

Jesuliana Nascimento Ulysses

**Um método baseado em otimização para construção da rede de Purkinje
cardíaca**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Modelagem Computacional.

Orientador: Prof. D.Sc. Rafael Alves Bonfim de Queiroz

Coorientador: Prof. D.Sc. Bernardo Martins Rocha

Coorientador: Prof. D.Sc. Rodrigo Weber dos Santos

Juiz de Fora

2018

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Ulysses, Jesuliana Nascimento.

Um método baseado em otimização para construção da rede de Purkinje cardíaca / Jesuliana Nascimento Ulysses. -- 2018.

92 p. : il.

Orientador: Rafael Alves Bonfim de Queiroz

Coorientadores: Bernardo Martins Rocha, Rodrigo Weber dos Santos

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2018.

1. Rede de Purkinje. 2. Otimização. 3. Eletrofisiologia. 4. Processamento de Imagem. 5. Sistema-L. I. Queiroz, Rafael Alves Bonfim de, orient. II. Rocha, Bernardo Martins, coorient. III. Santos, Rodrigo Weber dos, coorient. IV. Título.

Jesuliana Nascimento Ulysses

**Um método baseado em otimização para construção da rede de Purkinje
cardíaca**

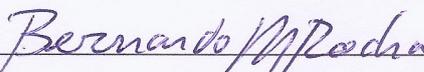
Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Modelagem Computacional.

Aprovada em 19 de Outubro de 2018.

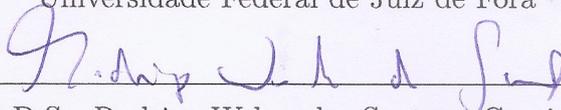
BANCA EXAMINADORA



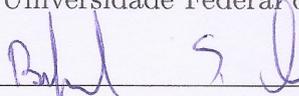
Prof. D.Sc. Rafael Alves Bonfim de Queiroz - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



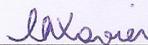
Prof. D.Sc. Bernardo Martins Rocha - Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



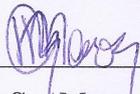
Prof. D.Sc. Rodrigo Weber dos Santos - Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



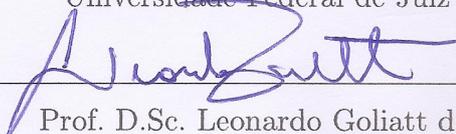
Prof. D.Sc. Rafael Sachetto Oliveira
Universidade Federal de São João Del Rei



Profa. D.Sc. Carolina Ribeiro Xavier
Universidade Federal de São João Del Rei



Prof. D.Sc. Marcelo Miranda Barros
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D.Sc. Leonardo Goliatt da Fonseca
Universidade Federal de Juiz de Fora

"Aceitarei de bom grado todos os desafios, porque sei que dentro de mim estão a inteligência para compreender, o amor para aceitar e o poder para superar."
Paramahansa Yogananda (1893 - 1952)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por ser meu guia e minha iluminação nesta caminhada.

Agradeço à minha mãe Marisa, e ao meu pai Galdino, por serem exemplos de vida e dedicação à família. Por ensinarem que devemos sempre acreditar e lutar por nossos sonhos, por incentivarem a busca do melhor para a nossa vida. Obrigado pelo apoio e amor incondicional que recebo de vocês, o que me dá coragem para alçar o vôo que for necessário. Meus sucessos são e serão sempre divididos com vocês.

Às minhas irmãs, Helen e Bianca, pela paciência, amizade e a força que sempre me deram. Por saber que posso sempre contar com uma palavra de incentivo, um gesto de carinho, um olhar cuidadoso. Obrigado por estarem presentes em todos os momentos da minha vida, por serem, simplesmente, minhas irmãs.

Aos meus cunhados, Artur e Fábio, pelo carinho, a atenção e por sempre torcerem por mim.

Ao meu namorado e amigo, Aldemon, pela força nesta etapa final, pelo companheirismo, por estar presente nesta minha conquista.

Ao meu orientador, Rafael Alves Bonfim de Queiroz, por ter aceito e acreditado na realização deste trabalho, pela disponibilidade e apoio, pelas opiniões e críticas, pelas palavras de incentivo sempre que necessário.

Aos meus coorientadores, Bernardo Martins Rocha e Rodrigo Weber dos Santos, pela disponibilidade, ensinamentos, incentivos, ajuda e dedicação.

A toda minha família que contribuiu para eu me tornar a pessoa que sou hoje.

A minha profunda gratidão aos meus amigos que me apoiaram e estimularam, não citarei nenhum em especial pois todos são importantes, uns mais presentes, outros menos, mas todos importantes, simplesmente por serem amigos.

Enfim, agradeço a todos que de alguma maneira, durante estes anos de estudo, colaboraram para que eu pudesse alcançar mais esta conquista, no final das contas uma tese não se faz sozinha.

RESUMO

Este trabalho apresenta um método baseado em otimização para a construção da rede de Purkinje cardíaca. Ele foi inspirado no método *Constructive Constrained Optimization*, que gera modelos de árvores arteriais. O método proposto constrói iterativamente a rede de Purkinje minimizando o comprimento total da árvore da rede de Purkinje gerada. Além disso, pode levar em conta algumas informações topológicas importantes da rede de Purkinje, como a localização das junções músculos-Purkinje e o ângulo médio da bifurcação encontrado na literatura. Para validar os modelos gerados pelo novo método, comparações foram feitas com modelos gerados pelo sistema-L e por uma técnica baseada em imagem histológica. Os resultados mostram que o método proposto é capaz de construir redes de Purkinje com características geométricas e tempos de ativação que estão em boa concordância com aqueles reportados na literatura e aqueles obtidos pelas outras alternativas mencionadas anteriormente.

Palavras-chave: Rede de Purkinje. Otimização. Eletrofisiologia. Processamento de Imagem. Sistema-L.

ABSTRACT

This work presents an optimization-based method for the construction of the Purkinje cardiac network. It was inspired on the Constrained Constructive Optimization method, which generates arterial tree models. The proposed method iteratively constructs the Purkinje network by minimizing its total length. In addition, it can take into account some important topological information of the Purkinje network, such as the location of the Purkinje-muscle junctions and the average bifurcation angle found in the literature. In order to validate the models generated by the new method, comparisons were made with models generated by a method based on L-system and by a histological image-based technique. The results show that the proposed method is able to construct Purkinje networks with geometric features and activation times that are in good agreement with those reported in the literature and to those obtained by the other aforementioned alternatives.

Keywords: Purkinje Network. Optimization. Electrophysiology. Image Processing. L-System.

SUMÁRIO

1	Introdução	16
1.1	Revisão Bibliográfica	21
1.2	Objetivos	23
1.3	Produções Científicas	24
1.4	Organização da Tese	24
2	Modelagem Matemática da Ativação Elétrica Cardíaca	26
2.1	Modelo Monodomínio	27
2.2	Modelo Eikonal	28
2.2.1	<i>Resolução do Modelo Eikonal</i>	<i>29</i>
3	Métodos para Construção da Rede de Purkinje.....	37
3.1	Método Baseado em Processamento de Imagens	37
3.2	Método Baseado no Sistema-L	41
4	Método Proposto para Construção da Rede de Purkinje Cardíaca	49
4.1	Método CCO para Construção de Árvores Arteriais	49
4.1.1	<i>Hipóteses, Condições de Contorno Fisiológicas e Restrições</i>	<i>50</i>
4.1.2	<i>Ajuste dos Raios dos Segmentos da Árvore Arterial.....</i>	<i>54</i>
4.1.3	<i>Algoritmo CCO para Geração do Modelo de Árvore Arterial</i>	<i>55</i>
4.1.4	<i>Modelos de Árvores Arteriais Gerados pelo Algoritmo CCO</i>	<i>58</i>
4.2	Método CO para Construção da Rede de Purkinje Cardíaca	63
4.2.1	<i>Hipóteses e Restrições</i>	<i>63</i>
4.2.2	<i>Critério de Distância</i>	<i>64</i>
4.2.3	<i>Otimização do Modelo</i>	<i>65</i>
4.2.4	<i>Algoritmo CO para Geração da Rede de Purkinje</i>	<i>68</i>
4.3	Diferenças entre os Métodos CCO e CO	73
5	Resultados e Discussões.....	75
5.1	Análise Morfométrica dos Modelos	75
5.2	Simulação Elétrica Usando os Modelos	78

<i>5.2.1 Efeitos da Localização das JMP no Mapa de Ativação</i>	78
5.3 Discussões	80
6 Conclusões.....	83
REFERÊNCIAS	84

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1.1	Estruturas anatômicas do sistema elétrico cardíaco e velocidade de condução do sinal elétrico em cada região do miocárdio.	16
1.2	Foto da rede de Purkinje cardíaca após injeção de uma tinta indiana.	17
1.3	Potencial de ação de uma célula cardíaca.	18
1.4	Exemplo de patologia cardíaca. a) bloqueio do ramo do feixe direito, b) sequência de ativação normal, c) sequência de ativação com o bloqueio do feixe direito.	21
2.1	Propagação de interface vista como a formulação do valor de contorno.	30
2.2	Procedimento de propagação de uma frente de onda via método FM. a) ponto de início do método, b) atualização de pontos a partir do início, c) cálculo dos novos valores possíveis (rotulados por A, B, C, D), d) escolha do menor valor dentre os pontos candidatos, esferas cinza escuro (por exemplo A), e) fixa o valor de A e atualiza seus vizinhos, f) escolha do menor valor dentre os pontos candidatos, esferas cinza escuro (por exemplo D), g) Fixa o valor de D, atualiza seus vizinhos.	32
2.3	Estencil da malha computacional.	34
2.4	Propagação via método FM em uma malha quadrada de lado 50. a) resultado com uma única interface inicial, b) resultado com duas interfaces iniciais.	36
2.5	Exemplo do cálculo de distâncias usando o método	36
3.1	Fotografias da rede de Purkinje. (a) Fotografia do ventrículo esquerdo dissecado, b) Rede de Purkinje digitalizada sobreposta à fotografia, c) Rede de Purkinje digitalizada isolada com as Juncões Músculo-Purkinje.	38
3.2	Modelo da rede de Purkinje mostrada a partir de diferentes ângulos.	39
3.3	Geometria biventricular canina fornecida por Liu e Cherry: a) geometria, b) geometria e cavidades, c) superfícies endocárdicas dos ventrículos direito e esquerdo.	39

