



Modelagem Computacional da Propagação Elétrica em Fibras de Purkinje

Lucas Arantes Berg

JUIZ DE FORA
MARÇO, 2016

Modelagem Computacional da Propagação Elétrica em Fibras de Purkinje

LUCAS ARANTES BERG

Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Ciência da Computação
Bacharelado em Ciência da Computação

Orientador: Rodrigo Weber dos Santos

JUIZ DE FORA

MARÇO, 2016

MODELAGEM COMPUTACIONAL DA PROPAGAÇÃO ELÉTRICA EM FIBRAS DE PURKINJE

Lucas Arantes Berg

MONOGRAFIA SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA, COMO PARTE INTEGRANTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE BACHAREL EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO.

Aprovada por:

Rodrigo Weber dos Santos
D.Sc

Bernardo Martins Rocha
D.Sc

Rafael Alves Bonfim de Queiroz
D.Sc

JUIZ DE FORA
01 DE MARÇO, 2016

Aos meus amigos e irmãos.

Aos pais, pelo apoio e sustento.

Resumo

Dentro do estudo da eletrofisiologia do coração existem fibras, conhecidas como fibras de Purkinje, que estão ligadas à condução do estímulo elétrico que é propagado até os ventrículos para que ocorra a contração do músculo cardíaco. Atualmente poucos modelos computacionais conseguem incorporar esse fenômeno de maneira eficiente. A ideia desse trabalho é buscar um meio que torne possível inicialmente a geração dessas fibras de maneira automática utilizando uma abordagem conhecida como *L-System*. E, em seguida, solucionar numericamente as equações do monodomínio, que estão relacionadas ao fenômeno da propagação elétrica. Para isso duas abordagens diferentes serão discutidas, uma que resolve as equações de forma explícita e outra de maneira implícita. Para testar o modelo foi gerado um estímulo sobre uma fibra em seu estado normal e depois em uma com algum tipo de patologia.

Palavras-chave: Eletrofisiologia, Rede de Purkinje, *L-System*, Monodomínio.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer primeiramente a meus pais que sempre e em todas as situações me apoiaram e me incentivaram a estudar. Também gostaria de agradecer a meu irmão, que apesar de não estar mais conosco, sempre me ajudou e me guiou para o caminho da universidade.

Deixo aqui também meu muito obrigado a todos os amigos que fiz na UFJF, em especial para o João Marcos, João Gabriel, Jonata, Tales, Viviane e Célio, que sempre se mantiveram juntos comigo nos desafios que enfrentamos ao longo do curso.

Ao professor Rodrigo pela orientação, amizade e principalmente, pela paciência, sem a qual este trabalho não se realizaria. E também a professora Elizabeth Cherry pelo conhecimento que obtive e pelo apoio que ela depositou em mim desde que a conheci no ano passado.

Aos professores do Departamento de Ciência da Computação pelos seus ensinamentos e aos funcionários do curso, que durante esses anos, contribuíram de algum modo para o nosso enriquecimento pessoal e profissional.

Sumário

Lista de Figuras	5
Lista de Abreviações	6
1 Introdução	7
2 Revisão Bibliográfica	9
3 Métodos e Discretizações	11
3.1 O Coração e o Potencial de Ação	11
3.2 Modelagem Matemática	13
3.2.1 FTCS (<i>Forward in Time Centered in Space</i>)	16
3.2.2 BTCS (<i>Backward in Time Centered in Space</i>)	19
3.3 Estrutura de Dados	21
3.4 Fibras de Purkinje e <i>L-System</i>	23
4 Implementações	27
4.1 Modelagem das Fibras de Purkinje	27
4.2 Solução do Modelo Monodomínio	30
5 Resultados	32
5.1 Simulações	32
5.1.1 Condução Normal	33
5.1.2 Bloqueio de Estímulo	36
5.1.3 Circuito de Reentrada	41
6 Trabalhos Futuros e em Andamento	45
7 Conclusão	47
Referências Bibliográficas	49

Lista de Figuras

3.1	Fluxo cardíaco	12
3.2	Potencial de Ação. (A)- Repouso, (B)- Despolarização, (C)- Repolarização inicial, (D)- Platô, (E)- Repolarização. Figura retirada de (BARROS, 2013)	13
3.3	Tipos de células do modelo	16
3.4	Exemplo de uma estrutura de células	20
3.5	Estrutura de dados do grafo.	21
3.6	Estrutura de dados do Nó.	22
3.7	Fibras de Purkinje. Retirada de (KALUMET, 2015).	23
3.8	Sistema de condução cardíaco. Retirada e adaptada de (TIKEKAR T., 2015).	23
3.9	Esquema do <i>L-System</i> . Retirada e adaptada de (IJIRI et al, 2008).	24
3.10	Eixo z.	24
3.11	Eixo x.	24
3.12	Eixo y.	25
3.13	Filtro de Sobel 3D.	25
3.14	Filtro de Sobel 3D - Vizinhança.	25
3.15	Crescimento de um ramo. Retirada de (IJIRI et al, 2008).	26
4.1	Exemplo de árvore de Purkinje gerada automaticamente pelo programa	29
4.2	Exemplo de árvore de Purkinje gerada automaticamente pelo programa	29
4.3	Potencial de ação gerado por (MITCHELL e SCHAEFFER, 2003).	31
5.1	Gráficos do potencial transmembrânico para os volumes de controle 1 e 100.	33
5.2	Resultado da simulação FTCS.	34
5.3	Gráficos do potencial transmembrânico para os volumes de controle 1 e 100.	35
5.4	Estrutura similar à descrita por (AZZOUZI et al, 2009).	36
5.5	Resultado de uma simulação utilizando a abordagem <i>FTCS</i>	37
5.6	Resultado de uma simulação utilizando a abordagem <i>BTCS</i>	39
5.7	Gráficos do potencial transmembrânico no volume de controle 19.	40
5.8	Modelo utilizado para circuito de reentrada.	41
5.9	Resultado de uma simulação utilizando a abordagem <i>FTCS</i>	42
5.10	Resultado de uma simulação utilizando a abordagem <i>BTCS</i>	43
5.11	Gráficos do potencial transmembrânico no volume de controle 19.	44
6.1	Ilustração de um <i>bundle</i> . Retirada de (CAMPBELL N., 2005).	45
6.2	Modelo microscópico das fibras de Purkinje.	46

Lista de Abreviações

MVF	Método dos Volumes Finitos
EDO	Equação Diferencial Ordinária
EDP	Equação Diferencial Parcial
PA	Potencial de Ação
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
FTCS	Forward in Time Centered in Space
BTCS	Backward in Time Centered in Space

1 Introdução

As doenças do coração são responsáveis por um terço de todas as mortes no mundo (WHO, 2010). A principal função do coração é bombear o sangue para todas as áreas do corpo, este processo é controlado por impulsos elétricos, que fazem com que haja a contração do músculo cardíaco. Este fenômeno está ligado intimamente à eletrofisiologia cardíaca. Sendo assim, o conhecimento desse aspecto é fundamental para conhecermos melhor o comportamento fisiológico e fisiopatológico do coração (SACHSE, 2004).

Durante a condução dos estímulos elétricos do coração destacam-se as fibras de Purkinje. Essas são responsáveis por estimular os músculos dos ventrículos com impulsos elétricos de maneira que a contração cardíaca aconteça de maneira coordenada e sincronizada.

Este processo apesar de ser conhecido ainda não é compreendido de maneira totalmente clara, visto que como estímulo elétrico ocorre em um intervalo de tempo bem curto nas células dessas fibras é difícil captar e estudar este fenômeno do ponto de vista experimental. Como uma alternativa para compreender melhor esse tipo de estrutura utiliza-se modelos computacionais a fim de se verificar certos comportamentos.

Porém atualmente, existem poucos modelos computacionais que conseguem reproduzir de maneira otimizada e eficaz o fenômeno descrito pelas fibras de Purkinje. Em virtude disso, questionamentos de como será o comportamento dessa estrutura mediante a diferentes tipos de estímulos são perguntas pertinentes para modelos computacionais.

Dentre os muitos problemas ligados ao coração, a arritmia, disfunção que afeta a sincronização dos batimentos do coração, é um dos principais objetos de estudo de modelos computacionais que tentam reproduzir o comportamento do coração.

Com isso, é essencial a construção e implementação de modelos computacionais cada vez mais completos a fim de que se consiga compreender melhor esses fenômenos que ocorrem no coração. De forma que, estes trabalhos podem auxiliar no desenvolvimento de novas técnicas, práticas e exames que podem ajudar a reduzir o índice de mortes cardíacas associados a essas doenças.

Para descrever a atividade elétrica nas fibras de Purkinje elaborou-se duas maneiras de realizar isso, uma manual e outra automática. A maneira manual se baseia em uma leitura de arquivo contendo as informações da rede de Purkinje a ser representada e a automática em uma técnica conhecida como *L-System*.

Do ponto de vista da simulação a ideia inicial é utilizar as mesmas equações que controlam o fenômeno para os tecidos dos ventrículos nas fibras, que no caso serão as equações do monodomínio.

Em seguida, verificou-se o comportamento das fibras de Purkinje mediante a diferentes tipos de estímulos, considerando uma fibra com condução normal e outra em que uma parte da fibra estava com problemas, de forma a se verificar eventos de bloqueio de estímulo e processos de reentrada de corrente.

Estes testes serão realizados usando duas abordagens diferentes para solucionar o modelo numericamente, uma explícita conhecida como *Forward in Time Centered in Space (FTCP)* e outra implícita *Backward in Time Centered in Space (BTCP)*.

O desempenho e as vantagens de cada método serão analisados, bem como o resultado das simulações.

2 Revisão Bibliográfica

Os modelos computacionais ligados a eletrofisiologia cardíaca buscam em sua maioria o estudo de como o potencial de ação (PA), o pulso elétrico ligado a contração muscular, se propaga no tecido. Estudos que podem ser vistos, por exemplo, nos modelos clássicos de (BONDARENKO et al, 2004) e (HODGKIN, 1952).

Essas ideias se baseiam normalmente em modelos matemáticos complexos, que por sua vez são descritos por um conjunto de equações diferenciais parciais não lineares (EDPs). Dependendo do modelo celular o resolvidor pode envolver a resolução de um sistema com um grande número de incógnitas. Para isso é necessário a utilização de ferramentas computacionais para que se possa obter uma solução numérica aproximada para esse tipo complexo de equação.

Dentre os modelos matemáticos para as equações de eletrofisiologia cardíaca existem dois bastante conhecidos o monodomínio e o bidomínio (PLONSEY, 1988). Modelos mais simples, como o desse trabalho, utilizam as equações do monodomínio, visto que simplificam as EDPs, de modo que somente o meio intracelular afeta a atividade elétrica da onda de propagação do estímulo no músculo.

Além disso, é necessário a utilização de um modelo celular que descreva propriamente o comportamento das células cardíacas, para isso faz se o uso de equações diferenciais ordinárias (EDOs) não lineares. Essas podem variar de complexidade, desde modelos simples de duas variáveis (MITCHELL e SCHAEFFER, 2003) e (ALIEV e PANFILOV, 1996) para modelos com 40 variáveis (BONDARENKO et al, 2004).

Neste trabalho foi utilizado o modelo celular de (MITCHELL e SCHAEFFER, 2003) para corresponder ao que ocorreria nas fibras de Purkinje durante a geração do potencial de ação nos miócitos, visto que é um modelo simples e qualitativo, porém muito abrangente, pois é possível capturar diferentes comportamentos na geração dos estímulos elétricos, como o caso de alternância de pulsos (MITCHELL e SCHAEFFER, 2003).

Dentre as linhas de pesquisa na área de eletrofisiologia cardíaca uma das que atualmente têm se destacado é a ligada ao estudo dos efeitos que as fibras de Purkinje tem no processo de contração cardíaca. Para isso, alguns modelos computacionais que tentam reproduzir essas estruturas se baseiam em duas abordagens, a construção manual e a geração automática dessas estruturas. Modelos manuais podem ser obtidos através de fotografias histológicas como visto em CHERRY E. e BENJAMIN R (2015). Além disso ideias que utilizam a geração da rede de Purkinje de maneira semi-automática podem ser encontradas nos trabalhos de IJIRI et al (2008).

Alguns experimentos computacionais para modelos desse tipo podem ser encontrados em AZZOUZI et al (2009). Em um destes testes gera-se uma simples rede de fibras e aplicando o estímulo em uma célula-raiz, espera-se que o pulso se propague para as células vizinhas mediante a resolução numérica da equação do monodomínio.

Outra simulação deste trabalho busca verificar um caso de bloqueio de propagação na rede através de mudanças no valor da condutividade de algumas células, fato que estaria relacionado a uma fibra com problemas. Deste modo o estímulo não consegue mais se propagar além dessa área, podendo resultar assim em uma não contração do ventrículo.

