt je zhruba $100 \mu\text{m}$ dlouhý a $15 \mu\text{m}$ široké vlákno přibližně válcovitého tvaru [24]. S ostatními buňkami je spojen nejen na svých koncích, ale může se větvit i v jiných směrech. Je proto zatím prakticky nemožné sestavit (natož řešit) diferenciální rovnice, které by zohledňovaly i jemnou geometrii srdečních vláken.

Oblíbeným matematickým modelem, který v jednom systému rovnic propojuje transmembránový potenciál V , extracelulární potenciál φ_e a iontové proudy, je tzv. *model dvou oblastí* (z anglického *bidomain model*, dále jen BD model). Navržen byl již roku 1969, ale formálně sestaven byl až o devět let později. Následně byl spojen s dalšími modely buněčné membrány, a vznikl tak reakčně-difuzní systém popisující šíření vln v excitabilním prostředí [38].

Matematicky pro nás myokard bude množinou $\Omega \subset \mathbb{R}^3$, která je sjednocením dvou oblastí – intracelulárního a extracelulárního prostředí – oddělených buněčnou membránou Γ_m . Pišme tedy $\Omega = \Omega_i \cup \Gamma_m \cup \Omega_e$. Není v našich silách matematicky popsat mikrostrukturu myokardu. Bidomain model (dále jen BD model) proto nahlíží na srdeční tkáň z makroskopického hlediska, a sice jako na homogenizované *kontinuum*.⁸ V důsledku této homogenizace nakonec oblasti Ω , Ω_i , Ω_e a Γ_m splynou v jedinou. Jinými slovy, myokard lze vnímat jako jakýsi „průměr“ intracelulárního a extracelulárního prostoru, přičemž každý z nich je charakterizován svým vlastním tenzorem konduktivity⁹ $\sigma_i = \sigma_i(x)$, resp. $\sigma_e = \sigma_e(x)$, a buněčná membrána je „spojitě rozprostřena“ po celé oblasti Ω . BD model tedy bere v úvahu i *anizotropii* intra- a extracelulárního prostoru. Dále to znamená, že v každém bodě srdeční tkáně zaznamenáme dva elektrické potenciály φ_i , φ_e a dva vektory proudové hustoty \mathbf{j}_i , \mathbf{j}_e [24].

⁸Proces homogenizace je značně netriviální a je popsán např. v [9, 24]. Úvahy, které budou následovat, využívají důsledků této procedury.

⁹Nezaměňovat s vodivostí čili *konduktancí*, kterou měříme v siemensích. Konduktivita se rovněž nazývá *měrnou vodivostí* a vyjadřuje schopnost daného materiálu vést elektrický proud (v jednotkách Sm^{-1}).

Podle [6, 20, 38] nyní popíšeme vlastnosti takto homogenizovaného myokardu. Budeme přitom potřebovat veličiny a jejich jednotky uvedené v tabulce 2.2.

SYMBOL	VELIČINA	JEDNOTKY
\mathbf{j}	hustota elektrického proudu	A m^{-2}
φ	elektrický potenciál	V
V	transmembránový potenciál	V
\mathbf{E}	intenzita elektrického pole	V m^{-1}
σ	konduktivita	S m^{-1}
C	membránová kapacita na jednotku plochy	F m^{-2}
I_m	plošná hustota proudu mezi Ω_i a Ω_e	A m^{-2}
χ	poměr membránové plochy a objemu buňky	m^{-1}
I_{ion}	plošná hustota iontového proudu	A m^{-2}
I_{ext}	plošná hustota externího proudu	A m^{-2}

TABULKA 2.2: Veličiny použité při odvozování modelu dvou oblastí a jejich jednotky.

Teorie elektřiny a magnetismu poskytuje následující základní vztahy mezi elektrickým polem, potenciálem a proudovou hustotou:

$$\begin{aligned}\mathbf{E} &= -\text{grad } \varphi, \\ \text{div } \mathbf{j} &= 0, \\ \mathbf{j} &= \sigma \mathbf{E},\end{aligned}$$

přičemž konduktivita σ může být (vzhledem k anizotropii prostředí) obecně tenzorem. S využitím těchto rovnic obdržíme vztahy mezi (objemovou) proudovou hustotou a potenciálem jednotlivých prostředí:

$$\text{div}(\sigma_i \text{grad } \varphi_i) = \chi I_m, \quad (2.28)$$

$$\text{div}(\sigma_e \text{grad } \varphi_e) = -\chi I_m. \quad (2.29)$$

Konstanta úměrnosti χ vyjadřuje zastoupení membránové plochy v jednotce tkáňového objemu. Protože požadujeme, aby se při absenci zdrojů zachovávala celková proudová hustota, platí rovnice kontinuity:

$$\text{div}(\sigma_i \text{grad } \varphi_i) + \text{div}(\sigma_e \text{grad } \varphi_e) = 0, \quad (2.30)$$

což je první diferenciální rovnice v BD modelu. Jinými slovy říká, že *proudy vyteklé z první oblasti musí vtéci do oblasti druhé*.

Druhá potřebná rovnice vychází z Hodgkinova–Huxleyho modelu buněčné membrány (viz (2.15) a obr. 2.3). Plošná hustota celkového transmembránového proudu je totiž dána vztahem

$$I_m = C \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}} - I_{\text{ext}}. \quad (2.31)$$

Veličiny v rovnici (2.15) jsou nyní vztaheny na jednotku plochy, ale budeme je nadále značit stejně. Dosazením I_m do (2.28) dostaneme rovnost

$$\text{div}(\sigma_i \text{grad } \varphi_i) = \chi \left(C \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}} - I_{\text{ext}} \right),$$

kteřou s pomocí definičního vztahu $V = \varphi_i - \varphi_e$ vyjádříme v řeči V a φ_e :

$$\operatorname{div}((\boldsymbol{\sigma}_i + \boldsymbol{\sigma}_e) \operatorname{grad} \varphi_e) + \operatorname{div}(\boldsymbol{\sigma}_e \operatorname{grad} V) = \chi \left(C \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}} - I_{\text{ext}} \right). \quad (2.32)$$

Rovnice (2.30) a (2.32) společně tvoří základ BD modelu srdeční tkáně Ω v časovém intervalu $(0, T)$:

$$\begin{aligned} \operatorname{div}((\boldsymbol{\sigma}_i + \boldsymbol{\sigma}_e) \operatorname{grad} \varphi_e) + \operatorname{div}(\boldsymbol{\sigma}_e \operatorname{grad} V) &= \chi \left(C \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}} - I_{\text{ext}} \right) \\ \operatorname{div}(\boldsymbol{\sigma}_i \operatorname{grad} \varphi_i) + \operatorname{div}(\boldsymbol{\sigma}_e \operatorname{grad} \varphi_e) &= 0. \end{aligned}$$

Kvůli členu I_{ion} je ovšem nutné BD model vždy spojit s vhodným *iontovým modelem* popisujícím elektrochemické pochody na membráně buněk. Někteří autoři, mj. [38], ekvivalentně tuto soustavu vyjadřují s využitím obou rovnic (2.28) a (2.29). Konečný tvar bidomain modelu na množině $\Omega \times (0, T)$ tak vypadá následovně:

$$\left. \begin{aligned} C \frac{\partial V}{\partial t} - \chi^{-1} \operatorname{div}(\boldsymbol{\sigma}_i \operatorname{grad} \varphi_i) + I_{\text{ion}}(V, \mathbf{w}) &= I_{\text{ext}}, \\ C \frac{\partial V}{\partial t} + \chi^{-1} \operatorname{div}(\boldsymbol{\sigma}_e \operatorname{grad} \varphi_e) + I_{\text{ion}}(V, \mathbf{w}) &= I_{\text{ext}}, \\ \frac{d\mathbf{w}}{dt} + \mathbf{g}(V, \mathbf{w}) &= 0. \end{aligned} \right\} \quad (\text{BDM})$$

Zadány jsou funkce

$$\begin{aligned} I_{\text{ion}} &: \mathbb{R} \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}, \\ \mathbf{g} &: \mathbb{R} \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m, \end{aligned}$$

kde $m \geq 1$. Jedná se o soustavu parabolických parciálních a obyčejných diferenciálních rovnic pro neznámé funkce

$$\begin{aligned} \varphi_i, \varphi_e &: \Omega \times (0, T) \rightarrow \mathbb{R}, \\ \mathbf{w} &: \Omega \times (0, T) \rightarrow \mathbb{R}^m, \end{aligned}$$

kde $V(x, t) = \varphi_i(x, t) - \varphi_e(x, t)$. Vektorová funkce $\mathbf{w} = (w_1, \dots, w_m)^T$ vyjadřuje dynamiku iontových kanálů. Poslední, obyčejná diferenciální rovnice v (BDM) je v obecném případě soustavou m rovnic a poskytuje ji daný iontový model, kterým může být třeba model FitzHugh–Nagumův (FHN). Potom typicky (v případě $m = 1$) volíme

$$\begin{aligned} g(V, w) &= \beta V - \gamma w, \\ I_{\text{ion}}(V, w) &= V(V - \alpha)(1 - V) + w, \end{aligned}$$

přičemž $\beta, \gamma > 0$ a $\alpha \in (0, 1)$.

Soustavu (BDM) je třeba doplnit o okrajové podmínky. Hranici uvažované tkáně označme $\partial\Omega$. Předpokládáme, že je srdeční tkáň obklopena izolujícím médiem. Označíme-li písmenem \mathbf{n} vnější normálu hraniční plochy $\partial\Omega$, obdržíme okrajové podmínky Neumannova typu:

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\sigma}_i \operatorname{grad} \varphi_i \cdot \mathbf{n} &= 0 && \text{na } \partial\Omega \times (0, T), \\ \boldsymbol{\sigma}_e \operatorname{grad} \varphi_e \cdot \mathbf{n} &= 0 && \text{na } \partial\Omega \times (0, T). \end{aligned}$$

Tyto podmínky vyjadřují náš předpoklad elektrické izolovanosti myokardu – na hraniční ploše se nemohou vyskytovat proudy s nenulovou normálovou složkou.

Nakonec k úloze přidejme počáteční podmínky pro transmembránový potenciál a funkci \mathbf{w} z iontového modelu:

$$\begin{aligned} V(x, 0) &= V_0(x) && \text{na } \Omega, \\ \mathbf{w}(x, 0) &= \mathbf{w}_0(x) && \text{na } \Omega, \end{aligned}$$

kde $V_0: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ a $\mathbf{w}_0: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^m$.

V současnosti se studiem BD modelu kromě jiných zabývá Colli Franzone et al. Například v článku [10] je zkoumán vliv poinfarktové jizvy na vznik fenoménu nazývaného *reentry* (kroužení vzruchů), který je častou příčinou fibrilace komor.

3

Základy matematické analýzy reakčně-difuzních rovnic

Mnohé přírodní děje se řídí difuzní rovnicí či soustavami několika takových rovnic. Přidáním reakčního (též zdrojového) členu se ze systému čistě difuzního stává systém *reakčně-difuzní*. Jelikož je reakčně-difuzní rovnice základem matematických modelů představených v kapitole 2, bude v následujícím textu provedena její matematická analýza.

Reakčně-difuzní rovnice doplněná o počáteční a okrajové podmínky má na oblasti $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ obecně tvar

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D \nabla^2 u + F(x, t, u) && \text{na } \Omega \times (0, T), \\ u|_{t=0} &= \varphi && \text{na } \Omega, \\ u|_{\partial\Omega} &= \mu && \text{na } (0, T). \end{aligned} \right\} \text{(RDR)}$$

Jedná se o parabolickou parciální diferenciální rovnici pro neznámou funkci $u: \bar{\Omega} \times [0, T) \rightarrow \mathbb{R}$, kde $T > 0$ je doba, po kterou systém pozorujeme. Úloha (RDR) je doplněna o počáteční, resp. okrajovou podmínku určenou funkcemi

$$\varphi: \Omega \rightarrow \mathbb{R}, \text{ resp.}$$

$$\mu: (0, T) \rightarrow \mathbb{R}.$$

Kladnou konstantu D nazýváme difuzním koeficientem a funkci F reakčním (zdrojovým) členem, který může obecně záviset na samotném řešení u . Mezi klíčovou literaturu na téma RDR patří Henry [18] či Smoller [43], po jehož vzoru jsou zde tyto rovnice uvedeny.

V následujících odstavcích bude odvozeno analytické a slabé řešení jednodimenzionální úlohy (RDR) s reakčním členem ve tvaru $F = F(x, t)$. Bude též připraven matematický aparát pro budoucí zkoumání soustavy RDR pro dvě neznámé funkce u, v :

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D_1 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + F^1(x, t, u, v) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= D_2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + F^2(x, t, u, v) \end{aligned} \quad \text{na } (a, b) \times (0, T),$$
$$\begin{aligned} u(x, 0) &= \varphi_1(x), \\ v(x, 0) &= \varphi_2(x), \end{aligned} \quad x \in (a, b),$$
$$\begin{aligned} u(a, t) &= 0, & v(a, t) &= 0, \\ u(b, t) &= 0, & v(b, t) &= 0. \end{aligned} \quad t \in (0, T),$$

3.1 Rovnice vedení tepla

Problém šíření tepla pevnou látkou je s difuzní rovnicí matematicky zcela ekvivalentní. Je popsán tzv. *rovnici vedení tepla* (dále jen RVT), kterou poprvé sestavil a vyřešil Fourier roku 1807 [34]. Úloha, jejíž řešení budeme hledat, bude jednodimenzionální lineární verzí difuzní rovnice (RDR). Oblastí zájmu nyní bude homogenní tyč délky L o tak malém průměru, aby v každém okamžiku byla teplota ve všech bodech příčného řezu totožná. Nechť je počáteční rozložení teploty dáno předem známou funkcí $\varphi = \varphi(x)$. Teplota na koncích tyče je určována funkcemi $\mu_1 = \mu_1(t)$ a $\mu_2 = \mu_2(t)$. Řešíme tedy následující úlohu pro funkci $u = u(x, t)$ popisující teplotu v řezu x a v čase t :

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + F(x, t) && \text{na } (0, L) \times (0, +\infty), \\ u(x, 0) &= \varphi(x), && x \in [0, L], \\ u(0, t) &= \mu_1(t), && t \in [0, +\infty), \\ u(L, t) &= \mu_2(t). \end{aligned} \right\} \text{ (RVT)}$$

Zadaný zdrojový člen F (tradičně se mu též říká *pravá strana*) je funkcí prostorové proměnné a času. V tomto kontextu je konstanta D nazývána *koefficientem teplotní vodivosti*.

3.1.1 Analytické řešení

Analytické řešení budeme hledat metodou separací proměnných po vzoru Tichonova a Samarského [46], a to např. pro *homogenní*¹ okrajové podmínky:

$$\forall t \in [0, +\infty): \quad \mu_1(t) = 0, \quad \mu_2(t) = 0. \quad (3.1)$$

Rozdělme si postup do několika kroků. Linearita rovnice (RVT) umožňuje napsat řešení jako součet funkce, jež vyhovuje rovnici bez pravé strany, a funkce vyhovující rovnici s pravou stranou.

Rovnice bez pravé strany a s homogenními okrajovými podmínkami

Nejprve řešíme úlohu (RVT) bez zdrojové funkce F a s nulovými okrajovými podmínkami, tj.

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} && \text{na } (0, L) \times (0, +\infty), \\ u(x, 0) &= \varphi(x), && x \in [0, L], \\ u(0, t) &= 0, && t \in [0, +\infty), \\ u(L, t) &= 0. \end{aligned} \right\} \text{ (3.2)}$$

Netriviální řešení u budeme hledat v separovaném tvaru

$$u(x, t) = X(x)T(t).$$

Později ukážeme, že takto získané funkce skutečně řeší úlohu (3.2). Dosazením předpokládaného tvaru řešení do (3.2) a následnou úpravou obdržíme

$$\frac{1}{D} \frac{\dot{T}(t)}{T(t)} = \frac{X''(x)}{X(x)} \quad (3.3)$$

¹Řešením pro obecné okrajové podmínky μ_1, μ_2 se dále zabývají Tichonov a Samarskij ([46], s. 238).

pro $x \in (0, L)$ a $t > 0$ taková, že $X(x) \neq 0 \neq T(t)$. Přitom \dot{T} značí derivaci podle časové a X' podle prostorové proměnné. Proměnné jsou separovány; má-li tedy rovnost (3.3) platit, musí být obě její strany rovny společné konstantě, kterou označme $-\lambda \in \mathbb{R}$:

$$\frac{1}{D} \frac{\dot{T}(t)}{T(t)} = -\lambda = \frac{X''(x)}{X(x)}.$$

To nám poskytne dvě lineární diferenciální rovnice:

$$X'' + \lambda X = 0, \quad (3.4)$$

$$\dot{T} + D\lambda T = 0. \quad (3.5)$$

Z okrajových podmínek a požadavku na netrivialitu u plynou dvě hraniční podmínky pro funkci X :

$$X(0) = 0, \quad X(L) = 0.$$

Za těchto podmínek nalezneme nenulové řešení rovnice (3.4) pouze v případě, že $\lambda > 0$, a sice

$$X(x) = A \sin \sqrt{\lambda}x + B \cos \sqrt{\lambda}x.$$

Okrajová podmínka $X(0) = 0$ eliminuje konstantu B , zatímco podmínka $X(L) = 0$ vede k rovnici

$$\sin \sqrt{\lambda}L = 0,$$

jež má nekonečně mnoho řešení, a to

$$\lambda_n = \left(\frac{n\pi}{L} \right)^2, \quad n \in \mathbb{Z}.$$

Tím pádem dostáváme spočetně mnoho řešení i u rovnice (3.4):

$$X_n(x) = \sin \frac{n\pi}{L}x, \quad n \in \mathbb{Z}.$$

Povšimněme si ale, že $X_0 = 0$ (řešení u by tedy bylo identicky nulové) a že $X_{-n} = -X_n$, z čehož plyne, že stačí uvažovat pouze indexy $n \in \mathbb{N}$. Řešením časové rovnice (3.5) pro $\lambda = \lambda_n$ jsou funkce

$$T_n(x) = C_n \exp(-\lambda_n Dt), \quad n \in \mathbb{N}, \quad C_n \in \mathbb{R}.$$

Koeficienty C_n budou určeny vzápětí. Dosazením X_n a T_n do předpokládaného tvaru řešení obdržíme partikulární řešení úlohy (3.2):

$$u_n(x, t) = X_n(x)T_n(t) = C_n \exp(-\lambda_n Dt) \sin \frac{n\pi}{L}x, \quad n \in \mathbb{N}.$$

Okrajové podmínky jsou splněny pro každé $n \in \mathbb{N}$. Řešení budeme moci zapsat ve formě řady

$$u(x, t) := \sum_{n=1}^{+\infty} u_n(x, t) = \sum_{n=1}^{+\infty} C_n \exp(-\lambda_n Dt) \sin \frac{n\pi}{L}x. \quad (3.6)$$

Počáteční podmínka $u(x, 0) = \varphi(x)$ dává

$$\varphi(x) = \sum_{n=1}^{+\infty} C_n \sin \frac{n\pi}{L}x. \quad (3.7)$$

Teorie Fourierových řad poskytuje postačující podmínku pro bodovou konvergenci rozvoje funkce $\varphi: [0, L] \rightarrow \mathbb{R}$. Je-li φ spojitá na intervalu $[0, L]$ a po částech třídy $C^1([0, L])$, pak k ní příslušná (sinová) Fourierova řada na $(0, L)$ bodově konverguje, tedy

$$\forall x \in (0, L): \quad \varphi(x) = \sum_{n=1}^{+\infty} \varphi_n \sin \frac{n\pi}{L} x. \quad (3.8)$$

Koeficienty $\varphi_n \in \mathbb{R}$ jsou dány vztahem

$$\varphi_n = \frac{2}{L} \int_0^L \varphi(\xi) \sin \frac{n\pi}{L} \xi \, d\xi. \quad (3.9)$$

Předpokládejme, že funkce φ tyto předpoklady splňuje. Potom srovnáním koeficientů řad (3.7) a (3.8) zjistíme, že v takovém případě musí být koeficienty C_n rovny právě Fourierovým, tj. $(\forall n \in \mathbb{N})(C_n = \varphi_n)$.

Zbývá ověřit, zda řada (3.6) skutečně řeší naši úlohu. O funkci u dané řadou (3.6) je tedy třeba ukázat, že

1. je možné ji na oblasti $(0, L) \times (0, +\infty)$ derivovat jednou dle času a dvakrát dle prostorové proměnné, tak aby zároveň na tomto oboru platila rovnost $\partial_t u = D \partial_x^2 u$;
2. je spojitá v krajních bodech naší oblasti zájmu, tedy v bodech $x = 0$, $x = L$ a čase $t = 0$.²

Ad 1. Postačující podmínkou pro derivování funkční řady (3.6) člen po členu je stejnoměrná konvergence řady zderivovaných sčítanců. Studujme tedy řady

$$\sum_{n=1}^{+\infty} \partial_x^2 u_n(x, t) = - \sum_{n=1}^{+\infty} C_n \left(\frac{n\pi}{L} \right)^2 \exp \left\{ - \left(\frac{n\pi}{L} \right)^2 Dt \right\} \sin \frac{n\pi}{L} x, \quad (3.10)$$

$$\sum_{n=1}^{+\infty} \partial_t u_n(x, t) = - \sum_{n=1}^{+\infty} C_n \left(\frac{n\pi}{L} \right)^2 D \exp \left\{ - \left(\frac{n\pi}{L} \right)^2 Dt \right\} \sin \frac{n\pi}{L} x = D \sum_{n=1}^{+\infty} \partial_x^2 u_n(x, t). \quad (3.11)$$

Nalezením konvergentních číselných majorant bude stejnoměrná konvergence zaručena. K odhadu sčítanců těchto řad je třeba navíc předpokládat omezenost funkce φ , tj.

$$(\exists M > 0)(\forall x \in [0, L])(|\varphi(x)| \leq M).$$

To nám umožní po odhadu integrálu (3.9) omezit koeficienty $C_n = \varphi_n$ následovně:

$$(\forall n \in \mathbb{N})(|C_n| \leq 2M).$$

Navíc je nutné se od hodnoty $t = 0$ odrazit libovolně malým $\hat{t} > 0$. Pro každé $x \in [0, L]$ a $t \in [\hat{t}, +\infty)$ pak nalezneme následující horní odhady pro členy zkoumaných řad:

$$\begin{aligned} |\partial_x^2 u_n(x, t)| &\leq 2M \left(\frac{n\pi}{L} \right)^2 \exp \left\{ - \left(\frac{n\pi}{L} \right)^2 D \hat{t} \right\}, \\ |\partial_t u_n(x, t)| &\leq 2M \left(\frac{n\pi}{L} \right)^2 D \exp \left\{ - \left(\frac{n\pi}{L} \right)^2 D \hat{t} \right\}. \end{aligned}$$

²Formálně by bylo potřeba ukázat spojitost funkce u na celé množině $[0, L] \times [0, +\infty)$. Pouhá existence parciálních derivací sice ke spojitosti v jistém bodě nestačí, ale jsou-li tyto derivace navíc spojitě, bude tím spojitost funkce u zaručena. Argumentem stejnoměrné konvergence bude dokázáno, že parciální derivace $\partial_t u$ a $\partial_x^2 u$ skutečně spojitě jsou.