3.4	Comparação entre as redes: a) Purkinje histológica original, representada como uma estrutura do tipo voxel de Liu e Cherry, b) a versão extraída representada por um grafo com seus nós e segmentos de reta. Ambas redes são mostradas projetadas na superfície endocárdica do ventrículo esquerdo.	41
3.5	Exemplo do processo de reescrita do sistema-L.	42
3.6	Exemplo do crescimento de uma planta empregando o sistema-L. Estrutura inicial (axioma), alfabeto e as regras de reescrita (superior esquerdo).	43
3.7	Tempo de ativação elétrica em uma rede de Purkinje gerada via o sistema-L. a) rede de Purkinje com o tempo de ativação, b) comprimento dos segmentos.	44
3.8	Representação da regra de crescimento do sistema-L estendido no algoritmo de Ijiri <i>et al.</i>	45
3.9	a) campo de distância de um ramo, b) vetores \mathbf{d}_{ori} e \mathbf{d}_{grad} , c) crescimento do ramo na direção do vetor gradiente.	46
3.10	Exemplo do crescimento da rede de Purkinje empregando o Algoritmo 3 em diferentes iterações. a) $N_{iter} = 10$, b) $N_{iter} = 20$, c) $N_{iter} = 30$, d) $N_{iter} = 40$, e) $N_{iter} = 50$.	48
4.1	Modelos computacionais de árvores arteriais: a) modelo fractal, b) modelo 2D obtido com método CCO.	50
4.2	Representação do modelo da árvore arterial com somente o segmento raiz.	56
4.3	Representação do modelo da árvore arterial com quatro segmentos terminais (i_{ter} , i_{tub} , i_{ves}) com a conexão da posição distal \mathbf{x}_{inew} de um novo segmento terminal em um segmento existente na árvore. a) nova posição \mathbf{x}_{inew} , b) conexão da posição distal \mathbf{x}_{inew} de um novo segmento no segmento i_{con} , c) remoção da bifurcação \mathbf{x}_{ibif} e retorno ao estado inicial, após a etapa de otimização geométrica, d) conexão final da posição \mathbf{x}_{inew} .	58
4.4	Modelos de árvores arteriais gerados pelo algoritmo CCO em diferentes domínios de perfusão.	61
4.5	Comparação morfométrica entre os dados do modelo e das árvores da artéria coronária LAD reais.	62
4.6	Modelo de árvore arterial gerado pelo algoritmo CCO com 50 mil segmentos terminais.	62

4.7	Representação do modelo da rede de Purkinje com cinco segmentos terminais ($i, itub, ibif, ives, iter$) e o segmento raiz ($irai$).	64
4.8	Estratégia para determinar a posição da bifurcação ótima.	66
4.9	Exemplo dos passos para a construção da rede de Purkinje usando o método CO. a) fixa a posição proximal \mathbf{x}_{prox} do primeiro segmento no domínio, b) seleciona aleatoriamente a posição distal \mathbf{x}_{term} a partir do conjunto S , c) um novo segmento é gerado, d) adiciona outra posição distal \mathbf{x}_{term} selecionada aleatoriamente a partir do conjunto S , e) uma posição candidata para o ponto da bifurcação \mathbf{x}_{ibif} é mostrada, f) cria-se a bifurcação ótima, g-i) o algoritmo continua adicionando novos pontos terminais e crescendo a rede de Purkinje.	70
4.10	Processo de crescimento de uma rede usando o Algoritmo 5: a) $k_{term} = 130$, b) $k_{term} = 260$, c) $k_{term} = 390$, d) $k_{term} = 520$, e) $k_{term} = N_{term} = 650$.	72
4.11	Tempo de ativação na rede de Purkinje gerada pelo método CO utilizando a superfície obtida em Ijiri <i>et al.</i> . a) rede de Purkinje, b) rede de Purkinje com tempo de ativação calculado pelo método FM, c) rede de Purkinje com tempo de ativação na superfície endocárdica.	72
4.12	Tempo de ativação na rede de Purkinje gerada pelo método CO na superfície extraída da malha disponível em <i>Inria Asclepios Web Site</i> . a) rede de Purkinje, b) rede de Purkinje com tempo de ativação calculado pelo método FM, c) rede de Purkinje com tempo de ativação na superfície endocárdica.	73
5.1	Modelos de redes de Purkinje sobre a superfície endocárdica do ventrículo esquerdo: a) rede de Purkinje histológica canina obtida de Liu e Cherry, b) sistema-L, c) algoritmo CO proposto.	77
5.2	Tempo de ativação (ms) da superfície do endocárdio quando simulado com: a) rede de Purkinje original, b) rede de Purkinje criada com o sistema-L, c) rede de Purkinje criada com o método CO. As JMP são mostradas como pontos.	79

LISTA DE TABELAS

4.1	Dados de entrada necessários para os métodos CCO e CO.	74
5.1	Dados de entrada necessários para os métodos considerados neste trabalho. . .	75
5.2	Comparação entre o ângulo médio das bifurcações, o número de segmentos e o comprimento médio do segmento para as redes de Purkinje geradas neste trabalho.	77
5.3	Tempo de ativação total (ms).	78
5.4	Sensibilidade do tempo de ativação total (ms) devido a variações nas posições das JMP.	80

LISTAS DE ACRÔNIMOS E SÍMBOLOS

AV: atrioventricular

CCO: *Constrained Constructive Optimization*

CO: *Constructive Optimization*

\mathcal{CP} : camada de Purkinje

EDO: Equações Diferenciais Ordinárias

FM: *Fast Marching*

JMP: *Junções Músculo-Purkinje*

LAD: Left Anterior Descending

LAT: tempo de ativação local

SA: sinoatrial

SCC: Sistema de Condução Cardíaca

SE: Superfície Endocárdica

TAC: Tabela de Avaliação de Conexão

2D: bidimensional

3D: tridimensional

u_m : tempo de ativação elétrica no miocárdio

c_m : velocidade de condução da onda de ativação

Ω_m : superfície do endocárdio

Γ_m : conjunto de pontos dentro de Ω_m que iniciam a ativação elétrica

c_p : velocidade de condução da onda de ativação ao longo da rede

u_p : tempo de ativação elétrica ao longo da rede

Γ_p : conjunto de pontos dentro de Ω_p que iniciam a ativação elétrica

p_i : ponto em domínio bidimensional

u : função tempo que associa o tempo de chegada da frente de onda no p_i

C : velocidade da frente de onda em p_i

Δx : espaçamento da malha na direção x

Δy : espaçamento da malha na direção y

\mathbf{d} : direção de crescimento da fibra do modelo de rede de Purkinje

\mathbf{d}_{ori} : direção do segmento anterior que termina no nó pai do modelo de rede de Purkinje

\mathbf{d}_{grad} : direção de um gradiente de distância

w_1 : peso especificado pelo usuário

d_{lim} : distância limiar

l_{bra} : comprimento médio de um segmento do modelo de rede de Purkinje

$random(\mu, \sigma^2)$: distribuição Gaussiana com média μ e desvio padrão σ

N_{iter} : número máximo de iterações do algoritmo para geração de redes de Purkinje

T : comprimento total da rede de Purkinje

k_{tot} : número total de segmentos no modelo

l_i : comprimento do segmento i do modelo

N_{term} : número de segmentos terminais

\mathcal{S} : conjunto de pontos terminais

\mathbf{x}_{prox} : posição proximal do primeiro segmento

θ_{max} : ângulo máximo de uma bifurcação

k_{term} : número de segmentos terminais do modelo em crescimento

\mathbf{x}_{term} : posição distal para um novo segmento terminal

N_{con} : número máximo de conexões temporárias para uma nova localização terminal

1 Introdução

O funcionamento eficiente do coração requer ativação sincronizada e contração das células cardíacas [1]. O sistema fisiológico responsável por essa eficiência do coração é o *Sistema de Condução Cardíaca* (SCC) que gera sinais elétricos e coordena sua distribuição por todo o coração. Na Figura 1.1 está representado tal sistema elétrico com suas principais estruturas anatômicas: nós sinoatrial e atrioventricular, os feixes de His com seus ramos esquerdo e direito e a rede de fibras de Purkinje. As extremidades finais das fibras de Purkinje penetram o miocárdio e são chamadas de *Junções Músculo-Purkinje* (JMP) [2]. Nesta figura, apresenta-se também a velocidade de condução do sinal elétrico em cada região do miocárdio, onde percebe-se que a condução deste sinal é mais rápida nas fibras de Purkinje.

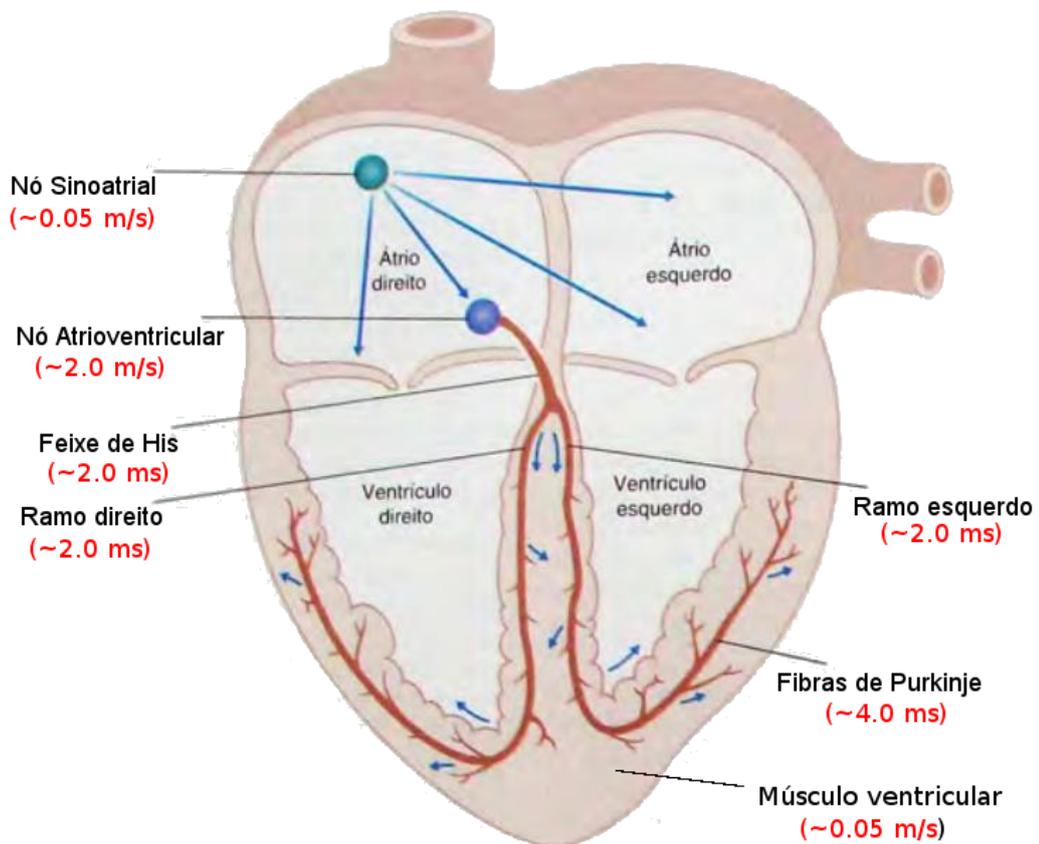


Figura 1.1: Estruturas anatômicas do sistema elétrico cardíaco e velocidade de condução do sinal elétrico em cada região do miocárdio (adaptada de [3]).