Um outro tipo de experimento que foi realizado está ligado ao fenômeno da onda de reentrada. Ela ocorre quando há um bloqueio em uma parte da fibra e o estímulo passa por uma outra rota, de forma a reestimar uma determinada área de forma alternada devido a um ciclo que agora passa a existir na rede de condução. Muitos modelos estudam esse fenômeno, pois ele está relacionado à ocorrência de taquicardias (KLABUNDE R., 2011).

3 Métodos e Discretizações

3.1 O Coração e o Potencial de Ação

O coração é um músculo responsável por realizar uma das tarefas mais importantes para o funcionamento do corpo de um ser vivo, função esta que é bombear o sangue para todas as partes que compõem o organismo. Para isso o coração necessita realizar uma série de batimentos sequenciais de maneira coordenada, sendo que não pode haver falhas durante esse processo.

Esses batimentos são coordenados por uma sequência de impulsos elétricos que são gerados pelo nó sinoatrial e que cada célula que compõe o tecido propaga este estímulo através de uma rede de nervos especiais conhecida como rede de condução ou rede de Purkinje. Com isso é possível que o coração se contraia e realize seus batimentos. Estes impulsos elétricos são também conhecidos como potencial de ação (PA) e estão intimamente ligados a variações do potencial elétrico transmembrânico da célula, que é controlado pelas trocas entre os íons do meio celular.

Durante este processo não pode ocorrer dessincronizações, visto que qualquer mudança na coordenação desses impulsos pode gerar problemas na atividade elétrica das fibras da rede de Purkinje resultando em uma arritmia cardíaca. Com isso o coração não será capaz de irrigar todas as áreas do corpo levando em casos mais amênos a um simples desmaio e até a um estado mais grave de morte súbita.

O coração pode ser descrito por duas partes principais os átrios e os ventrículos. Ambas as partes são compostas sempre em pares, sendo que cada lado do coração contém um átrio e um ventrículo. Cada uma dessas câmaras tem funções diferentes durante a contração cardíaca. Os átrios recebem o sangue e são responsáveis por repassá-lo para os ventrículos através de uma válvula, onde o lado direito recebe um sangue rico em dióxido de carbono (venoso) e o lado esquerdo um sangue já oxigenado. O ventrículo direito é responsável por bombear o sangue para os pulmões, enquanto que o esquerdo faz o sangue fluir para todo corpo. Durante a contração cardíaca esses músculos se contraem e realizam

o bombeamento do sangue para as artérias. A Figura 3.1 representa o fluxo cardíaco.

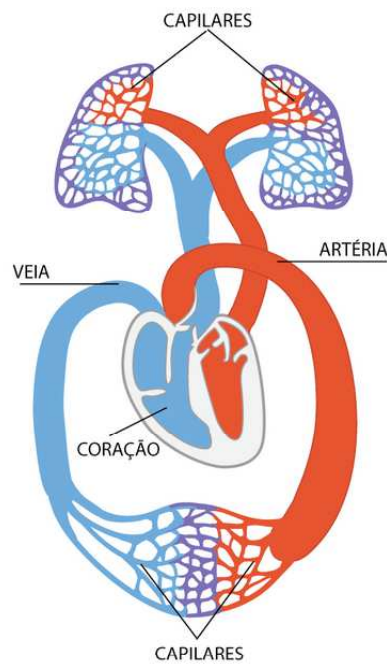


Figura 3.1: Fluxo cardíaco

O músculo cardíaco é composto por células chamadas de miócitos, que por sua vez são estruturas que podem ser excitadas por meio de um estímulo elétrico, ou seja, os miócitos estão intimamente ligados à propagação do potencial de ação. Além disso os miócitos se organizam em sequência sobre a forma de fibras musculares. Outra característica importante desse tipo de célula é que entre dois miócitos existe uma estrutura conhecida como *gap junction* que acaba ligando as membranas celulares de dois miócitos adjacentes e possibilita a difusão de íons que podem alterar o potencial transmembrânico do conjunto. Através disso, é possível que o potencial de ação se propague de miócito para miócito fazendo com que ocorra a contração cardíaca.

A Figura 3.2 mostra o formato do potencial de ação e suas 5 fases: repouso, despolarização, repolarização inicial, platô, repolarização.

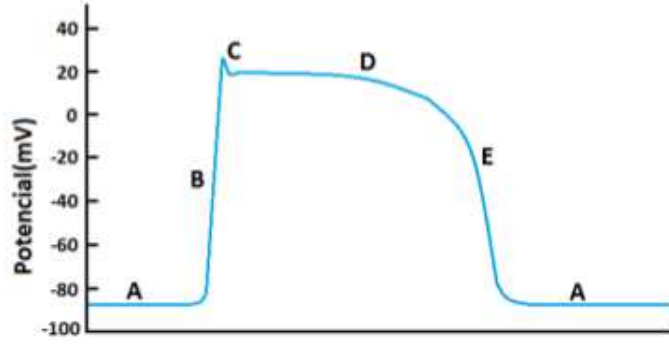


Figura 3.2: Potencial de Ação. (A)- Repouso, (B)- Despolarização, (C)- Repolarização inicial, (D)- Platô, (E)- Repolarização. Figura retirada de (BARROS, 2013)

3.2 Modelagem Matemática

Para simular este fenômeno foi utilizado um modelo matemático que descrevesse o potencial de ação nas células. Na literatura existem dois modelos que descrevem este fenômeno, o modelo monodomínio e o bidomínio.

O modelo bidomínio trata a variação do potencial transmembrânico tanto no meio intracelular quanto no meio extracelular. Entretanto, o grande número de células do coração torna essa abordagem extremamente custosa computacionalmente.

Já o modelo monodomínio é uma representação simplificada, visto que só se considera o meio intracelular para o cálculo do potencial transmembrânico. Com isso, a resolução das equações é menos custosa em termos de recursos computacionais.

Para o presente trabalho utilizou-se o modelo monodomínio representado pela equação (3.1), pois acarreta em um menor tempo para a resolução dos termos envolvidos.

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) = \beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right). \quad (3.1)$$

Portanto, o fenômeno pode ser descrito matematicamente por uma equação do tipo reação-difusão sendo representada pelas equações (3.2).

$$\begin{cases} \beta C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \beta I_{ion}(V, \eta) = \nabla \cdot (\sigma \nabla V) + I_{stim} \\ \frac{\partial \eta}{\partial t} = f(V, \eta). \end{cases} \quad (3.2)$$

Onde V é o potencial transmembrânico; C_m é a capacitância da membrana; β é a razão superfície-volume das células do coração; η é um conjunto de variáveis conhecidas como *gate* e que são responsáveis por controlar a abertura e o fechamento dos canais iônicos; σ é a condutividade; I_{ion} é a corrente iônica e I_{stim} equivale a uma corrente de estímulo.

Como essas equações estão no formato contínuo, elaborou-se uma maneira de discretizá-las usando o método dos volumes finitos (MVF), que se baseia na conservação de fluxo em cada volume de controle, que nesse trabalho será cada célula presente na estrutura da fibra.

Se formos analisar as equações do monodomínio temos termos de espaço e tempo relacionados, com isso para aplicar o MVF pode-se dividir cada um desses termos, isto é feito por meio do operador de Godunov (SUNDNES, 2006). Através disso, a resolução de um passo de tempo do modelo se divide em dois problemas distintos: um sistema não linear de EDOs:

$$\begin{cases} \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{1}{C_m} [-I_{ion}(V, \eta)] + I_{stim} = g(V, \eta) \\ \frac{\partial \eta}{\partial t} = f(V, \eta). \end{cases} \quad (3.3)$$

E uma EDP parabólica:

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} \right) = \nabla \cdot (\sigma(x) \nabla V). \quad (3.4)$$

Como as fibras de Purkinje podem ser tratadas como cabos unidimensionais as equações acima estarão em 1D.

Para solucionar as EDOs utilizou-se o método de Euler explícito para discretizar a parte relacionada ao tempo das equações. Já para as EDPs foi abordado dois métodos: um explícito denominado *FTCS* (*Forward in Time and Centered in Space*) e outro implícito denominado *BTCS* (*Backward in Time and Centered in Space*). Ambos os métodos têm suas particularidades, sendo que foi analisado o desempenho de cada um na solução do problema.

A ideia dessas discretizações é substituir os termos contínuos ligados às derivadas espaciais e temporais por diferenças finitas apropriadas de forma a garantir que o fluxo de corrente que passa através dos volumes de controle seja sempre conservado.

Sendo assim o primeiro passo para a resolução numérica da equação do monodomínio é solucionar o sistema não linear de EDOs. Isto é feito substituindo o termo contínuo por uma diferença finita progressiva:

$$\begin{cases} \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{V_i^* - V_i^n}{k} \\ \frac{\partial \eta}{\partial t} = \frac{\eta_i^{n+1} - \eta_i^n}{k} \end{cases} \quad (3.5)$$

Após substituir as expressões de (3.5) em (3.3) e rearranjando os termos das equações fica-se com a seguinte expressão:

$$\begin{cases} V_i^* = V_i^n + g(V_i^n, \eta) \cdot k \\ \eta_i^{n+1} = \eta_i^n + f(V_i^n, \eta) \cdot k \end{cases} \quad (3.6)$$

Em que V_i^n equivale ao potencial transmembrânico da célula i no instante de tempo n e V_i^* significa o valor do potencial transmembrânico da célula i em um instante de tempo intermediário anterior a $n+1$. Além disso, η^n equivale ao valor das variáveis *gate* que influenciam o comportamento do potencial transmembrânico no instante de tempo n e η^{n+1} a variável *gate* no instante de tempo $n+1$. E k é o passo de tempo.

O próximo passo é solucionar a EDP parabólica. Sendo que, neste caso devemos analisar os volumes de controle vizinhos da célula em que se está resolvendo e verificar se o fluxo está sendo conservado. A seguir é apresentado a ideia utilizada para solucionar as EDPs utilizando as duas abordagens mencionadas anteriormente.

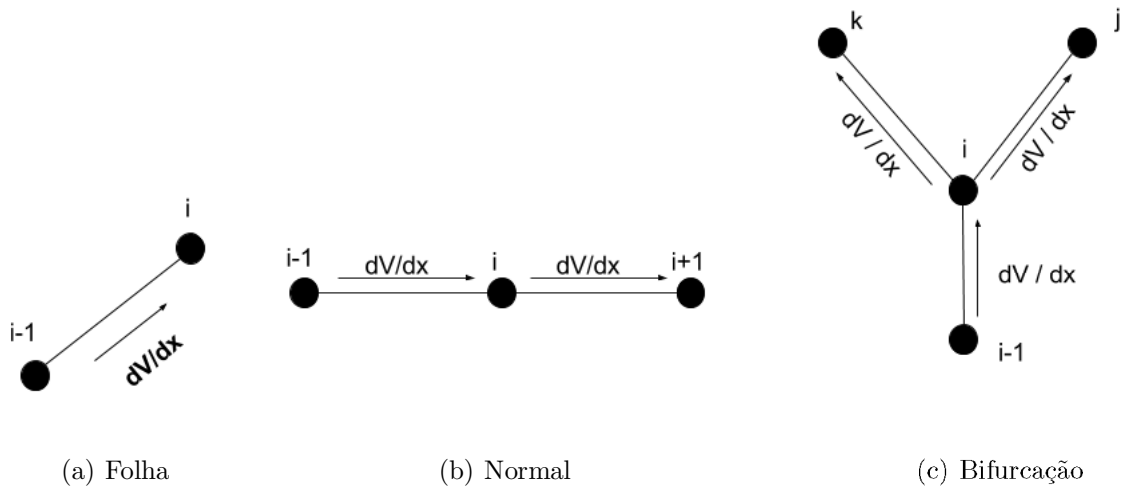
3.2.1 FTCS (*Forward in Time Centered in Space*)

Para realizar a discretização da EDP é importante lembrar que existem termos associados ao tempo e ao espaço, para isso substituímos o termo contínuo do tempo pela seguinte diferença finita:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{V_i^{n+1} - V_i^*}{k}. \quad (3.7)$$

Para o termo do espaço, existem 3 casos importantes no modelo em questão que devem ser analisados: células folhas, normais e de bifurcação. O primeiro deles é quando a célula é uma raiz ou quando ela é uma folha da árvore, nestes casos a célula só possuirá um único vizinho.

Figura 3.3: Tipos de células do modelo



Quando a célula é uma folha aplica-se uma condição de contorno do tipo Neumann, ou seja, $dV/dx = 0$ nestes elementos. Analisando a Figura 3.3a o balanço de fluxo nestas células seria equivalente a:

$$\nabla \cdot (\sigma(x) \nabla V) = \sigma_{i-1/2} \left(\frac{V_i^* - V_{i-1}^*}{h^2} \right), \quad (3.8)$$

$$\sigma_{i-1/2} = \frac{\sigma_i + \sigma_{i-1}}{2}.$$

Agora substituindo as expressões (3.8) e (3.7) na equação (3.4) obtém-se:

$$V_i^{n+1} = \left(\frac{\sigma_{i-1/2} k}{h^2 \beta C_m} \right) (V_i^* - V_{i-1}^*) + V_i^*. \quad (3.9)$$

Considerando que:

$$\alpha_i = \frac{\sigma_{i-1/2} k}{h^2 \beta C_m}. \quad (3.10)$$

Onde os termos h e k são o tamanho do passo no espaço e no tempo, respectivamente e a condutividade das células é denotada por σ .