O konvergenci příslušných číselných majorant se lze přesvědčit d'Alembertovým kritériem. Z toho plyne stejnoměrná konvergence řad (3.10), resp. (3.11) na množině $[0, L] \times [\hat{t}, +\infty)$ a jejich součtové funkce jsou rovny $\partial_x^2 u$, resp. $\partial_t u$. Na vnitřku tohoto oboru je tím pádem možné řadu (3.6) patřičně derivovat člen po členu. Linearita úlohy (3.2) dovoluje vyslovit tvrzení (viz [46], s. 93), že i *spočetná* superpozice partikulárních řešení u_n stále vyhovuje této rovnici. Čas $\hat{t} > 0$ potřebný pro odhad bylo možné volit libovolně malý, a tak rovnost $\partial_t u = D \partial_x^2 u$ platí na celém otevřeném oboru $(0, L) \times (0, +\infty)$.

Ad 2. Abychom ukázali, že je funkce u daná řadou

$$u(x, t) = \sum_{n=1}^{+\infty} C_n \exp(-\lambda_n D t) \sin \frac{n\pi}{L} x \quad (3.5)$$

spojitá na $[0, L] \times [0, +\infty)$, stačí ukázat její stejnoměrnou konvergenci na tomto oboru. Na téže množině dostáváme odhad pro každý sčítanec:

$$|u_n(x, t)| \leq |C_n|, \quad (3.12)$$

kde C_n jsou Fourierovy koeficienty funkce φ , o níž jsme předpokládali, že je na $[0, L]$ spojitá a že je navíc po částech třídy $C^1([0, L])$. Zbývá tedy potvrdit konvergenci majoranty $\sum_{n=1}^{+\infty} |C_n|$ složené z Fourierových koeficientů příslušných funkci φ . Dokážeme silnější tvrzení.

Lemma 3.1. Mějme $k \in \mathbb{N}_0$. Buď $f: [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ funkce taková, že

- $f^{(k)} \in \mathcal{C}([a, b])$,
- $f^{(k+1)}$ je po částech třídy $\mathcal{C}([a, b])$,
- $f(a) = f(b)$.

Pak lze f rozvinout ve Fourierovu řadu, pro jejíž koeficienty a_n, b_n platí:

$$\forall j \in \{0, 1, \dots, k\}: \quad \sum_{n=1}^{+\infty} n^j (|a_n| + |b_n|) < +\infty.$$

Důkaz. Stačí provést důkaz pro interval délky $b - a = 2\pi$. Uvažme nejprve $k = 0$. Dle předpokladu existuje konečně mnoho bodů nespojitosti funkce f' . Označme je c_1, \dots, c_{p-1} , $p \in \mathbb{N}$, přičemž žádný z nich není nespojitostí druhého druhu. Položme $c_0 := a$, $c_p := b$. Fourierovy koeficienty a_n, b_n lze určit pomocí vzorců

$$a_n = \frac{1}{\pi} \int_a^b f(x) \cos nx \, dx,$$

$$b_n = \frac{1}{\pi} \int_a^b f(x) \sin nx \, dx.$$

Využijeme aditivity integrálu v mezích a na každém částečném intervalu provedeme per partes (díky spojitě diferencovatelnosti f na intervalech (c_{i-1}, c_i) , kde $i \in \hat{p}$, je tento krok oprávněný):

$$\begin{aligned} a_n &= \frac{1}{\pi} \sum_{i=1}^p \int_{c_{i-1}}^{c_i} f(x) \cos nx \, dx \\ &= \frac{1}{n\pi} \sum_{i=1}^p \left([f(x) \sin nx]_{c_{i-1}}^{c_i} - \int_{c_{i-1}}^{c_i} f'(x) \sin nx \, dx \right) \\ &= \frac{1}{n\pi} [f(x) \sin nx]_{c_0=a}^{c_p=b} - \frac{1}{n} b'_n, \end{aligned} \quad (3.13)$$

kde

$$b'_n = \frac{1}{\pi} \int_a^b f'(x) \sin nx \, dx$$

jsou liché Fourierovy koeficienty příslušné funkci f' . Newtonova závorka v rovnici (3.13) vymizí díky předpokladu $f(a) = f(b)$, a zůstává tak vztah $a_n = -\frac{1}{n}b'_n$. Podobně zjistíme, že $b_n = \frac{1}{n}a'_n$.

Hledejme horní odhad pro sčítance zkoumané řady:

$$|a_n| + |b_n| = \frac{1}{n}|a'_n| + \frac{1}{n}|b'_n| \leq \frac{1}{2} \left(\frac{1}{n^2} + |a'_n|^2 + \frac{1}{n^2} + |b'_n|^2 \right).$$

V posledním kroku bylo užito Youngovy nerovnosti $|\alpha\beta| \leq \frac{1}{2}(\alpha^2 + \beta^2)$, jež platí pro všechna $\alpha, \beta \in \mathbb{R}$. Řada $\sum_{n=1}^{+\infty} \frac{1}{n^2}$ má konečný součet a konvergenci řady

$$\sum_{n=1}^{+\infty} (|a'_n|^2 + |b'_n|^2)$$

zajistí Besselova nerovnost³, je-li $f' \in L^2([a, b])$. To je ovšem pravdou, neboť kvadrát funkce, která je (po částech) spojitá na kompaktu, je omezený, a tedy integrabilní. Nalezením těchto konvergentních majorant je věta pro $k = 0$ dokázána.⁴

Pro $k \geq 1$ je důkaz obdobný, ale za těchto předpokladů techničtější. Je totiž třeba do odhadu zahrnout jak příspěvky funkcí $f', f'', \dots, f^{(k)}$, tak i sinu a kosinu v bodech c_0, c_1, \dots, c_p . Tyto hodnoty jsou však konečné, je jich konečně mnoho, a lze je tedy omezit společnou konstantou. Je-li $j \in \{0, 1, \dots, k\}$, lze analogicky ukázat, že pro řadu

$$\sum_{n=1}^{+\infty} n^j (|a_n| + |b_n|)$$

existuje konvergentní majoranta. Rigorózně (a ještě obecněji) tuto situaci rozebírá Smirnov (viz [42], s. 455). \square

Lemma 3.1 tedy řeší otázku spojitosti funkce u v krajních bodech jejího definičního oboru. Je-li funkce φ spojitá na $[0, L]$, po částech třídy $\mathcal{C}^1([0, L])$ a navíc $\varphi(0) = \varphi(L)$, pak majorantní řada $\sum_{n=1}^{+\infty} |C_n|$ konverguje. To vynucuje stejnoměrnou konvergenci řady (3.6) na množině $[0, L] \times [0, +\infty)$, a tedy spojitost její součtové funkce. Funkce u tak skutečně vyhovuje úloze (3.2) i s počátečními a okrajovými podmínkami.

³Jestliže $g \in L^2([a, b])$, kde $b - a = 2\pi$, platí pro jí příslušné Fourierovy koeficienty *Besselova nerovnost*:

$$\frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{+\infty} (a_n^2 + b_n^2) \leq \frac{1}{\pi} \int_a^b g^2(x) \, dx.$$

⁴Z této skutečnosti plyne dokonce *stejněměrná* konvergence Fourierovy řady funkce f na celé reálné ose, neboť výraz $|a_n| + |b_n|$ je horním odhadem pro $|a_n \cos nx + b_n \sin nx|$, tedy pro sčítance Fourierova rozvoje.

Rovnice s pravou stranou a homogenními okrajovými podmínkami

Zabývejme se nyní rovnicí vedení tepla s pravou stranou $F = F(x, t)$ a nulovými okrajovými i počátečními podmínkami:

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + F(x, t) && \text{na } (0, L) \times (0, +\infty), \\ u(x, 0) &= 0, && x \in [0, L], \\ u(0, t) &= 0, && t \in [0, +\infty), \\ u(L, t) &= 0. \end{aligned} \right\} \quad (3.14)$$

Celkové řešení úlohy (RVT) pak bude dáno součtem řešení rovnic (3.2) a (3.14). Řešení problému (3.14) budeme opět hledat ve tvaru sinového rozvoje:

$$\tilde{u}(x, t) = \sum_{n=1}^{+\infty} \tilde{u}_n(t) \sin \frac{n\pi}{L} x. \quad (3.15)$$

Do Fourierovy řady je třeba rozvinout i zadanou funkci F :

$$F(x, t) = \sum_{n=1}^{+\infty} F_n(t) \sin \frac{n\pi}{L} x,$$

kde

$$F_n(t) = \frac{2}{L} \int_0^L F(\xi, t) \sin \frac{n\pi}{L} \xi \, d\xi.$$

Po dosazení předpokládaného tvaru funkcí \tilde{u} a F do (3.14) je třeba najít koeficienty \tilde{u}_n . Ty vyhovují soustavě spočetně mnoha počátečních úloh

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{u}}_n(t) &= - \left(\frac{n\pi}{L} \right)^2 D \tilde{u}_n(t) + F_n(t), \\ \tilde{u}_n(0) &= 0. \end{aligned} \quad n \in \mathbb{N},$$

Řešením této soustavy jsou funkce

$$\tilde{u}_n(t) = \int_0^t \exp \left\{ - \left(\frac{n\pi}{L} \right)^2 D (t - \tau) \right\} F_n(\tau) \, d\tau, \quad n \in \mathbb{N},$$

které můžeme dosadit do předpokládaného tvaru funkce \tilde{u} (3.15), čímž obdržíme řešení úlohy (3.14):

$$\tilde{u}(x, t) = \sum_{n=1}^{+\infty} \left(\int_0^t \exp \left\{ - \left(\frac{n\pi}{L} \right)^2 D (t - \tau) \right\} F_n(\tau) \, d\tau \right) \sin \frac{n\pi}{L} x. \quad (3.16)$$

Celkové řešení rovnice vedení tepla

Díky lineární povaze úlohy (RVT) je řešení rovnice s homogenními okrajovými podmínkami (3.1) dáno součtem funkcí u a \tilde{u} (viz (3.6), resp. (3.16)):

$$u(x, t) + \tilde{u}(x, t) = \sum_{n=1}^{+\infty} \left(C_n \exp \{ -\lambda_n D t \} + \int_0^t \exp \{ -\lambda_n D (t - \tau) \} F_n(\tau) \, d\tau \right) \sin \frac{n\pi}{L} x, \quad (3.17)$$

kde $\lambda_n = (n\pi/L)^2$ a koeficienty C_n , resp. F_n jsou určeny vztahy

$$C_n = \frac{2}{L} \int_0^L \varphi(\xi) \sin \frac{n\pi}{L} \xi \, d\xi,$$

$$F_n(\tau) = \frac{2}{L} \int_0^L F(\xi, \tau) \sin \frac{n\pi}{L} \xi \, d\xi.$$

3.1.2 Princip maxima

Ačkoli je užitečné disponovat informací o chování řešení diferenciální rovnice, v případě nelineárních rovnic není nalezení analytického řešení samozřejmostí. Jeho existence je proto zkoumána obecnými metodami matematické analýzy, mezi něž patří tzv. *princip maxima*. Říká, že řešení rovnice vedení tepla nabývá svého maxima buď v počátečním okamžiku, nebo v krajních bodech intervalu $[0, L]$. Toto tvrzení má i své fyzikální opodstatnění: Jestliže je teplota na hranici jistého tělesa udržována nanejvýš na hodnotě M a pokud byla počáteční teplota také maximálně M , nenaměříme nikde uvnitř tělesa teplotu vyšší nežli M .

Podle [23, 29, 46] zformulujeme toto pozorování do matematického tvrzení. Uvažme rovnici vedení tepla, kterou budeme studovat na časovém intervalu $[0, T]$:

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + F(x, t) && \text{na } (0, L) \times (0, T], \\ u(x, 0) &= \varphi(x), && x \in [0, L], \\ u(0, t) &= \mu_1(t), && t \in [0, T], \\ u(L, t) &= \mu_2(t). \end{aligned} \right\} \quad (3.18)$$

Zavedme následující označení:

- Množinu, na níž požadujeme splnění diferenciální rovnice (3.18), označme pro pevné kladné T symbolem $\Omega_T := (0, L) \times (0, T]$. Geometricky se jedná o obdélník.
- Hranici obdélníku Ω_T , z níž je vyjmuta úsečka $(0, L) \times \{T\}$, označme symbolem Γ_T , tedy $\Gamma_T := \overline{\Omega_T} \setminus \Omega_T = \{(x, t) \in \overline{\Omega_T} \mid x = 0 \vee x = L \vee t = 0\}$.

Nyní jsme připraveni vyslovit a dokázat princip maxima. Vzhledem k linearitě úlohy bude důkaz nejprve proveden pro rovnici bez pravé strany, zato s *obecnými* podmínkami, a následně pro rovnici s pravou stranou a *homogenními* podmínkami.

Věta 3.2 (Princip maxima I). Necht reálná funkce $u \in \mathcal{C}(\overline{\Omega_T}) \cap \mathcal{C}^2(\Omega_T)$ řeší úlohu bez pravé strany:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \quad \text{na } \Omega_T \quad (3.19)$$

s podmínkami

$$\begin{aligned} u(x, 0) &= \varphi(x), && x \in [0, L], \\ u(0, t) &= \mu_1(t), && t \in [0, T], \\ u(L, t) &= \mu_2(t). \end{aligned}$$

Potom

$$\max_{\overline{\Omega_T}} u = \max_{\Gamma_T} u,$$

nebo ekvivalentně:

$$\forall (x, t) \in \overline{\Omega}_T: \quad u(x, t) \leq \max_{\substack{x \in [0, L] \\ t \in [0, T]}} \{\varphi(x), \mu_1(t), \mu_2(t)\}.$$

Poznámka 3.3. Řešení u tedy nabývá maxima na hranici svého definičního oboru (kromě času $t = T$). Jinými slovy: Nabývá-li u nejvyšší hodnoty uvnitř oboru, musí jí nutně nabýt i v čase $t = 0$ nebo v bodech $x = 0$ či $x = L$ [46]. Položením $\tilde{u} := -u$ dostaneme obdobné tvrzení pro minimální hodnotu.

Důkaz. Budeme postupovat sporem. Předpokládejme, že funkce u nabývá maxima v oboru $\overline{\Omega}_T \setminus \Gamma_T$.⁵ Nechť tedy existuje bod $(x_0, t_0) \in \Omega_T$ takový, že

$$u(x_0, t_0) = M > m := \max_{\substack{x \in [0, L] \\ t \in [0, T]}} \{\varphi(x), \mu_1(t), \mu_2(t)\} = \max_{\Gamma_T} u.$$

Při pevném t_0 dostáváme z nutné podmínky pro existenci maxima funkce $u_{t_0} = u_{t_0}(x)$ následující nerovnosti:

$$\frac{\partial u}{\partial x}(x_0, t_0) = 0, \quad \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(x_0, t_0) \leq 0.$$

Co se týče proměnné t , je-li $t_0 \in (0, T)$, potom jistě $\partial_t u(x_0, t_0) = 0$. V případě, že $t_0 = T$, platí nerovnost $\partial_t u(x_0, t_0) \geq 0$. Uvažme totiž funkci $u_{x_0} = u_{x_0}(t)$ pro pevné x_0 . Kdyby byla tato derivace záporná, plynulo by ze spojitosti u_{x_0} , že je na jistém okolí bodu t_0 ostře klesající, a tudíž by v tomto bodě nemohla mít maximum, což by byl spor s naším předpokladem. Celkově tak pro časovou derivaci dostáváme nerovnost

$$\frac{\partial u}{\partial t}(x_0, t_0) \geq 0.$$

V rovnici (3.19) vyčíslené v bodě (x_0, t_0) tedy porovnáváme nezáporné, resp. nekladné výrazy. To však zatím ke sporu nevede, protože stále mohou být obě strany rovny nule. Musíme najít bod, v němž budou na obou stranách rovnosti stát výrazy opačných znamének.

Za tímto účelem definujme na množině $\overline{\Omega}_T$ pomocnou funkci v :

$$v(x, t) := u(x, t) + \frac{M - m}{2L^2}(x - x_0)^2. \quad (3.20)$$

Ihned vidíme, že je spojitá na $\overline{\Omega}_T$ a že $v(x_0, t_0) = u(x_0, t_0) = M$. Na hraniční množině Γ_T obdržíme s využitím počátečních a okrajových podmínek následující odhad:

$$\forall (x, t) \in \Gamma_T: \quad v(x, t) \leq m + \frac{M - m}{2L^2}L^2 = \frac{m}{2} + \frac{M}{2} < M. \quad (3.21)$$

Z definice funkce v rovněž plyne, že na Ω_T je $v(x, t) \geq u(x, t)$. Díky spojitosti v na kompaktu $\overline{\Omega}_T$ navíc existuje bod $(x_1, t_1) \in \overline{\Omega}_T$ takový, že

$$v(x_1, t_1) = \max_{\overline{\Omega}_T} v \geq M.$$

⁵Předpoklad spojitosti u na kompaktu $\overline{\Omega}_T$ je důležitý, neboť je pak zaručeno, že na něm funkce skutečně má své maximum i minimum. Na otevřené množině tomu tak být nemusí.

Protože však na Γ_T platí odhad (3.21), musí být bod (x_1, t_1) prvkem množiny $\bar{\Omega}_T \setminus \Gamma_T = \Omega_T$. Na této množině je existence parciálních derivací zaručena předpokladem. V bodě (x_1, t_1) má funkce v své maximum, a tak z této skutečnosti (stejně jako výše) vyvodíme, že

$$\frac{\partial^2 v}{\partial x^2}(x_1, t_1) \leq 0, \quad \frac{\partial v}{\partial t}(x_1, t_1) \geq 0.$$

Příslušné derivace funkce v vypadají takto:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}(x, t) &= \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(x, t) + \frac{M - m}{L^2}, \\ \frac{\partial v}{\partial t}(x, t) &= \frac{\partial u}{\partial t}(x, t). \end{aligned}$$

Vynásobme první rovnici difúzním koeficientem $D > 0$ a odečtěme ji od druhé. V bodě (x_1, t_1) dostáváme:

$$\underbrace{\frac{\partial v}{\partial t}(x_1, t_1) - D \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}(x_1, t_1)}_{\geq 0} = \underbrace{\frac{\partial u}{\partial t}(x_1, t_1) - D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(x_1, t_1)}_{=0} - \underbrace{D \frac{M - m}{L^2}}_{> 0}.$$

Jak vidno, v bodě (x_1, t_1) nemůže tato rovnost platit, protože na obou jejích stranách stojí výrazy opačného znaménka. Tak je dosaženo kýženého sporu. \square

Druhou část principu maxima zformulujeme pro úlohu s homogenními podmínkami. O funkci pravé strany budeme předpokládat, že je omezená.

Věta 3.4 (Princip maxima II). Necht' reálná funkce $u \in \mathcal{C}(\bar{\Omega}_T) \cap \mathcal{C}^2(\Omega_T)$ plní rovnici vedení tepla

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + F(x, t) \quad \text{na } \Omega_T := (0, L) \times (0, T] \quad (3.22)$$

s podmínkami

$$\begin{aligned} u(x, 0) &= 0, & x &\in [0, L], \\ u(0, t) &= 0, & t &\in [0, T], \\ u(L, t) &= 0. \end{aligned}$$

Jestliže navíc $(\exists N, N_0 > 0)(\forall (x, t) \in \Omega_T)(|F(x, t)| \leq N_0 < N)$, potom

$$\forall (x, t) \in \bar{\Omega}_T: \quad u(x, t) \leq NT.$$

Důkaz. Pro $(x, t) \in \Gamma_T$ platí tvrzení triviálně. Soustředme se tedy na množinu Ω_T . Podobně jako ve větě 3.2 postupujme sporem. Necht' existuje bod $(x_0, t_0) \in \Omega_T$ takový, že $u(x_0, t_0) := \tilde{N} > NT$. Uvažme pomocnou funkci w danou na $\bar{\Omega}_T$ předpisem

$$w(x, t) := u(x, t) + NT \frac{T - t}{T}. \quad (3.23)$$

Funkce w je zřejmě spojitá na $\bar{\Omega}_T$. Na množině Γ_T platí s využitím homogenity okrajových a počátečních podmínek nerovnost

$$\forall (x, t) \in \Gamma_T: \quad w(x, t) = NT \frac{T - t}{T} \leq NT < \tilde{N}. \quad (3.24)$$

Z definičního vztahu (3.23) je dále patrné, že na Ω_T je $w(x, t) \geq u(x, t)$, a jelikož je funkce w spojitá na kompaktu $\overline{\Omega}_T$, nalezneme bod $(x_1, t_1) \in \overline{\Omega}_T$ takový, že

$$w(x_1, t_1) = \max_{\overline{\Omega}_T} w \geq \tilde{N}.$$

S přihlédnutím k nerovnosti (3.24), platné na Γ_T , usoudíme, že $(x_1, t_1) \in \overline{\Omega}_T \setminus \Gamma_T = \Omega_T$. V bodě lokálního maxima platí nerovnosti $\partial_t w(x_1, t_1) \geq 0$ a $\partial_x^2 w(x_1, t_1) \leq 0$, a tedy

$$\frac{\partial w}{\partial t}(x_1, t_1) - D \frac{\partial^2 w}{\partial x^2}(x_1, t_1) \geq 0. \quad (3.25)$$

Patříčným zderivováním (3.23) však zjistíme, že pro každé $(x, t) \in \Omega_T$ platí:

$$\frac{\partial w}{\partial t}(x, t) - D \frac{\partial^2 w}{\partial x^2}(x, t) = \underbrace{\frac{\partial u}{\partial t}(x, t) - D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(x, t)}_{= F(x, t)} - N = F(x, t) - N < 0,$$

poněvadž jsme předpokládali, že na Ω_T je $|F(x, t)| \leq N_0 < N$. To je ve sporu s nerovností (3.25). Tímto je tvrzení dokázáno. \square

Linearita rovnice vedení tepla nám umožní zformulovat princip maxima pro obecnou úlohu (3.18). Její řešení u totiž můžeme vyjádřit jako součet funkce $y = y(x, t)$, která vyhovuje větě 3.2, a funkce $z = z(x, t)$, jež plní větu 3.4. Z tvrzení 3.2 máme:

$$\forall (x, t) \in \overline{\Omega}_T: \quad y(x, t) \leq \max_{\substack{x \in [0, L] \\ t \in [0, T]}} \{\varphi(x), \mu_1(t), \mu_2(t)\},$$

zatímco věta 3.4 poskytla nerovnost:

$$\forall (x, t) \in \overline{\Omega}_T: \quad z(x, t) \leq NT,$$

kde $|F(x, t)| \leq N_0 < N$ na Ω_T . Shrňme tato pozorování do konečné podoby.

Věta 3.5 (Princip maxima). Nechť reálná funkce $u \in \mathcal{C}(\overline{\Omega}_T) \cap \mathcal{C}^2(\Omega_T)$ řeší úlohu (3.18). Jestliže $(\exists N, N_0 > 0)(\forall (x, t) \in \Omega_T)(|F(x, t)| \leq N_0 < N)$, pak

$$\forall (x, t) \in \overline{\Omega}_T: \quad u(x, t) \leq \max_{\substack{x \in [0, L] \\ t \in [0, T]}} \{\varphi(x), \mu_1(t), \mu_2(t)\} + NT.$$

3.2 Problematika slabého řešení

Studium parciálních diferenciálních rovnic a hledání jejich řešení má své zákonitosti. Je rozumné od dané úlohy očekávat, že je *korektní* (rovněž se říká *dobře položená*). Formálně tedy zkoumáme,

1. zda má zadaná úloha vůbec řešení,
2. zda je její řešení jednoznačné,
3. zda její řešení spojitě závisí na datech [15].