O SCC vem sendo estudado desde 1845, quando parte desse sistema foi descrito por Jan Evangelista Purkinje e que, em sua homenagem, recebeu o nome de fibras de Purkinje [4,

5]. Em 1906, Sunao Tawara publicou o resultado dos seus estudos descrevendo a anatomia e histologia do sistema de condução elétrica de várias espécies animais e de humanos. Ele também demonstrou as relações existentes entre as estruturas anatômicas deste sistema [4, 5]. A pesquisa de Tawara foi importante para conhecer o SCC e, principalmente, as redes de Purkinje.

A visualização de estruturas do SCC como o feixe de His e redes de Purkinje, ou seja, sistema His-Purkinje não é uma tarefa simples. Normalmente, para uma visualização adequada destas estruturas, injeta-se um líquido colorido como uma tinta neste sistema ou tenta-se manchá-las com alguma solução [4, 5]. A Figura 1.2 mostra uma fotografia do sistema His-Purkinje no coração de animais após a injeção de uma tinta indiana

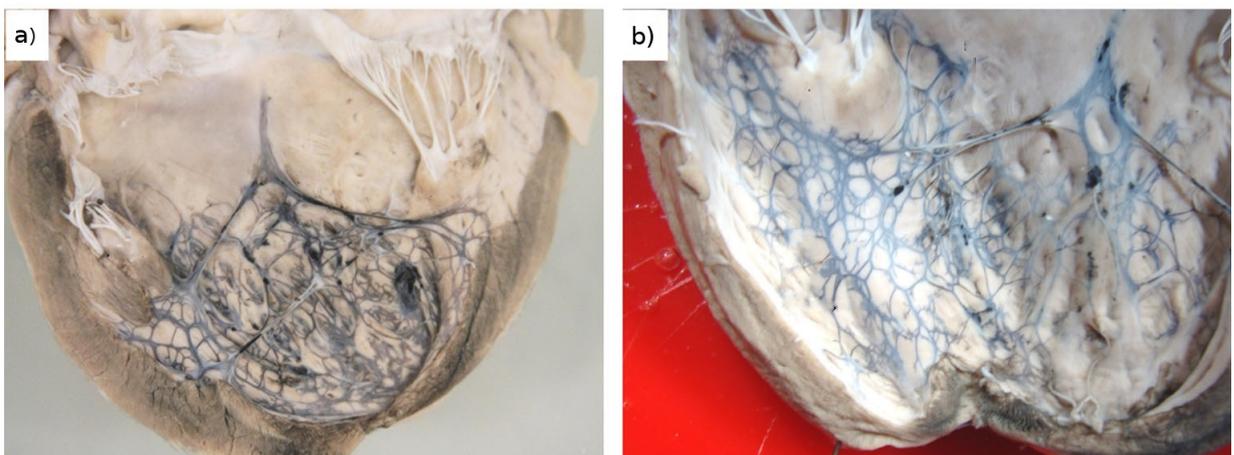


Figura 1.2: Foto da rede de Purkinje cardíaca após injeção de uma tinta indiana (adaptada de [5]).

Durante o processo de condução do impulso elétrico pelo SCC, ocorre o estímulo das células cardíacas havendo modificação do potencial elétrico da membrana celular. A membrana celular passa do estado de repouso, que normalmente mantém um potencial negativo, a um valor acima de um limiar, havendo um aumento no potencial de membrana (despolarização), seguido de um platô de potencial positivo e retornando gradualmente ao potencial de repouso (repolarização). Esta mudança no potencial de membrana é chamada de *potencial de ação* [2]. Logo, o potencial de ação é um evento que abrange a despolarização e repolarização da membrana das células cardíacas. A velocidade com que os potenciais de ação se propagam pelo tecido é chamada de *velocidade de condução*, que determina o tempo de ativação que estes potenciais levarão para alcançar as várias regiões do miocárdio. Como pode ser visto na Figura 1.1, a velocidade de condução não é a mesma nas diferentes regiões do miocárdio.

A Figura 1.3 ilustra as fases do potencial de ação de uma célula cardíaca do ventrículo esquerdo do coração humano ao longo do tempo. Na fase 4 a célula está no estado de repouso, existindo uma diferença de potencial através da membrana celular, de tal forma que o potencial no meio intracelular é mais negativo do que o potencial no meio extracelular. A fase ascendente do potencial de ação é conhecida com fase 0, as células excitáveis são estimuladas e o potencial transmembrânico se torna mais positivo ou quase zero em um processo extremamente rápido chamado de despolarização. Essa despolarização é seguida por um breve período inicial de repolarização (fase 1) e então ocorre um platô (fase 2), que persiste por cerca de 0,1 a 0,2 segundos. A membrana é então repolarizada (fase 3) até que a polaridade de repouso (fase 4) seja novamente atingida [6, 7].

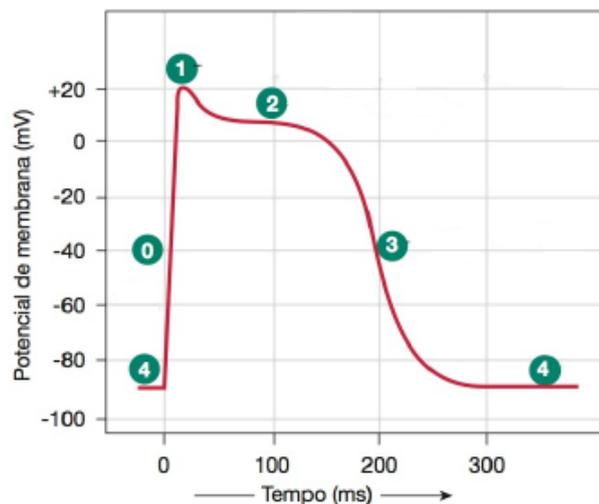


Figura 1.3: Potencial de ação de uma célula cardíaca (adaptada de [6]).

A propagação de um pulso elétrico, ou seja, potencial de ação no SCC inicia-se, normalmente, no nó sinoatrial (SA), sendo este responsável por controlar o ritmo cardíaco, isto é, atua como marcapasso do coração (ver Figura 1.1). Em seguida, o pulso propaga-se por meio das vias atriais internodais para os átrios direito e esquerdo até alcançar o nó atrioventricular (AV). A velocidade de condução no nó AV é aproximadamente 0,05 m/s, sendo um décimo da velocidade encontrada no átrio ou ventrículo. No nó AV ocorre um retardo na condução do pulso, necessário para que o mesmo não passe dos átrios rapidamente para os ventrículos. Desta forma, assegura-se tempo suficiente para que os átrios esvaziem seu conteúdo antes que comece a contração ventricular. Do nó AV, o pulso passa, em seguida, para o sistema condutor especializado dos ventrículos. Primeiramente,

ele é levado para o feixe de His, seguindo para os ramos esquerdo e direito do feixe, com velocidade de 2 m/s e chegando às fibras de Purkinje. Nas fibras de Purkinje o potencial de ação é transmitido com velocidade de 4 m/s através do ventrículo [2].

Durante o processo de propagação de um pulso elétrico, as células cardíacas são estimuladas por sinais elétricos modificando o seu potencial de ação, excitando as células vizinhas e propagando os pulsos elétricos. A excitação das células vizinhas é possível pois as células cardíacas são conectadas entre si por junções *gap* formando um canal entre células adjacentes, permitindo o fluxo de corrente na forma de íons. As células cardíacas dividem-se em dois tipos: células contráteis e células condutoras. As células contráteis estão presentes nos músculos do tipo atrial e ventricular e o potencial de ação nestas células levam à contração e geração de força. Por sua vez, as células condutoras são especializadas em conduzir rapidamente o potencial de ação para todo o miocárdio e estão presentes nos tecidos das estruturas do SCC [3].

Vale ressaltar que a rápida condução e distribuição do pulso elétrico pelo sistema His-Purkinje para os ventrículos é de grande importância para o bom funcionamento do sistema cardiovascular, pois permite a contração do coração e ejeção do sangue para os pulmões e para o restante do corpo [2, 3, 8]. Se o SCC deixar de funcionar corretamente, como ocorre nas arritmias cardíacas, isto pode levar à alteração das vias de condução do pulso elétrico e, conseqüentemente, à modificação do ritmo cardíaco [8] tendo impacto no bombeamento correto do sangue no coração para o restante do corpo.

As arritmias cardíacas são fenômenos altamente complexos e têm sido foco de pesquisas para tentar entender melhor o mecanismo responsável por sua geração e finalização. Tais arritmias podem ocorrer devido a problemas na geração do estímulo elétrico ou durante a sua condução [9]. Um exemplo do funcionamento anormal do SCC é a geração de ondas elétricas reentrantes, as quais exercem um papel importante na ocorrência de arritmias. Tal situação acontece quando há um bloqueio unidirecional induzindo a frente da onda a recircular e reentrar no tecido cardíaco previamente excitado [10].