Outro caso ocorre em células no meio da árvore, sendo que elas podem ser de dois tipos diferentes, células de ligação normal ou células de bifurcação.

No caso das células normais, haverá sempre dois vizinhos, com isso deve-se aplicar a conservação do fluxo, de modo que o fluxo que entra na célula i vindo da célula $i - 1$ deve ser igual ao fluxo que sai de i em direção a célula $i + 1$. Utilizando essa ideia e analisando a Figura 3.3b o balanço de fluxo nessas células é:

$$\nabla \cdot (\sigma(x) \nabla V) = \sigma_{i+1/2} \left(\frac{V_{i+1}^* - V_i^*}{h^2} \right) - \sigma_{i-1/2} \left(\frac{V_i^* - V_{i-1}^*}{h^2} \right), \quad (3.11)$$

$$\sigma_{i+1/2} = \frac{\sigma_i + \sigma_{i+1}}{2}.$$

Substituindo as expressões (3.11) e (3.7) na equação (3.4):

$$V_i^{n+1} = \left(\frac{k \sigma_{i+1/2}}{\beta C_m h^2} \right) (V_{i+1}^* - V_i^*) - \left(\frac{k \sigma_{i-1/2}}{\beta C_m h^2} \right) (V_i^* - V_{i-1}^*) + V_i^*. \quad (3.12)$$

Para as células de bifurcação também se deve realizar um balanço no fluxo, sendo que o somatório dos fluxos envolvidos no volume de controle deve ser igual a zero. Tomando como exemplo a Figura 3.3c, que é o caso de uma bifurcação em que a célula a ser resolvida possui 3 vizinhos, pode-se verificar que ao se aplicar o balanço a equação é:

$$\nabla \cdot (\sigma(x) \nabla V) = \sigma_{i-1/2} \left(\frac{V_i^* - V_{i-1}^*}{h^2} \right) - \sigma_{j+1/2} \left(\frac{V_j^* - V_i^*}{h^2} \right) - \sigma_{k+1/2} \left(\frac{V_k^* - V_i^*}{h^2} \right), \quad (3.13)$$

$$\sigma_{j+1/2} = \frac{\sigma_i + \sigma_j}{2},$$

$$\sigma_{k+1/2} = \frac{\sigma_i + \sigma_k}{2}.$$

Substituindo as expressões (3.13) e (3.7) na equação (3.4):

$$V_i^{n+1} = \left(\frac{k\sigma_{i-1/2}}{\beta C_m h^2} \right) (V_i^* - V_{i-1}^*) - \left(\frac{k\sigma_{j-1/2}}{\beta C_m h^2} \right) (V_j^* - V_i^*) - \left(\frac{k\sigma_{k-1/2}}{\beta C_m h^2} \right) (V_k^* - V_i^*) + V_i^*. \quad (3.14)$$

Além disso, as equações (3.9), (3.12) e (3.14) devem estar sujeitas a condição CFL para EDPs parabólicas, para termos a garantia de uma solução estável, visto que o método FTCS é condicionalmente estável:

$$\alpha_i < 0,5. \quad (3.15)$$

Portanto, para resolver esse conjunto de equações deve-se primeiro resolver para todas as células do domínio o sistema não-linear de EDOs e em seguida resolver a EDP.

3.2.2 BTCS (*Backward in Time Centered in Space*)

O outro tipo de discretização da EDP utiliza o passo anterior e o passo atual, em que no caso não temos a solução ainda. Em virtude disso este método envolve a solução de um sistema linear de forma que as condições de cada célula formam uma equação do sistema.

Além disso, este método apesar de mais custoso computacionalmente é incondicionalmente estável, isto é, não é necessário que a escolha dos parâmetros de discretização atendam a uma condição de estabilidade, como o que ocorria no caso explícito e de acordo com a equação (3.15).

Porém da mesma forma como no caso explícito deve-se analisar os 3 casos importantes da discretização espacial. No primeiro caso, em que temos somente um vizinho, a expressão que forma uma das equações do sistema ficaria:

$$V_i^{n+1}(\sigma_{i-1} + \gamma) - \sigma_{i-1}V_{i-1}^{n+1} = \gamma V_i^*. \quad (3.16)$$

Considerando:

$$\gamma = \frac{\beta C_m h^2}{k}. \quad (3.17)$$

Para uma célula que possui apenas dois vizinhos:

$$V_i^{n+1}(\sigma_{i-1} + \sigma_{i+1} + \gamma) - \sigma_{i-1}V_{i-1}^{n+1} - \sigma_{i+1}V_{i+1}^{n+1} = \gamma V_i^*. \quad (3.18)$$

E para o caso geral de bifurcações:

$$V_i^{n+1} \left(\sum_{j \in N} \sigma_j + \gamma \right) - \sum_{j \in N} \sigma_j V_j^{n+1} = \gamma V_i^*. \quad (3.19)$$

Por exemplo, considerando uma estrutura como mostrada na Figura 3.4 o sistema linear ligado ao método implícito é caracterizado por:

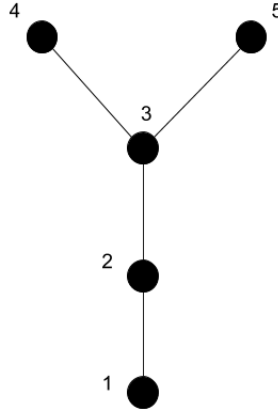


Figura 3.4: Exemplo de uma estrutura de células

$$\begin{pmatrix} \sigma_2 + \gamma & -\sigma_2 & 0 & 0 & 0 \\ -\sigma_1 & \sigma_1 + \sigma_3 + \gamma & -\sigma_3 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2 & \sigma_2 + \sigma_4 + \sigma_5 + \gamma & -\sigma_4 & -\sigma_5 \\ 0 & 0 & -\sigma_3 & \sigma_3 + \gamma & 0 \\ 0 & 0 & -\sigma_3 & 0 & \sigma_5 + \gamma \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} V_1^{n+1} \\ V_2^{n+1} \\ V_3^{n+1} \\ V_4^{n+1} \\ V_5^{n+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \gamma V_1^* \\ \gamma V_2^* \\ \gamma V_3^* \\ \gamma V_4^* \\ \gamma V_5^* \end{pmatrix}.$$

Com base na expressão acima, para avançar no tempo é necessário a resolução de um sistema linear, para isso pode-se utilizar um método como a decomposição LU para solucionar esse problema numericamente.

Através disso, para avançar um passo de tempo pelo método implícito é necessário primeiro resolver o sistema não linear de EDOs, de modo a calcular os potenciais transmembrânicos intermediários e em seguida resolver o sistema linear relacionado.

3.3 Estrutura de Dados

As fibras de Purkinje podem ser tratadas como cabos, onde cada célula seria um nó e a membrana ligada à passagem do estímulo equivaleria a uma aresta. Pensando dessa maneira foi elaborada uma estrutura de dados em grafos de modo que seja possível representar as fibras de Purkinje na memória do computador.

No caso o grafo foi construído por meio de uma lista simplesmente encadeada, onde cada nó se liga a outro por um ponteiro e para cada nó existe uma outra lista que representa as arestas, um esquema dessa estrutura pode ser visualizado na Figura (3.5).

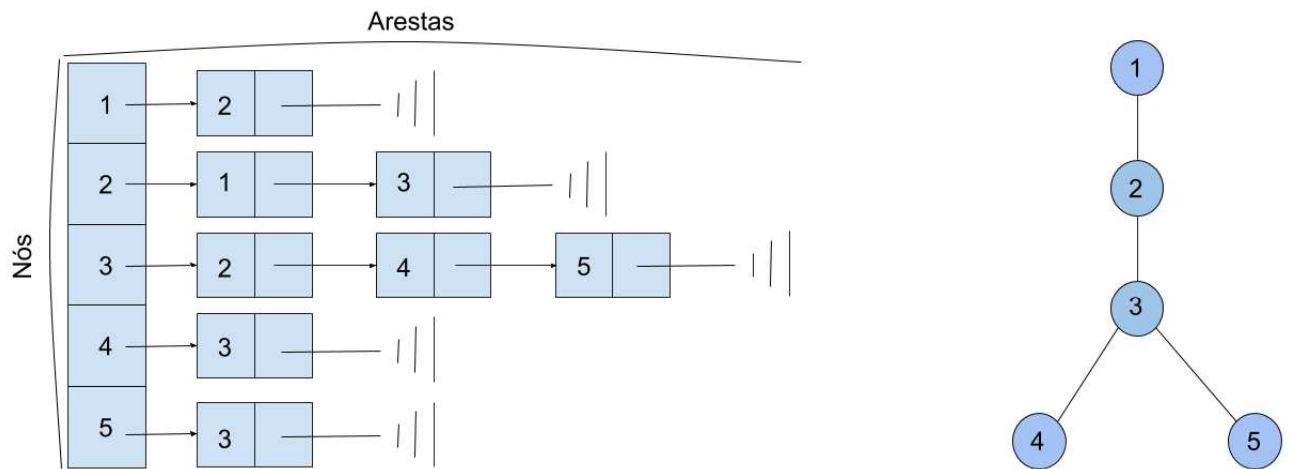


Figura 3.5: Estrutura de dados do grafo.

Utilizando esta mesma estrutura de dados será possível construir as fibras de maneira manual por meio da leitura de arquivo contendo, por exemplo, as coordenadas das células, as ligações entre as mesmas e as condutividades de cada fibra. E também de maneira automática utilizando o *L-System*.

Em um nó do grafo também é utilizado uma estrutura que contém a solução das EDOs no tempo atual n e o potencial transmembrânico a cada instante de tempo intermediário V^* de cada célula. Com isso é possível ter acesso aos valores de V^* de cada célula e assim calcular o valor de V^{n+1} por meio da EDP simplesmente capturando os valores do potencial transmembrânico e a condutividade de seus vizinhos, algo muito simples graças a estrutura das arestas que possui um ponteiro para o Nó ligado.

Um esquema da estrutura de um Nó do grafo é mostrado na figura (3.6). A variável id guarda o identificador do Nó em questão, $conduc$ equivale ao valor da condutividade, num_edges é um contador de arestas que o Nó possui, a variável V^* está relacionada ao potencial transmembrânico intermediário e já as variáveis y_{old} , y_{new} armazenam a solução do potencial transmebrânico e das variáveis $gate$ nos instantes n e $n+1$, respectivamente.

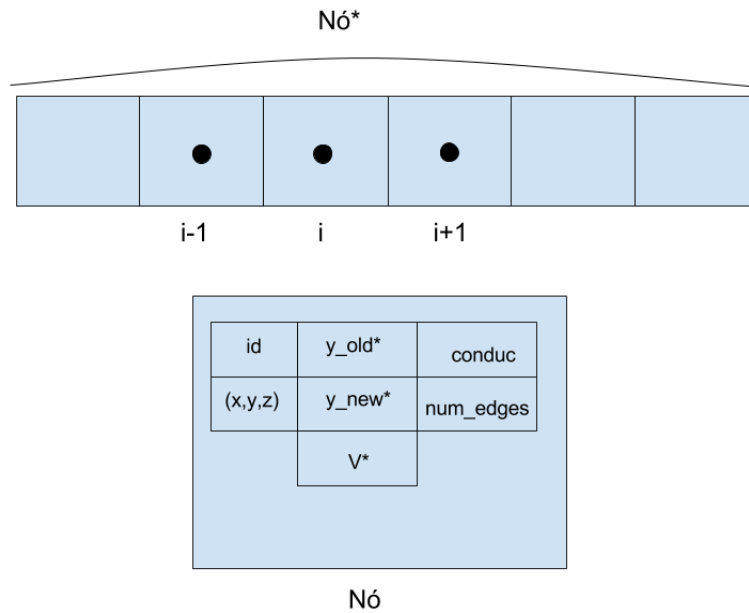


Figura 3.6: Estrutura de dados do Nó.

A partir disso elaborou-se um código escrito na linguagem $C++$ que representasse o modelo das fibras de Purkinje. Este código encontra-se disponibilizado em um diretório do *GitHub*: <https://github.com/bergolho1337/Purkinje>.

Para que fosse possível a visualização do resultado da simulação optou-se por utilizar o software Paraview. Assim, durante a execução do código são gerados arquivos com extensão VTK, que são compatíveis para a leitura do programa. Com isso, será possível gerar uma animação mostrando as fibras de Purkinje e o potencial de ação se propagando em cada instante de tempo calculado por meio da equação discretizada do monodomínio.