Řešit diferenciální rovnici *ve klasickém smyslu*, který bude formálně definován níže, znamená najít předpis pro její řešení, jenž vyhovovuje požadavkům 1–3, nebo alespoň ukázat jeho existenci. V konkrétním příkladě reakčně-difuzní rovnice (RDR) to znamená, že hledáme funkci, která je alespoň dvakrát (spojitě) diferencovatelná, čímž je přinejmenším zajištěna existence příslušných derivací. Ukazuje se však, že takové nároky na diferencovatelnost jsou příliš vysoké. Ověřit, zda patřičně regulární řešení vůbec existuje, je u mnoha praktických úloh velmi náročné, ne-li nemožné. Vzniká tak potřeba oprostít se od hledání klasických řešení.

Místo toho je vhodné zaměřit se na širší třídu funkcí a hledat řešení *ve slabém smyslu*. Klademe-li nižší požadavky na diferencovatelnost, je důkaz existence, jednoznačnosti a spojitě závislosti na datech proveditelný i pro obecněji formulované úlohy. V příznivých případech má nalezené slabé řešení potřebnou regularitu, čímž se z něho stává řešení klasické.

Pojem slabého řešení se zavádí na obecnějších, Sobolevových prostorech, které budou v následujícím textu stručně představeny. Detailně o nich pojednávají např. [15, 28, 45].

3.2.1 Sobolevovy prostory

Právě Sobolevovy prostory obsahují funkce, s nimiž se při řešení parciálních diferenciálních rovnic dobře pracuje – mají totiž některé, ale ne příliš silné vlastnosti, co se diferencovatelnosti týče. Derivace na těchto prostorech uvažujeme *ve zobecněném (slabém) smyslu*.⁶

Sobolevovy prostory lze zavést různými způsoby: Buď jsou definovány přímým způsobem prostřednictvím integrability derivací, nebo je možné je sestavit abstraktnější cestou (viz [28]). Obecně nejsou tyto konstrukce ekvivalentní, ale za jistých předpokladů vedou oba způsoby ke stejným prostorům [28]. Pro jednoduchost se zde přikloníme k definici uvedené v [15].

Definice 3.6 (Sobolevův prostor). Buďte $k \in \mathbb{N}_0$, $1 \leq p \leq +\infty$ a $\alpha \in \mathbb{N}_0^n$ multiindex řádu $|\alpha| \leq k$. *Sobolevovým prostorem* nad omezenou oblastí $\Omega \subset \mathbb{R}^n$, značeno

$$W^{k,p}(\Omega),$$

rozumíme množinu L^p -integrabilních funkcí (přesněji *tříd* funkcí), jejichž slabé derivace až do k -tého řádu existují a jsou rovněž L^p -integrabilní. Symbolicky:

$$W^{k,p}(\Omega) := \left\{ u \in L^p(\Omega) \mid (\forall \alpha \in \mathbb{N}_0^n, |\alpha| \leq k): D^\alpha u \in L^p(\Omega) \right\}.$$

Vidíme tedy, že $W^{k,p}(\Omega) \subset L^p(\Omega)$ a že pro $k = 0$ tyto prostory splývají. Pro prvky $W^{k,p}(\Omega)$ zavádíme normu následovně:

$$\|u\|_{W^{k,p}(\Omega)} := \begin{cases} \left(\sum_{|\alpha| \leq k} \|D^\alpha u\|_{L^p(\Omega)}^p \right)^{1/p} = \left(\sum_{|\alpha| \leq k} \int_{\Omega} |D^\alpha u|^p dx \right)^{1/p}, & 1 \leq p < +\infty, \\ \sum_{|\alpha| \leq k} \|D^\alpha u\|_{L^\infty(\Omega)} = \sum_{|\alpha| \leq k} \operatorname{ess\,sup}_{\Omega} |D^\alpha u|, & p = +\infty. \end{cases}$$

Lze ukázat (viz [15], s. 249), že prostory $W^{k,p}(\Omega)$ jsou Banachovy a že prostory $W^{k,2}(\Omega)$ vybavené skalárním součinem

$$\langle u, v \rangle := \sum_{|\alpha| \leq k} \int_{\Omega} D^\alpha u D^\alpha v dx$$

⁶Slabou derivací míníme následující: Lze-li distribuci $F \in \mathcal{D}'(\Omega)$ reprezentovat klasickou funkcí $f \in L^1_{\text{loc}}(\Omega)$ a její zobecněnou derivací $D^\alpha F$ funkcí $g \in L^1_{\text{loc}}(\Omega)$, pak g nazveme *zobecněnou α -derivací* funkce f a píšeme $g = D^\alpha f$. V Sobolevově prostoru se nachází ty distribuce, které lze i se všemi derivacemi až do řádu k reprezentovat funkcemi z $L^p(\Omega)$.

jsou dokonce Hilbertovy.⁷ Nejvíce využijeme prostory $W^{1,2}(\Omega)$.

Není těžké ověřit, že prostor testovacích funkcí $\mathcal{C}_0^\infty(\Omega)$ (tj. hladké funkce s kompaktním nosičem v Ω) je ve $W^{k,p}(\Omega)$ rovněž obsažen. Prostor

$$W_0^{k,p}(\Omega)$$

definujeme jako uzávěr množiny $\mathcal{C}_0^\infty(\Omega)$ v Sobolevově prostoru $W^{k,p}(\Omega)$.

3.2.2 Slabá formulace difuzní úlohy

Studujme nyní na omezené oblasti $\Omega := (a, b)$ úlohu (RDR) v následujícím tvaru:

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + F(x, t) && \text{na } \Omega_T := (a, b) \times (0, T), \\ u(x, 0) &= u_{\text{ini}}(x), && x \in (a, b), \\ u(a, t) &= 0, && t \in (0, T), \\ u(b, t) &= 0, && t \in (0, T), \end{aligned} \right\} \quad (3.26)$$

kde $F \in \mathcal{C}(\overline{\Omega}_T)$ a u_{ini} je funkce počáteční podmínky. Formálně definujeme pojem klasického řešení této úlohy.

Definice 3.7. *Klasickým řešením* úlohy (3.26) nazveme takovou funkci

$$u: [a, b] \times [0, T] \rightarrow \mathbb{R},$$

kteřá bodově vyhovuje úloze (3.26).

Odvodíme tzv. *slabou formulaci* úlohy (3.26). O funkci $u = u(x, t)$ v diferenciální rovnici (3.26) prozatím předpokládáme, že

$$u \in \mathcal{C}([a, b] \times [0, T]) \cap \mathcal{C}^1((0, T)) \cap \mathcal{C}^2((a, b)).$$

Vynásobme diferenciální rovnici v (3.26) funkcemi $v = v(x)$ a $\varphi = \varphi(t)$ s následujícími vlastnostmi:

- $v \in \mathcal{C}_0^\infty((a, b))$,
- $\varphi \in \mathcal{C}^1([0, T])$,
- $\varphi(T) = 0$,

a integrujme ji přes intervaly $[a, b]$ a $[0, T]$. Použijme značení $\langle f, g \rangle = \int_a^b f(x)g(x) dx$ pro skalární součin a pišme:

$$\int_0^T dt \underbrace{\int_a^b dx \partial_t u(x, t) v(x) \varphi(t)}_{\frac{d}{dt} \langle u, v \rangle(t)} = D \int_0^T dt \int_a^b dx \partial_x^2 u(x, t) v(x) \varphi(t) + \int_0^T dt \underbrace{\int_a^b dx F(x, t) v(x) \varphi(t)}_{\langle F, v \rangle(t)}.$$

⁷Sobolevovy prostory lze získat i pomocí tzv. *standardní zúplňovací procedury* z prostoru $\mathcal{C}^\infty(\overline{\Omega})$. Pro širokou třídu oblastí (např. pro omezené oblasti s lipschitzovskou hranicí) je v [28] dokázáno, že takto zkonstruované prostory jsou pro $p \in [1, +\infty)$ izometricky izomorfní s prostory $W^{k,p}(\Omega)$ zavedenými „přímo“ definicí 3.6, a lze je tedy ztotožnit.

Díky spojitosti funkcí $\partial_t u$ a v na kompaktu $\text{supp } v$ existuje integrabilní majoranta, a tak je záměna derivace a integrálu v prvním výrazu oprávněná. Integrujme dále metodou per partes:

$$\begin{aligned} & \left[\varphi(t) \langle u, v \rangle(t) \right]_0^T - \int_0^T dt \dot{\varphi}(t) \langle u, v \rangle(t) = \\ & = D \int_0^T dt \varphi(t) \left(\left[\partial_x u(x, t) v(x) \right]_a^b - \int_a^b dx \partial_x u(x, t) \partial_x v(x, t) \right) + \int_0^T dt \varphi(t) \langle F, v \rangle(t). \end{aligned}$$

S využitím faktů, že $\varphi(T) = 0$ a $\text{supp } v \subset (a, b)$, konečně obdržíme tzv. *slabou rovnost*:

$$\begin{aligned} -\varphi(0) \langle u_{\text{ini}}, v \rangle - \int_0^T dt \dot{\varphi}(t) \langle u, v \rangle(t) &= -D \int_0^T dt \varphi(t) \langle \partial_x u, \partial_x v \rangle(t) + \\ &+ \int_0^T dt \varphi(t) \langle F, v \rangle(t), \quad (\text{SR}) \end{aligned}$$

která nás přivádí k následující definici:

Definice 3.8. Funkci $\bar{u}: (a, b) \times (0, T) \rightarrow \mathbb{R}$ nazveme *slabým řešením* úlohy (3.26), právě když vyhovuje slabé rovnosti (SR) vzhledem k libovolné testovací funkci $v \in \mathcal{C}_0^\infty((a, b))$ a libovolné funkci $\varphi \in \mathcal{C}^1([0, T])$ takové, že $\varphi(T) = 0$.

Zesílíme-li požadavky na funkci φ tak, že budeme brát $\varphi \in \mathcal{C}_0^\infty((0, T))$, lze na integrály v (SR) nahlížet jako na akci distribuce $\langle \cdot, \cdot \rangle$ na testovací funkci φ . S využitím definice derivace na prostoru $\mathcal{D}'((0, T))$ dostaneme slabou formulaci ve smyslu distribucí:

$$\left. \begin{aligned} \frac{d}{dt} \langle u, v \rangle + D \langle \partial_x u, \partial_x v \rangle &= \langle F, v \rangle && \text{na } \mathcal{D}'((0, T)), \\ u(x, 0) &= u_{\text{ini}}(x), && x \in (a, b). \end{aligned} \right\} \quad (3.27)$$

Slabou rovnost lze nyní považovat za výchozí identitu a ptát se, pro které funkce mají jednotlivé výrazy smysl. Skalární součiny na intervalu $[a, b]$ jsou dobře definovány pro

- $u, \partial_x u \in L^2((a, b))$. Podle definice Sobolevova prostoru lze souhrnně psát $u \in W_0^{1,2}((a, b))$;
- $v, \partial_x v \in L^2((a, b))$, tj. celkově pro $v \in W_0^{1,2}((a, b))$;
- $F \in L^2((a, b))$, $u_{\text{ini}} \in L^2((a, b))$.

Je třeba ještě ošetřit integrabilitu skalárních součinů na intervalu $[0, T]$. Tuto vlastnost budeme zkoumat na tzv. *Bochnerových prostorech*, které sestávají z funkcí (přesněji tříd ekvivalence) s hodnotami v jistém Banachově prostoru X , jejichž norma jakožto funkce je L^p -integrabilní. Formálně tyto prostory nyní podle [28] definujeme.

Definice 3.9. Nechť $(X, \|\cdot\|_X)$ je Banachův prostor, $1 \leq p < +\infty$ a $0 < T < +\infty$. Řekneme, že měřitelná funkce $u: (0, T) \rightarrow X$ je prvkem *Bochnerova prostoru* $L^p((0, T); X)$, právě když je zobrazení $t \mapsto \|u(t)\|_X$ na $(0, T)$ integrabilní s p -tou mocninou, tj. právě když

$$\int_0^T \|u(t)\|_X^p dt < +\infty.$$

Prostor $L^p((0, T); X)$ je vybaven normou

$$\|u\|_{L^p((0, T); X)} := \left(\int_0^T \|u(t)\|_X^p dt \right)^{1/p}.$$

V případě $p = +\infty$ řekneme, že $u \in L^\infty((0, T); X)$, právě když je zobrazení $t \mapsto \|u(t)\|_X$ skoro všude omezené, neboli když platí:

$$\|u\|_{L^\infty((0, T); X)} := \text{ess sup}_{t \in (0, T)} \|u(t)\|_X < +\infty.$$

S přihlédnutím k definici 3.9 má tedy rovnost (SR) dobrý smysl, je-li

- $u, \partial_x u \in L^2((0, T); L^2(a, b))$, dohromady $u \in L^2((0, T); W_0^{1,2}(a, b))$;
- $v, \partial_x v \in L^2((0, T); L^2(a, b))$, dohromady $v \in L^2((0, T); W_0^{1,2}(a, b))$;
- $F \in L^2((0, T); L^2(a, b))$.

Bochnerův prostor $L^2((0, T); L^2(a, b))$ je vybaven normou

$$\|u\|_{L^2((0, T); L^2(a, b))}^2 = \int_0^T dt \int_a^b dx |u(x, t)|^2,$$

zatímco na prostoru $L^2((0, T); W_0^{1,2}(a, b))$ uvažujeme normu

$$\|u\|_{L^2((0, T); W_0^{1,2}(a, b))}^2 = \int_0^T dt \int_a^b dx (|u(x, t)|^2 + |\partial_x u(x, t)|^2). \quad (3.28)$$

3.2.3 Otázka existence slabého řešení. Galerkinova aproximace

Existenci slabého řešení lze dokázat sestrojením jisté funkční posloupnosti na konečněrozměrných podprostorech v $W_0^{1,2}((a, b))$ a následným provedením limitního přechodu. Tato metoda postupných aproximací se nazývá *Galerkinova*. Detailně je rozebrána např. v [44, 45].

Uvažme slabou formulaci difuzní úlohy (3.26) ve smyslu distribucí, která byla odvozena v odstavci 3.2.2:

$$\left. \begin{aligned} \frac{d}{dt} \langle u, v \rangle + D \langle \partial_x u, \partial_x v \rangle &= \langle F, v \rangle, & \text{na } \mathcal{D}'((0, T)), \\ u(x, 0) &= u_{\text{ini}}(x), & x \in (a, b). \end{aligned} \right\} \quad (3.27)$$

Její řešení u budeme hledat v prostoru $L^2((0, T); W_0^{1,2}(a, b))$, neboť právě pro takovou funkci bude mít rovnost smysl. Nechtě $\{v_k \mid k \in \mathbb{N}\}$ je ortonormální (ON) bázi prostoru $W_0^{1,2}((a, b))$.⁸ Řešení u budeme aproximovat funkční posloupností $(u_m)_{m=1}^{+\infty}$. Její členy $u_m = u_m(x, t)$ budou pro každé pevné $m \in \mathbb{N}$ elementem jistého podprostoru V_m , kde

$$u_m \in V_m := [v_1, \dots, v_m]_\lambda \subset\subset W_0^{1,2}((a, b)),$$

a u_m budou tvaru

$$u_m(x, t) := \sum_{j=1}^m \alpha_j(t) v_j(x), \quad t \in [0, T_m), \quad (3.29)$$

⁸Prostor $W_0^{1,2}((a, b))$ je separabilní ([28], s. 264), což zaručuje existenci *spočetné* ON báze ([5], s. 118).

kde $\alpha_j = \alpha_j(t)$ jsou prozatím neznámé koeficienty a T_m obecně různé časy. Nahradíme ve slabé rovnosti (3.27) funkci u její Galerkinovou aproximací (3.29) a postupně dosazujeme $v := v_k \in V_m$, $k \in \hat{m}$. Dostáváme soustavu m obyčejných diferenciálních rovnic pro funkce $\alpha_j = \alpha_j(t)$:

$$\left. \begin{aligned} \sum_{j=1}^m \dot{\alpha}_j \langle v_j, v_k \rangle + D \sum_{j=1}^m \alpha_j \langle \partial_x v_j, \partial_x v_k \rangle &= \langle F, v_k \rangle, & k \in \hat{m}, \\ u_m(x, 0) &= P_m u_{\text{ini}}(x), \end{aligned} \right\} \quad (3.30)$$

kde $P_m u_{\text{ini}}$ je ortogonální projekce počáteční podmínky na podprostor V_m . Využili jsme linearitu derivace a skalárního součinu. Teorie obyčejných diferenciálních rovnic zajišťuje existenci jednoznačného řešení této soustavy na intervalu $[0, T_m)$. Abychom vyšetřili asymptotické chování meze T_m vůči m rostoucímu nade všechny meze, je třeba odvodit tzv. *apriorní odhady*.

3.2.4 Apriorní odhady

Naším cílem je provést limitní přechod v rovnosti (SR). Podaří-li se posloupnost (u_m) *stejněoměrně* omezit vzhledem k normě prostoru $L^2((0, T); W_0^{1,2}(a, b))$, bude tím zaručena existence jisté konvergentní podposloupnosti. Je tedy třeba *stejněoměrně* omezit posloupnost (u_m) i $(\partial_x u_m)$.

Část I. Vynásobme k -tou diferenciální rovnicí v (3.30) koeficientem $\alpha_k = \alpha_k(t)$ a všechny rovnice sečteme od jedné do m . S využitím linearitu derivace a skalárního součinu píšme:

$$\begin{aligned} \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^m \dot{\alpha}_j \alpha_k \langle v_j, v_k \rangle + D \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^m \alpha_j \alpha_k \langle \partial_x v_j, \partial_x v_k \rangle &= \left\langle F, \sum_{k=1}^m \alpha_k v_k \right\rangle \\ \langle \partial_t u_m, u_m \rangle + D \langle \partial_x u_m, \partial_x u_m \rangle &= \langle F, u_m \rangle. \end{aligned} \quad (3.31)$$

Snadno pomocí definice skalárního součinu na $L^2((a, b))$ ověříme, že

$$\langle \partial_t u_m, u_m \rangle = \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u_m\|^2.$$

Po úpravě obdržíme tzv. *energetickou rovnost*:

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u_m\|^2 + D \|\partial_x u_m\|^2 = \langle F, u_m \rangle. \quad (\text{ER})$$

Odsud s využitím Cauchyho–Schwarzovy a posléze Youngovy nerovnosti plyne:

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u_m\|^2 \leq \langle F, u_m \rangle \leq \|F\| \|u_m\| \leq \frac{1}{2} \|F\|^2 + \frac{1}{2} \|u_m\|^2.$$

Nerovnosti typu

$$\frac{d}{dt} \|u_m\|^2 \leq \|u_m\|^2 + \|F\|^2, \quad (3.32)$$

v nichž vystupuje funkce společně se svou derivací, lze snadno zpracovat pomocí *Grönwallova lemmatu* (viz též [45], s. 90).

Lemma 3.10 (Grönwallova nerovnost). Buďte $v, G: [t_0, t_1] \rightarrow \mathbb{R}$ reálné funkce takové, že

- $v \in \mathcal{C}([t_0, t_1])$,

- v je na (t_0, t_1) diferencovatelná,
- $\dot{v}, G \in L^1_{\text{loc}}([t_0, t_1])$.

Nechť je navíc na (t_0, t_1) splněna nerovnost

$$\dot{v}(t) \leq v(t) + G(t). \quad (3.33)$$

Potom platí:

$$\forall t \in [t_0, t_1): \quad v(t) \leq v(t_0) e^{t-t_0} + \int_{t_0}^t G(\tau) e^{t-\tau} d\tau. \quad (3.34)$$

Důkaz. Odečtěme od nerovnosti (3.33) funkci v a vynásobme obě strany kladným výrazem e^{-t} . Zjistíme, že

$$\frac{d}{dt} (v(t) e^{-t}) \leq G(t) e^{-t}, \quad t \in (t_0, t_1).$$

Integrujme tuto nerovnost v mezích t_0 a t , kde $t < t_1$:

$$v(t) e^{-t} - v(t_0) e^{-t_0} \leq \int_{t_0}^t G(\tau) e^{-\tau} d\tau.$$

Použití Newtonovy formule bylo oprávněné díky spojitosti funkce $H: t \mapsto v(t)e^{-t}$ a integrabilitě její derivace. Předpoklady rovněž zaručují konečnost pravé strany. Snadnou algebraickou úpravou dostáváme kýženou nerovnost (3.34). \square

Zvolíme-li do (3.34) funkce $v(t) := \|u_m(x, t)\|$, $G(t) := \|F(x, t)\|$, $t_0 := 0$ a $t_1 := T_m$, získáme aplikací Grönwallova lemmatu na nerovnost (3.32) konstantu $M > 0$ takovou, že

$$(\forall m \in \mathbb{N})(\forall t \in [0, T_m)): \quad \|u_m\|^2 \leq \|u_m\|_{t=0}^2 e^t + \int_0^t \|F\|^2(\tau) e^{t-\tau} d\tau \leq M < +\infty. \quad (3.35)$$

O členu $\|u_m\|_{t=0}^2$ můžeme říci následující:

$$\|u_m\|_{t=0}^2 = \|P_m u_{\text{ini}}\|^2 \leq \|u_{\text{ini}}\|^2, \quad (3.36)$$

což plyne ze skutečnosti, že pro každé $m \in \mathbb{N}$ je $\|P_m\|_* = 1$, neboť jde o ortogonální projekci ($\|\cdot\|_*$ značí operátorovou normu). Bude-li počáteční podmínka u_{ini} elementem prostoru $L^2((a, b))$, jsme schopni zaručit konečnost pravé strany nerovnosti (3.36).

Integrál v (3.35) je rovněž konečný, protože $F \in L^2((0, T); L^2(a, b))$ (jak jsme předpokládali v diskuzi ohledně dobrého smyslu slabé rovnosti, viz s. 44), a tak je odhad kladnou konstantou M legitimní.

Poznámka 3.11. U soustavy (3.30) byla naznačena problematika časové meze T_m , která se obecně může s každým $m \in \mathbb{N}$ měnit. Odvozený odhad (3.35)

$$\|u_m\|^2 \leq M,$$

který stanovil horní závorku pro celou posloupnost (u_m) , platí samozřejmě i pro každý *pevný* index $m \in \mathbb{N}$. Ujijme *Parsevalovy rovnosti*⁹ na funkci $u_m \in V_m = [v_1, \dots, v_m]_\lambda$ a s pomocí linearitý skalárního součinu a ortonormality báze dále píšme:

$$\|u_m\|^2 = \sum_{j=1}^m |\langle u_m, v_j \rangle|^2 = \sum_{j=1}^m \left| \sum_{k=1}^m \alpha_k \langle v_k, v_j \rangle \right|^2 = \sum_{j=1}^m |\alpha_j|^2 \leq M.$$

⁹Platí dokonce na libovolném (i neseparabilním) Hilbertově prostoru (viz [5], s. 116): Ortonormální množina \mathcal{E} v Hilbertově prostoru \mathcal{H} je ON bázi, právě když pro každé $x \in \mathcal{H}$ platí: $\|x\|^2 = \sum_{e \in \mathcal{E}} |\langle x, e \rangle|^2$.

Z toho plyne omezenost každého koeficientu α_j , kde $j \in \hat{m}$. Věta o úniku z kompaktu (viz [37], s. 189) pak umožní volit za T_m libovolně velké T . Řešení soustavy (3.30) tak existuje na intervalu $[0, +\infty)$.