Em geral, quaisquer mecanismos que criam desordem no ritmo elétrico cardíaco normal do coração podem contribuir para arritmias potencialmente fatais. Como acontece quando há uma excitação anormal do sistema His-Purkinje, tal como o bloqueio do feixe do ramo direito ou esquerdo, ocasionando atraso na ativação do ventrículo direito ou esquerdo, respectivamente [11]. Além de influenciar no desenvolvimento das arritmias, o sistema

His-Purkinje desempenha um papel crítico na manutenção da fibrilação ventricular [12], que é uma patologia decorrente de impulsos cardíacos rápidos e irregulares na massa do músculo ventricular, não havendo sincronização de contração entre as fibras musculares cardíacas [2].

O bloqueio do feixe do ramo direito ou esquerdo é uma condição em que há um atraso ou obstrução na transmissão de impulsos elétricos do coração. Os ramos direito e esquerdo do sistema His-Purkinje transmitem o impulso elétrico quase simultaneamente, porém se um dos ramos estiver bloqueado ocasiona a ativação assimétrica dos ventrículos. Isto acontece pois o impulso elétrico se propaga normalmente por um dos ventrículos, enquanto o outro é ativado somente a partir do cruzamento transmural do sinal originado do ventrículo em que o ramo do feixe não sofreu o bloqueio e não pelo seu próprio sistema His-Purkinje [2, 13].

A Figura 1.4 mostra um exemplo da ativação do sistema His-Purkinje e do ventrículo quando ocorre o bloqueio do feixe do ramo direito (Figura 1.4a). Neste caso, o sinal propaga para o ramo esquerdo da árvore, enquanto a passagem para o ramo direito está bloqueada. A excitação do ventrículo direito não ocorre diretamente através do sistema His-Purkinje, mas por uma ativação tardia da propagação da onda de excitação da massa muscular do ventrículo esquerdo para o direito (Figura 1.4c). Por sua vez, a ativação do ventrículo esquerdo, que possui o sistema His-Purkinje normal, é semelhante ao padrão de ativação em condições normais (Figura 1.4b). Logo, o padrão de ativação do ventrículo direito é mais lento em relação à sequência de ativação normal [14].

O uso de modelos computacionais que estudam o fenômeno biofísico complexo associado às condições normais e patológicas dentro do coração tornou-se recentemente uma ferramenta valiosa podendo auxiliar na predição de doenças e prováveis efeitos de intervenções terapêuticas. Com o avanço nas pesquisas cardiovasculares e os recursos computacionais modernos, os modelos tornaram-se gradativamente mais sofisticados, incluindo uma quantidade maior de detalhes geométricos [15] e biofísicos [16], ou considerando simulações multifísicas, tais como simulação eletromecânica fortemente acoplada [17]. Portanto, devido à sua importância fisiológica e a busca por modelo específico de um paciente, a inclusão do sistema His-Purkinje nos modelos computacionais de eletrofisiologia é uma tarefa muito importante [14, 18].

Considerando um ritmo sinusal normal [3], ou seja, os pulsos elétricos no nó SA

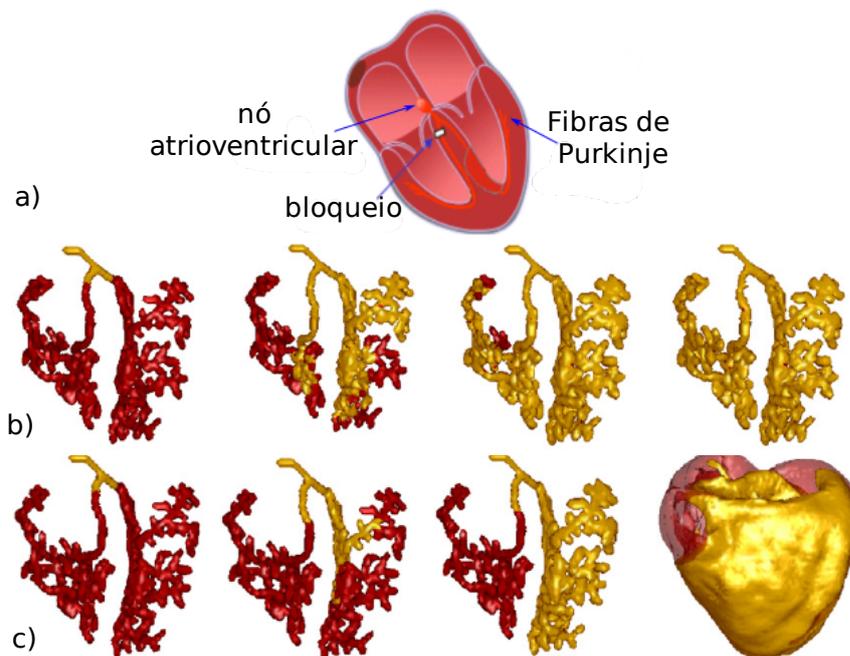


Figura 1.4: Exemplo de patologia cardíaca. a) bloqueio do ramo do feixe direito, b) sequência de ativação normal, c) sequência de ativação com o bloqueio do feixe direito (adaptada de [13, 14]).

ocorrem de forma regular e a ativação do miocárdio ocorre na sequência correta e com a temporalidade e os retardos corretos, a localização das JMP e os associados tempos de ativação são relevantes para reproduzir com precisão a atividade eletrofisiológica normal de um modelo específico de um paciente. Por outro lado, algumas arritmias potencialmente fatais, responsáveis pela morte súbita cardíaca, usam a rede de Purkinje como uma via de reentrada [19]. No entanto, atualmente, nem os tempos de ativação nem a geometria da rede podem ser obtidos por meio de exames não invasivos. Além disso, a estrutura geométrica da rede pode variar substancialmente entre indivíduos ou devido à influência de diferentes patologias [20].

1.1 Revisão Bibliográfica

A dificuldade na modelagem do sistema His-Purkinje reside na representação geométrica da rede de Purkinje, que não pode ser obtida em detalhe através de imagens médicas de pacientes [20] ou, como já citado, não responde com bons resultados à inserção de tintas ou a técnicas de manchas. Isto justifica o interesse por métodos que viabilizem a construção de modelos da rede de Purkinje *in silico*.

Devido à importância das redes de Purkinje cardíacas no SCC e devido à escassez de dados anatômicos disponíveis sobre essas redes, surgiram estudos que descrevem métodos computacionais para a construção das redes de Purkinje. Entre estes métodos, quatro diferentes abordagens têm sido utilizadas na construção das redes de Purkinje até agora: (i) reconstrução manual usando informações anatômicas [14, 21, 22], (ii) reconstrução manual da rede a partir de imagens histológicas seguido do uso de técnicas de processamento de imagens [23, 24], (iii) algoritmos baseados no sistema-L [20, 25, 26] e (iv) algoritmos especializados baseados nos mapas eletro-anatômicos e distâncias geodésicas [27]. Trabalhos reportados na literatura que utilizam tais abordagens serão descritos a seguir.

Em [21], modelos de redes Purkinje usando dados anatômicos sobre localização das JMP e ativação endocárdica descritos no trabalho de Durrer *et al.* [28] foram gerados. Em [14], similarmente como realizado em [21], um modelo de rede de Purkinje semelhante foi criado, que incluiu 214 JMP e seguiu descrições disponíveis na literatura para posicioná-las.

Em [22, 24], foi gerado um modelo de rede de Purkinje desenhando manualmente a estrutura da rede bidimensional (2D) em um ventrículo aberto de coelho que foi posteriormente adaptado ao coração ventricular tridimensional (3D). O modelo da rede foi feito de elementos cúbicos de Hermite na camada endocárdica.

Em [23, 24], as redes de Purkinje são construídas usando processamento de imagens histológicas. Em particular, em [23], que é uma extensão do trabalho de [24], a estrutura das redes de Purkinje é extraída a partir de imagens de ventrículos dissecados e, em seguida, estas redes em imagens bidimensionais são projetadas em superfícies endocárdicas realísticas. Esta abordagem permite uma representação correta tanto dos tempos de ativação quanto da geometria para uma rede de Purkinje específica processada por imagem. No entanto, devido à variabilidade biológica, os tempos de ativação e a estrutura da rede de Purkinje podem não ser adequados para outros indivíduos.

Em [25], apresenta-se um algoritmo baseado no sistema-L [29] para construção da rede de Purkinje de forma semi-automática. No entanto, este sistema usa uma regra geral para o crescimento de diferentes estruturas biológicas, como plantas, redes neurais e muitas outras. Portanto, ele não foi desenvolvido para reproduzir com precisão os tempos de ativação ou a estrutura da rede de Purkinje. Mesmo assim, o sistema-L tem sido

utilizado para a construção de redes de Purkinje [30, 31].

Em [20], um método que utiliza medições clínicas da ativação elétrica do endocárdio para gerar a rede de Purkinje direcionada à paciente foi apresentado. No método proposto inicialmente foi gerada uma rede de Purkinje provisória utilizando o sistema-L no contexto de Ijiri *et al.* [25]. A rede de Purkinje específica para cada paciente foi obtida utilizando o valor medido da frente de ativação em cada ponto do endocárdio afim de corrigir a rede de Purkinje provisória, reduzindo assim discrepâncias em relação aos dados clínicos.

O método descrito em [27] requer como entrada um mapa eletro-anatômico descrevendo os tempos de ativação na superfície endocárdica. Em seguida, as localizações das JMP são determinadas considerando um mapa de distâncias. Os caminhos geodésicos de custo mínimo são calculados considerando a localização do feixe de His e, finalmente, o modelo da rede de Purkinje é reconstruído. Portanto, este método reproduz precisamente os tempos de ativação do coração de um paciente específico. No entanto, ele não considera quaisquer propriedades morfométricas da rede de Purkinje, tais como: ângulo médio das bifurcações e número de segmentos da rede.

1.2 Objetivos

O objetivo principal desta tese é apresentar um método para construção da rede de Purkinje cardíaca que seja capaz de reproduzir tanto o tempo de ativação quanto as suas características morfométricas, tais como: localização das JMP, ângulo de bifurcação, comprimento e número de segmentos da rede.

O método proposto é baseado em princípios de otimização, ou seja, em vez de obedecer uma regra como o sistema-L, ele minimiza uma função custo associada ao comprimento total da rede de Purkinje. O método foi denominado *Constructive Optimization* (CO). Além disso, o método CO pode levar em conta em sua formulação algumas informações topológicas importantes da rede de Purkinje, como a localização das JMP e o ângulo médio de bifurcação.