3.4 Fibras de Purkinje e *L-System*

Quando ocorre a propagação do potencial de ação através do nódulo sino-atrial o estímulo é transmitido através da rede de Purkinje. As Figuras (3.7) e (3.8) representam o formato das fibras de Purkinje e o sistema de condução cardíaco, respectivamente.

Como pode se notar o formato da rede de Purkinje se assemelha muito a dos ramos de uma árvore. Em virtude disso, neste trabalho foi utilizado um método que tornasse possível a geração automática das fibras de Purkinje, processo esse conhecido como *L-System*.



Figura 3.7: Fibras de Purkinje. Retirada de (KALUMET, 2015).

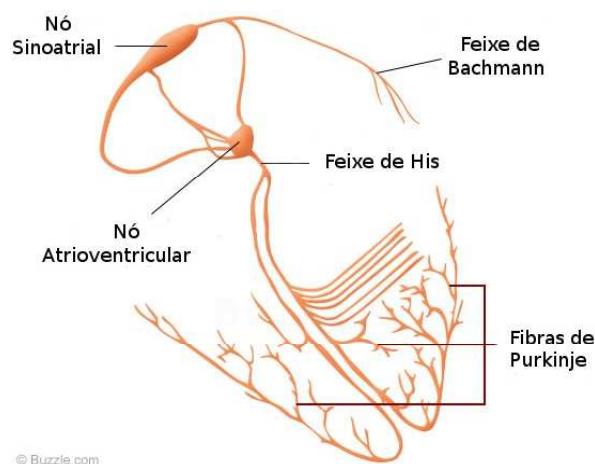


Figura 3.8: Sistema de condução cardíaco. Retirada e adaptada de (TIKEKAR T., 2015).

A ideia do *L-System* é tentar simular o crescimento dos ramos de uma planta por meio de um conjunto de regras definidas. Para esse trabalho implementou-se a mesma estratégia descrita por (IJIRI et al, 2008), de modo que a cada iteração de crescimento a árvore tenta espalhar ao máximo os segmentos e evitar colisões com ramos já existentes.

Para isso cada nó da árvore deve ser tratado como sendo de duas classes distintas, os de crescimento e os que não estão em crescimento. Dessa maneira cada nó em crescimento na árvore deve calcular a direção que um novo segmento será criado.

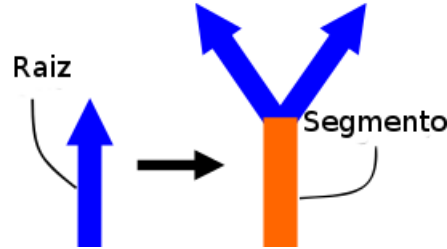


Figura 3.9: Esquema do *L-System*. Retirada e adaptada de (IJIRI et al, 2008).

Essa direção será calculada usando o operador de Sobel que nos retorna o gradiente de direção ao redor desse nó em crescimento, com isso é possível ir sempre na direção onde existe a menor concentração de ramos. Ainda assim é possível ocorrer colisões, neste caso optou-se por ligar por um segmento o nó em crescimento com o nó mais perto em sua vizinhança e parar o crescimento do nó.

O filtro de Sobel pode ser representado pelas matrizes das Figuras (3.10), (3.11), e (3.12) no plano tridimensional.

$$\begin{pmatrix} -1 & -2 & -1 \\ -2 & -4 & -2 \\ -1 & -2 & -1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 2 & 4 & 2 \\ 1 & 2 & 1 \end{pmatrix}$$

Figura 3.10: Eixo z.

$$\begin{pmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -2 & 0 & 2 \\ -1 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} -2 & 0 & 2 \\ -4 & 0 & 4 \\ -2 & 0 & 2 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -2 & 0 & 2 \\ -1 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Figura 3.11: Eixo x.

$$\begin{pmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & -2 & -1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 2 & 4 & 2 \\ 0 & 0 & 0 \\ -2 & -4 & -2 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & -2 & -1 \end{pmatrix}$$

Figura 3.12: Eixo y.

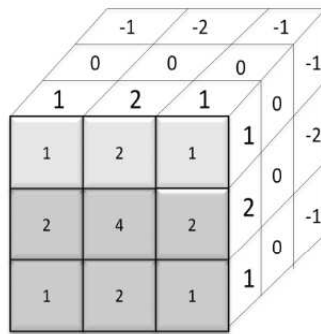


Figura 3.13: Filtro de Sobel 3D.

Sendo que, o cálculo do gradiente de distância é feito da seguinte maneira. Primeiro fixa-se o nó em crescimento no cubo central da estrutura representada pela Figura 3.14 e partir disso mapeia-se os outros cubos checando se existe algum outro nó em sua vizinhança, em caso positivo marca-se essa região com um 1 em uma matriz tridimensional, senão atribui-se o valor 0.

A partir disso, aplica-se uma operação de convolução utilizando o filtro de Sobel representado pela Figura 3.13 e a matriz tridimensional da Figura 3.14 ligada ao mapeamento da vizinhança do ponto em crescimento. Assim, é possível obter o valor do gradiente de distância nas direções x , y e z .

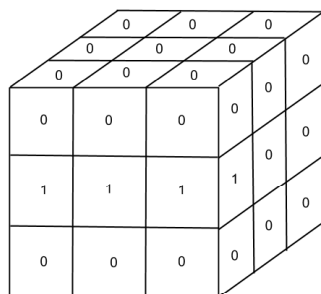


Figura 3.14: Filtro de Sobel 3D - Vizinhança.

Com o gradiente calculado a direção de crescimento será dada pela equação (3.20).

Um exemplo de crescimento de um ramo é apresentado a seguir.

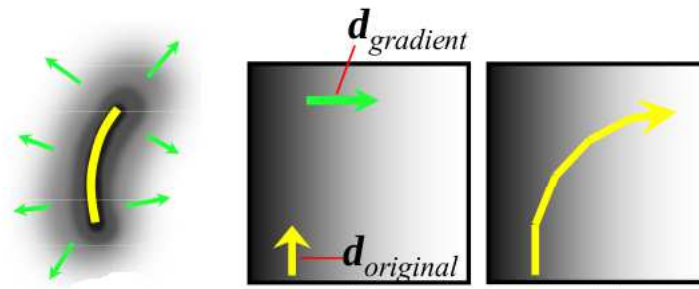


Figura 3.15: Crescimento de um ramo. Retirada de (IJIRI et al, 2008).

$$d = \frac{d_{original} + w_1 * d_{gradient}}{\|d_{original} + w_1 * d_{gradient}\|} \quad (3.20)$$

Onde w_1 é um peso especificado pelo usuário, $d_{original}$ é a direção original que o ramo iria crescer sem aplicarmos o filtro de Sobel em sua vizinhança e $d_{gradient}$ denota a direção do gradiente de distância.

4 Implementações

4.1 Modelagem das Fibras de Purkinje

O primeiro passo do projeto foi implementar um algoritmo capaz de construir a estrutura das fibras de Purkinje utilizando como base a metodologia descrita pelo *L-System*. Para isto foi elaborado um código descrito em *C++* aonde aplicou-se as regras de crescimento do *L-System* da seguinte maneira.

Inicialmente gera-se uma raiz inicial que nada mais é que um segmento simples composto por alguns pontos aonde o último ponto do segmento raiz é enfileirado em uma estrutura de dados do tipo fila que controlará a cada iteração do algoritmo quais nós da árvore estão em crescimento.

Em seguida, passa-se à parte iterativa do algoritmo aonde a cada laço é necessário desinfileirar os nós em crescimento e, para cada um, aplicar a regra de crescimento do *L-System*.

De modo que para esse nó em crescimento é verificado sua vizinhança por meio do operador de Sobel e em seguida calcula-se sua direção de crescimento seguindo a regra descrita pela equação (3.20). Com isso deve se verificar se ocorrerá colisão entre segmentos e, em caso negativo, gera-se um novo segmento na árvore com a direção calculada, aonde o último ponto desse segmento será enfileirado na fila de crescimento da próxima iteração.

O processo para construção das fibras de Purkinje utilizando o *L-System* é descrito pelo Algoritmo 1.

Algoritmo 1: Constrói rede de Purkinje

```

Input: Iterações, Tolerância,  $w_1$ 
Output: Grafo G definindo a árvore de Purkinje
K = 1;
gerarRaiz();
enfileirarNoEmCrescimento(Gnode);
while filaVazia() = falso ou  $K \leq$  Iterações do
    Gnode = Desinfileira();
     $d_{gra} =$  Sobel(Gnode);
     $d = d_{ori} + w_1 * d_{gra}$ ;
    if muitoPerto(d, Tolerância) = falso then
        | cresceRamo();
    end if
    else
        | conectaColisao();
    end if
    enfileirarNoEmCrescimento();
    K = K + 1;
end while
desenharArvore();

```

No Algoritmo 1 a variável Gnode equivale ao último ponto de um segmento da árvore, que é o ponto considerado como de crescimento durante a execução do algoritmo. O critério de parada é definido por um número máximo de iterações de crescimento que deve se realizar.

Além disso, as funções *muitoPerto()* e *conectaColisao()* estão intimamente ligadas a questão de a direção de crescimento do ponto apontar para uma região aonde já existe algum segmento da árvore. De maneira que, checa-se se o novo segmento que está sendo gerado irá ficar a uma distância menor que a de tolerância em relação a alguma outra parte já existente da árvore atual, em caso positivo ativa-se a função *conectaColisao()*, que simplesmente conecta os pontos conflitantes.

Por último, o procedimento *desenharArvore()* equivale à representação gráfica dessa árvore. Isto é feito através da escrita de um arquivo com extensão VTK que o programa Paraview conseguirá interpretar (AHRENS et al, 2005).

Sendo assim, e utilizando 6 iterações de crescimento, um tamanho de ramo equivalente a $l_{bra} = 1.8mm$, a distância de tolerância igual a $0.3 * l_{bra}$ e o peso especificado pelo usuário $w_1 = 0.75$, é possível gerar uma rede de Purkinje como a das Figuras 4.1 e 4.2.

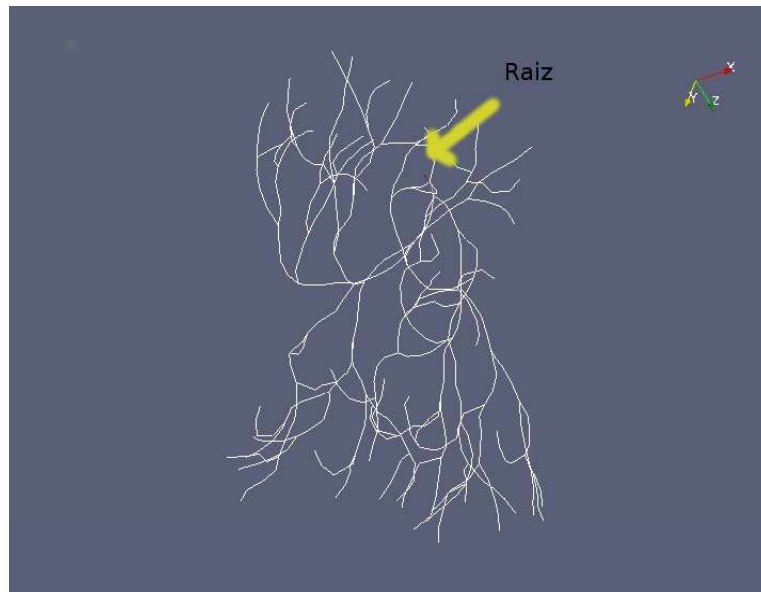


Figura 4.1: Exemplo de árvore de Purkinje gerada automaticamente pelo programa



Figura 4.2: Exemplo de árvore de Purkinje gerada automaticamente pelo programa

As Figuras 4.1 e 4.2 representam a mesma rede de Purkinje, porém visualizadas de perspectivas diferentes. Em que na Figura 4.1 é destacado por uma seta a localização da raiz inicial da árvore.

4.2 Solução do Modelo Monodomínio

Com a estrutura das fibras já construída partiu-se para a segunda fase do projeto, que é a modelagem e resolução das equações do monodomínio utilizando métodos numéricos. Assim um modelo celular deve ser utilizado para descrever o comportamento das células das fibras.

No caso foi escolhido o modelo celular proposto por MITCHELL e SCHAEFFER (2003). Ele é descrito basicamente por duas equações, uma ligada a diferença de potencial V na célula e outra relacionada a uma variável p que controla o potencial de ação.