Z nerovnosti (3.35) a předchozí poznámky tedy zjišťujeme, že pro každé $m \in \mathbb{N}$ a každé $t \in [0, T]$ je $\|u_m\| \leq \sqrt{M}$, čili

$$(u_m)_{m=1}^{+\infty} \subset L^\infty((0, T); L^2(a, b)) \subset L^2((0, T); L^2(a, b)). \quad (3.37)$$

Část II. Hledejme nyní stejnoměrný odhad pro posloupnost $(\partial_x u_m)$. Integrujme energetickou rovnost (ER) v mezích 0 a $t < T$:

$$\frac{1}{2}\|u_m\|^2 - \frac{1}{2}\|u_m\|_{t=0}^2 + D \int_0^t \|\partial_x u_m\|^2 d\tau = \int_0^t \langle F, u_m \rangle d\tau.$$

Na integrand na pravé straně rovnosti opět použijme Cauchyho–Schwarzovu a poté Youngovu nerovnost. Výrazy jistě nezměníme, posuneme-li horní mez integrálů až do T . Díky nezápornosti normy lze navíc zanedbat první člen $\|u_m\|^2$. Celkově tak obdržíme

$$D \int_0^T \|\partial_x u_m\|^2 d\tau \leq \frac{1}{2} \int_0^T \|F\|^2 d\tau + \frac{1}{2}TM + \frac{1}{2}\|u_m\|_{t=0}^2 < +\infty, \quad (3.38)$$

kde M je omezovací konstanta z odhadu (3.35) a výraz $\|u_m\|_{t=0}^2$ je konečný dle téhož argumentu jako v (3.36). Takový odhad však implikuje, že

$$(\partial_x u_m)_{m=1}^{+\infty} \text{ je stejnoměrně omezená v } L^2((0, T); L^2(a, b)). \quad (3.39)$$

Výrok (3.39) společně s (3.37) znamená *stejnoměrnou omezenost* posloupnosti (u_m) vzhledem k normě prostoru $L^2((0, T); W_0^{1,2}(a, b))$.

3.2.5 Limitní přechod

Podářilo se nám posloupnost (u_m) stejnoměrně omezit v prostoru $L^2((0, T); W_0^{1,2}(a, b))$. Díky úplnosti Sobolevova prostoru je tento prostor Hilbertovým ([28], s. 114). Každý Hilbertův prostor je navíc reflexivní ([5], s. 115).¹⁰ Je dále poznatkem funkcionální analýzy (viz [5], s. 92), že v reflexivních Banachových prostorech lze z každé omezené posloupnosti vybrat *slabě konvergentní* podposloupnost.¹¹

Studujme limitu slabé rovnosti pro $m \rightarrow +\infty$. Z předchozích poznatků plyne, že v posloupnosti $(u_m)_{m=1}^{+\infty}$ existuje podposloupnost $(u_{m'})_{m'=1}^{+\infty}$ taková, že

$$u_{m'} \xrightarrow{w} \tilde{u} \text{ v prostoru } L^2((0, T); W_0^{1,2}(a, b)),$$

kde symbol \xrightarrow{w} značí slabou konvergenci. To ovšem (při označení $B := L^2((0, T); W_0^{1,2}(a, b))$) znamená, že pro každé $v \in B$ platí

$$\langle u_{m'}, v \rangle_B \rightarrow \langle \tilde{u}, v \rangle_B,$$

¹⁰Splývá tedy s prostorem dvakrát duálním. Obecněji lze pro Bochnerovy prostory dokázat následující tvrzení (viz [27], s. 19): Je-li X reflexivní Banachův prostor a $p \in (1, +\infty)$, pak je $L^p((0, T), X)$ rovněž reflexivní.

¹¹Tedy podposloupnost konvergující vzhledem ke všem omezeným lineárním funkcionálům na $L^2((0, T); W_0^{1,2}(a, b))$. Na Hilbertově prostoru můžeme díky Rieszově větě reprezentovat funkcionál skalárním součinem $\langle \cdot, \cdot \rangle$.

kde $\langle \cdot, \cdot \rangle_B$ je skalární součin indukující normu (3.28) na Bochnerově prostoru B . Rozepíšme tuto skutečnost dle definice:

$$\begin{aligned} \langle u_{m'}, v \rangle_B &= \int_0^T dt \langle u_{m'}, v \rangle_{L^2}(t) + \int_0^T dt \langle \partial_x u_{m'}, \partial_x v \rangle_{L^2}(t) \\ &\downarrow m' \rightarrow +\infty \\ \langle \tilde{u}, v \rangle_B &= \int_0^T dt \langle \tilde{u}, v \rangle_{L^2}(t) + \int_0^T dt \langle \partial_x \tilde{u}, \partial_x v \rangle_{L^2}(t), \end{aligned}$$

přičemž pro odlišení značíme symbolem $\langle \cdot, \cdot \rangle_{L^2}$ skalární součin na prostoru $L^2((a, b))$. Funkce času $\varphi \in \mathcal{C}^1([0, T])$ tuto konvergenci ve skalárním součinu nenaruší. Nahradme tedy ve slabé rovnosti (SR) funkci u členy posloupnosti $(u_{m'})$. Za předpokladu, že $F = F(x, t)$, přejdeme k limitě:

$$\begin{aligned} -\varphi(0) \langle P_{m'} u_{\text{ini}}, v \rangle_{L^2} - \int_0^T dt \dot{\varphi}(t) \langle u_{m'}, v \rangle_{L^2}(t) &= -D \int_0^T dt \varphi(t) \langle \partial_x u_{m'}, \partial_x v \rangle_{L^2}(t) + \int_0^T dt \varphi(t) \langle F, v \rangle_{L^2}(t) \\ &\downarrow m' \rightarrow +\infty \\ -\varphi(0) \langle u_{\text{ini}}, v \rangle_{L^2} - \int_0^T dt \dot{\varphi}(t) \langle \tilde{u}, v \rangle_{L^2}(t) &= -D \int_0^T dt \varphi(t) \langle \partial_x \tilde{u}, \partial_x v \rangle_{L^2}(t) + \int_0^T dt \varphi(t) \langle F, v \rangle_{L^2}(t). \end{aligned}$$

Konvergence skalárního součinu $\langle P_{m'} u_{\text{ini}}, v \rangle$ plyne z úplnosti ON báze. Zjišťujeme, že funkce \tilde{u} vyhovuje slabé formulaci úlohy (3.26). Jinými slovy: je jejím *slabým řešením*. Tím je konstrukce dokončena.

3.2.6 Příklad nelineárního členu F

Posloupnost (u_m) lze v prostoru $L^2((0, T); W_0^{1,2}(a, b))$ stejnoměrně omezit i v případě, že je funkce pravé strany F závislá na řešení samotném a je navíc lokálně lipschitzovská (takovými funkcemi jsou například polynomy, které se v reakčně-difuzních úlohách typicky objevují).

Uvažme tedy takovou funkci $F = F(u)$, kde $F(0) = 0$. Lokální lipschitzovskost na omezeném rozsahu u zajišťuje existenci konstanty $L > 0$ takové, že $|F(u)| \leq L|u|$. Omezenost funkce u je poznatkem teorie invariantních regionů, která je podrobně studována v pracích [23, 29]; my zde budeme omezenost hodnot u předpokládat. Takový odhad nám umožní navázat na nerovnost (3.32) následovně:

$$\frac{d}{dt} \|u_m\|^2 \leq \|u_m\|^2 + \|F\|^2 \leq (1 + L^2) \|u_m\|^2.$$

Jedná se o nerovnost, kterou lze opět zpracovat Grönwallovým lemmatem 3.10 (při volbě $G \equiv 0$). Potom totiž platí:

$$(\forall m \in \mathbb{N})(\forall t \in [0, T]): \quad \|u_m\|^2 \leq (1 + L^2) \|u_m\|_{t=0}^2 e^t \leq (1 + L^2) \|u_m\|_{t=0}^2 e^T < +\infty.$$

(Povšimněme si ale, že je takový odhad užitečný pouze na konečném časovém intervalu.) Odsud již plyne, že $(u_m) \subset L^\infty((0, T); L^2(a, b))$.

Co se týče omezenosti posloupnosti $(\partial_x u_m)$, můžeme za daných předpokladů pokračovat v nerovnosti (3.38):

$$D \int_0^T \|\partial_x u_m\|^2 d\tau \leq \frac{1}{2} \int_0^T \|F(u_m)\|^2(\tau) d\tau + \underbrace{\frac{1}{2}TM + \frac{1}{2}\|u_m\|_{t=0}^2}_{:=K} \leq \frac{L^2}{2} \int_0^T \|u_m\|^2(\tau) d\tau + K < +\infty,$$

což plyne ze skutečnosti, že je posloupnost (u_m) obsažena i v prostoru $L^2((0, T); L^2(a, b))$.

Celkově tedy podařilo posloupnost (u_m) stejnoměrně omezit v prostoru $L^2((0, T); W_0^{1,2}(a, b))$, a tak lze provést analogický limitní přechod jako v odstavci 3.2.5, čímž obdržíme slabé řešení.

Poznámka 3.12. Dále je možné se zabývat otázkami jednoznačnosti řešení a jeho spojitě závislosti na datech. Tyto záležitosti se prozatím nachází mimo rámec této práce, budou však předmětem dalšího studia.

4

Numerické řešení evolučních úloh

Tato kapitola je věnována numerickému řešení evolučních úloh založených na difuzních, respektive reakčně-difuzních rovnicích, jejichž matematická analýza byla provedena v kapitole 3. Nejprve bude odvozeno diferenční schéma pro jednorozměrnou úlohu (RDR). Jak jsme se přesvědčili v sekci 3.1.1, pro tuto rovnici s lineární pravou stranou existuje analytické řešení, a proto je možné ho s tím numerickým porovnat; u složitějších úloh už ovšem analytické řešení k dispozici není.

4.1 Diferenční schéma

Uvažme reakčně difuzní rovnici (RDR) v jedné dimenzi, tedy na intervalu $\Omega := (a, b)$:

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + F(x, t, u) && \text{na } (a, b) \times (0, T), \\ u(x, 0) &= u_{\text{ini}}(x), && x \in (a, b), \\ u(a, t) &= \mu_1(t), && t \in (0, T), \\ u(b, t) &= \mu_2(t), && t \in (0, T), \end{aligned} \right\} \quad (4.1)$$

kde $F = F(x, t, u)$ je obecně nelineární zřídlový člen. Problém (4.1) bude řešen *metodou konečných diferencí*, též zvanou *metoda sítí* [52]. Za tímto účelem je nejprve potřeba úlohu diskretizovat. Na obdélník $(a, b) \times (0, T)$ položíme pravoúhloú síť. Interval (a, b) rozdělíme na N stejných částí o délce $\Delta x = \frac{b-a}{N}$. Souřadnice j -tého uzlu je dána násobkem šířky částečného intervalu:

$$x_j = a + j\Delta x, \quad j \in \{0, 1, \dots, N\}.$$

Pro krajní body intervalu zřejmě platí: $x_0 = a$, $x_N = b$. Podobné učiníme s časovým intervalem $(0, T)$, jenž rozdělíme na N_T stejných částí s časovým krokem $\Delta t = \frac{T}{N_T}$. Odsud analogicky určíme k -tou časovou hladinu:

$$t_k = k\Delta t, \quad k \in \{0, 1, \dots, N_T\}.$$

Zavedme výhodnější označení pro hodnotu funkcí u a F v uzlu (x_j, t_k) :

$$\begin{aligned} u(x_j, t_k) &:= u_j^k, \\ F(x_j, t_k, u_j^k) &:= F_j^k. \end{aligned}$$

Derivace v úloze (4.1) budou nahrazeny diferenčními podíly. Co se týče časové derivace, použijeme *dopřednou diferencí*:

$$\frac{\partial u}{\partial t}(x_j, t_k) \approx \frac{u_j^{k+1} - u_j^k}{\Delta t}, \quad k \in \{1, 2, \dots, N_T - 1\}. \quad (4.2)$$

Hodnoty druhé prostorové derivace budou aproximovány *druhou centrální diferencí*:

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(x_j, t_k) \approx \frac{u_{j+1}^k - 2u_j^k + u_{j-1}^k}{(\Delta x)^2}, \quad j \in \{1, 2, \dots, N-1\}. \quad (4.3)$$

Diferenční schéma problému (4.1) tak vypadá následovně:

$$\left. \begin{aligned} \frac{u_j^{k+1} - u_j^k}{\Delta t} &= D \frac{u_{j+1}^k - 2u_j^k + u_{j-1}^k}{(\Delta x)^2} + F_j^k, & j \in \{1, 2, \dots, N-1\}, \\ & & k \in \{1, 2, \dots, N_T-1\}, \\ u_j^0 &= u_{\text{ini}}(x_j), & j \in \{0, 1, \dots, N\}, \\ u_0^k &= \mu_1(t_k), & k \in \{0, 1, \dots, N_T\}, \\ u_n^k &= \mu_2(t_k), & k \in \{0, 1, \dots, N_T\}, \end{aligned} \right\} \quad (4.4)$$

Odsud lze snadno vyjádřit člen u_j^{k+1} reprezentující $(k+1)$. časovou iteraci:

$$u_j^{k+1} = u_j^k + D \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} (u_{j+1}^k - 2u_j^k + u_{j-1}^k) + \Delta t \cdot F_j^k.$$

Vidíme, že ho lze spočítat pomocí funkčních hodnot v prostorových uzlech k -té časové hladiny. Přibližné řešení je tak napočítáváno rekurentně s využitím předchozích hodnot. Díky snadnému vyjádření tohoto algoritmu se takové schéma nazývá *explicitní* [52].

Je-li skutečné řešení úlohy dostatečně hladké, poskytuje Taylorův rozvoj do druhého řádu lokální chybu, jež vzniká nahrazením derivací konečnými diferencemi. Lze ukázat, že u časové derivace je tato chyba řádu $\mathcal{O}(\Delta t)$ při $\Delta t \rightarrow 0$, zatímco u druhé prostorové derivace je řádu $\mathcal{O}((\Delta x)^2)$ při $\Delta x \rightarrow 0$. Landauovým symbolem $\mathcal{O}(\cdot)$ přitom formálně míníme následující:

Definice 4.1. Buď $p \geq 0$. Necht funkce u je skutečné a u_h přibližné řešení diferenciální rovnice charakterizované parametrem h .¹ Řekneme, že chyba aproximace přibližného řešení je řádu $\mathcal{O}(h^p)$ při h jdoucím k nule (psáno $h \rightarrow 0$), právě když

$$(\exists M > 0)(\exists \delta > 0)(|h| < \delta \implies |u - u_h| \leq Mh^p),$$

tj. právě když chyba aproximace konverguje k nule alespoň tak rychle jako parametr h^p (až na konstantu M).

V případě explicitního schématu pro úlohu (4.1) lze souhrnně napsat, že chyba přibližného řešení je řádu $\mathcal{O}(\Delta t + (\Delta x)^2)$, tedy při dostatečně jemné síti je libovolně malá. Konvergence explicitního schématu pro parabolickou rovnici ovšem není samozřejmá. Je totiž třeba dbát tzv. *podmínky stability*. Je-li splněna, pak se metoda chová „rozumně“ ohledně zaokrouhlovacích chyb. Stabilita je *nutnou* podmínkou konvergence metody – není-li metoda stabilní, nemůže ani konvergovat. Lze ukázat ([52], s. 385), že pro *lineární* úlohu ve tvaru (4.1) (tj. pro $F = F(x, t)$) má tato podmínka tvar

$$D \frac{\Delta t}{(\Delta x)^2} \leq \frac{1}{2}. \quad (4.5)$$

Vidíme tedy, že stabilita metody závisí na hustotě diskretizační sítě. O takové metodě pak řekneme, že je *podmíněně stabilní*. Zároveň je patrná nevýhoda explicitního schématu: zjermníme-li prostorovou síť dvojnásobně, musíme s přihlédnutím k podmínce (4.5) přiblížit uzly časové sítě na čtvrtinovou vzdálenost; nároky na počítačový výkon tak velmi rychle rostou. O tzv. *nepodmíněně stabilních* schématech, která jsou stabilní bez ohledu na hustotu diskretizační sítě, dále pojednává [52], s. 387, či [39], s. 507.

¹Např. vzdálenost uzlů Δx či Δt .

4.2 Měření přesnosti výpočtů

Ve výpočtech, které budou následovat, je porovnáno analytické a numerické řešení úlohy (4.1). Výpočty byly provedeny pro pět různě jemných sítí. Počet částečných intervalů začínal na $N^{(0)} = 50$ a postupně byl zdvojnásobován dle vztahu

$$N^{(i)} = 50 \cdot 2^i, \quad i \in \{0, 1, 2, 3, 4\}.$$

Odpovídající počet ok v časové síti byl volen tak, aby v podmínce stability (4.5) platila rovnost, tedy

$$N_T^{(i)} = \frac{2DT}{((b-a)/N^{(i)})^2}, \quad i \in \{0, 1, 2, 3, 4\}.$$

Označme po řadě numerické a analytické řešení písmeny u a v . Symbolikou u_j^k , resp. v_j^k budeme opět rozumět jejich hodnotu v uzlu (x_j, t_k) . Chyba aproximace při i -té jemnosti sítě je obvykle kvantifikována v řeči tzv. L_∞ a L_2 chyb, které jsou definovány následovně:

$$E_\infty^{(i)} := \max \left\{ \max \left\{ |u_j^k - v_j^k| \mid j \in \{1, 2, \dots, N^{(i)} - 1\} \right\} \mid k \in \{1, 2, \dots, N_T^{(i)} - 1\} \right\}, \quad (4.6)$$

$$E_2^{(i)} := \max \left\{ \left(\sum_{j=1}^{N^{(i)}-1} |u_j^k - v_j^k|^2 \cdot \Delta x^{(i)} \right)^{1/2} \mid k \in \{1, 2, \dots, N_T^{(i)} - 1\} \right\}, \quad (4.7)$$

přičemž $\Delta x^{(i)} = (b-a)/N^{(i)}$ značí prostorový krok při i -té jemnosti sítě. Tyto chyby byly napočítány pro každou jemnost $i \in \{0, 1, 2, 3, 4\}$. Následně bylo studováno chování řešení při postupném zhušťování sítě. Informaci o tomto chování poskytuje tzv. experimentální řád konvergence, anglicky *experimental order of convergence* čili EOC (představený Dziukem [13]). Je definován vztahem

$$\text{EOC}_p^{(i+1)} := \frac{\ln(E_p^{(i)}/E_p^{(i+1)})}{\ln(\Delta x^{(i)}/\Delta x^{(i+1)})}, \quad i \in \{0, 1, 2, 3\}. \quad (4.8)$$

Řád konvergence byl určen jak pro chybu E_∞ , tak pro chybu E_2 , což je naznačeno indexem $p \in \{2, \infty\}$.

4.3 Kvantitativní výpočetní studie

V tomto odstavci budou uvedeny výsledky numerických výpočtů, při nichž bylo srovnáváno analytické řešení rovnice vedení tepla (RVT) odvozené v odstavci 3.1.1 a příslušné numerické řešení vzešlé z diferenčního schématu (4.4).

4.3.1 Nastavení experimentu

Nejprve uvažme rovnici vedení tepla na intervalu (a, b) s funkcí pravé strany F , jež nezávisí na samotném řešení v , a s nulovými okrajovými podmínkami:

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial v}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + F(x, t) && \text{na } (a, b) \times (0, T), \\ v(x, 0) &= v_{\text{ini}}(x), && x \in (a, b), \\ v(a, t) &= 0, && t \in (0, T), \\ v(b, t) &= 0. \end{aligned} \right\} \quad (4.9)$$

i	$N^{(i)}$	L_∞		L_2	
		$E_\infty^{(i)}$	$\text{EOC}_\infty^{(i+1)}$	$E_2^{(i)}$	$\text{EOC}_2^{(i+1)}$
0	50	$E_\infty^{(0)}$	$\text{EOC}_\infty^{(1)}$	$E_2^{(0)}$	$\text{EOC}_2^{(1)}$
1	100	$E_\infty^{(1)}$	$\text{EOC}_\infty^{(2)}$	$E_2^{(1)}$	$\text{EOC}_2^{(2)}$
2	200	$E_\infty^{(2)}$	$\text{EOC}_\infty^{(3)}$	$E_2^{(2)}$	$\text{EOC}_2^{(3)}$
3	400	$E_\infty^{(3)}$	$\text{EOC}_\infty^{(4)}$	$E_2^{(3)}$	$\text{EOC}_2^{(4)}$
4	800	$E_\infty^{(4)}$		$E_2^{(4)}$	

TABULKA 4.1: Obecný tvar tabulky zachycující přesnost a řád konvergence výpočtů v odstavci 4.3.

Jak známo z odstavce 3.1.1, je k dispozici analytické řešení této úlohy, a sice ve formě následující řady (srov. s funkcí (3.17), která byla odvozena pro interval $(0, L)$; zobecnění pro interval (a, b) je však přímočaré):

$$v(x, t) = \sum_{n=1}^{+\infty} \left(C_n \exp\{-\lambda_n D t\} + \int_0^t \exp\{-\lambda_n D(t - \tau)\} F_n(\tau) d\tau \right) \sin\left(\frac{n\pi}{b-a}(x-a)\right), \quad (4.10)$$

kde $\lambda_n = (n\pi/(b-a))^2$ a koeficienty C_n , resp. F_n pochází z Fourierových rozvojų funkcí v_{ini} a F , tedy

$$v_{\text{ini}}(x) = \sum_{n=1}^{+\infty} C_n \sin\left(\frac{n\pi}{b-a}(x-a)\right), \quad (4.11)$$

$$F(x, t) = \sum_{n=1}^{+\infty} F_n(t) \sin\left(\frac{n\pi}{b-a}(x-a)\right). \quad (4.12)$$

V následujících výpočtech uvažujeme v řadě (4.10) pouze $m \in \mathbb{N}$ (tedy *konečně mnoho*) sčítanců.

Numerické řešení, jež označíme písmenem u , bylo na stejné prostoročasové mřížce napočítáno podle diferenčního schématu (4.4). Program následně určil chyby $E_\infty^{(i)}$ a $E_2^{(i)}$ podle vzorců (4.6) a (4.7), které posloužily ke stanovení experimentálního řádu konvergence (4.8). Výsledky simulací na každé síti byly zaneseny do tabulek v podobě 4.1. Tyto výpočty včetně jejich grafického znázornění byly implementovány v programovacím jazyce *Python*.

4.3.2 Konstantní zdroj

V první sérii výpočtů uvažujeme, že je zdrojová funkce F daná rozvojem (4.12) v čase *konstantní*. Volíme tedy

$$\begin{aligned} C_n &\in \mathbb{R}, \\ F_n(t) &:= f_n \in \mathbb{R}, \quad t \in [0, T], \end{aligned}$$

kde $n \in \hat{m}$. V takovém případě má analytické řešení naší úlohy, tj. funkce (4.10), tvar

$$v(x, t) = \sum_{n=1}^m \left(C_n \exp\{-\lambda_n D t\} + \frac{f_n}{\lambda_n D} (1 - \exp\{-\lambda_n D t\}) \right) \sin\left(\frac{n\pi}{b-a}(x-a)\right). \quad (4.13)$$

Počet sčítanců m bude zpravidla roven jedné až dvěma. Pro funkci počáteční podmínky, resp. zřídlovou funkci platí:

$$v_{\text{ini}}(x) = \sum_{n=1}^m C_n \sin\left(\frac{n\pi}{b-a}(x-a)\right),$$

$$F(x, t) = \sum_{n=1}^m f_n \sin\left(\frac{n\pi}{b-a}(x-a)\right).$$

Přejděme nyní ke konkrétním výpočtům.