No tocante à validação do método CO, visa-se construir modelos com o método proposto sobre uma geometria ventricular canina real fornecida por Liu e Cherry [23] e comparar os resultados alcançados com esses modelos referentes a tempos de ativação e às características geométricas com aqueles obtidos usando o algoritmo baseado no sistema-L

estendido [25] e um outro baseado em imagens histológicas [23].

1.3 Produções Científicas

Ao longo da realização desta pesquisa, foram publicados os seguintes trabalhos:

- Ulysses, J.N.; Berg, L.; Cherry, E.; Liu, B.R.; Santos, R.W.; Barros, B.G.; Rocha, B.M.; Queiroz, R.A.B. *An optimization-based algorithm for the construction of cardiac Purkinje network models*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, *In Press*, DOI: 10.1109/TBME.2018.2815504, 2018.
- Queiroz, R.A.B.; Blanco, P.J.; Feijóo, R.A.; Ulysses, J.N. *Constructive Algorithm of Optimized Arterial Networks*. IFMBE Proceedings. 49ed.: Springer International Publishing, p. 884–887, 2015.
- Queiroz, R.A.B.; Brito, P.F.; Ulysses, J.N.; Meneses, L.D.M. *Automatic generation of optimized arterial trees*. In: IX Latin American Conference on Biomathematics - Solabima, 2015.

1.4 Organização da Tese

O restante desta tese está organizado como segue:

- **Capítulo 2:** apresenta-se a título de revisão o modelo monodomínio. Em seguida, descreve-se o modelo matemático Eikonal adotado tanto para ativação elétrica no tecido cardíaco quanto na simulação do tempo de ativação na rede de Purkinje. Detalha-se o acoplamento entre a superfície do endocárdio e a rede de Purkinje. Por fim, apresenta-se um método de solução do modelo Eikonal.
- **Capítulo 3:** descrevem-se dois métodos de construção de redes de Purkinje presentes na literatura considerados para efeitos de comparação e validação do método aqui proposto. Tais métodos adotados são baseados em processamento de imagens [23] e sistema-L estendido [25];
- **Capítulo 4:** apresenta-se em detalhe o método CO proposto neste trabalho, que foi inspirado em um método de geração automática de árvores arteriais chamado *Constrained Constructive Optimization (CCO)* [15, 32, 33];

- **Capítulo 5:** fornecem-se modelos gerados pelo método CO e aqueles obtidos empregando os métodos da literatura delineados no Capítulo 3. Realiza-se uma discussão sobre os modelos gerados e limitações acerca do método CO.
- **Capítulo 6:** resumam-se as conclusões acerca deste trabalho.

2 Modelagem Matemática da Ativação Elétrica Cardíaca

A função do SCC é assegurar que a ativação elétrica e a contração dos ventrículos sejam realizadas de forma sincronizada. Essa sincronização é feita pela propagação rápida de uma onda elétrica por todo o órgão, o que leva à contração.

Modelos computacionais que simulam a ativação elétrica cardíaca têm ajudado a compreender o comportamento eletrofisiológico do coração. Os modelos clássicos que descrevem matematicamente a atividade elétrica nos ventrículos são os modelos bidomínio e monodomínio [7, 20].

O modelo bidomínio fornece uma descrição suficientemente completa da atividade elétrica no tecido cardíaco. As equações bidomínio descrevem o potencial no espaço intracelular e extracelular [7]. Por sua vez, as equações monodomínio especificam apenas os potenciais transmembrânicos. Porém, estudos demonstraram que equações monodomínio podem ser utilizadas para simular a propagação elétrica através do tecido cardíaco requerendo menor esforço computacional se comparado ao modelo bidomínio [34].

Apesar do modelo monodomínio empregar menor esforço computacional do que o modelo bidomínio, os métodos numéricos para solução de suas equações continuam exigindo alto custo computacional. Logo, uma alternativa ao modelo monodomínio são os modelos baseados em equações Eikonal, os quais utilizam o método *Fast Marching* (FM) para resolver a equação Eikonal e têm sido adotados para estimar a sequência de ativação cardíaca [20, 35].

A Seção 2.1 apresenta o modelo monodomínio resumidamente, o qual foi utilizado por Liu e Cherry [23] para simular a ativação elétrica em uma geometria biventricular canina. Os tempos de ativação obtidos pelos autores foram aqui utilizados para comparar os diferentes modelos. Na Seção 2.2, descreve-se o modelo matemático conhecido como Eikonal [36] utilizado neste trabalho para o cálculo dos tempos de ativação elétrica tanto na rede de Purkinje quanto na superfície do endocárdio. Detalha-se também o acoplamento entre a superfície do endocárdio e a rede. Por fim, apresenta-se brevemente o método utilizado para solução deste modelo Eikonal na Seção 2.2.1.

2.1 Modelo Monodomínio

O modelo monodomínio é uma simplificação do modelo bidomínio usado para representar a propagação elétrica no tecido cardíaco e assim como o modelo bidomínio, baseiam-se em equações diferenciais parciais [7, 20, 37]. O modelo bidomínio é considerado como o modelo mais completo para a simulação da atividade elétrica no tecido cardíaco. O modelo monodomínio assume a hipótese de que a condutividade no espaço extracelular é proporcional à condutividade no intracelular [7].

O modelo monodomínio é dado por uma equação diferencial parcial de reação-difusão a qual é acoplada a um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO). A equação que o define é dada por

$$\chi(C_m \partial_t v + I_{ion}(v, s, t)) = \nabla \cdot (D \nabla v), \quad (2.1)$$

onde χ é definido como a razão entre a área da membrana celular e o volume da célula, C_m é a capacitância da membrana celular, v é o potencial transmembrânico, I_{ion} é o termo de reação que descreve a dinâmica da membrana celular, D é o tensor de condutividade e s representa um vetor de variáveis de estado que são governadas por EDOs que descrevem a dinâmica das células cardíacas:

$$\frac{\partial s}{\partial t} = f(v, s). \quad (2.2)$$

As condições iniciais e de contorno são dadas por:

$$\begin{cases} s(x, 0) = s_0(x), \\ v(x, 0) = v_0(x), \\ (D \nabla v) \cdot n = 0. \end{cases} \quad (2.3)$$

O modelo monodomínio, embora tenha uma representação simplificada do mecanismo celular e interações intercelulares, ainda possui um alto custo computacional para resolver o conjunto de equações diferenciais. Logo, em situações cujo interesse é somente prever a sequência de ativação, os modelos baseados na equação Eikonal, que será descrita adiante, estão sendo adotados na literatura [35, 37, 38].

2.2 Modelo Eikonal

Um dos modelos mais populares usados para descrever a ativação elétrica no tecido cardíaco é o modelo monodomínio [7, 14, 39, 40], que é uma equação diferencial parcial parabólica acoplada a um termo de reação não linear que descreve a cinética das células cardíacas e a geração de potencial de ação [2, 3].

Quando se está interessado apenas nos tempos de ativação ventricular, que podem ser definidos como o instante no qual o potencial transmembrânico [2, 3] atinge um valor intermediário entre o máximo e o potencial de repouso (geralmente, é considerado um valor em torno de 0 mV), um modelo simplificado como o Eikonal [36] pode ser usado para fornecer em cada ponto o tempo de ativação elétrica.

Uma desvantagem do modelo Eikonal é que toda a cinética dos miócitos cardíacos é ignorada e apenas o comportamento macroscópico da distribuição da excitação é considerado. Por outro lado, existem alguns métodos numéricos que podem resolver o modelo Eikonal de forma muito eficiente [41] e, portanto, é adequado para aplicações que exigem baixo custo computacional.

Neste trabalho, foi utilizada a equação Eikonal isotrópica conforme descrito por Palamara *et al.* [20]. Seja $u_m(\mathbf{x})$ o tempo de ativação elétrica no miocárdio, então o modelo Eikonal é representado por

$$\begin{cases} c_m |\nabla u_m| = 1, & \mathbf{x} \in \Omega_m, \\ u_m(\mathbf{x}) = u_{m,0}, & \mathbf{x} \in \Gamma_m, \end{cases} \quad (2.4)$$

nos quais c_m é a velocidade de condução da onda de ativação, Ω_m é a superfície do endocárdio, $u_{m,0}$ é o tempo de ativação elétrica inicial, Γ_m denota um conjunto de pontos dentro de Ω_m que iniciam a ativação elétrica e geram a propagação da frente de onda de ativação. A equação (2.4) descreve o movimento do pulso elétrico pelo tempo de ativação $u_m(\mathbf{x})$, sendo este o tempo no qual o pulso atravessa o ponto \mathbf{x} . A posição deste pulso no instante t em um ponto do miocárdio é dado por $u_m(\mathbf{x}) = t$.

Ao contrário do modelo monodomínio tradicional, a velocidade de condução da frente de onda observada é especificada no modelo Eikonal. Por outro lado, os valores de condutividade são prescritos no modelo monodomínio e apenas após a simulação é que se determina a velocidade de condução.

Neste trabalho, o modelo Eikonal também foi empregado na simulação do tempo de ativação da rede de Purkinje, a qual é representada por uma ramificação binária unidimensional composta por segmentos de reta. Neste caso o modelo Eikonal [41] é dado por

$$\begin{cases} c_p \left| \frac{\partial u_p}{\partial l} \right| = 1, & \mathbf{x} \in \Omega_p, \\ u_p(\mathbf{x}) = u_{p,0}, & \mathbf{x} \in \Gamma_p, \end{cases} \quad (2.5)$$

nos quais c_p é a velocidade de condução da onda de ativação ao longo da rede, u_p é o tempo de ativação elétrica ao longo da rede, $u_{p,0}$ é o tempo inicial de ativação elétrica, e Γ_p denota um conjunto de pontos dentro de Ω_p que iniciam a ativação elétrica.

É importante observar que a velocidade de condução na rede de Purkinje c_p é maior do que a velocidade de condução c_m no miocárdio. Uma razão igual a 4 entre esses parâmetros foi relatada em [42], enquanto que em [40] e [43] uma razão entre 5 e 10 foi mencionada.

Os problemas descritos pelas equações (2.4) e (2.5), definidos respectivamente na superfície do endocárdio Ω_m e na rede de Purkinje Ω_p , são acoplados nos pontos extremos da rede de Purkinje em Ω_p através das JMP. Em condições normais, o sinal elétrico gerado pelo nó SA se propaga para o nó AV, em seguida, percorre o feixe de His e chega na rede de Purkinje e, finalmente, entra no músculo ventricular através das JMP.