O sistema de equações não lineares (3.3) desse modelo equivale a:

$$\begin{cases} \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{1}{C_m} [J_{in}(v, p) + J_{out}(v)] + J_{stim}(t), \\ \frac{\partial p}{\partial t} = \begin{cases} \frac{1-p}{\tau_{open}} & , \quad se \quad v < v_{gate} \\ \frac{-p}{\tau_{close}} & , \quad se \quad v > v_{gate} \end{cases} \end{cases} \quad (4.1)$$

Onde τ_{open} e τ_{close} são constantes que controlam a abertura e o fechamento do canal iônico; v_{gate} é o potencial transmembrânico.

A corrente de entrada J_{in} que está ligada a todas as correntes que contribuem para um aumento do potencial da célula, tipicamente Na^+ e Ca^{2+} , é descrita por:

$$J_{in}(v, h) = \frac{pv^2(1-v)}{\tau_{in}}. \quad (4.2)$$

A corrente de saída J_{out} , ligada principalmente a influência de íons K^+ é representada por:

$$J_{out}(v) = \frac{-v}{\tau_{out}}. \quad (4.3)$$

Além disso a corrente de estímulo $J_{stim}(t)$ depende do tempo que realizaremos uma mudança no potencial transmembrânico a fim de que ocorra um potencial de ação. Sendo assim, esse valor na equação será ativado e desativado em certos instantes ao longo da simulação.

Uma questão importante relacionada ao modelo de MITCHELL e SCHAEFFER (2003) é que ele não é específico para as células da rede de Purkinje. No caso esse modelo celular é qualitativo, sendo apenas uma forma simplificada de se representar o potencial de ação.

Os parâmetros de controle τ_{in} , τ_{out} , τ_{close} , τ_{open} e v_{gate} possuem o mesmo valor que aqueles usados no trabalho de (MITCHELL e SCHAEFFER, 2003). E são eles $\tau_{in} = 0,3$, $\tau_{out} = 6$, $\tau_{close} = 150$, $\tau_{open} = 120$ e $v_{gate} = 0,13$.

Em relação aos parâmetros relacionados a EDP utilizou-se a capacitância com o valor de $C_m = 1mF/mm^2$ e a razão superfície-volume $\beta = 0,56mm^{-1}$. O valor da discretização no tempo tanto da EDP quanto a EDO foi atribuído para $h = 0,05ms$ e $k = 1,8mm$ para a discretização do espaço.

Como abordado na Seção 3.2 quando se resolve as equações utilizando a abordagem explícita, é necessário uma escolha correta dos parâmetros de discretização ligados ao método (h e k). Visto que deve-se atender a condição de estabilidade CFL dada pela equação (3.15). Note que com os parâmetros acima essa restrição já é atendida.

As condições iniciais para o problema foram: $v_{stim} = 1,0mV$ e $p_0 = 1,0$. A condutividade padrão de todas as células foi definida com o valor de $\sigma = 0,2mS/mm$.

A seguir, na Figura 4.3, é mostrado como é o formato do potencial de ação original do trabalho de MITCHELL e SCHAEFFER (2003):

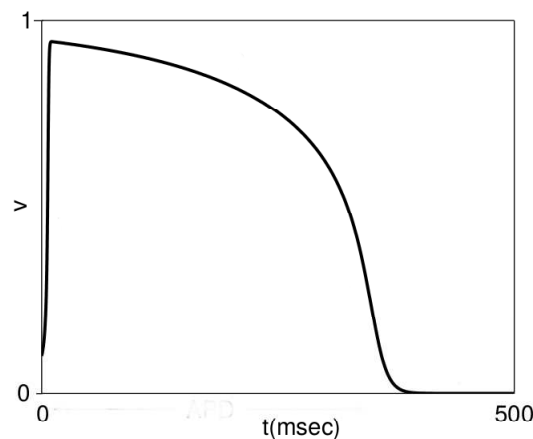


Figura 4.3: Potencial de ação gerado por (MITCHELL e SCHAEFFER, 2003).

5 Resultados

5.1 Simulações

Nesta parte será descrito como os experimentos de teste do modelo foram realizados. No total foram três experimentos, o primeiro está relacionado a condução normal de um estímulo seguindo o potencial descrito por (MITCHELL e SCHAEFFER, 2003) sobre as fibras, os quais foram geradas automaticamente utilizando as regras do *L-System*. O segundo se baseia em um experimento parecido com o que se encontra em (AZZOUZI et al, 2009), no qual em uma rede bem simplificada aplica-se um bloqueio em um dos ramos da estrutura através da diminuição da condutividade de algumas células.

E, por último, o terceiro experimento está relacionado à simulação de uma onda de reentrada, em que novamente um ramo da árvore foi bloqueado para estímulo em algumas células; porém agora ligou-se o ramo sem bloqueio com o ramo que possui problema. Assim o estímulo acaba voltando para a fibra não estimulada e ativando a área antes bloqueada.

Além disso, os últimos dois experimentos foram construídos usando o modo manual de construção das fibras. Isso é feito através da escrita de um arquivo texto que é passado como argumento para o programa, contendo as coordenadas dos nós, as ligações entre eles e suas condutividades.

É importante ressaltar que cada experimento foi rodado cinco vezes seguidas, com o objetivo de se comparar os métodos, o explícito usando *FTCS* e o implícito usando *BTCS*. Seus tempos médios de execução foram calculados e comparados a fim de se verificar qual foi o mais eficiente, quando rodados em um *Dell[®] Inspiron 5437*, *Intel[®] CoreTMi5-4200U CPU @ 1.60GHz x 4*, *6GB RAM*, com o sistema operacional *Ubuntu 14.04 LTS 64 bits*.

5.1.1 Condução Normal

Neste experimento foi utilizado a geração automática das fibras de Purkinje, logo gerou-se uma raiz inicial e utilizou-se os parâmetros descritos na Seção 4.2 para a equação do monodomínio. O tempo máximo de simulação é de 500ms. O número médio de nós que obtém-se usando os parâmetros descritos na Seção 4.1 foi de 350 nós para essa simulação.

FTCS - *Forward in Time Centered in Space*

O primeiro teste desse experimento foi usando a abordagem explícita para resolver a EDP. Na Figura 5.1 mostra-se o resultado do potencial transmembrânico para dois volumes de controle distintos da rede de Purkinje em questão.

No caso são os volumes de controle 1, que se encontra na raiz da árvore, e o volume de controle 100, que está situado em um ramo no meio da árvore.

A Figura 5.2 apresenta algumas etapas da simulação pelo ponto de vista do visualizador *Paraview*.

Após realizar as execuções o tempo médio resultante foi de 0,8908762s.

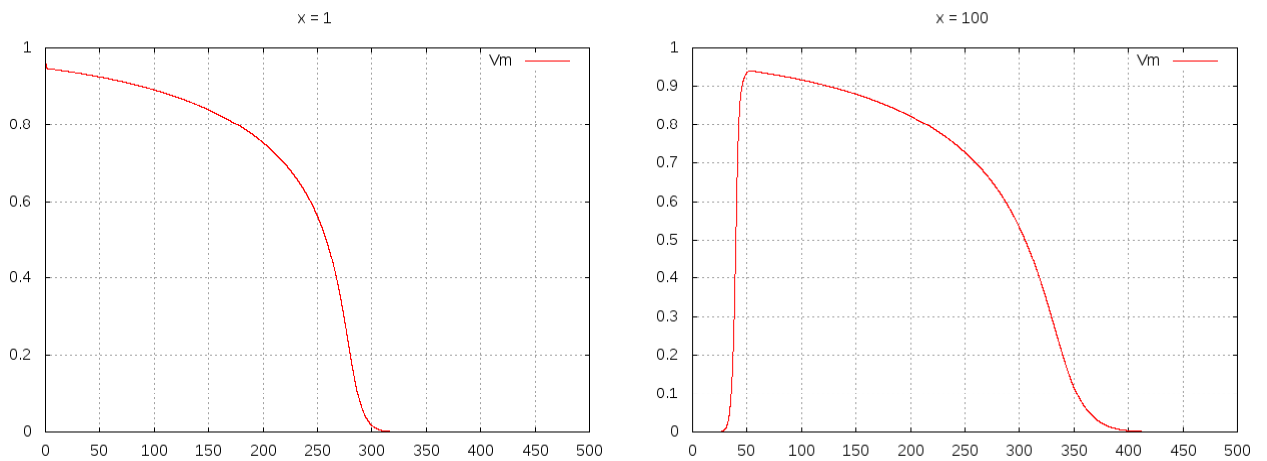


Figura 5.1: Gráficos do potencial transmembrânico para os volumes de controle 1 e 100.

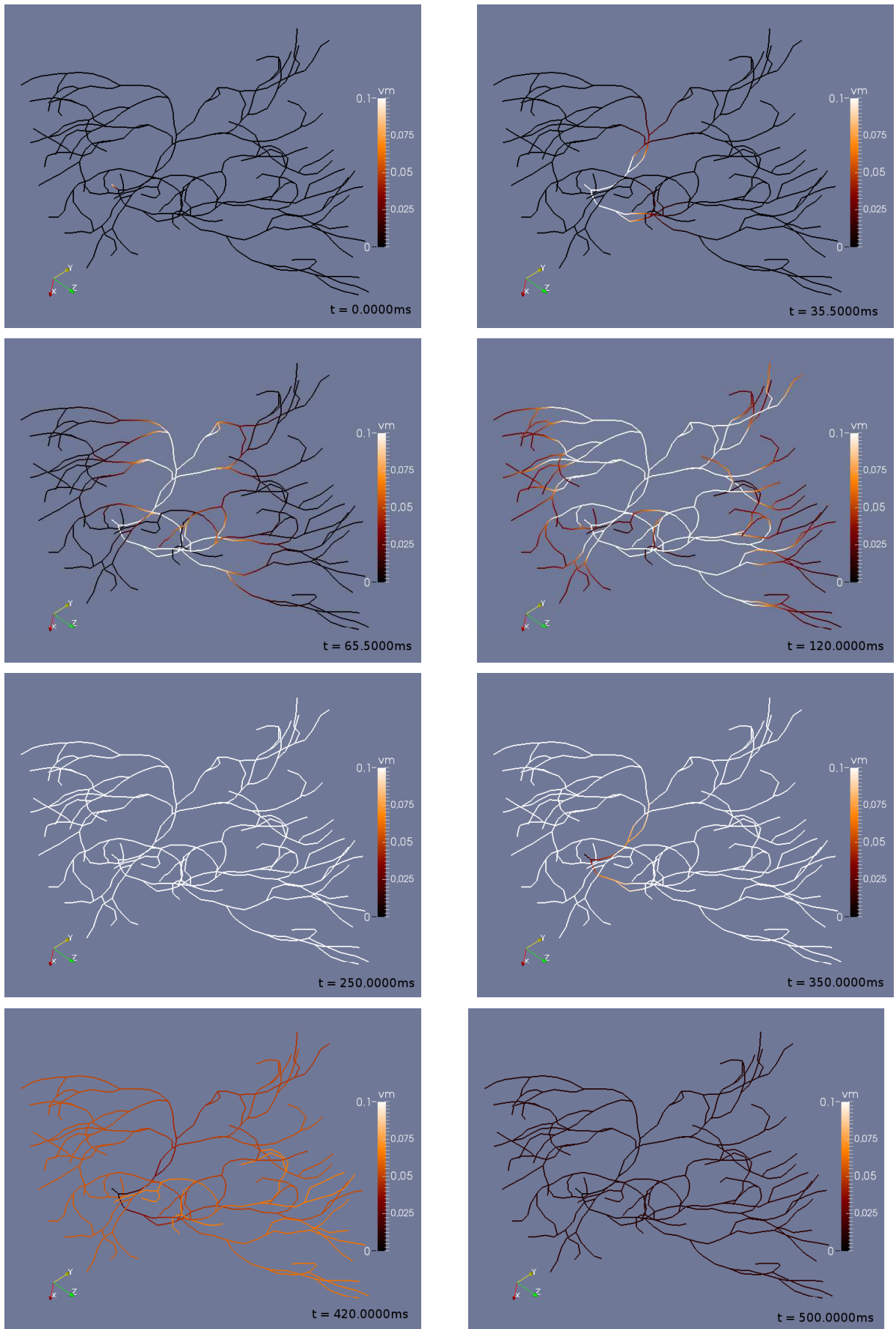


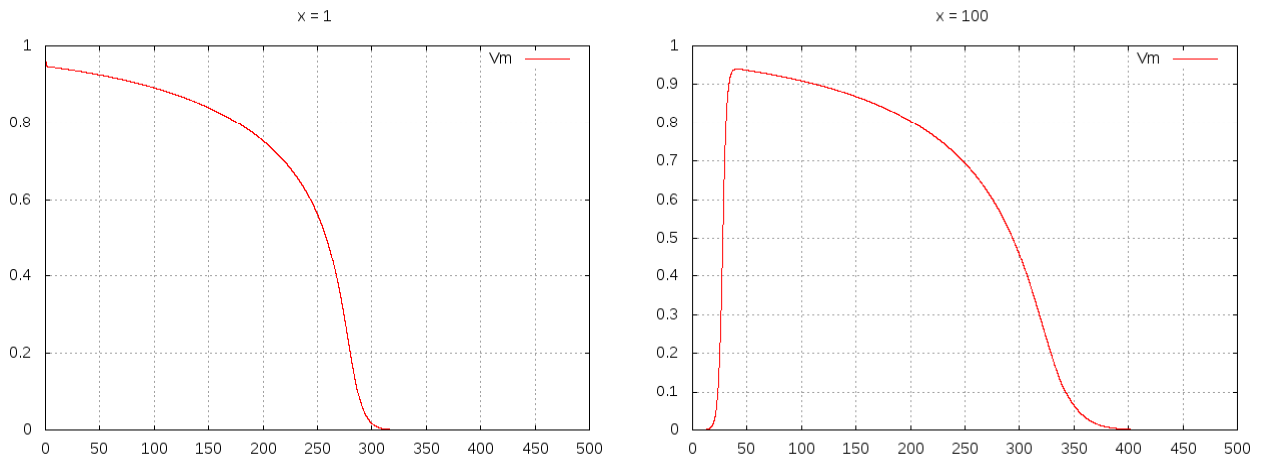
Figura 5.2: Resultado da simulação FTCS.