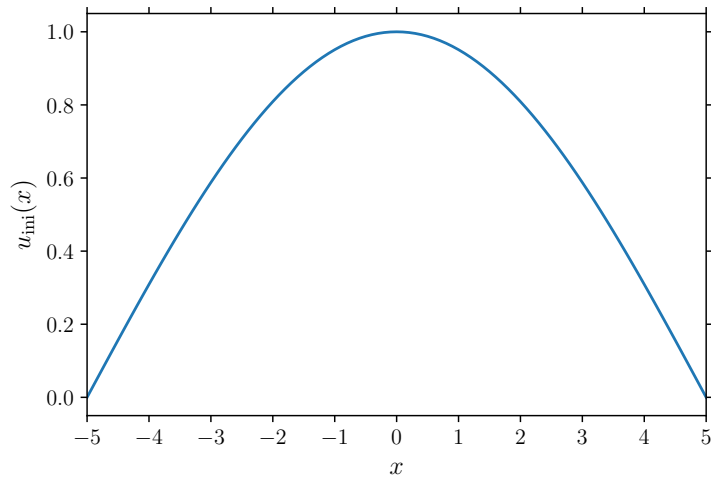
Zvláštním případem rovnice vedení tepla je $\partial_t u = D\partial_x^2 u$ čili úloha bez pravé strany. Tento výpočet jsme nastavili následovně:

Výpočet 1			Numerické nastavení		
Nastavení úlohy (4.9)			Numerické nastavení		
parametr	symbol	hodnota	parametr	symbol	hodnota
počet sčítanců (4.13)	m	2	interval	(a, b)	$(-5, 5)$
difuzní koeficient	D	1,0	horní čas. mez	T	10
koeficienty C_n	C_1	1,0	jemnost sítě	N	$50 \cdot 2^i, 0 \leq i \leq 4$
	C_2	0,0			
koeficienty f_n	f_1, f_2	0,0	Obrázek: 4.1		
			Tabulka EOC: 4.2		

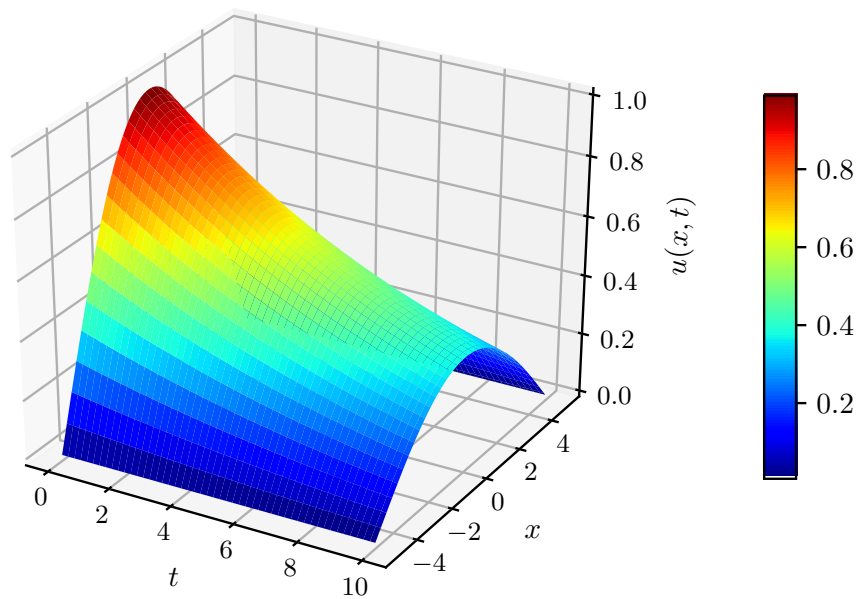
Z tabulky 4.2 je patrné, že bylo s dobrou přesností dosaženo očekávaného řádu konvergence, který je roven dvěma. Pro takto nastavenou úlohu lze tedy usoudit, že použití explicitního schématu dává uspokojivé výsledky, což je potvrzeno hodnotou EOC. Grafy byly vykresleny při prostorové, resp. časové hustotě sítě $N = 100$, resp. $N_T = 2000$. Rovněž vidíme, že toto řešení vyhovuje první části principu maxima (viz větu 3.2), tj. své nejvyšší hodnoty nabývá v počátečním okamžiku.

Ve výpočtu 2 již do úlohy zapojíme konstantní zdroj tepla.

Výpočet 2			Numerické nastavení		
Nastavení úlohy (4.9)			Numerické nastavení		
parametr	symbol	hodnota	parametr	symbol	hodnota
počet sčítanců (4.13)	m	2	interval	(a, b)	$(-5, 5)$
difuzní koeficient	D	0,1	horní čas. mez	T	100
koeficienty C_n	C_1	1,0	jemnost sítě	N	$50 \cdot 2^i, 0 \leq i \leq 4$
	C_2	-2,0			
koeficienty f_n	f_1	-0,25	Obrázek: 4.2		
	f_2	0,0	Tabulka EOC: 4.3		



(A) Graf počáteční podmínky $u_{\text{ini}} = u_{\text{ini}}(x)$.

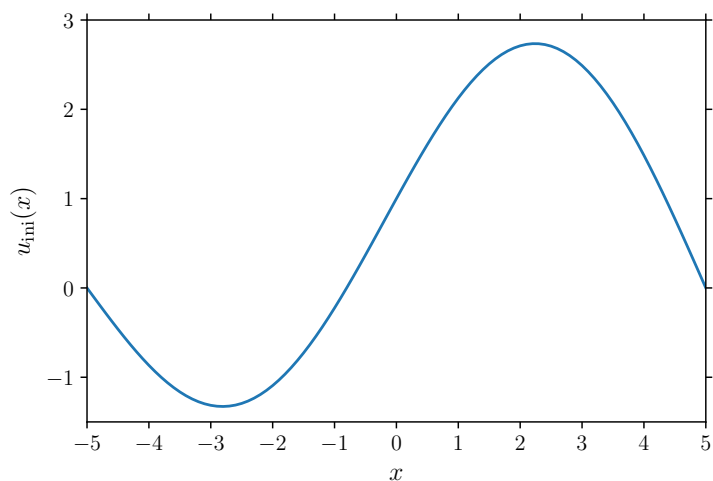


(B) Graf numerického řešení $u = u(x, t)$.

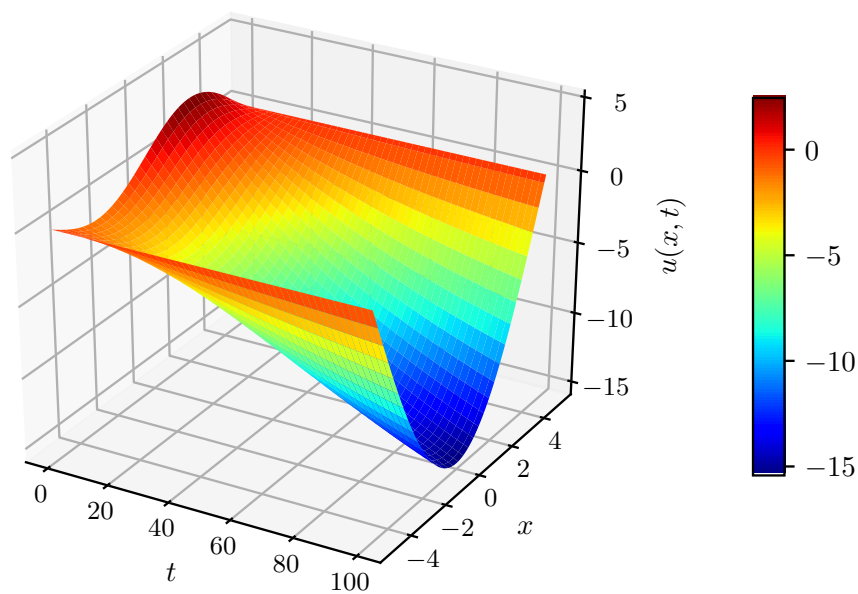
OBRÁZEK 4.1: Průběh počáteční podmínky a řešení ve **výpočtu 1**.

i	$N^{(i)}$	L_∞		L_2	
		$E_\infty^{(i)}$	$\text{EOC}_\infty^{(i+1)}$	$E_2^{(i)}$	$\text{EOC}_2^{(i+1)}$
0	50	$2,42 \cdot 10^{-4}$	2,00	$5,42 \cdot 10^{-4}$	2,00
1	100	$6,05 \cdot 10^{-5}$	2,00	$1,35 \cdot 10^{-4}$	2,00
2	200	$1,51 \cdot 10^{-5}$	2,00	$3,38 \cdot 10^{-5}$	2,00
3	400	$3,78 \cdot 10^{-6}$	2,00	$8,46 \cdot 10^{-6}$	2,00
4	800	$9,45 \cdot 10^{-7}$	2,00	$2,11 \cdot 10^{-6}$	2,00

TABULKA 4.2: Chyby a experimentální řady konvergence ve **výpočtu 1**. Hodnoty $\text{EOC}_\infty^{(i)}$ a $\text{EOC}_2^{(i)}$ se liší nejdříve na sedmém desetinném místě.



(A) Graf počáteční podmínky $u_{\text{ini}} = u_{\text{ini}}(x)$.



(B) Graf numerického řešení $u = u(x, t)$.

OBRÁZEK 4.2: Průběh počáteční podmínky a řešení ve **výpočtu 2**.

i	$N^{(i)}$	L_∞		L_2	
		$E_\infty^{(i)}$	$\text{EOC}_\infty^{(i+1)}$	$E_2^{(i)}$	$\text{EOC}_2^{(i+1)}$
0	50	$1,16 \cdot 10^{-2}$	2,00	$2,60 \cdot 10^{-2}$	2,00
1	100	$2,91 \cdot 10^{-3}$	2,00	$6,49 \cdot 10^{-3}$	2,00
2	200	$7,27 \cdot 10^{-4}$	2,00	$1,62 \cdot 10^{-3}$	2,00
3	400	$1,82 \cdot 10^{-4}$	2,00	$4,06 \cdot 10^{-4}$	2,00
4	800	$4,54 \cdot 10^{-5}$		$1,01 \cdot 10^{-4}$	

TABULKA 4.3: Chyby a experimentální řády konvergence ve **výpočtu 2**.

4.3.3 Periodický zdroj

Pro podrobnější vyšetření kvality numerického řešení vybudíme komplikovanější průběh funkce. Toho lze dosáhnout použitím zdroje závislého i na čase. Volme tedy v řadě (4.10) koeficienty C_n a F_n následovně:

$$C_n \in \mathbb{R},$$

$$F_n(t) := f_n \sin \frac{2\pi}{\ell} t, \quad f_n \in \mathbb{R}, \quad t \in [0, T],$$

přičemž $n \in \widehat{m}$ a $\ell > 0$ představuje vhodně zvolenou periodu zřídla (typicky nějaký zlomek celkového času T). Analytické řešení úlohy (4.10) má potom tvar

$$\sum_{n=1}^m \left[C_n \exp\{-\alpha_n t\} + f_n \frac{\exp\{-\alpha_n t\}}{\alpha_n^2 + \beta^2} \left(\beta + \exp\{\alpha_n t\} (\alpha_n \sin \beta t - \beta \cos \beta t) \right) \right] \sin \left(\frac{n\pi}{b-a} (x-a) \right), \quad (4.14)$$

kde $\alpha_n = \lambda_n D$, $\beta = 2\pi/\ell$. Pro funkce v_{ini} a F opět platí:

$$v_{\text{ini}}(x) = \sum_{n=1}^m C_n \sin \left(\frac{n\pi}{b-a} (x-a) \right),$$

$$F(x, t) = \sum_{n=1}^m f_n \sin \left(\frac{2\pi}{\ell} t \right) \sin \left(\frac{n\pi}{b-a} (x-a) \right).$$

Přejděme nyní k samotným experimentům s periodickým zdrojem.

Výpočet 3

Nastavení úlohy (4.9)

parametr	symbol	hodnota
počet sčítanců (4.14)	m	2
dif. koeficient	D	0,1
koeficienty C_n	C_1	1,0
	C_2	-2,0
koeficienty f_n	f_1, f_2	1,0
perioda zdroje	ℓ	$T/3$

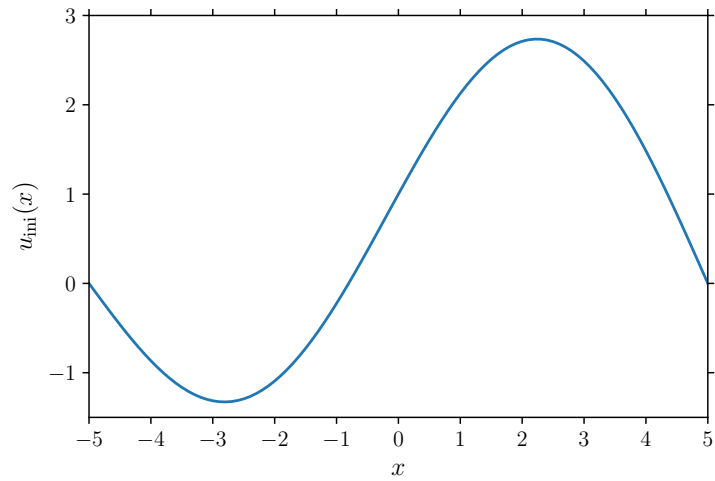
Numerické nastavení

parametr	symbol	hodnota
interval	(a, b)	$(-5, 5)$
horní čas. mez	T	10
jemnost sítě	N	$50 \cdot 2^i, 0 \leq i \leq 4$

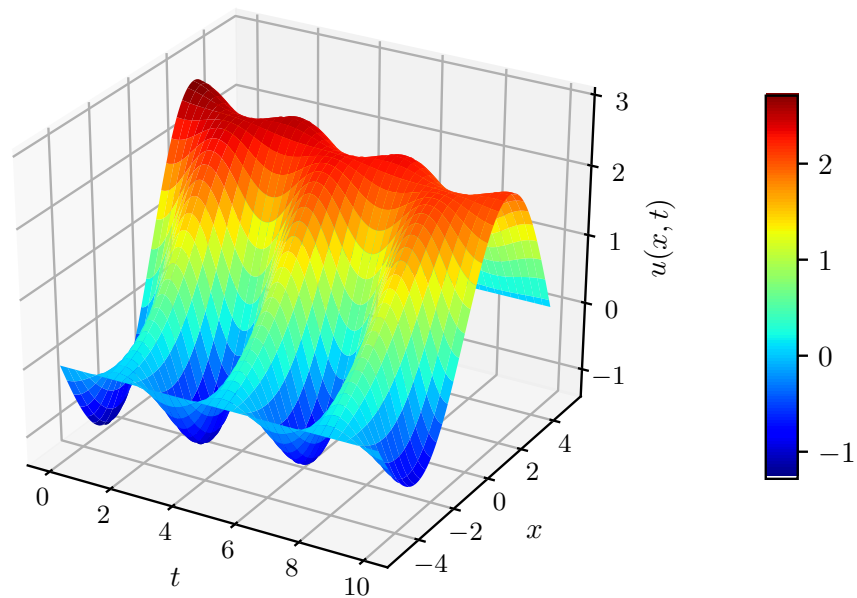
Obrázek: 4.3

Tabulka EOC: 4.4

Desetinásobným snížením difuzního koeficientu dochází k pomalejší změně koncentrace (či teploty) v čase. Odchytky numerického řešení od analytického sice nejsou na nejhrubší síti zanedbatelné, ale postupně se zmenšují na uspokojivější hodnoty. Řád konvergence se opět pohybuje těsně kolem dvou.



(A) Graf počáteční podmínky $u_{ini} = u_{ini}(x)$.



(B) Graf numerického řešení $u = u(x, t)$.

OBRÁZEK 4.3: Průběh počáteční podmínky a řešení ve **výpočtu 3**.

i	$N^{(i)}$	L_∞		L_2	
		$E_\infty^{(i)}$	$EOC_\infty^{(i+1)}$	$E_2^{(i)}$	$EOC_2^{(i+1)}$
0	50	$1,82 \cdot 10^{-1}$	2,03	$3,28 \cdot 10^{-1}$	2,03
1	100	$4,46 \cdot 10^{-2}$	1,99	$8,00 \cdot 10^{-2}$	1,99
2	200	$1,13 \cdot 10^{-2}$	2,00	$2,02 \cdot 10^{-2}$	2,00
3	400	$2,82 \cdot 10^{-3}$	2,00	$5,06 \cdot 10^{-3}$	2,00
4	800	$7,06 \cdot 10^{-4}$		$1,27 \cdot 10^{-3}$	

TABULKA 4.4: Chyby a experimentální řády konvergence ve **výpočtu 3**.

Vyzkoušíme stabilitu a přesnost řešení i pro vyšší T , tedy dobu, po kterou systém pozorujeme.

Výpočet 4

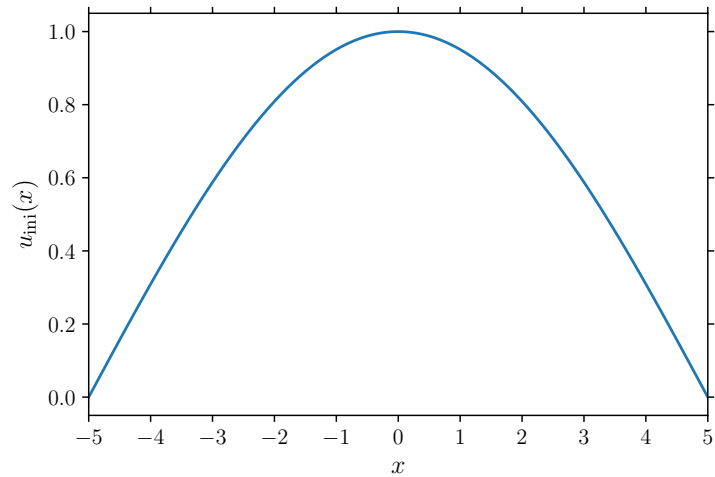
Nastavení úlohy (4.9)			Numerické nastavení		
parametr	symbol	hodnota	parametr	symbol	hodnota
počet sčítanců (4.14)	m	2	interval	(a, b)	$(-5, 5)$
difuzní koeficient	D	0,1	horní čas. mez	T	100
koeficienty C_n	C_1	1,0	jemnost sítě	N	$50 \cdot 2^i, 0 \leq i \leq 4$
	C_2	0,0			
koeficienty f_n	f_1	0,25	Obrázek: 4.4		
	f_2	-0,5	Tabulka EOC: 4.5		
perioda zdroje	ℓ	$T/2$			

Z tabulky 4.5 je patrné, že i v delším časovém horizontu se řešení implementované explicitním schématem chová uspokojivě. Řád konvergence je s přesností na dvě desetinná místa roven dvěma i na nejhrubší použité síti.

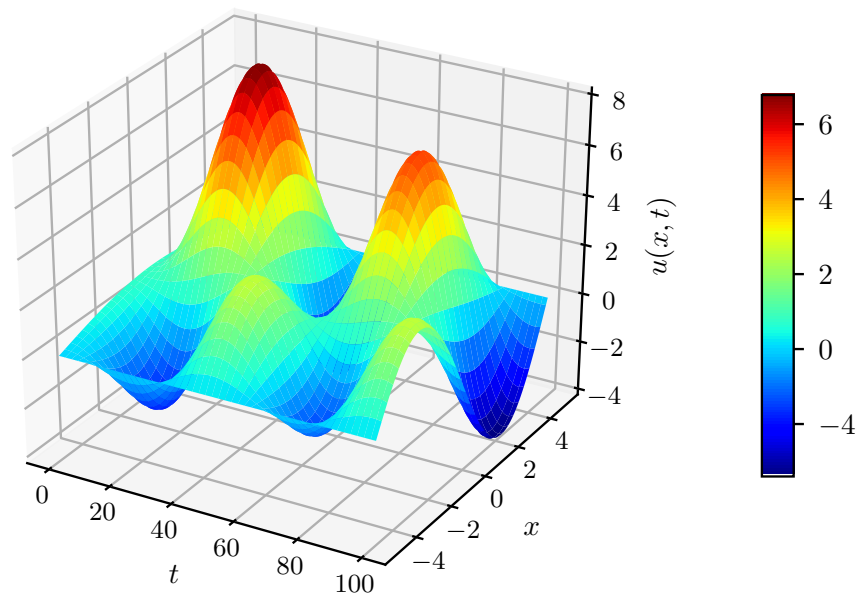
Výpočet 5

Nastavení úlohy (4.9)			Numerické nastavení		
parametr	symbol	hodnota	parametr	symbol	hodnota
počet sčítanců (4.14)	m	5	interval	(a, b)	$(-5, 5)$
difuzní koeficient	D	0,05	horní čas. mez	T	10
koeficienty C_n	C_1, C_3, C_5	2,0	jemnost sítě	N	$50 \cdot 2^i, 0 \leq i \leq 4$
	C_2, C_4	0,0			
koeficienty f_n	f_1	-1,5	Obrázek: 4.5		
	f_2, \dots, f_5	0,0	Tabulka EOC: 4.6		
perioda zdroje	ℓ	$T/3$			

V tabulce 4.6 vidíme, že jsou chyby například v porovnání s výpočtem 3 či 4 až o řád vyšší. To je dáno tím, že je difuzní koeficient a celkový čas T menší, a tak ke splnění podmínky stability 4.5 stačí mít v časové síti dvacetkrát méně uzlů. Menší hustota mřížky má za následek větší výpočetní chyby. I přesto však tabulka 4.6 dokládá, že metoda konverguje druhým řádem.



(A) Graf počáteční podmínky $u_{ini} = u_{ini}(x)$.

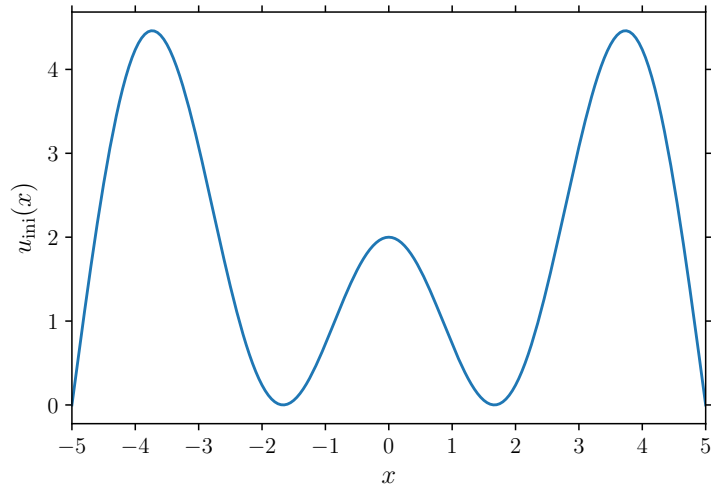


(B) Graf numerického řešení $u = u(x, t)$.

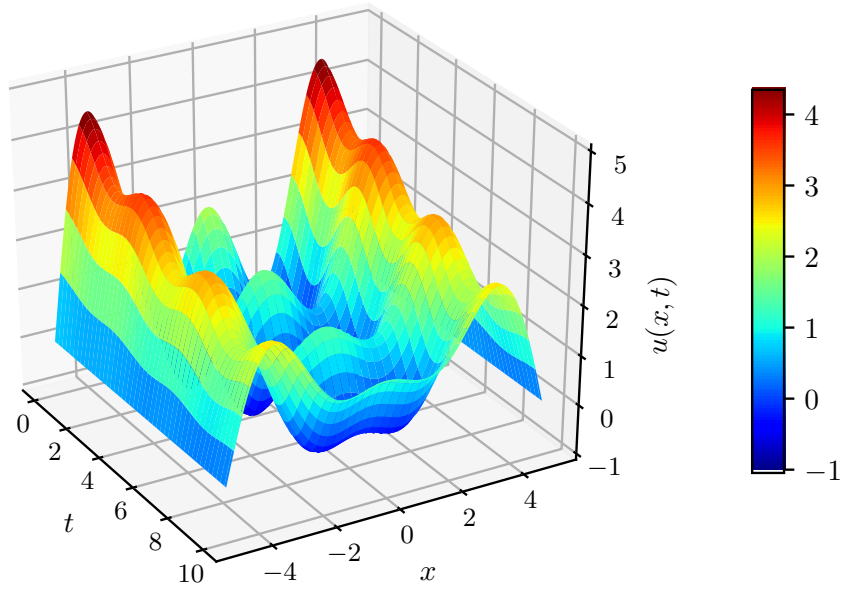
OBRÁZEK 4.4: Průběh počáteční podmínky a řešení ve **výpočtu 4**.

i	$N^{(i)}$	L_∞		L_2	
		$E_\infty^{(i)}$	$EOC_\infty^{(i+1)}$	$E_2^{(i)}$	$EOC_2^{(i+1)}$
0	50	$6,96 \cdot 10^{-2}$	2,00	$1,27 \cdot 10^{-1}$	2,00
1	100	$1,74 \cdot 10^{-2}$	2,00	$3,18 \cdot 10^{-2}$	2,00
2	200	$4,34 \cdot 10^{-3}$	2,00	$7,94 \cdot 10^{-3}$	2,00
3	400	$1,09 \cdot 10^{-3}$	2,00	$1,98 \cdot 10^{-3}$	2,00
4	800	$2,72 \cdot 10^{-4}$		$4,96 \cdot 10^{-4}$	

TABULKA 4.5: Chyby a experimentální řády konvergence ve **výpočtu 4**.