Quando o sinal chega ao tecido ventricular pela rede de Purkinje, em condições normais, é chamado de *propagação ortodrômica*, ao passo que quando entra na rede de Purkinje via tecido ventricular, é chamado de *propagação antidrômica* [40].

Neste trabalho, devido aos modelos utilizados, considera-se apenas a propagação ortodrômica normal. O atraso ortodrômico normal que ocorre quando o sinal entra no músculo ventricular é de cerca de 5 a 15 ms [40]. Entretanto, o atraso não foi adicionado neste trabalho, pois nas simulações computacionais de Liu e Cherry [23], que foram utilizadas para comparações com os resultados apresentados, esse também não foi considerado.

2.2.1 Resolução do Modelo Eikonal

Para a solução numérica do modelo Eikonal (2.4) na superfície do endocárdio, considerou-se o método FM para uma superfície triangularizada, conforme descrito em [44]. Este

método FM foi desenvolvido por Sethian [41] para resolver a equação Eikonal. A propagação de frente de onda é baseada na formulação do problema de valor de contorno, assim o método começa a partir de uma interface inicial e a cada iteração do algoritmo calcula-se uma nova posição da interface, que representa o tempo de chegada em um dado ponto da interface. A interface pode ser geometricamente considerada como uma curva ou superfície que separa dois meios que estão interagindo entre si [45]. A ideia principal do método FM é a propagação de uma frente de onda usando aproximações *upwind* [46] e obtendo novos valores para o tempo de chegada de acordo com os pontos da malha. A Figura 2.1 exemplifica a evolução de uma interface circular com velocidade de condução $c_m = 1$, como descrito em [41].

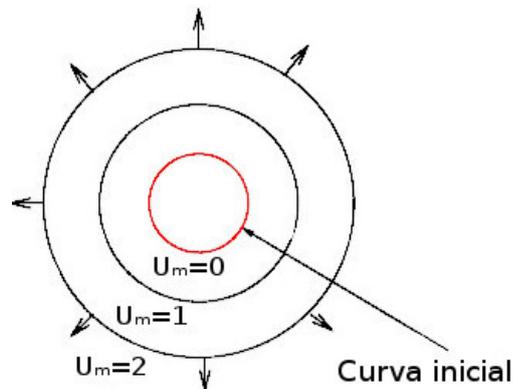


Figura 2.1: Propagação de interface vista como a formulação do valor de contorno (adaptada de [41]).

Na Figura 2.1 os pontos da curva em vermelho correspondem à interface inicial $u_{m,0}$, sendo que o valor da função u_m nos pontos fora desta região é desconhecido. À medida que a curva evolui, os valores desconhecidos de u_m são calculados e é construída uma nova camada da superfície u_m . O objetivo do método FM é encontrar os valores do tempo de chegada u_m para todos os pontos da malha 2D.

Uma das características mais atraentes desse método é seu baixo custo computacional, fornecendo resultados quase em tempo real. Vale ressaltar que o método FM já foi utilizado para resolver o modelo Eikonal quando adotado para obter os tempos de ativação elétrica cardíaca em outros trabalhos [20, 35].

Neste trabalho, o método FM foi utilizado a partir de uma implementação computacional disponibilizada por Krishnan [47], que incorpora a biblioteca VTK. No entanto, para o caso da solução do modelo Eikonal (2.5) na rede de Purkinje implementou-se o método em linguagem de programação C. Neste caso, o método encontra o caminho

mais curto de uma única origem para todos os demais vértices em um grafo direcionado ou não direcionado semelhantemente ao algoritmo Dijkstra [48]. Para realizar esta tarefa, o método implementado mantém um conjunto com os vértices de caminho mais curto e a partir de um vértice inicial i , ele busca nos demais vértices do grafo aquele que possui a menor distância relativa a i e o adiciona a esse conjunto. Este processo é repetido até que todos os vértices do grafo tenham sido adicionados ao conjunto de caminho mais curto.

Os métodos implementados para resolver a equação Eikonal na superfície endocárdica (Ω_m) e na rede de Purkinje (Ω_p) foram empregados acopladamente a fim de obter o tempo total de ativação no ventrículo esquerdo. Assim, inicia-se o cálculo determinando o tempo de ativação na rede de Purkinje e os tempos obtidos nas JMP são utilizados como sendo os valores correspondentes aos tempos iniciais da ativação elétrica ($u_{m,0}$) na superfície endocárdica. Logo, as JMP são o conjunto de pontos (Γ_m) dentro de (Ω_m) que iniciam a ativação elétrica. Em seguida o método FM calcula o tempo de ativação total em Ω_m .

A seguir, descrevem-se mais detalhes sobre o método FM empregado para resolver a equação Eikonal (2.4) na superfície do endocárdio. A título de escrita, denotam-se u_m e c_m na equação (2.4) por C e u , respectivamente. Considera-se também, sem perda de generalidade, um domínio 2D. Desta forma, reescreve-se a equação Eikonal por

$$C|\nabla u| = 1, \quad (2.6)$$

nos quais u é a função tempo que associa o tempo de chegada da frente de onda no ponto $p_i = (x_i, y_i)$ do domínio e $C \geq 0$ é a velocidade da frente de onda neste ponto p_i [49]. Inicialmente, a frente de onda encontra-se em uma posição $p_0 = (x_0, y_0)$ no domínio.

O método FM propaga a frente de onda a partir de um ponto inicial p_0 calculando a sua nova posição, associada a um tempo de chegada u , em cada iteração resolvendo a equação (2.6). A Figura 2.2 exemplifica o procedimento de propagação de uma frente de onda. Para tanto, os pontos da malha utilizados na propagação da frente de onda são classificados em três tipos: (i) pontos com valores conhecidos, (ii) pontos candidatos (*narrow band*) a prosseguirem com a propagação e (iii) pontos desconhecidos. Em resumo, a evolução da frente de onda se dá transformando os pontos desconhecidos em pontos candidatos e estes em pontos conhecidos.

Na Figura 2.2a, a bolinha colorida em preto corresponde à interface inicial ($u = 0$) e o seu valor é conhecido. Já as bolinhas em cinza claro são os pontos com

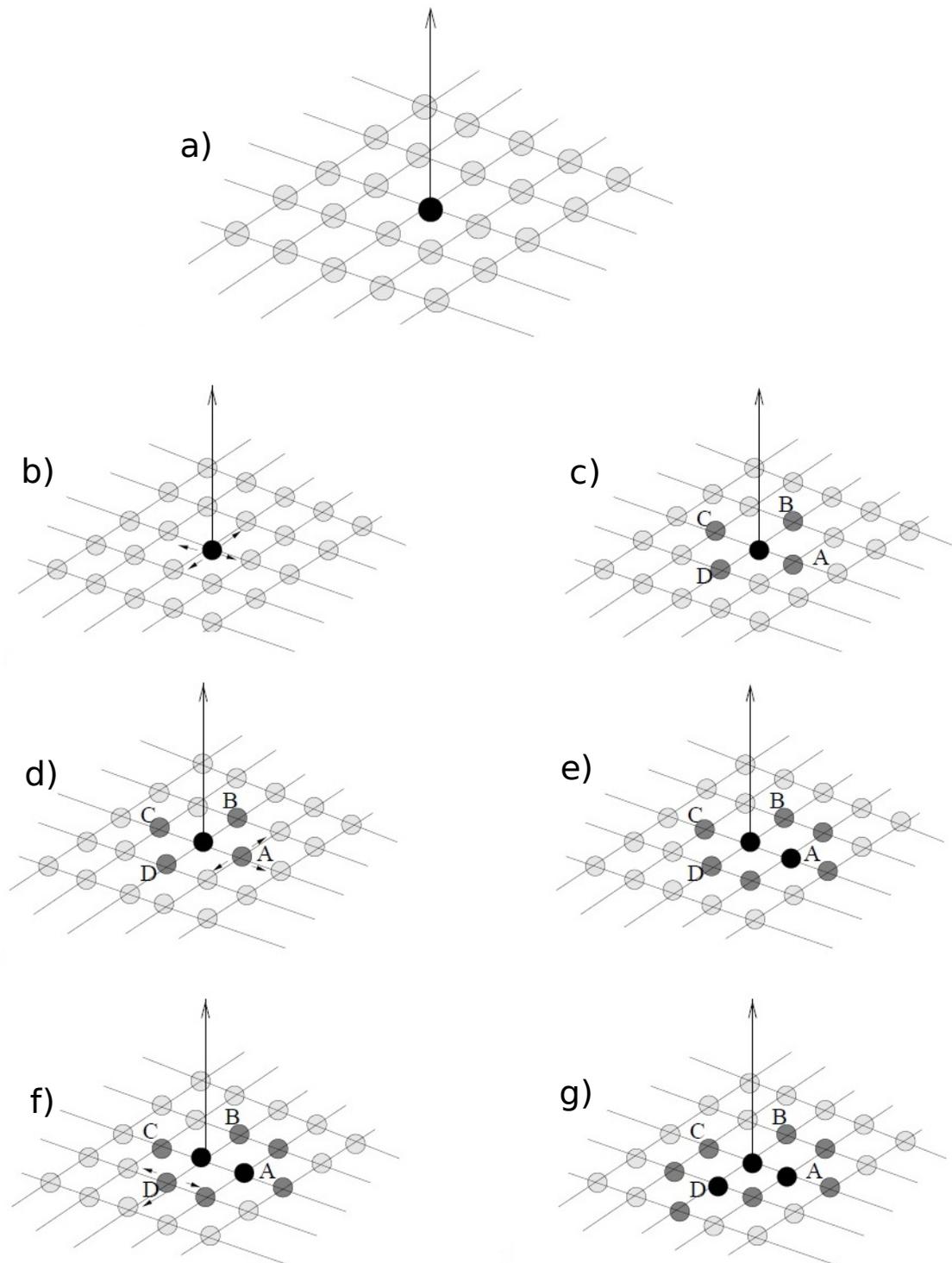


Figura 2.2: Procedimento de propagação de uma frente de onda via método FM adaptada de [50]. a) ponto de início do método, b) atualização de pontos a partir do início, c) cálculo dos novos valores possíveis (rotulados por A, B, C, D), d) escolha do menor valor dentre os pontos candidatos, esferas cinza escuro (por exemplo A), e) fixa o valor de A e atualiza seus vizinhos, f) escolha do menor valor dentre os pontos candidatos, esferas cinza escuro (por exemplo D), g) Fixa o valor de D, atualiza seus vizinhos.

valores desconhecidos. O processo inicia calculando os valores dos 4 vizinhos do ponto conhecido (Figura 2.2c) utilizando a equação Eikonal, estes tornam-se pontos candidatos a prosseguirem com a propagação (bolinhas em cinza escuro). Em seguida, seleciona-se dentre os pontos candidatos aquele com menor valor u para continuar a propagação, por exemplo, o ponto A (Figura 2.2d). O valor u deste é atualizado e passa a ser um ponto com valor conhecido e então, calcula-se os valores u dos vizinhos do ponto A (Figura 2.2e). É importante observar que o ponto inicial com a bolinha correspondente em preto, apesar de ser vizinho do ponto A, não entrou neste processo, pois a propagação se dá em sentido único, não há retrocesso. A propagação continua selecionando dentre os pontos candidatos aqueles que têm menor valor, por exemplo, o ponto D (Figura 2.2f). O processo continua até que a função u seja determinada em todos os pontos da malha.