BTCS - *Backward in Time Centered in Space*

Usando agora o método implícito para solucionar a EDP e mantendo-se os mesmos parâmetros utilizados na simulação anterior, obteve-se os gráficos descritos pela Figura 5.3 para os volumes de controle 1 e 100.

O tempo médio de execução da simulação com esse método foi de 3.44626s.

Figura 5.3: Gráficos do potencial transmembrânico para os volumes de controle 1 e 100.



Comparação

Analisando os gráficos das Figuras 4.3, 5.1 e 5.3, pode-se perceber que de fato a resolução tanto das EDOs quanto da EDP estão corretas para as duas abordagens, visto que o formato potencial de ação se comporta da maneira esperada ao longo do tempo.

Porém quando se analisa o tempo de execução acaba-se tendo uma grande diferença entre os dois métodos. O método explícito é muito mais rápido que o implícito, isso ocorre devido que na abordagem *FTCS* para avançar no tempo basta somente uma operação simples, que no caso é dada pelas equações descritas na seção 3.2.1. Enquanto que no *BTCS* é necessário resolver um sistema linear do tamanho do número de nós da rede de Purkinje para avançar um passo de tempo.

Outro fator que pode estar associado a essa diferença grande no tempo é o método de resolução utilizado. A substituição LU apesar de ser um método direto não é muito eficiente quando a matriz do sistema é esparsa, visto que haverá um grande número de multiplicações por zero durante as operações.

5.1.2 Bloqueio de Estímulo

Nesta simulação foi utilizada a mesma estrutura das fibras apresentada por (AZZOUZI et al, 2009). Neste modelo é representado de maneira simplificada o Feixe de His e as fibras de Purkinje que atuam nos ventrículos direito e esquerdo. Sendo que, os segmentos são construídos por meio da leitura de um arquivo de entrada que deve conter as coordenadas de cada célula e sua respectiva condutividade, além de descrever todas as conexões entre as células.

A estrutura do modelo foi composta por 60 nós e possuindo 118 arestas. Uma ilustração da estrutura das fibras é mostrada a seguir:

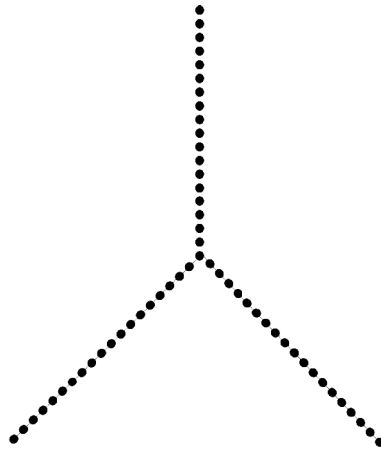


Figura 5.4: Estrutura similar à descrita por (AZZOUZI et al, 2009).

O objetivo principal desse teste foi verificar se para uma baixa condutividade em uma determinada parte das fibras o estímulo não irá se propagar normalmente, ocorrendo algum tipo de bloqueio.

Para realizar esse experimento alterou-se a condutividade de uma célula no meio do ramo direito da estrutura mostrada na Figura 5.4 para um valor de $\sigma = 0.0001mS/mm$, sendo que a condutividade normal das outras células foi atribuído para $\sigma = 0.2mS/mm$.

FTCS - *Forward in Time Centered in Space*

A seguir é apresentado o resultado da simulação em toda rede de Purkinje.

O tempo médio de execução da abordagem *FTCS* foi de 0,2492936s para este modelo, sendo que foi realizado 5 execuções seguidas.

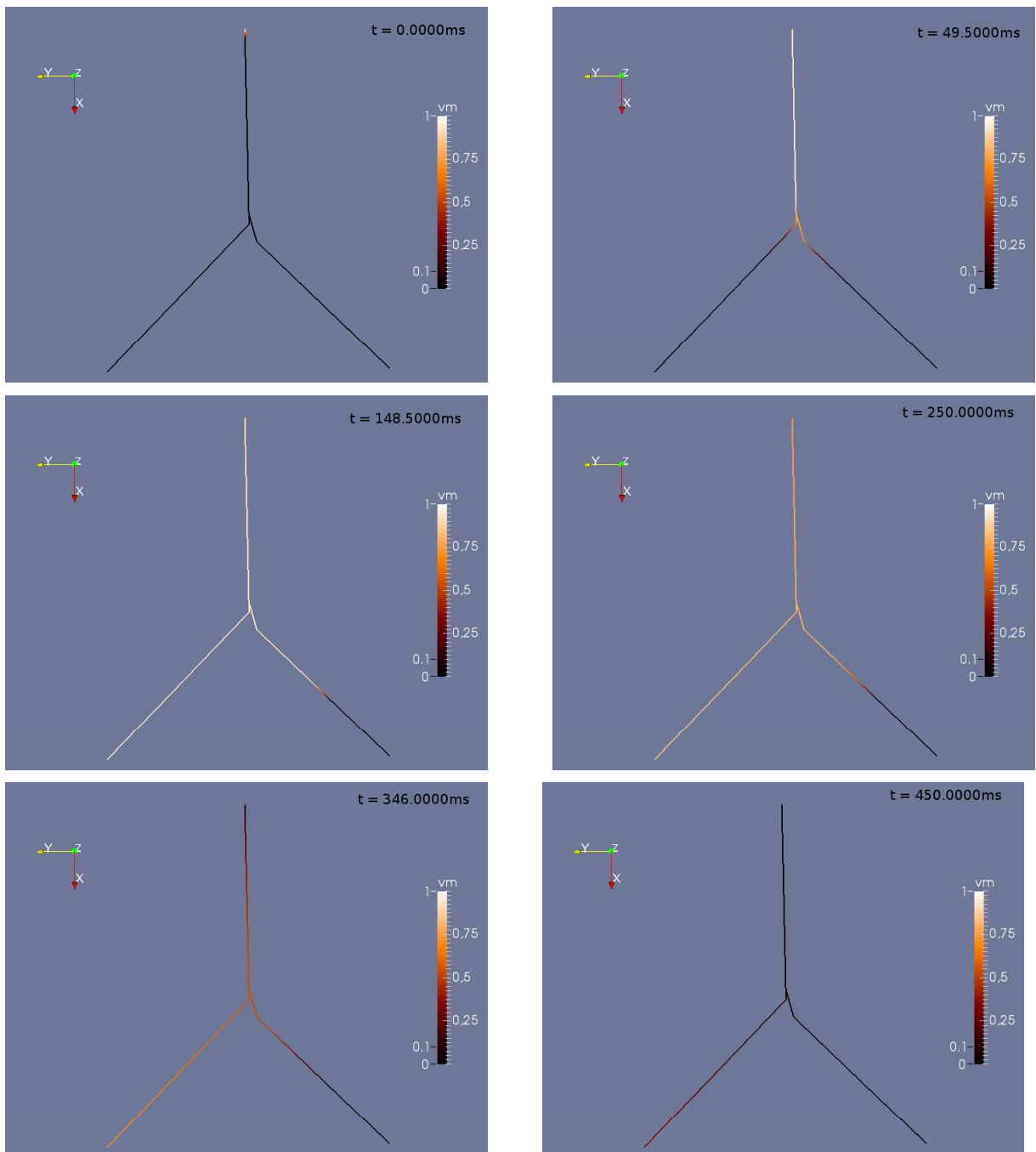


Figura 5.5: Resultado de uma simulação utilizando a abordagem *FTCS*.

Após analisar a Figura 5.5 acima pode-se verificar que de fato ocorre um bloqueio na fibra do lado direito, visto que no tempo $t = 148ms$, período em que as células iniciais da estrutura começam a se repolarizar, percebe-se que somente uma parte da fibra da direita se encontra repolarizada. Caso se compare com a do lado esquerdo, percebe-se que todo este ramo está estimulado.

BTCS - *Backward in Time Centered in Space*

Agora realizando o mesmo experimento com a abordagem implícita *BTCS* obteve-se o resultado mostrado na Figura 5.6.

Para o método implícito o tempo de execução acabou ficando maior que o explícito como era de se esperar. Após 5 execuções seguidas o tempo médio do programa foi de 0,304168s.

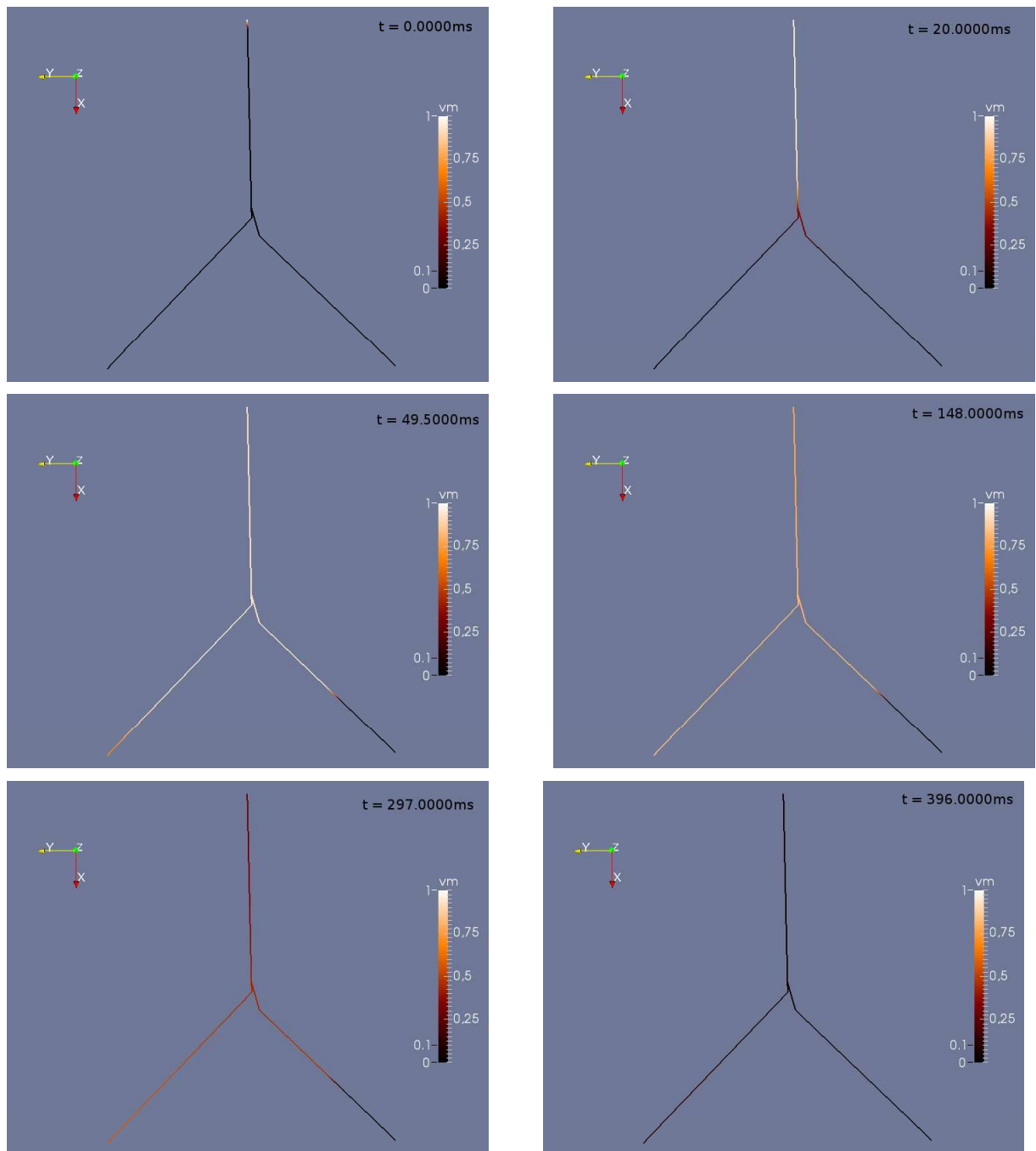


Figura 5.6: Resultado de uma simulação utilizando a abordagem *BTCS*.