(A) Graf počáteční podmínky $u_{\text{ini}} = u_{\text{ini}}(x)$.



(B) Graf numerického řešení $u = u(x, t)$.

OBRÁZEK 4.5: Průběh počáteční podmínky a řešení ve **výpočtu 5**.

i	$N^{(i)}$	L_∞		L_2	
		$E_\infty^{(i)}$	$\text{EOC}_\infty^{(i+1)}$	$E_2^{(i)}$	$\text{EOC}_2^{(i+1)}$
0	50	$3,31 \cdot 10^{-1}$	2,12	$7,55 \cdot 10^{-1}$	2,13
1	100	$7,60 \cdot 10^{-2}$	1,98	$1,72 \cdot 10^{-1}$	2,03
2	200	$1,93 \cdot 10^{-2}$	1,99	$4,21 \cdot 10^{-2}$	2,00
3	400	$4,85 \cdot 10^{-3}$	2,00	$1,05 \cdot 10^{-2}$	2,00
4	800	$1,21 \cdot 10^{-3}$		$2,63 \cdot 10^{-3}$	

TABULKA 4.6: Chyby a experimentální řády konvergence ve **výpočtu 5**.

5

Výpočetní studie FHN modelu

V této kapitole se budeme krátce zabývat FitzHughovým–Nagumovým modelem (FHN) představeným v odstavci 2.5. Zde bude tento model numericky řešen a bude zkoumáno chování řešení z *kvalitativního* hlediska v závislosti na změnách jednotlivých parametrů.

5.1 FHN model s konstantním parametrem α

Uvažme systém (FHN), do něhož navíc vneseme malý kladný parametr ε :

$$\left. \begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= \frac{1}{\varepsilon}(f(v) - w + I_{\text{ext}}), \\ \frac{dw}{dt} &= \beta v - \gamma w, \end{aligned} \right\} (\text{FHN}_\varepsilon)$$

kde β, γ jsou kladné konstanty a f je kubický polynom tvaru

$$f(v) = v(1-v)(v-\alpha), \quad \alpha \in (0, 1). \quad (5.1)$$

Člen I_{ext} představuje excitační proud, jehož intenzita může být ovlivněna externě. Funkce v (tzv. *excitační* proměnná) odpovídá membránovému potenciálu. Ve funkci w (*obnovovací* proměnné) je zahrnuta dynamika procesů, jako jsou např. inaktivace Na^+ kanálů či aktivace K^+ kanálů, tedy procesů zodpovědných za repolarizaci, jež jsou v Hodgkinově–Huxleyho modelu popsány hned několika funkcemi, což také způsobuje jeho obtížnou řešitelnost. FHN model je zjednodušenou podobou rovnic (HH) a oddělil matematické vlastnosti excitace a šíření signálu od vlastností iontových toků. Kubická nelinearita v proměnné v umožňuje sebeexcitaci prostřednictvím pozitivní zpětné vazby [1].

5.1.1 Numerické výpočty

Úlohu (FHN $_\varepsilon$) s počátečními podmínkami

$$\begin{aligned} v(0) &= v_0, \\ w(0) &= w_0, \end{aligned}$$

budeme na intervalu $(0, T)$ řešit metodou konečných diferencí. Diferenční schéma bude obdobné jako v odstavci 4.1 s tím rozdílem, že zde nyní nevystupuje prostorová proměnná. Interval $(0, T)$ tedy ekvidistantně rozdělíme na N_T stejných dílů a časové derivace nahradíme dopřednými diferencemi podle vzorce (4.2).

Explicitní schéma úlohy (FHN_ε) tak vypadá následovně:

$$\begin{aligned} \frac{v^{k+1} - v^k}{\Delta t} &= \frac{1}{\varepsilon}(v^k(1 - v^k)(v^k - \alpha) - w^k + I_{\text{ext}}), \\ \frac{w^{k+1} - w^k}{\Delta t} &= \beta v^k - \gamma w^k, \\ v^0 &= v(0), \\ w^0 &= w(0), \end{aligned} \quad k \in \{1, \dots, N_T - 1\}$$

kde $v^k = v(t_k)$, $w^k = w(t_k)$ značí funkční hodnotu v k -tém uzlu sítě, přičemž $t_k = k\Delta t$.

Jak uvidíme, úloha je citlivá na malé změny v parametrech, což bude patrné zejména u členu I_{ext} . Hodnoty jednotlivých parametrů byly voleny podle [16].

Výpočet 1

Nastavení úlohy (FHN_ε)

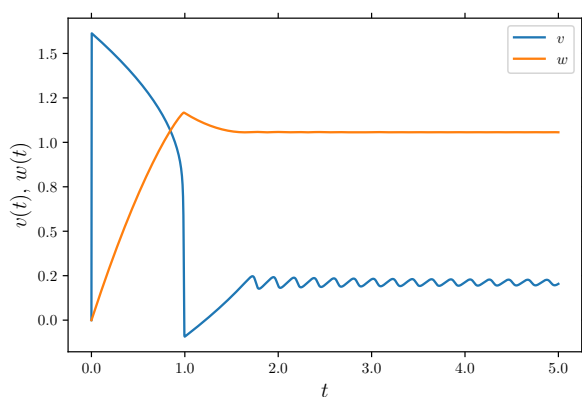
parametr	symbol	hodnota
	α	0,5
	β	1,0
parametry FHN modelu	γ	0,2
	ε	$1,0 \cdot 10^{-3}$

poč. podmínky	v_0	0,0
	w_0	0,0

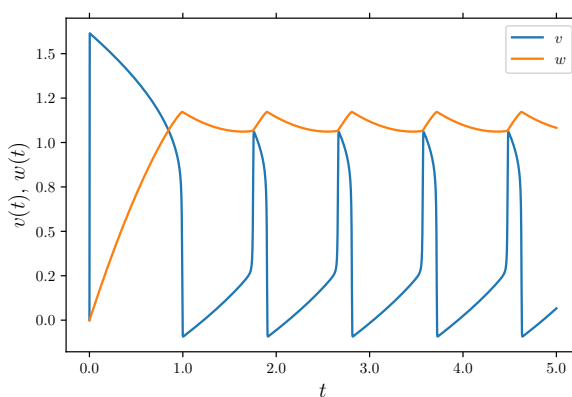
Numerické nastavení

parametr	symbol	hodnota
interval	$(0, T)$	$(0, 20)$
jemnost sítě	N_T	$4 \cdot 10^5$

Obrázek: 5.1



(A) Průběh funkcí v , w při $I_{\text{ext}} = 1,105$.

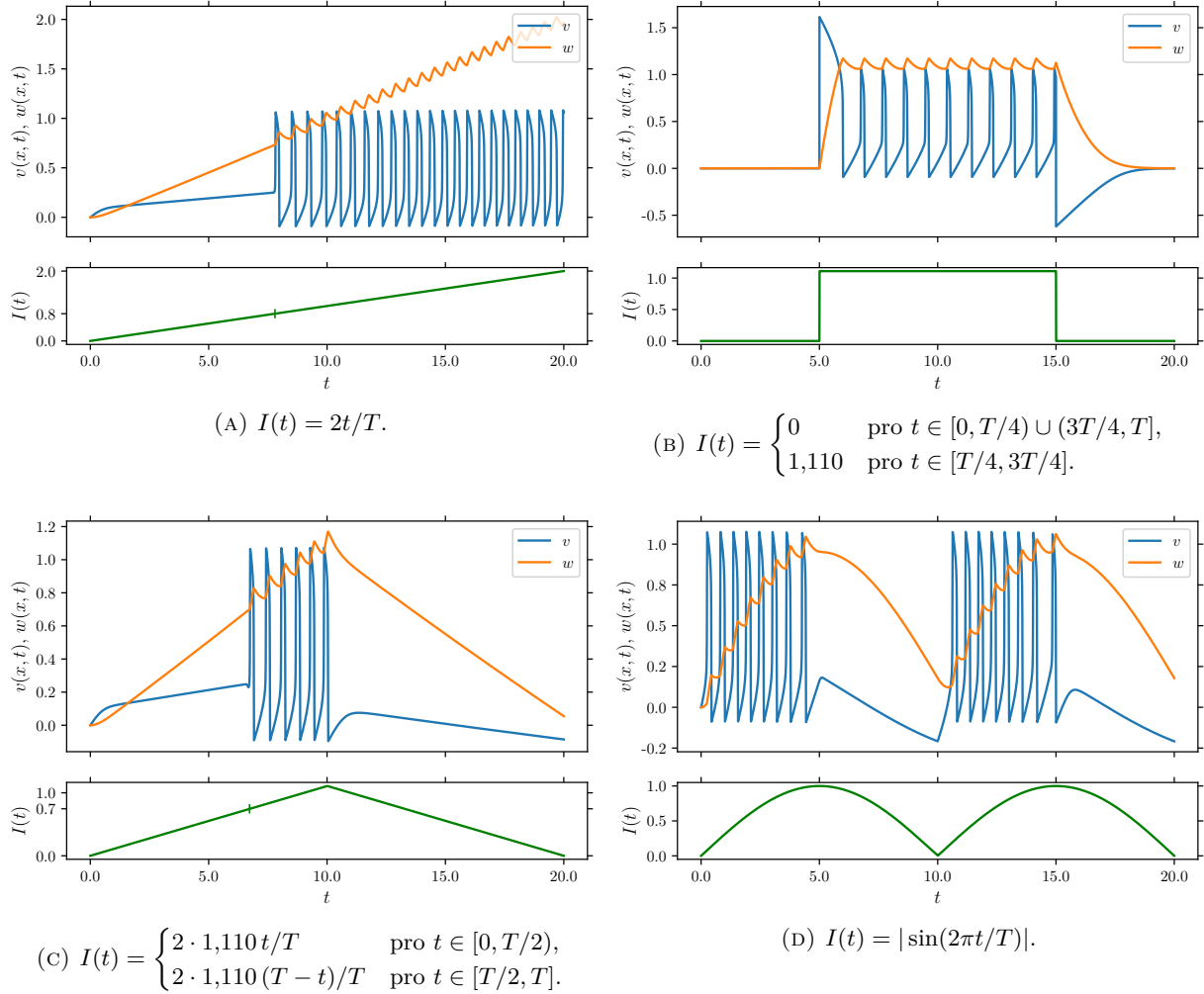


(B) Průběh funkcí v , w při $I_{\text{ext}} = 1,110$.

OBRAZEK 5.1: Průběh excitační a obnovovací proměnné v prvních pěti časových jednotkách ve **výpočtu 1**. Je patrná citlivost těchto funkcí na malé změny v budícím proudu I_{ext} . Zatímco na obr. 5.1a nebyl proud dostatečně silný na to, aby po prvním pulzu vynutil další excitaci proměnné v , jeho nepatrné zvýšení už vyvolalo periodické kmity (obr. 5.1b). Jemnější volbou I_{ext} jsme zjistili, že se toto chování náhle mění kolem hodnoty $I_{\text{ext}} \approx 1,10788$.

Výpočet 2

Za pozornost stojí ještě situace, kdy je vnější proud I_{ext} rovněž funkcí času. Tento experiment nastavíme stejně jako výpočet 1, ale budeme uvažovat, že $I_{\text{ext}} \equiv I = I(t)$ pro $t \in [0, T]$. Výsledky pro tři různé volby této funkce jsou k zhlédnutí na obrázku 5.2.



OBRÁZEK 5.2: Průběh excitační a obnovovací proměnné v případě nekonztantního vnějšího proudu I_{ext} (zeleně) dle **nastavení 1**. Na obrázku 5.2a je proud postupně zvyšován. V místě označeném zelenou rýskou dochází k překročení prahu a funkce začíná oscilovat. Povšimněme si, že se frekvence kmitů zvyšuje s rostoucím proudem. Na obrázku 5.2b vidíme, že skokové zvýšení proudu na hodnotu $I(t) = 1,110$ vyvolá stejné oscilace jako na obrázku 5.1b. V okamžiku vypnutí tohoto proudu se proměnná v „hyperpolarizuje“ a napětí se postupně vrací na nulovou hladinu. Na obrázku 5.2c se lze přesvědčit, že jakmile funkce I přestane růst, nedojde již ke vzniku dalšího píku ani v době, kdy je hodnota proudu stále ještě nadprahová. Obrázek 5.2d zachycuje případ periodické změny externího proudu. Vidíme, že změna monotonie funkce I hraje při vzniku či zániku oscilací funkce v větší roli nežli samotná hodnota proudu I .

5.2 FHN model s proměnlivým parametrem α

FitzHugh–Nagumův model je oproti modelu Hodgkinově–Huxleyho jednodušší. Toto zjednodušení s sebou ovšem nese i jisté nevýhody. Zjišťuje se totiž (viz [16]), že bez přidaného šumu není FHN model schopen napodobit některé důležité nervové aktivity, jako je například *bursting*. Tímto fenoménem, který lze volně přeložit jako *salvy*, rozumíme sérii několika po sobě jdoucích akčních potenciálů, po níž se neuron odmlčí, a po krátké pauze mohou tyto salvy nastat znovu. Mnohé neurony takové chování vykazují, jsou-li k tomu patřičně donuceny. U některých neuronů ovšem *bursting* pozorujeme, aniž bychom je externě dráždili (např. neurony mozkové kůry, viz [22], s. 326).

V [16] je navržena modifikace FHN modelu, jejíž chování je komplexnější a které u standardního modelu s konstantními parametry nepozorujeme. Tato modifikace spočívá v tom, že se koeficient α může měnit v čase.

5.2.1 Numerické výpočty

Uvažme úlohu (FHN_α) s nekonstantním parametrem $\alpha = \alpha(t)$, který se řídí svou vlastní diferenciální rovnicí. Náš problém tedy vypadá následovně:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= \frac{1}{\varepsilon}(f(v) - w + I_{\text{ext}}), \\ \frac{dw}{dt} &= \beta v - \gamma w, \\ \frac{d\alpha}{dt} &= g(t), \end{aligned} \right\} (\text{FHN}_\alpha)$$

kde $g: [0, T] \rightarrow \mathbb{R}$. Za polynom f volíme stále tutéž funkci (5.1), jejíž parametr α ale nyní bude záviset na čase, tj. $f(v) = v(1 - v)(v - \alpha(t))$. Jako v odstavci 5.1.1 budeme úlohu (FHN_α) řešit metodou konečných diferencí. Po vzoru [16] provedeme výpočty pro dvě různé pravé strany g .

Výpočet 3 a 4

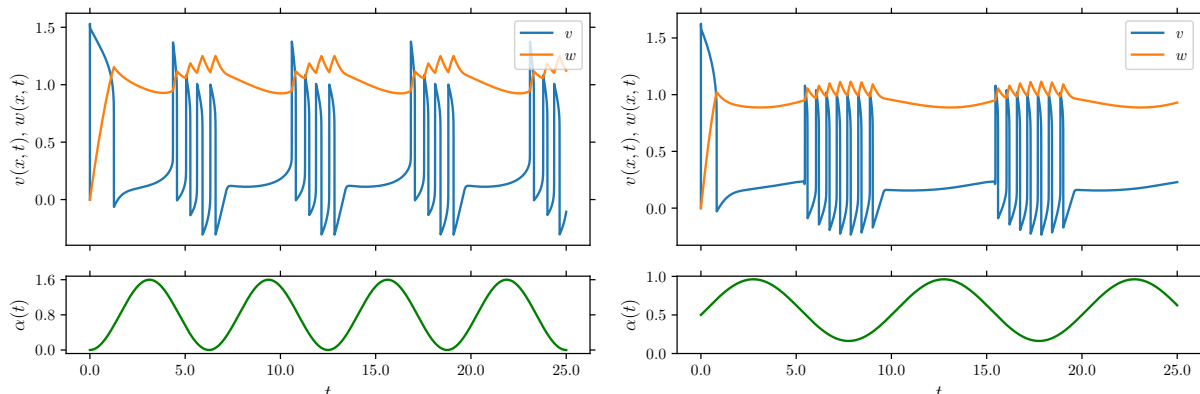
Nastavení úlohy (FHN_α)

parametr	symbol	hodnota
	β	1,0
parametry FHN modelu	γ	0,2
	ε	$1,0 \cdot 10^{-4}$
	I_{ext}	1,110
	v_0	0,0
poč. podmínky	w_0	0,0
	$\alpha(0)$	0,0
funkce g	$g(t)$	$\begin{cases} \sin(\frac{2\pi}{T/4}t) & \text{výp. 3} \\ \frac{2\pi}{T} \cos(\frac{2\pi}{T/5}t) & \text{výp. 4} \end{cases}$

Numerické nastavení

parametr	symbol	hodnota
interval	$(0, T)$	$(0, 25)$
jemnost sítě	N_T	$5 \cdot 10^5$

Obrázek: 5.3



(A) Průběh funkcí v a w ve **výpočtu 3**.

(B) Průběh funkcí v a w ve **výpočtu 4**.

OBRÁZEK 5.3: Průběh excitační a obnovovací proměnné ve **výpočtech 3 a 4**. Vidíme, že časově závislý parametr α již dovede vynutit vznik salv akčních potenciálů čili *bursting*. Podle volby funkce g se potom liší v počtu píků a rozestupy mezi jednotlivými salvami.

5.3 Reakčně-difuzní FHN model

Začleníme-li do úlohy (FHN_ε) difuzní členy $\partial_x^2 v$ a $\partial_x^2 w$, dostáváme tzv. reakčně-difuzní systém FitzHughova–Nagumova typu (viz také odstavec 2.5):

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial v}{\partial t} &= \frac{1}{\varepsilon}(f(v) - w + I_{\text{ext}}) + D \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= \beta v - \gamma w + \delta D \frac{\partial^2 w}{\partial x^2}, \end{aligned} \right\} (\text{FHN}_\delta)$$

kde $(x, t) \in (a, b) \times (0, T)$, $D > 0$ je difuzní koeficient, $\delta > 0$ je parametr upravující míru difuze obnovovací proměnné w a f je stále tentýž kubický polynom (5.1). Jak píše Winfree [53], v oblasti elektrofyziologie se častěji přikláníme k volbě $\delta := 0$. (V následujících výpočtech budeme ovšem uvažovat velmi malé, ale nenulové δ .) Systém (FHN_δ) se běžně objevuje ve čtyřech podobách lišících se v použití parametru ε . Tvar naší úlohy způsobuje, že pro $\varepsilon \rightarrow 0$ se excitace zrychluje. Tento zdánlivý rozpor mezi autory je ale spíše kosmetickou záležitostí. Tabulku pro převod mezi jednotlivými formáty poskytuje [53].

5.3.1 Numerické výpočty

Zabývejme se numerickým řešením úlohy (FHN_δ) pro parametr $\delta = 10^{-4}$, kterou doplníme o počáteční a Dirichletovy okrajové podmínky

$$\begin{aligned} v(x, 0) &= v_{\text{ini}}(x), & v(a, t) &= 0, & v(b, t) &= 0, \\ w(x, 0) &= w_{\text{ini}}(x), & w(a, t) &= 0, & w(b, t) &= 0. \end{aligned}$$

Stejně jako v odstavci 4.1 použijeme Eulerovo explicitní schéma, v němž je časová, resp. prostorová derivace nahrazena dopřednou, resp. druhou centrální diferencí (viz vztahy (4.2), resp. (4.3)).

Studujme, zda se v závislosti na difuzním koeficientu mění prahová hodnota externího proudu I_{ext} , při níž dochází k opakované excitaci funkce v . Nastavme nyní výpočet 5.

Výpočet 5

Nastavení úlohy (FHN_δ)

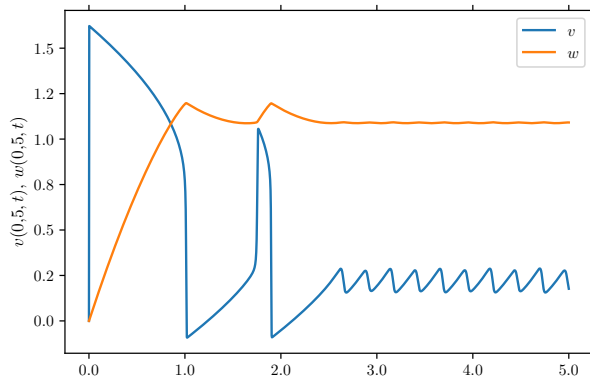
parametr	symbol	hodnota
	α	0,5
	β	1,0
parametry FHN modelu	γ	0,2
	δ	$1,0 \cdot 10^{-4}$
	ε	$1,0 \cdot 10^{-3}$
poč. podmínky	$v_{\text{ini}}(x)$	0,0
	$w_{\text{ini}}(x)$	0,0

Numerické nastavení

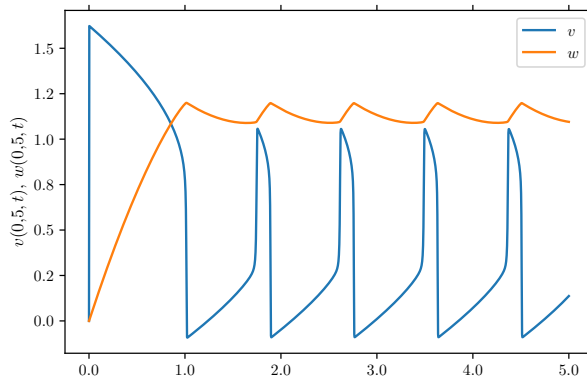
parametr	symbol	hodnota
oblast řešení	$(a, b) \times (0, T)$	$(0, 1) \times (0, 5)$
jemnost časové sítě	N_T	$\begin{cases} 1,5 \cdot 10^5 & \text{pro } D = 1,0 \\ 5,0 \cdot 10^4 & \text{pro } D \in \{0,01; 0,1\} \end{cases}$
jemnost prostorové sítě	N	100

Obrázek: 5.4

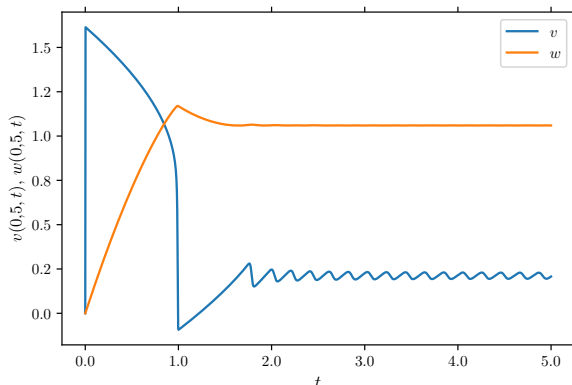
V popisku pod obrázkem 5.4 je k dispozici shrnutí těchto výpočtů, v nichž jsme uvažovali difuzní koeficienty $D \in \{1,0; 0,1; 0,01\}$.