Para resolver a equação (2.6), Sethian [44] propôs um esquema utilizando aproximações do tipo *upwind* [46] para as derivadas na equação (2.6) resultando em

$$\left[\begin{array}{l} \max(D_{ij}^{-x}u, -D_{ij}^{+x}u, 0)^2 + \\ \max(D_{ij}^{-y}u, -D_{ij}^{+y}u, 0)^2 \end{array} \right]^{1/2} = \frac{1}{C_{i,j}}, \quad (2.7)$$

nos quais os operadores diferenciais são calculados por

$$D_{ij}^{-x}u = \frac{u_{i,j} - u_{i-1,j}}{\Delta x}, \quad (2.8)$$

$$D_{ij}^{+x}u = \frac{u_{i+1,j} - u_{i,j}}{\Delta x}, \quad (2.9)$$

$$D_{ij}^{-y}u = \frac{u_{i,j-1} - u_{i,j}}{\Delta y}, \quad (2.10)$$

$$D_{ij}^{+y}u = \frac{u_{i,j+1} - u_{i,j}}{\Delta y}, \quad (2.11)$$

nos quais Δx e Δy são espaçamentos da malha nas direções x e y , respectivamente. Percebe-se que resolver a equação (2.7) para u_{ij} equivale a resolver uma equação quadrática do tipo [49]:

$$(u_{i,j} - u_x)^2 + (u_{i,j} - u_y)^2 = \left(\frac{1}{C_{i,j}} \right)^2, \quad (2.12)$$

onde $u_x = \min(u_{i-1,j}, u_{i+1,j})$ e $u_y = \min(u_{i,j-1}, u_{i,j+1})$. Logo, na construção da solução u , a informação sempre se propaga em um único sentido, partindo dos valores menores de u prosseguindo em direção aos valores maiores.

Assumindo que os valores vizinhos para u na malha são conhecidos, então a solução da equação (2.6) é dada atualizando os valores de u em cada ponto da malha através da equação (2.7) [50]. Logo, o processo de atualização do ponto $u_{i,j}$ da iteração atual, para uma vizinhança 4-conectados, é realizada a partir dos vizinhos de $u_{i,j}$ da iteração anterior. Veja o estencil da malha computacional na Figura 2.3.

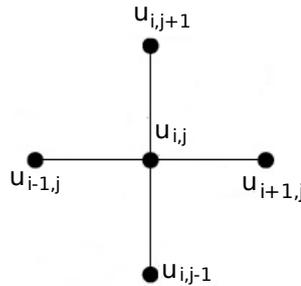


Figura 2.3: Estencil da malha computacional.

A eficiência do método FM deve-se à estratégia de localizar rapidamente no conjunto dos pontos candidatos aquele com o menor valor de u [50]. Logo, é necessário uma estrutura de ordenação para organizar os elementos deste conjunto. Além disso, quando um ponto é aceito, seus vizinhos são atualizados, seu valor é modificado e este passa a pertencer ao conjunto dos pontos aceitos. Assim, o conjunto dos pontos candidatos deve ser reorganizado afim de recuperar a ordenação. Assim, a estrutura de dados sugerida por Sethian [50] para manipular o conjunto de pontos candidatos é uma *heap* mínima [48].

A explicação do método FM é sistematizada no Algoritmo 1 [49, 50], que tem como dados de entrada as dimensões M e N da malha e velocidade de propagação C . Entre as linhas 1 e 9 do algoritmo, ocorre uma etapa de inicialização, nos quais os pontos da condição inicial ($u = 0$) são marcados como *conhecidos*, os valores de seus vizinhos são calculados e colocados na *heap*, correspondendo às Figuras 2.2a, 2.2b e 2.2c. Entre as linhas 10 e 20, é realizada a etapa de propagação da frente de onda a partir da interface inicial. O primeiro passo de cada iteração é retirar o ponto candidato que está no topo da *heap*, ou seja, o ponto com o menor valor de u . Em seguida, este é marcado como *conhecido* e seus vizinhos, que não são pontos conhecidos, tornam-se pontos candidatos e são inseridos na *heap*. É importante observar que os vizinhos que são pontos candidatos têm, apenas, os seus valores recalculados e conseqüentemente a *heap* é reorganizada para refletir o novo valor. Esta etapa de propagação continua até que a *heap* torne-se vazia (\emptyset) [49].

Algoritmo 1: Algoritmo FM para resolução da equação Eikonal.

Entrada: C, M, N .

- 1 **Para** $i = 1$ até N **faça**
- 2 **Para** $j = 1$ até M **faça**
- 3 **Se** $u_{i,j} \in \{u = 0\}$ **então**
- 4 $u_{i,j}$ é marcado como ponto *conhecido*;
- 5 calcular os vizinhos de $u_{i,j}$ usando a equação (2.7);
- 6 marcar os vizinhos de $u_{i,j}$ como pontos *candidatos*;
- 7 inserir os vizinhos de $u_{i,j}$ na *heap*;
- 8 **Senão**
- 9 marcar $u_{i,j}$ como ponto *desconhecido*;
- 10 **Enquanto** ($heap \neq \emptyset$) **faça**
- 11 Retirar $u_{i,j}$ do topo da *heap*;
- 12 $u_{i,j}$ é marcado como ponto *conhecido*;
- 13 **Para cada vizinho de** $u_{i,j}$ **faça**
- 14 **Se** u_v não for ponto *conhecido* **então**
- 15 calcular o valor u para u_v usando a equação (2.7);
- 16 **Se** u_v não for ponto *candidato* **então**
- 17 marcar u_v como ponto *candidato*;
- 18 inserir os vizinhos de u_v na *heap*;
- 19 **Senão**
- 20 atualizar o valor de u_v na *heap*;

Para ilustrar o método FM, alguns experimentos computacionais foram realizados tanto utilizando malha descrita por elementos quadrados como triangulares. Os resultados apresentados na Figura 2.4 foram gerados em uma malha quadrada de dimensão 50×50 , com velocidade de propagação constante $C = 1$. A interface inicial, ou seja, $u = 0$ para a Figura 2.4a é o ponto médio do quadrado. Por sua vez, a interface inicial para a Figura 2.4b são os pontos médios da região superior esquerda e inferior direita.

Observe que a evolução da interface na Figura 2.4a iniciou no ponto central do quadrado com valor $u = 0$, propagando de forma circular em direção às bordas do quadrado, alcançando-a com valor $u \approx 37$. Na Figura 2.4b há dois pontos com valor $u = 0$ e neste caso a interface propaga de forma circular ao redor destes pontos, simultaneamente, até a diagonal secundária ou à borda do quadrado.

No próximo exemplo, é mostrado um resultado obtido com o método FM empregado em uma malha de elementos triangulares, o qual é uma adaptação do Algoritmo 1 [51]. Para tanto, adotou-se a implementação computacional de Krishnan [47] que calcula

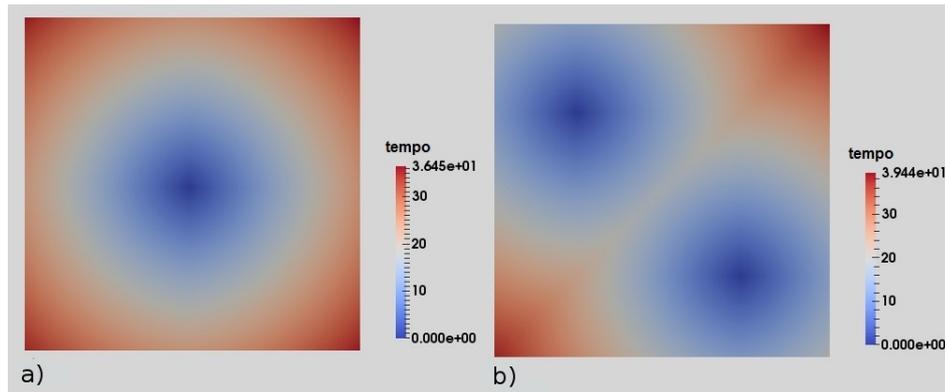


Figura 2.4: Propagação via método FM em uma malha quadrada de lado 50. a) resultado com uma única interface inicial, b) resultado com duas interfaces iniciais.

distâncias geodésicas em superfícies discretizadas por elementos triangulares usando o método FM. A Figura 2.5 mostra as distâncias calculadas na superfície de um domínio representando um coelho, sendo o tempo de chegada inicial ($u = 0$) dado na região de cor azul escuro, na orelha direita do coelho e a propagação da frente de onda seguiu-se por todo o corpo.

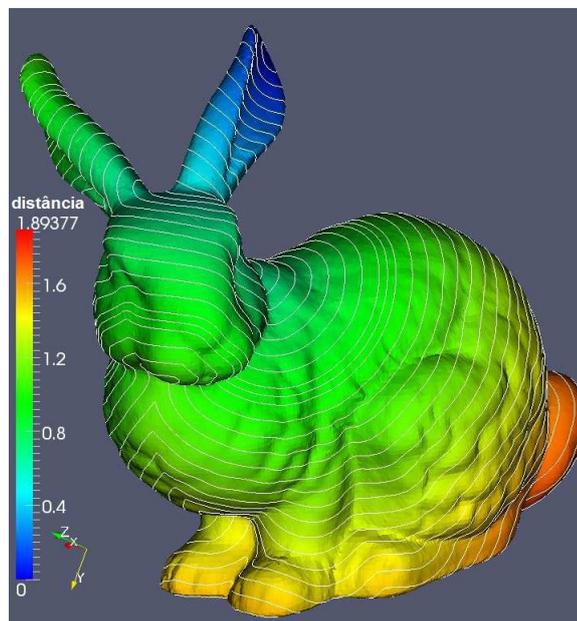


Figura 2.5: Exemplo do cálculo de distâncias usando o método (adaptada de [47]).