Comparação

Comparando a solução da equação no volume de controle 19, que é o volume relacionado a bifurcação que ocorre no Feixe de His, percebe-se que a solução do explícito está praticamente de acordo com a solução dada pelo método implícito, fato que pode checado na Figura 5.7.

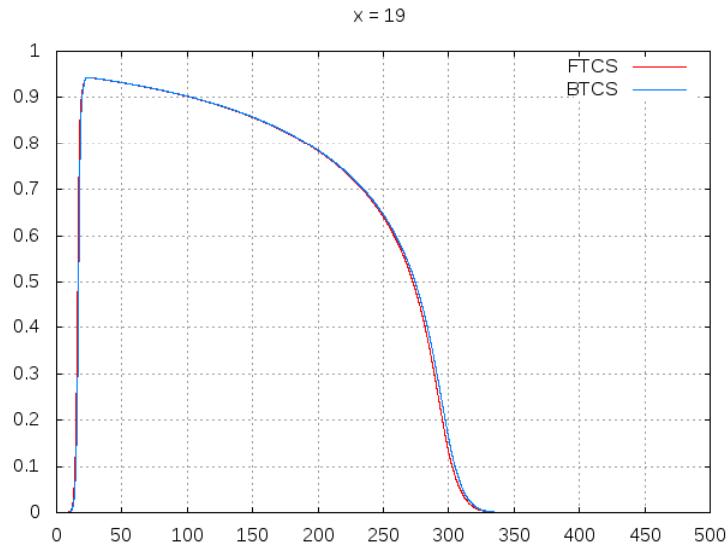


Figura 5.7: Gráficos do potencial transmembrânico no volume de controle 19.

Através disso, a simulação acabou reforçando que o modelo está de fato calculando corretamente os eventos de reação e de difusão que ocorrem durante o fenômeno estudado.

Também serve para ilustrar de maneira bem simplificada o que ocorre com a propagação do impulso elétrico quando existe algum problema em alguma célula da estrutura. Esses distúrbios são conhecidos como *Left Bundle Branch Block* e *Right Bundle Branch Block* e estão relacionados a uma ativação desincronizada dos ventrículos esquerdo e direito.

5.1.3 Circuito de Reentrada

O terceiro experimento foi feito com base no estudo feito por KLABUNDE R. (2011), em que se procura explorar um circuito de reentrada. Para que esse fenômeno ocorra é necessário que haja um bloqueio unidirecional em algum trecho da rede. Após o bloqueio a fibra deve se conectar com outro trecho que está sendo estimulado. Dessa forma, o estímulo acaba reentrando na fibra que possui o bloqueio, despolarizando a região bloqueada.

Com isso, um ciclo se forma na rede e alternadamente ocorrem estímulos nas fibras envolvidas. A estrutura da rede utilizada nas simulações desse experimento é mostrado na Figura 5.8, sendo ela composta de 100 nós e 198 arestas.

Para que ocorra a reentrada, a condutividade das fibras foi alterada da seguinte maneira. Algumas células no meio do ramo direito foram atribuídos com uma condutividade bem baixa $\sigma = 0,0001mS/mm$, as células que pertencem ao ramo do meio que liga os ramos direito e esquerdo possuem condutividade $\sigma = 0,003mS/mm$ e as demais células um valor de $\sigma = 0,2mS/mm$.

Para este modelo utilizou-se os mesmos parâmetros para a resolução das equações do monodomínio dos experimentos anteriores, a única diferença é que o intervalo máximo de tempo passou a ser 1000ms.

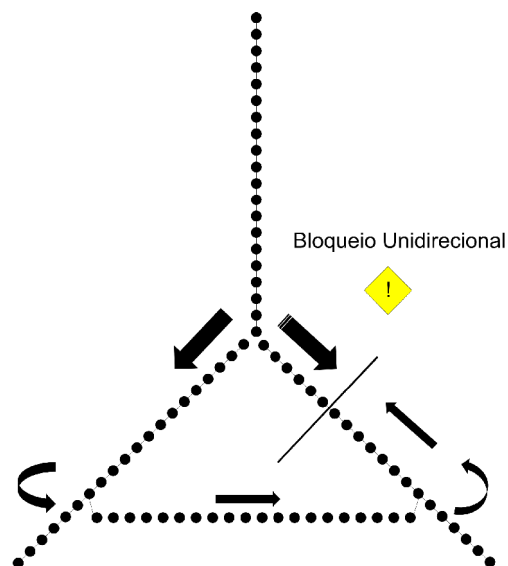


Figura 5.8: Modelo utilizado para circuito de reentrada.

FTCS - *Forward in Time Centered in Space*

A seguir é mostrado na Figura 5.10 o resultado do experimento utilizando a abordagem explícita, aonde o tempo médio de execução foi de 0.656304s.

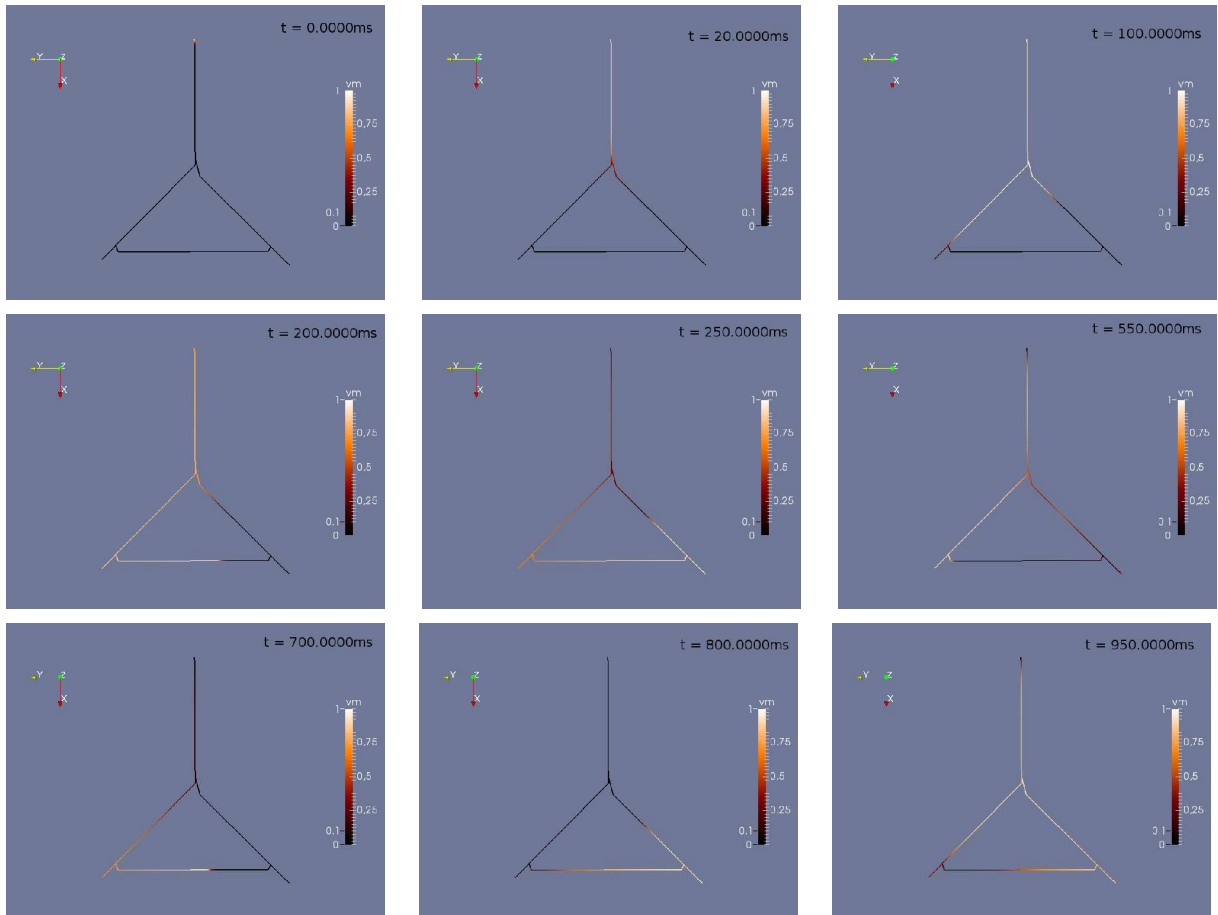


Figura 5.9: Resultado de uma simulação utilizando a abordagem *FTCS*.

BTCS - *Backward in Time Centered in Space*

A seguir é mostrado na Figura 5.10 o resultado do experimento utilizando a abordagem implícita, aonde o tempo médio de execução foi de 13.754419s.

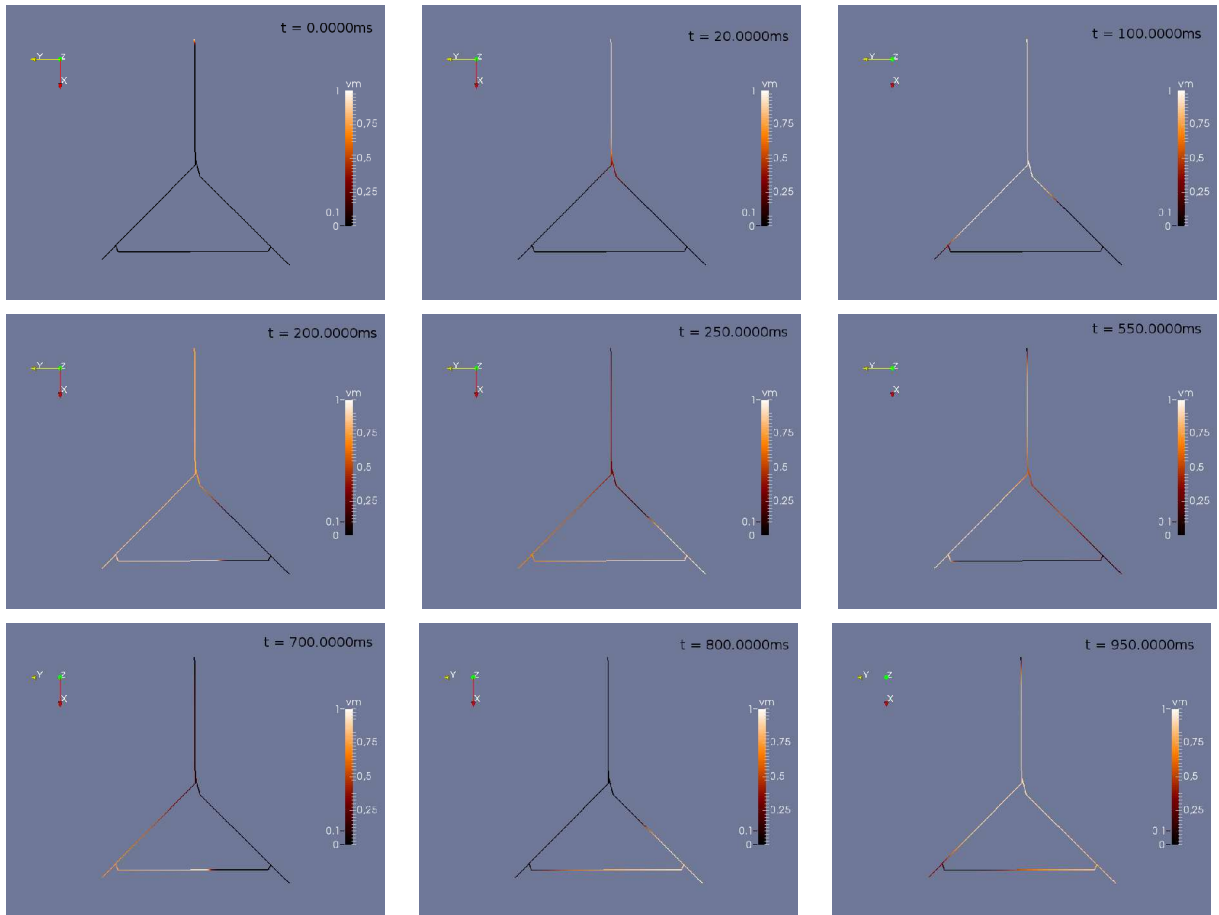


Figura 5.10: Resultado de uma simulação utilizando a abordagem *BTCS*.

Comparação

Se analisarmos os gráficos da Figura 5.11 pode-se observar o resultado proveniente do circuito de reentrada. Como pode se ver a rede acaba se auto-estimulando em certos intervalos de tempo, apesar de apenas 1 estímulo ter sido aplicado inicialmente.