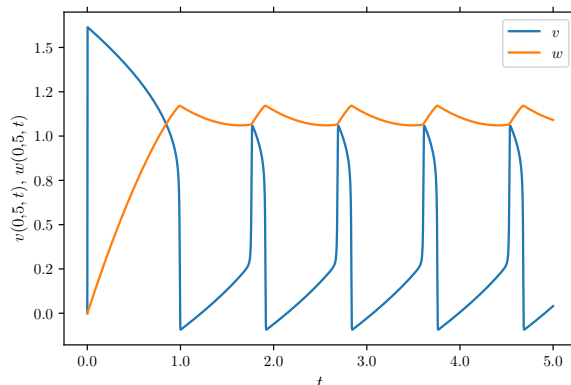
(A) $D = 1,0$; $I_{\text{ext}} = 1,136$; $x = 0,5$.



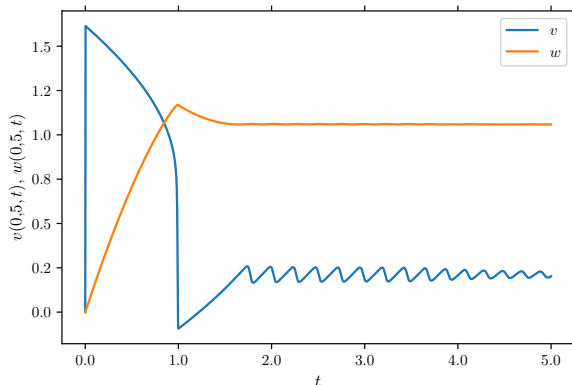
(B) $D = 1,0$; $I_{\text{ext}} = 1,138$; $x = 0,5$.



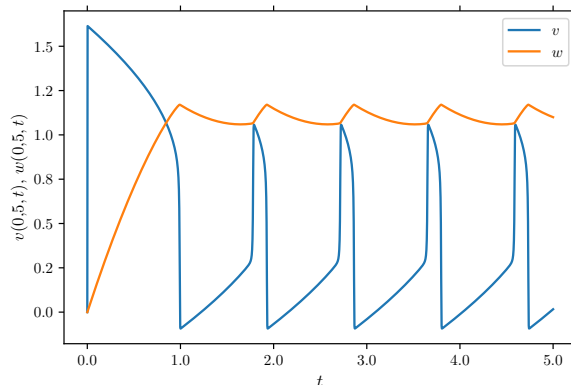
(C) $D = 0,1$; $I_{\text{ext}} = 1,108$; $x = 0,5$.



(D) $D = 0,1$; $I_{\text{ext}} = 1,109$; $x = 0,5$.



(E) $D = 0,01$; $I_{\text{ext}} = 1,107$; $x = 0,5$.



(F) $D = 0,01$; $I_{\text{ext}} = 1,108$; $x = 0,5$.

OBRÁZEK 5.4: Průběh funkcí v a w znázorněný v pevně zvoleném bodě $x = 0,5$ podle **nastavení 5**. Na každém řádku byly pro příslušný difuzní koeficient nalezeny hodnoty proudu I_{ext} , mezi nimiž se nachází tzv. *bifurkační bod*, tedy prahová hodnota, nad kterou již u proměnné v pozorujeme excitace známé z přechodných výpočtů (srov. s **1**). Vidíme, že při snížení D z hodnoty $D = 1,0$ na hodnotu $D = 0,1$ se tento práh vcelku významně posunul téměř o tři setiny; druhý pokles už je pouze v řádu tisícín.

Zároveň je třeba poukázat na skutečnost, že jsme v těchto výpočtech již naplno pocítili nevýhody Eulerova explicitního schématu. Nároky na hustotu diskretizační sítě neúměrně rostly s požadovanou přesností výpočtů i kvalitou obrázků. V budoucí práci bude tedy potřeba aplikovat účinnější numerické metody.

Zabýváme se dále reakčně-difuzní úlohou (FHN_δ), v níž navíc vezmeme v úvahu na čase závislý vnější proud, tedy $I_{\text{ext}} \equiv I = I(t)$. Funkce I zvolíme nejprve stejně jako ve výpočtu 2, aby bylo možné výsledky porovnat.

Výpočet 6

Nastavení úlohy (FHN_δ)

parametr	symbol	hodnota
parametry FHN modelu	D	0,1
	α	0,5
	β	1,0
	γ	0,2
	δ	0,0
	ε	$1,0 \cdot 10^{-3}$
poč. podmínky	$v_{\text{ini}}(x)$	0,0
	$w_{\text{ini}}(x)$	0,0

Numerické nastavení

parametr	symbol	hodnota
oblast řešení	$(a, b) \times (0, T)$	$(0, 1) \times (0, 20)$
jemnost časové sítě	N_T	$\begin{cases} 1,0 \cdot 10^5 & \text{na obr. 5.5b, 5.5d} \\ 5,0 \cdot 10^4 & \text{na obr. 5.5a, 5.5c} \end{cases}$
jemnost prostorové sítě	N	100

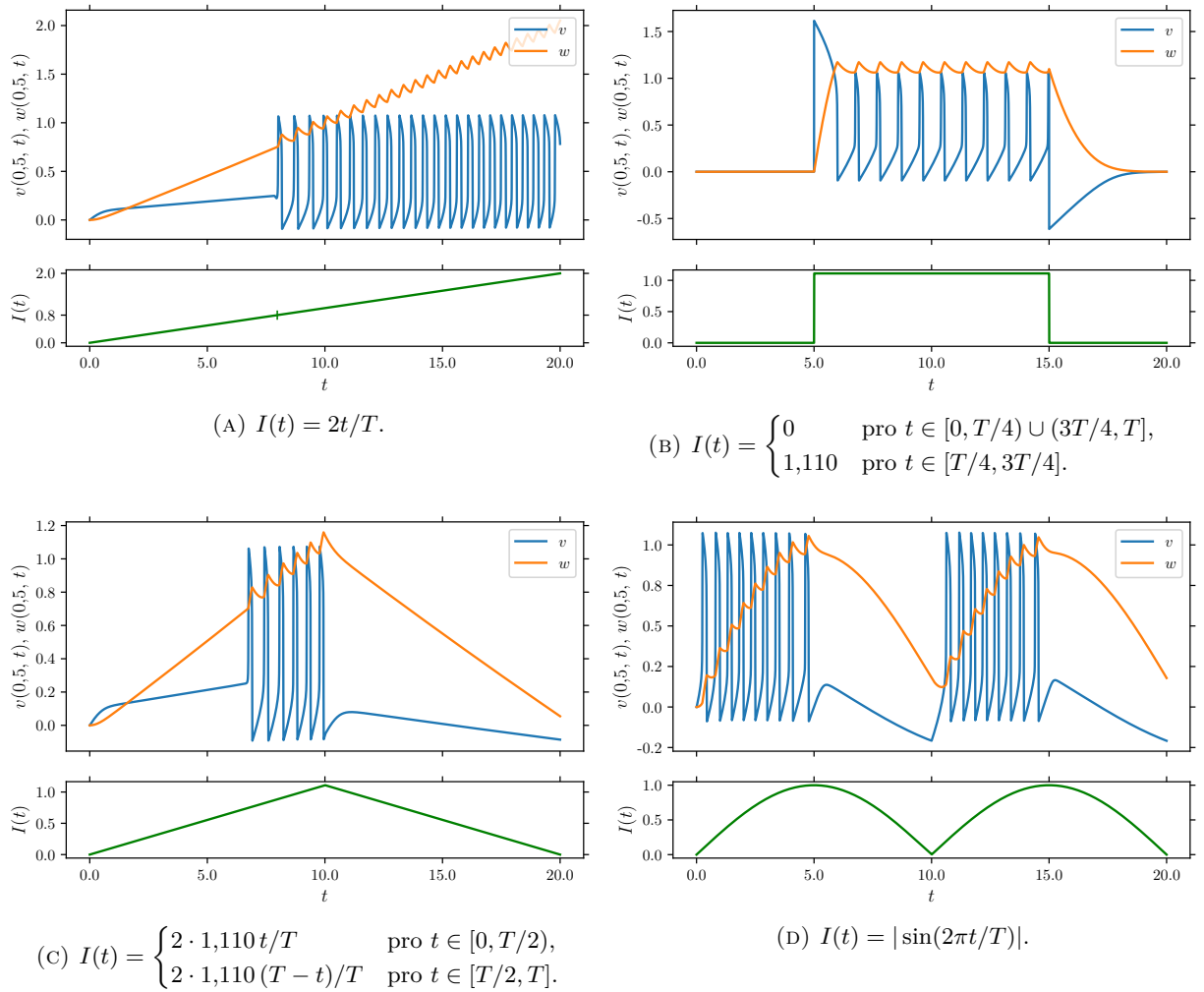
Obrázek: 5.5

5.4 Postupné vlny jako řešení FHN modelu

V difuzním FitzHughově–Nagumově modelu lze při správném nastavení vyvolat zvláštní typ řešení, kterému říkáme *postupná vlna*. Je-li $(u, v) = (u, v)(x, t)$, kde $t \in \mathbb{R}$, $x \in \mathbb{R}$, omezené řešení soustavy (FHN_ε), pak ho podle [12] nazveme postupnou vlnou, jestliže existuje taková nenulová konstanta c , že je dvojice (u, v) funkcí jediné proměnné $\xi = x - ct$, tj.

$$\forall (x, t) \in \mathbb{R}^2: \quad (u, v)(x, t) = (u, v)(x - ct).$$

Konstanta c odpovídá rychlosti této vlny. Je-li kladná, postupuje vlna v čase doleva, tedy v záporném směru osy x . Podrobnou klasifikaci postupných vln dále poskytuje [12].



OBRÁZEK 5.5: Průběh funkcí v a w znázorněný v pevně zvoleném bodě $x = 0,5$ podle **nastavení 6**. V porovnání s **výpočtem 2**, v němž jsme difuzi neuvažovali, zde nepozorujeme viditelný rozdíl. Najít nastavení, při němž dochází k zásadní změně v průběhu řešení, je s ohledem na množství parametrů poměrně netriviální záležitost. V závěrečné sekci 5.4 se pokusíme vyvolat v tomto modelu řešení v podobě postupné vlny.

Po vzoru [36] se pokusíme takováto řešení vybudit v FHN modelu následujícího tvaru:

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial v}{\partial \tilde{t}} &= f(v) - w + I_{\text{ext}} + D \frac{\partial^2 v}{\partial \tilde{x}^2}, \\ \frac{\partial w}{\partial \tilde{t}} &= \tilde{\varepsilon}(\beta v - \gamma w), \end{aligned} \right\} (\text{FHN}'_{\tilde{\varepsilon}})$$

kde f je polynom (5.1). Oproti soustavě (FHN) $_{\delta}$ se tento model liší v použití kladného škálovacího parametru ε (bereme nyní $\delta = 0$). Jedná se pouze o další často užívanou formu FHN modelu, k níž lze od (FHN) $_{\varepsilon}$ snadno přejít substitucí

$$\begin{aligned} \varepsilon &= \tilde{\varepsilon}, \\ x &= \tilde{\varepsilon}^{1/2} \tilde{x}, \\ t &= \tilde{\varepsilon} \tilde{t}, \end{aligned}$$

jak je uvedeno v [53]. Dále však nebudeme označení nových proměnných pomocí vlnek používat.

Úlohu (FHN'_ε) doplníme o počáteční podmínky a homogenní okrajové podmínky Neumannova typu:

$$\begin{aligned} v(x, 0) &= v_{\text{ini}}(x), & \partial_x v(a, t) &= 0, & \partial_x v(b, t) &= 0, \\ w(x, 0) &= w_{\text{ini}}(x), & \partial_x w(a, t) &= 0, & \partial_x w(b, t) &= 0. \end{aligned}$$

Opět použijeme Eulerovo explicitní schéma, které pro tuto úlohu vypadá následovně:

$$\begin{aligned} (v_j)^{t,k} &= v_j^k(1 - v_j^k)(v_j^k - \alpha) - w_j^k + I_{\text{ext}} + D(v^k)_{\bar{x}x,j}, & j &\in \{1, 2, \dots, N-1\}, \\ (w_j)^{t,k} &= \varepsilon(\beta v_j^k - \gamma w_j^k), & k &\in \{1, 2, \dots, N_T-1\}, \\ v_j^0 &= v_{\text{ini}}(x_j), & j &\in \{0, 1, \dots, N\}, \\ w_j^0 &= w_{\text{ini}}(x_j), \\ (v^k)_{\bar{x},0} &= 0, \quad (v^k)_{\bar{x},N} = 0, & k &\in \{0, 1, \dots, N_T\}, \\ (w^k)_{x,0} &= 0, \quad (w^k)_{\bar{x},N} = 0, \end{aligned}$$

kde

$$\begin{aligned} (v_j)^{t,k} &:= \frac{v_j^{k+1} - v_j^k}{\Delta t}, \\ (v^k)_{\bar{x}x,j} &:= \frac{v_{j+1}^k - 2v_j^k + v_{j-1}^k}{(\Delta x)^2}, \\ (v^k)_{\bar{x},j} &:= \frac{v_{j+1}^k - v_{j-1}^k}{2 \cdot \Delta x}, \end{aligned} \tag{5.2}$$

značí po řadě dopřednou, resp. druhou centrální a první centrální diferenci funkce v v příslušné proměnné a příslušném uzlu (analogicky pro w). Zpětná diference je označena indexem \bar{x} . Aby byla prostorová derivace funkce v i v krajních uzlech aproximována s přesností řádu $\mathcal{O}((\Delta x)^2)$, nahradili jsme Neumannovy podmínky pro v *centrálními* diferencemi. Z definičního vztahu (5.2) potom dopočítáme funkční hodnoty v uzlech, které do naší diskretizační sítě nepatří:

$$\begin{aligned} v_{-1}^k &= v_1^k, \\ v_{N+1}^k &= v_{N-1}^k. \end{aligned}$$

Tato vyjádření použijeme při implementaci okrajových podmínek.

Neumannovy podmínky pro funkci w stačí nahradit dopřednou, resp. zpětnou diferencí s přesností řádu $\mathcal{O}(\Delta x)$.

5.4.1 Výpočetní studie šíření signálu

Nastavení výpočtů 7 a 8 je inspirováno prací [36] a interaktivní webovou aplikací [11].¹ Ke každé z těchto simulací patří tři obrázky: Na prvním z nich je vyobrazen časový profil funkcí v a w v pevně zvoleném bodě; zajímavější jsou ovšem prostorové průběhy dotyčných funkcí vykreslené v různých časech. V obou výpočtech pozorujeme postupné vlny šířící se podél osy x .

¹Tímto bych chtěl poděkovat Jevgeniji Děmidovovi za radu ohledně nastavení parametrů na jeho webových stránkách.

Výpočet 7

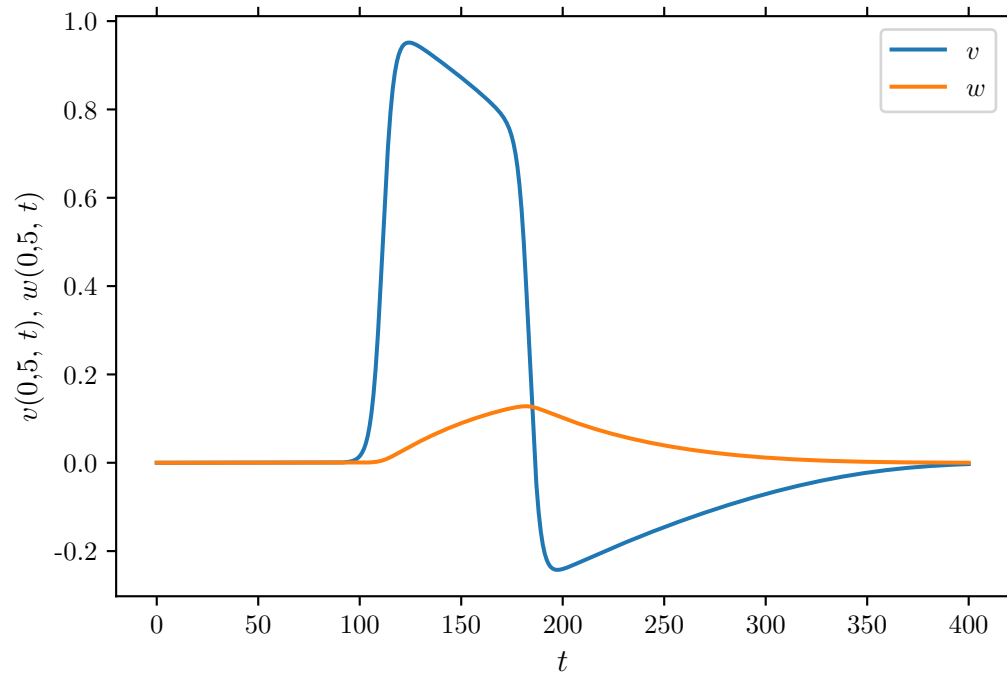
Nastavení úlohy (FHN_δ)

parametr	symbol	hodnota
parametry FHN modelu	D	0,1
	α	0,1
	β	0,3
	γ	1,0
	ε	0,01
	I_{ext}	0,0
poč. podmínky	$v_{\text{ini}}(x)$	$0,5 \cdot \exp\{-0,25 \cdot (x - 5)^2\}$
	$w_{\text{ini}}(x)$	$0,2 \cdot \exp\{-0,25 \cdot (x - 2)^2\}$

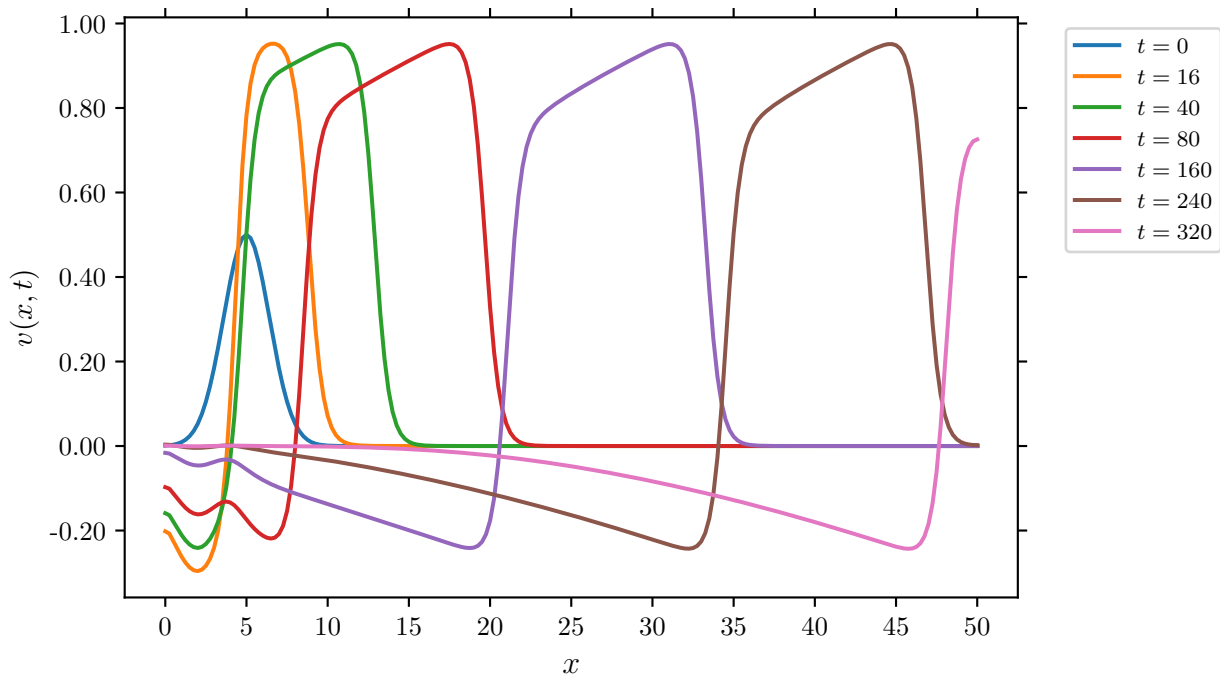
Numerické nastavení

parametr	symbol	hodnota
oblast řešení	$(a, b) \times (0, T)$	$(0, 50) \times (0, 400)$
jemnost časové sítě	N_T	$5 \cdot 10^4$
jemnost prostorové sítě	N	200

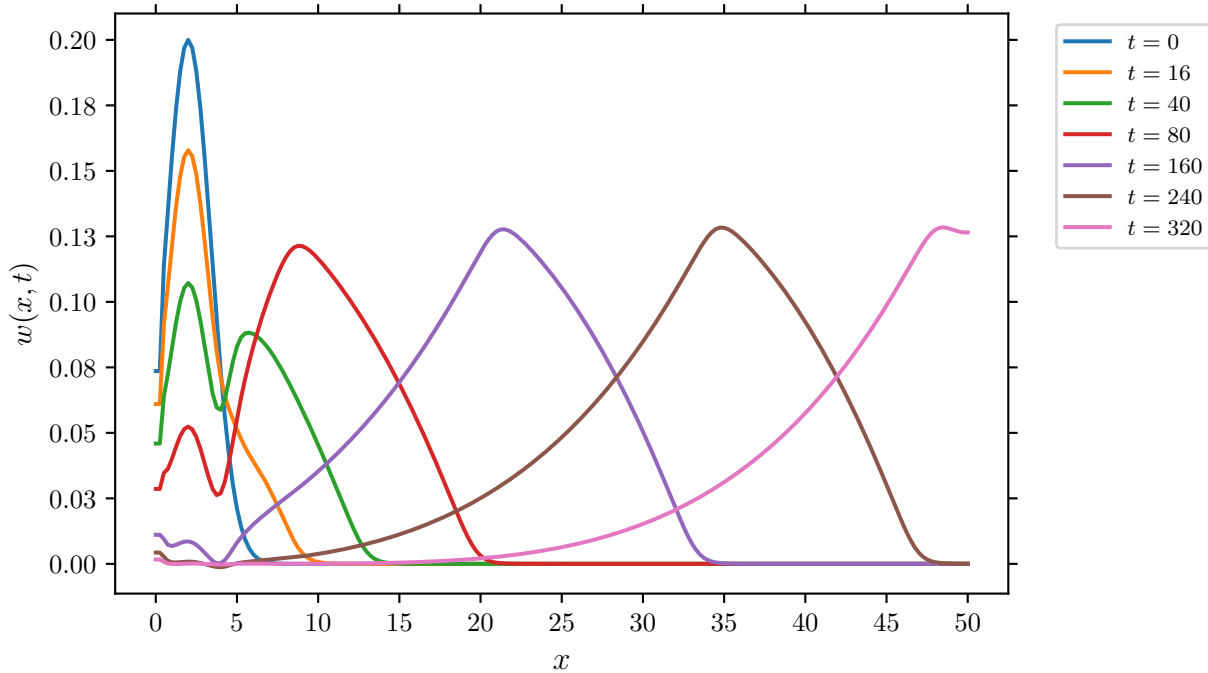
Obrázek: 5.6



(A) Časový průběh funkcí v a w v bodě $x = 25$.



(B) Prostorový průběh funkce v v různých časech.



(C) Prostorový průběh funkce w v různých časech.

OBRÁZEK 5.6: Výsledky výpočtu 7. Na obrázku 5.6a je zobrazen časový profil funkcí v a w , zatímco na obrázcích 5.6b, resp. 5.6c vidíme prostorový profil funkce v , resp. w v různých časech. Podařilo se vybudit řešení v podobě vlny, jež se v čase pohybuje v kladném směru osy x , což koresponduje s šířením akčního potenciálu v excitabilním prostředí.