Isso ocorre por conta da condutividade das fibras que ligam os ramos direito e esquerdo ser menor que a das outras células. Assim a velocidade da propagação do estímulo diminui nesse ramo.

Por meio disso, quando o estímulo chegar na fibra da direita vindo desse ramo haverá uma estimulação das células, pois as mesmas já estão na fase de repouso.

Com essa despolarização o potencial de ação continuará se propagando ao longo das fibras, fazendo com esse fenômeno ocorra de maneira cíclica.

Outro fato observado é que neste experimento particular não ocorreu a diferença dos tempos de ativação na despolarização entre os métodos explícito e implícito.

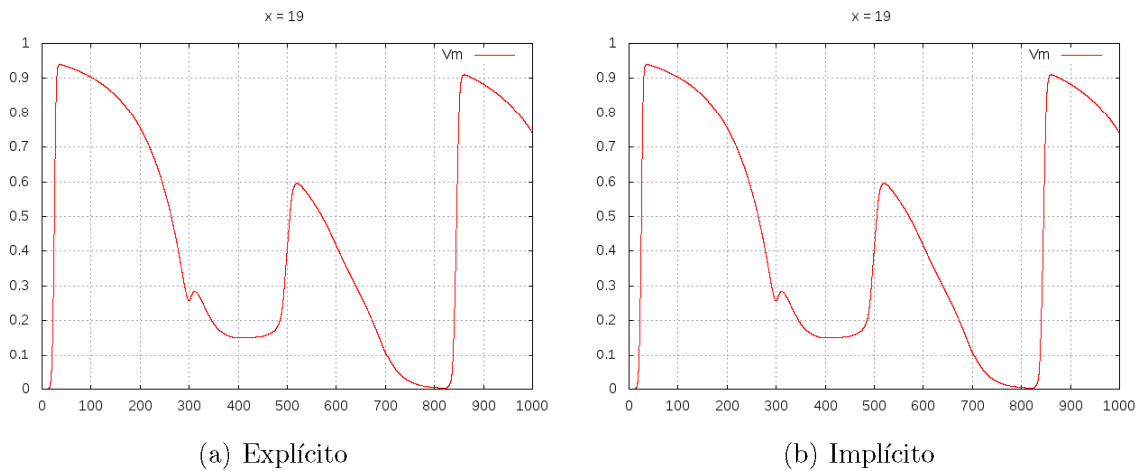


Figura 5.11: Gráficos do potencial transmembrânico no volume de controle 19.

6 Trabalhos Futuros e em Andamento

O presente trabalho serviu como primeiro passo para um outro trabalho que está sendo desenvolvido, no qual a complexidade do modelo é aumentada para o ponto de vista microscópico e também em relação ao modelo celular utilizado.

Optou-se por trocar o modelo de MITCHELL e SCHAEFFER (2003) pelo modelo proposto por NOBLE (1962), pois este é feito para células que compõem as fibras de Purkinje.

Neste novo modelo as fibras são representadas por vários feixes que a compõe em uma estrutura cilíndrica, também chamada de *bundle* ou feixe. Uma ilustração desse tipo de estrutura pode ser vista na Figura 6.1.

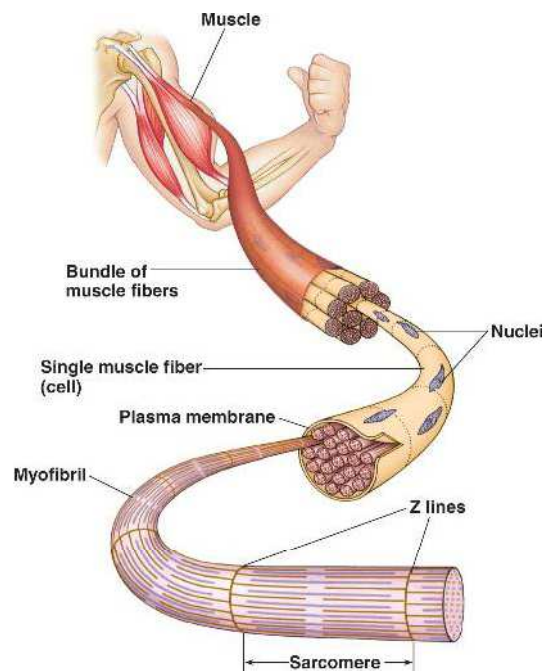


Figura 6.1: Ilustração de um *bundle*. Retirada de (CAMPBELL N., 2005).

Outra adição ao modelo foi a introdução de *gap junction* entre células de fibras diferentes, mas que pertencem ao mesmo *bundle*. Visto que, o grande objetivo passou a ser verificar o que pode causar um atraso na velocidade de propagação do potencial de ação nas fibras de Purkinje, de modo a permitir eventos como a reentrada ou bloqueio unidirecional.

Para isso, vários parâmetros estão sendo levados em consideração e testados. Como por exemplo o valor da condutividade das *gap junction* transversais, o diâmetro do *bundle* e como as fibras podem estar se acoplando.

Outra questão é em relação a um melhoramento do método implícito, de forma a acrescentar um novo método de resolução do sistema linear. Planeja-se implementar o Método dos Gradientes Conjugados, devido que as matrizes que surgem da discretização da EDP na abordagem implícita em problemas desse tipo são positivas definidas e simétricas o que torna possível utilizar esse método.

Também planejamos para o modelo acoplar as fibras de Purkinje aos músculos dos ventrículos. Dessa maneira será possível ter uma ideia de como os estímulos vindo das fibras vão se propagar ao longo do miocárdio.

Um exemplo da estrutura atual desse modelo microscópico é apresentado na Figura 6.2.

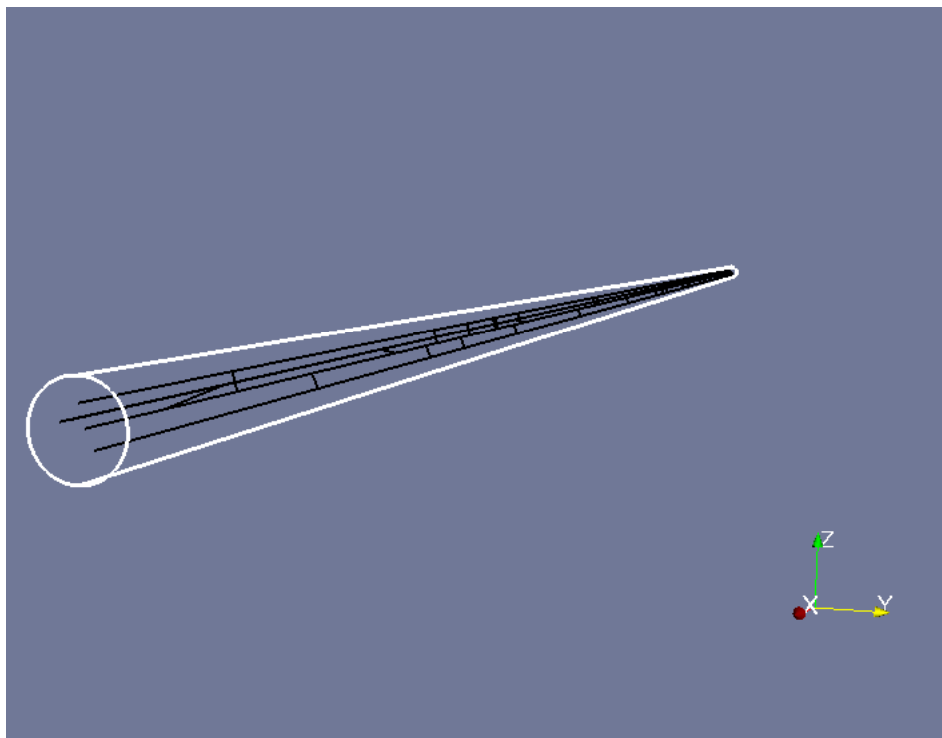


Figura 6.2: Modelo microscópico das fibras de Purkinje.

7 Conclusão

Nesse trabalho foi desenvolvido um estudo sobre a geração automática de uma rede de Purkinje utilizando uma técnica conhecida como *L-System* e também a simulação da atividade elétrica nesse tipo de estrutura por meio do modelo monodomínio.

Após realizar os experimentos descritos neste trabalho pode-se concluir que a abordagem na resolução da EDP utilizando o método explícito *FTCS* se mostrou mais eficiente em relação ao método implícito *BTCS*, visto que o tempo de execução foi bem menor.

Isso está aliado em grande parte a dois fatores. O primeiro é que utilizou-se o mesmo tamanho de discretização temporal tanto para o método explícito quanto para o método implícito, levando sempre o explícito a ser mais rápido.

Seria interessante aumentar esse valor no método implícito e verificar até quando a precisão da solução equivaleria ao método explícito, de modo que assim a comparação seja mais justa.

O segundo fator está relacionado ao método de resolução do sistema linear. Quando a substituição LU é utilizada para resolver um sistema com uma matriz esparsa, haverá um grande número de multiplicações por zero no momento das operações, fato que acaba consumindo tempo.

Logo, pode-se concluir que para o presente trabalho caso se busque uma simulação mais rápida, o método explícito pode ser utilizado para este tipo de problema e que é necessário uma melhoria do método implícito.

Porém apesar de o método explícito ter essa vantagem em relação ao tempo, é necessário que ele atenda a condição CFL para EDPs parabólicas, fato que acaba restringindo muito a escolha dos parâmetros de discretização no espaço e no tempo, visto que pode-se gerar soluções instáveis caso a escolha não passe pelo critério de estabilidade.

Já para o método implícito não há este problema, porque como o método é incondicionalmente estável pode-se conseguir uma boa aproximação utilizando qualquer valor para os parâmetros de discretização.

Em relação a estrutura das fibras de Purkinje geradas automaticamente utilizando o *L-System*, necessita-se ainda de uma validação em relação a estrutura real que se encontra no coração. Uma tática que poderia ser feita é tentar por meio de fotografias e técnicas de processamento de imagens comparar a estrutura da árvore gerada de forma automática com uma real verificando-se número de ramos e a forma como ocorre o espalhamento dos segmentos da árvore.

Referências Bibliográficas

- Ahrens; James; Geveci; Berk; Law ; Charles. **Paraview: An end-user tool for large data visualization**. In: Visualization Handbook. Elsevier, 2005.
- Aliev, R. R.; Panfilov, A. V. **A simple two-variable model of cardiac excitation**. volume 7, p. 293–301, 1996.
- Azzouzi, A.; Coudiere, Y.; Turpault, R. ; Zemzemi, N. **A mathematical model of the purkinje-muscle junctions**. Universite de Nantes, Laboratoire de Mathematiques Jean Leray, Nantes (France), 2009.
- de Barros, B. G. **Simulacoes computacionais de arritmias cardiacas em ambientes de computacao de alto desempenho do tipo multi-gpu**. Universidade Federal de Juiz de Fora, 2013.
- Bondarenko, V. E.; Szigeti, G. P.; Bett, G. C.; Kim, S. ; J., R. **Computer model of action potential of mouse ventricular myocytes**. volume 287, p. H1378–H1403, 2004.
- Campbell, N. A.; Urry, L. A.; Cain, M. L.; Wasseman, S. A.; Minorsky, P. V. ; Jackson, R. B. **Biology**. 2005.
- Liu, B. R.; Cherry, E. M. **Image-based structural modeling of the cardiac purkinje network**. School of Mathematical Sciences, Rochester Institute of Technology, Rochester, NY 14623, 2015.
- Hodgkin, A. L.; Huxley, A. F. **A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve**. volume 117, p. 500–544, 1952.
- Ijiri, T.; Ashihara, T.; Yamaguchi, T.; Takayama, K.; Igarashi, T.; Shimada, T.; Namba, T.; Haraguchi, R. ; Nakazawa, K. **A procedural method for modeling the purkinje fibers of the heart**. volume 58, p. 481–486. The Journal of Physiological Sciences, 2008.
- http://en.wikipedia.org/wiki/purkinje_fibers/. Kalumet, 2015.
- Klabunde, R. **Cardiovascular physiology concepts**. 2011.
- Mitchell, C. C.; Schaeffer, D. G. **A two-current model for the dynamics of cardiac membrane**. volume 65, p. 767–793, 2003.
- Noble, D. **A modification of the hodgkin-huxley equations applicable to purkinje fibre action and pacemaker potentials**. volume 2, p. 317–352, 1962.
- Plonsey, R. **Bioelectric sources arising in excitable fibers (alza lecture)**. volume 16, p. 46–519, 1988.
- Sachse, F. B. **Computational cardiology: modeling of anatomy, electrophysiology, and mechanics**. volume 2966. Springer, 2004.

Sundnes, J. **Computing the electrical activity in the heart**. Springer Verlag, 2006.

<http://www.buzzle.com/articles/everything-you-need-to-know-about-purkinje-fibers.html/>. Tanmay Tikekar, 2015.

<http://www.who.int/>. World Health Organization, 2010.