Vynulování počáteční podmínky funkce w jsme schopni vybudit vlnění šířící se oběma směry (viz obr. 5.7b, 5.7c).

Výpočet 8

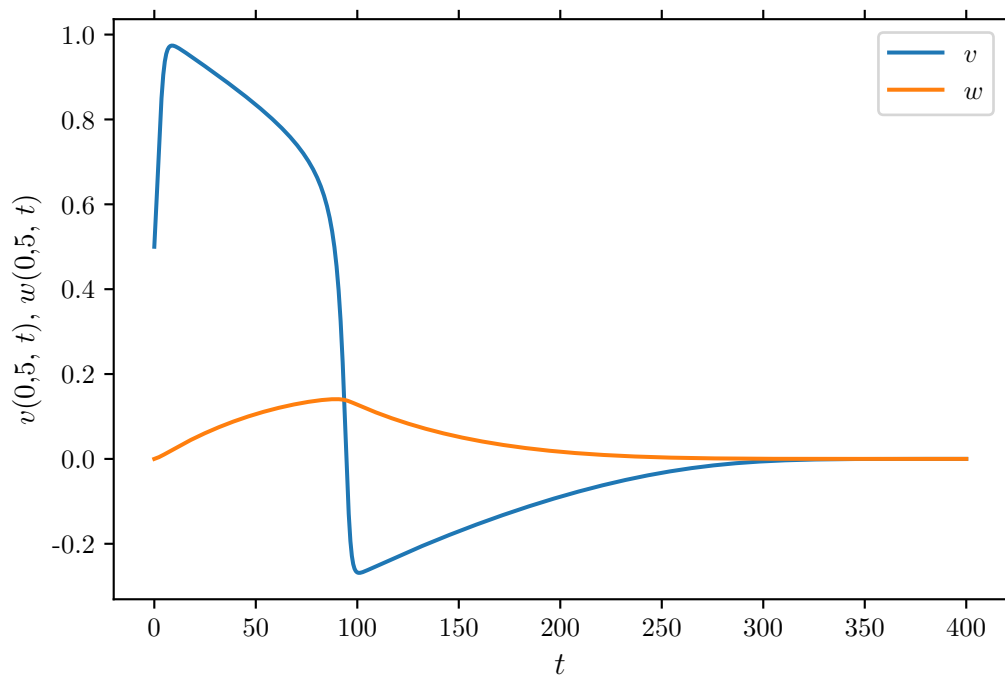
Nastavení úlohy (FHN $_{\delta}$)

parametr	symbol	hodnota
parametry FHN modelu	D	0,05
	α	0,1
	β	0,3
	γ	1,0
	ε	0,01
	I_{ext}	0,0
poč. podmínky	$v_{\text{ini}}(x)$	$0,5 \cdot \exp\{-0,25 \cdot (x - 25)^2\}$
	$w_{\text{ini}}(x)$	0,0

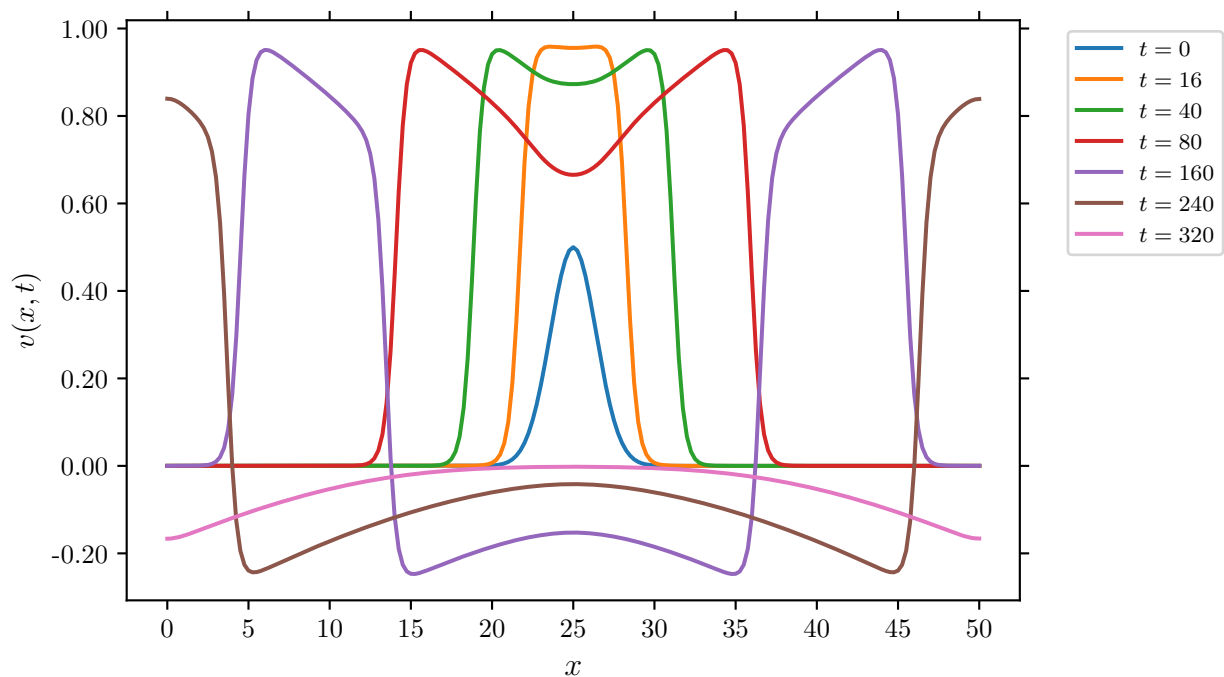
Numerické nastavení

parametr	symbol	hodnota
oblast řešení	$(a, b) \times (0, T)$	$(0, 50) \times (0, 400)$
jemnost časové sítě	N_T	$5 \cdot 10^4$
jemnost prostorové sítě	N	200

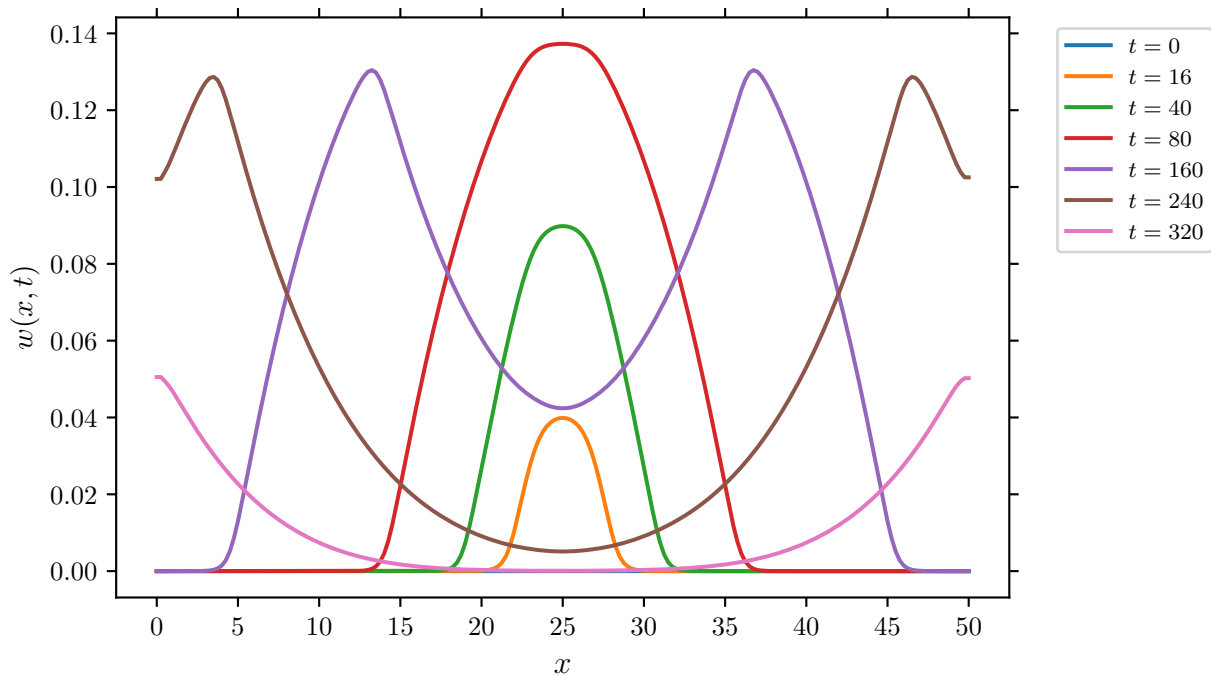
Obrázek: 5.7



(A) Časový průběh funkcí v a w v bodě $x = 25$.



(B) Prostorový průběh funkce v v různých časech.



(C) Prostorový průběh funkce w v různých časech.

OBRÁZEK 5.7: Výsledky **výpočtu 8**. Při tomto nastavení pozorujeme u funkce v i w dvě vlny postupující v kladném i záporném směru osy x .

Závěr

Motivací této práce byly potenciální přínosy matematického modelování v oblasti elektrokardiologie a elektrofyziologie. Tyto nástroje by se v budoucnu mohly podílet na pokrocích v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Dosažení a realizace takto motivovaných cílů je ovšem stále mimo dosah této práce. Jejím záměrem bylo spíše seznámit se s matematickými nástroji, které jsou v dotyčných oblastech používány, a aplikovat je na čistě akademických modelech.

Po stručném úvodu do fyziologických principů srdeční činnosti následovalo odvození některých matematických modelů simulujících vznik a šíření akčního potenciálu. Zejména model Hodgkinův–Huxleyho a jeho zjednodušení v podobě modelu FitzHughova–Nagumova dodnes slouží jako základ mnohem pokročilejších modelů, a proto byl důraz kladen zejména na ně.

Podrobněji byla studována rovnice vedení tepla, její analytické řešení a princip maxima, který poskytuje informaci o hodnotách řešení v jistém omezeném časovém intervalu. Rovněž byla tato úloha převedena do své slabé formulace a byla diskutována korektnost tohoto přechodu. Galerkinovou metodou bylo posléze zkonstruováno slabé řešení.

V praktické části práce bylo použito explicitní schéma metody konečných diferencí k řešení rovnice vedení tepla. Pro ni existuje analytické řešení, a tak bylo možné ho s tím numerickým porovnat. S uspokojivou přesností bylo dosaženo teorií předpovězeného řádu konvergence a získaná data byla graficky znázorněna. Táž numerická metoda byla dále užita i na FHN modelu. Kvalitativně se podařilo vybudit řešení, jež vykazovala sebeexcitační chování, a po mírné modifikaci byl u akčních potenciálů pozorován i *bursting* čili salvy. Otestována byla i reakčně-difuzní podoba FHN modelu, u níž byla nalezena řešení v podobě postupných vln simulujících akční potenciál šířící se excitabilním prostředím. Zároveň jsme se však ocitli na hranicích možností explicitního schématu, které si velice rychle žádá vysokou hustotu diskretizační sítě. V další práci bude tedy nutné aplikovat stabilnější a účinnější numerické metody jako např. schémata implicitní.

Budoucí snažení je směřováno k pokročilejším matematickým modelům excitabilního prostředí, mezi něž patří i zmíněný model dvou oblastí (*bidomain model*). Kromě toho byl v této práci nachystán matematický aparát pro zkoumání soustav reakčně-difuzních rovnic, který bude v další práci patřičně aplikován. Ve spolupráci s výzkumnými centry, např. s Institutem klinické a experimentální medicíny (IKEM), se rýsuje možnost posunout naše úsilí vstříc medicínským aplikacím.

Seznam použité literatury

- [1] ABBASIAN, A. H., FALLAH, H. & RAZVAN, M. R. Symmetric bursting behaviors in the generalized FitzHugh–Nagumo model. *Biological Cybernetics* [online]. 2013, **107**(4), 465–476 [cit. 2020-04-06]. ISSN 0340-1200, 1432-0770. Dostupné z: DOI: 10.1007/s00422-013-0559-1.
- [2] AIDLEY, D. J. & STANFIELD, P. R. *Ion Channels: Molecules in Action*. Cambridge, New York: Cambridge University Press, 1996. ISBN 978-0-521-49882-1.
- [3] BEREZOVSKAYA, F., et al. “Traveling wave” solutions of FitzHugh model with cross-diffusion. *Mathematical Biosciences and Engineering* [online]. 2008, **5**(2), 239–260 [cit. 2020-04-28]. ISSN 1551-0018. Dostupné z: DOI: 10.3934/mbe.2008.5.239.
- [4] BETTS, J. G., et al. *Anatomy and Physiology* [online]. Houston, Texas: OpenStax, 2013. Poslední změna 2020-01-16 [cit. 2020-02-01]. Dostupné z: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/19-2-cardiac-muscle-and-electrical-activity>.
- [5] BLANK, J., EXNER, P. & HAVLÍČEK, M. *Lineární operátory v kvantové fyzice*. Praha: Karolinum, 1993. ISBN 80-7066-586-6.
- [6] BOURGAULT, Y., COUDIÈRE, Y. & PIERRE, C. Existence and uniqueness of the solution for the bidomain model used in cardiac electrophysiology. *Nonlinear Analysis: Real World Applications* [online]. 2009, **10**(1), 458–482 [cit. 2020-02-29]. ISSN 14681218. Dostupné z: DOI: 10.1016/j.nonrwa.2007.10.007.
- [7] CHICONE, C. *Invitation to Applied Mathematics – Differential Equations, Modeling, and Computation*. Amsterdam: Academic Press, 2016. ISBN 978-0-12-804153-6.
- [8] COLLI FRANZONE, P. Modeling and Simulation of the Bioelectrical Activity of the Cardiac Tissue. Konference *CEA-EDF-INRIA School: Cardiac and Brain Electrophysiology: Modeling and Simulation* konaná ve dnech 16.–19. 11. 2009 v Paříži.
- [9] COLLI FRANZONE, P., PAVARINO, L. F. & SCACCHI, S. *Mathematical Cardiac Electrophysiology*. Cham: Springer, 2014. ISBN 978-3-319-04800-0.
- [10] COLLI FRANZONE, P., et al. Role of infarct scar dimensions, border zone repolarization properties and anisotropy in the origin and maintenance of cardiac reentry. *Mathematical Biosciences* [online]. 2019, **315**, 108228 [cit. 2020-07-10]. ISSN 00255564. Dostupné z: DOI: 10.1016/j.mbs.2019.108228.
- [11] DEMIDOV, E. *The FitzHugh-Nagumo model. 1D travelling waves* [online]. Poslední změna 2011-12-02. [Cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://www.ibiblio.org/e-notes/html5/fh1d.html>.

- [12] DENG, B. The Existence of Infinitely Many Traveling Front and Back Waves in the FitzHugh–Nagumo Equations. *SIAM Journal on Mathematical Analysis* [online]. 1991, **22**(6), 1631–1650 [cit. 2020-04-29]. ISSN 0036-1410, 1095-7154. Dostupné z: DOI: 10.1137/0522102.
- [13] DZIUK, G. Convergence of a semi-discrete scheme for the curve shortening flow. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* [online]. 1994, **4**(4), 589–606 [cit. 2020-07-13]. ISSN 0218-2025. Dostupné z: DOI: 10.1142/S0218202594000339.
- [14] The ECG leads: electrodes, limb leads... *ECG & Echo Learning* [online]. [Cit. 2020-02-06]. Dostupné z: <https://ecgwaves.com/topic/ekg-ecg-leads-electrodes-systems-limb-chest-precordial/>.
- [15] EVANS, L. C. *Partial Differential Equations*. Providence, R. I.: American Mathematical Society, 1998. ISBN 978-0-8218-0772-9.
- [16] FAGHIH, R. T., et al. The Fitzhugh-Nagumo model: Firing modes with time-varying parameters & parameter estimation. In: *2010 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* [online]. Buenos Aires: IEEE, 2010, s. 4116–4119 [cit. 2020-04-06]. Dostupné z: <http://hdl.handle.net/1721.1/62013>.
- [17] GUYTON, A. C. & HALL, J. E. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. ISBN 978-0-7216-0240-0.
- [18] HENRY, D. *Geometric Theory of Semilinear Parabolic Equations*. Berlin: Springer, 1981. ISBN 978-3-540-10557-2.
- [19] HODGKIN, A. L., HUXLEY, A. F. & KATZ, B. Measurement of Current-Voltage Relations In the Membrane of the Giant Axon of *Loligo*. *The Journal of Physiology* [online]. 1952, **116**(4), 424–448 [cit. 2020-02-24]. ISSN 0022-3751. Dostupné z: DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004716.
- [20] IBRAHIM, A. O., ADEDIJI, A. I. & OLUFEMI, D. J. Dynamical modelling of cardiac electrical activity using bidomain approach. *Journal of Biomedical Science and Engineering* [online]. 2013, **6**(6), 598–608 [cit. 2020-02-29]. ISSN 1937-6871. Dostupné z: DOI: 10.4236/jbise.2013.66076.
- [21] IZHIKEVICH, E. & FITZHUGH, R. FitzHugh–Nagumo model. *Scholarpedia* [online]. 2006, **1**(9), 1349 [cit. 2020-02-28]. ISSN1941-6016. Dostupné z: DOI: 10.4249/scholarpedia.1349.
- [22] IZHIKEVICH, E. M. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. Cambridge, Mass.: MIT Press, 2007. ISBN 978-0-262-09043-8.
- [23] KANTNER, J. *Mathematical Model of Signal Propagation in Excitable Media*. Praha, 2018. Research project. České vysoké učení technické v Praze. Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská.
- [24] KEENER, J. & SNEYD, J. *Mathematical Physiology*. New York: Springer, 1998. ISBN 0-380-98381-3.
- [25] KITTNAR, O., et al. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3068-4.
- [26] KOSHLAND JR., D. E. The Seven Pillars of Life. *Science* [online]. 2002, **295**(5563), 2215–2216 [cit. 2020-01-31]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: DOI: 10.1126/science.1068489.

- [27] KREUTER, M. *Sobolev Spaces of Vector-Valued Functions*. Ulm, 2015. Master thesis. Ulm University. Faculty of Mathematics and Economics.
- [28] KUFNER, A., JOHN, O. & FUČÍK, S. *Function Spaces*. Leyden: Noordhoff, 1977. ISBN 90-286-0015-9.
- [29] LEPŠOVÁ, J. *Reakčně-difuzní rovnice v elektrokardiologii*. Praha, 2019. Bakalářská práce. České vysoké učení technické v Praze. Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská.
- [30] MACFARLANE, P. W., et al., eds. *Comprehensive Electrocardiology*. 2nd ed. London: Springer, 2011. ISBN 978-1-84882-045-6.
- [31] MENDIS, S., PUSKA, P. & NORRVING, B., eds. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization, 2011. ISBN 978-92-4-156437-3.
- [32] MURRAY, J. D. *Mathematical Biology*. 3rd ed. New York: Springer, 2002. ISBN 978-0-387-95223-9.
- [33] NAGUMO, J., ARIMOTO, S. & YOSHIZAWA, S. An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon. *Proceedings of the IRE* [online]. 1962, **50**(10), 2061–2070 [cit. 2020-04-28]. Dostupné z: DOI: 10.1109/JRPROC.1962.288235.
- [34] NARASIMHAN, T. N. Fourier’s Heat Conduction Equation: History, Influence, and Connections. *Reviews of Geophysics* [online]. 1999, **37**(1), 151–172 [cit. 2020-02-21]. ISSN 87551209. Dostupné z: DOI: 10.1029/1998RG900006.
- [35] PANFILOV, A. V. Basic Cardiac Arrhythmias and Their Sources. Konference *CEA-EDF-INRIA School: Cardiac and Brain Electrophysiology: Modeling and Simulation* konaná ve dnech 16.–19. 11. 2009 v Paříži.
- [36] PATON, K. M. *A study of wave propagation in the FitzHugh Nagumo system*. Vancouver, 2011. Master thesis. The University of British Columbia. The Faculty of Graduate Studies.
- [37] PONTRYAGIN, L. S. *Ordinary Differential Equations*. Reading, Mass.: Addison-Wesley, 1962.
- [38] POTSE, M., et al. A Comparison of Monodomain and Bidomain Reaction-Diffusion Models for Action Potential Propagation in the Human Heart. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* [online]. 2006, **53**(12), 2425–2435 [cit. 2020-02-29]. ISSN 0018-9294. Dostupné z: DOI: 10.1109/TBME.2006.880875.
- [39] SAMARSKII, A. A. *The Theory of Difference Schemes*. New York: Marcel Dekker, 2001. ISBN 978-0-8247-0468-1.
- [40] SILBERNAGL, S. & DESPOPOULOS, A. *Atlas fyziologie člověka: překlad 8. německého vydání*. 4. čes. vyd. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-4271-7.
- [41] SILBERNAGL, S. & LANG, F. *Atlas patofyziologie: překlad 2. anglického vydání*. 2. čes. vyd. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3555-9.
- [42] SMIRNOV, V. I. *A Course of Higher Mathematics*. Přeložil D. E. BROWN. Oxford: Pergamon Press, 1964.
- [43] SMOLLER, J. *Shock Waves and Reaction-Diffusion Equations*. New York, NY: Springer, 1994. ISBN 978-1-4612-0873-0.

- [44] TEMAM, R. *Navier-Stokes Equations and Nonlinear Functional Analysis*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Society for Industrial and Applied Mathematics, 1995. ISBN 978-0-89871-340-4.
- [45] TEMAM, R. *Infinite-Dimensional Dynamical Systems in Mechanics and Physics*. 2nd ed. New York: Springer, 1997. ISBN 978-1-4612-6853-6.
- [46] TICHONOV, A. N. & SAMARSKIJ, A. A. *Rovnice matematické fyziky*. Přeložili A. APFELBECK & K. RYCHLÍK. Praha: Československá akademie věd, 1955.
- [47] TRANGENSTEIN, J. A. *Numerical Solution of Elliptic and Parabolic Partial Differential Equations*. Cambridge: Cambridge University Press, 2013. ISBN 978-1-107-04383-1.
- [48] TRAYANOVA, N. A. & CHANG, K. C. How computer simulations of the human heart can improve anti-arrhythmia therapy. *The Journal of Physiology* [online]. 2016, **594**(9), 2483–2502 [cit. 2020-04-19]. ISSN 00223751. Dostupné z: DOI: 10.1113/JP270532.
- [49] VÁCHA, M., et al. *Srovnávací fyziologie živočichů* [online]. 2. vyd. Brno: Masarykova univerzita v Brně, 2004 [cit. 2020-01-31]. Dostupné z: https://www.sci.muni.cz/ofiz/wp-content/uploads/2012/10/sr_fyz.pdf. ISBN 978-80-210-3379-5.
- [50] VENERONI, M. Reaction–diffusion systems for the macroscopic bidomain model of the cardiac electric field. *Nonlinear Analysis: Real World Applications* [online]. 2009, **10**(2), 849–868 [cit. 2020-03-01]. ISSN 14681218. Dostupné z: DOI: 10.1016/j.nonrwa.2007.11.008.
- [51] VILLAREAL, M. R. Na^+/K^+ ATPase [obrázek]. [Cit. 2020-02-01]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/ATPase#/media/File:Scheme_sodium-potassium_pump-en.svg.
- [52] VITÁSEK, E. *Numerické metody*. Praha: Nakladatelství technické literatury, 1987.
- [53] WINFREE, A. T. Varieties of spiral wave behavior: An experimentalist’s approach to the theory of excitable media. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* [online]. 1991, **1**(3), 303–334 [cit. 2020-04-12]. ISSN 1054-1500, 1089-7682. Dostupné z: DOI: 10.1063/1.165844.