3 Métodos para Construção da Rede de Purkinje

Neste capítulo, apresentam-se métodos para a construção de modelos geométricos da rede de Purkinje presentes na literatura e abordados neste trabalho [23, 25]. Devido à falta de dados morfológicos sobre a rede de Purkinje, foram adotados como padrão tanto os dados morfológicos quanto os tempos de ativação obtidos por Liu e Cherry [23] para avaliar e comparar os diferentes métodos de construção das redes considerados neste trabalho.

3.1 Método Baseado em Processamento de Imagens

Cherry e Fenton[24] utilizaram dados experimentais para criar diretamente a estrutura da rede de Purkinje através do uso de dados de imagem da rede na forma de fotografias. A exposição à solução de Lugol escurece preferencialmente as fibras de Purkinje, permitindo assim o uso de fotografias para digitalizar a rede. Tais fotografias foram usadas para criar modelos estruturais de redes de Purkinje bidimensionais que foram incorporados em um modelo dos ventrículos.

Mais recentemente, Liu e Cherry [23] estenderam a abordagem anterior [24] com o desenvolvimento de um método para modelar exatamente a estrutura 3D da rede de Purkinje. Em seguida, incorporaram essas estruturas em modelos de ventrículos tridimensionais anatomicamente realistas, produzindo um modelo para o sistema de condução ventricular-Purkinje. No trabalho destes autores, procurou-se modelar a estrutura de rede de Purkinje através do uso direto de dados de imagens tiradas de fotografias experimentais. A abordagem de modelagem proposta é acoplar um modelo ventricular e um modelo de rede de Purkinje compatível. Como atualmente é impossível recuperar diretamente a estrutura completa de rede Purkinje 3D, uma contribuição dos autores foi o desenvolvimento de um método capaz de reconstruir esta estrutura a partir de fotografias e dados anatômicos. Utilizou-se esse método para criar os modelos geométricos de redes de Purkinje e, em seguida, acoplou-se tais modelos com geometrias ventriculares para produzir modelos para todo o sistema de condução ventricular.

O método proposto por Liu e Cherry [23] possui uma estratégia que projeta a estrutura 2D de Purkinje nas superfícies endocárdicas dos conjuntos de dados ventriculares. Esta estratégia consiste em duas etapas: mapeia a imagem da textura em uma superfície que se aproxima da superfície alvo e, depois, mapeia a superfície aproximada até a superfície alvo. Utilizaram-se cilindros retos como superfícies aproximadas e extraíram-se as superfícies endocárdicas dos modelos dos ventrículos como cascas finas.

As estruturas bidimensionais de Purkinje foram extraídas de fotografias digitais de redes de Purkinje caninas após os ventrículos terem sido dissecados e tratados com a solução de Lugol, que mancha as fibras de Purkinje preferencialmente mais escuras do que o músculo cardíaco circundante. Em particular, a Figura 3.1a mostra a fotografia do ventrículo esquerdo dissecado em frente ao endocárdio. Após a coleta da fotografia, a rede foi digitalizada manualmente traçando-se as fibras escurecidas em um programa de edição de imagens. Finalmente, foram adicionados locais de acoplamento na extremidade aparente de cada fibra de Purkinje. A digitalização da rede de Purkinje usada em [23] para o ventrículo esquerdo é a mesma usada em [24]. A rede de Purkinje em consideração tem um total de 130 JMP. A Figura 3.1b mostra a rede Purkinje digitalizada sobreposta à fotografia experimental da qual foi extraída, e a Figura 3.1c mostra a rede Purkinje digitalizada isolada, onde é possível observar que a rede possui ramificações binárias em sua grande maioria e a presença de pontos demarcando as Junções Músculo-Purkinje.

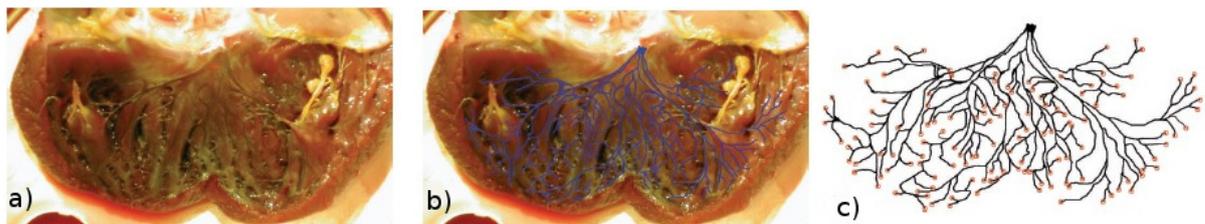


Figura 3.1: Fotografias da rede de Purkinje [23]

- a) Fotografia do ventrículo esquerdo dissecado, b) Rede de Purkinje digitalizada sobreposta à fotografia, c) Rede de Purkinje digitalizada isolada com as Junções Músculo-Purkinje.

Os modelos estruturais das redes de Purkinje de ambos ventrículos foram associados à geometria biventricular canina real gerando um modelo de todo o sistema de condução ventricular. O objetivo foi o desenvolvimento de um modelo contendo os ventrículos e as redes de Purkinje que possibilitasse ativar eletricamente os ventrículos através de estímulos enviados pelas redes de Purkinje e assim ser capaz de simular as sequências

de ativação elétrica observadas em experimentos. Usando o modelo de monodomínio descrito na Seção 2.1, a ativação elétrica foi simulada e os tempos de ativação resultantes foram calculados. Os resultados alcançados sugerem que o modelo desenvolvido conseguiu simular as principais características do sistema de condução cardíaca. As estruturas 3D de Purkinje (vermelho) e a superfície endocárdica (azul) canina modeladas através do método desenvolvido por Liu e Cherry são apresentadas na Figura 3.2. Aqui, a geometria original e a superfície endocárdica são mostradas na Figura 3.3.

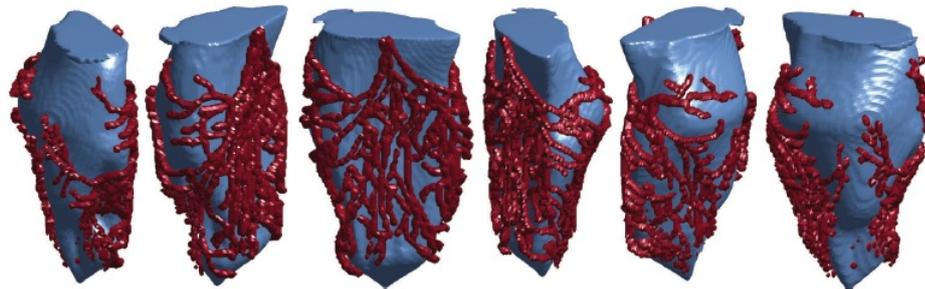


Figura 3.2: Modelo da rede de Purkinje mostrada a partir de diferentes ângulos [23].

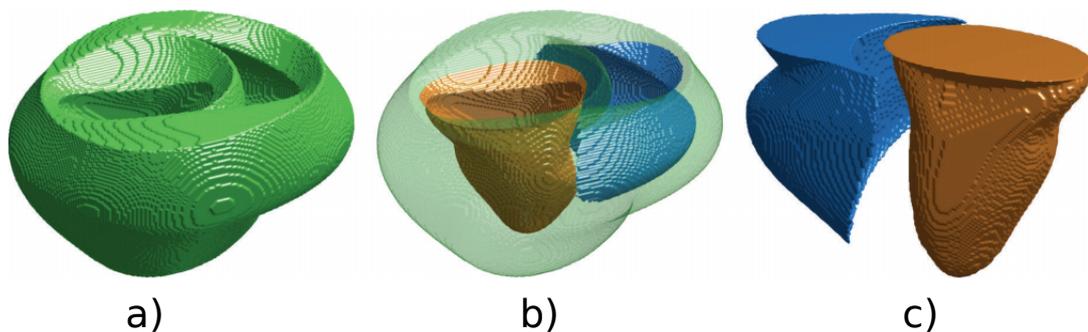


Figura 3.3: Geometria biventricular canina fornecida por Liu e Cherry [23]: a) geometria, b) geometria e cavidades, c) superfícies endocárdicas dos ventrículos direito e esquerdo.

Diante deste contexto, neste trabalho, adota-se o modelo de rede de Purkinje associado ao ventrículo esquerdo de um coração canino oriundo de imagem histológica desenvolvido por Liu e Cherry [23] na comparação com os modelos gerados pelo método aqui proposto. Considerou-se também apenas a ativação elétrica na superfície endocárdica do ventrículo esquerdo, que foi extraída dos dados biventriculares originais.

A rede de Purkinje usada por Liu e Cherry [23] foi representada como uma variável de campo de fase [52], que resultou em uma estrutura do tipo voxel para a rede de Purkinje. No presente trabalho, modificou-se a representação do tipo voxel para uma estrutura do

tipo grafo para padronizar a resolução do modelo Eikonal (2.5) nas redes. Salienta-se que foram mantidas as mesmas 130 JMP em ambas as representações da rede de Purkinje.

A representação em grafo da rede fornecida por Liu e Cherry foi obtida em duas etapas, a saber: (i) extração de um conjunto de pontos, que equivale ao eixo medial dos volumes da árvore de Purkinje do tipo voxel, usando uma biblioteca *Skeleton3D* [53] desenvolvida para o ambiente MATLAB, e (ii) união manual dos pontos para criar os segmentos de reta. Ao final destas etapas, obteve-se uma representação da rede histológica de Purkinje em uma estrutura apropriada para o algoritmo FM [48] calcular os tempos de ativação.

A Figura 3.4 mostra a superfície endocárdica extraída juntamente com as rede de Purkinje com as representação do tipo voxel (original) e grafo (extraída). Destaca-se que a rede extraída foi utilizada como substrato geométrico para as simulações apresentadas neste trabalho.

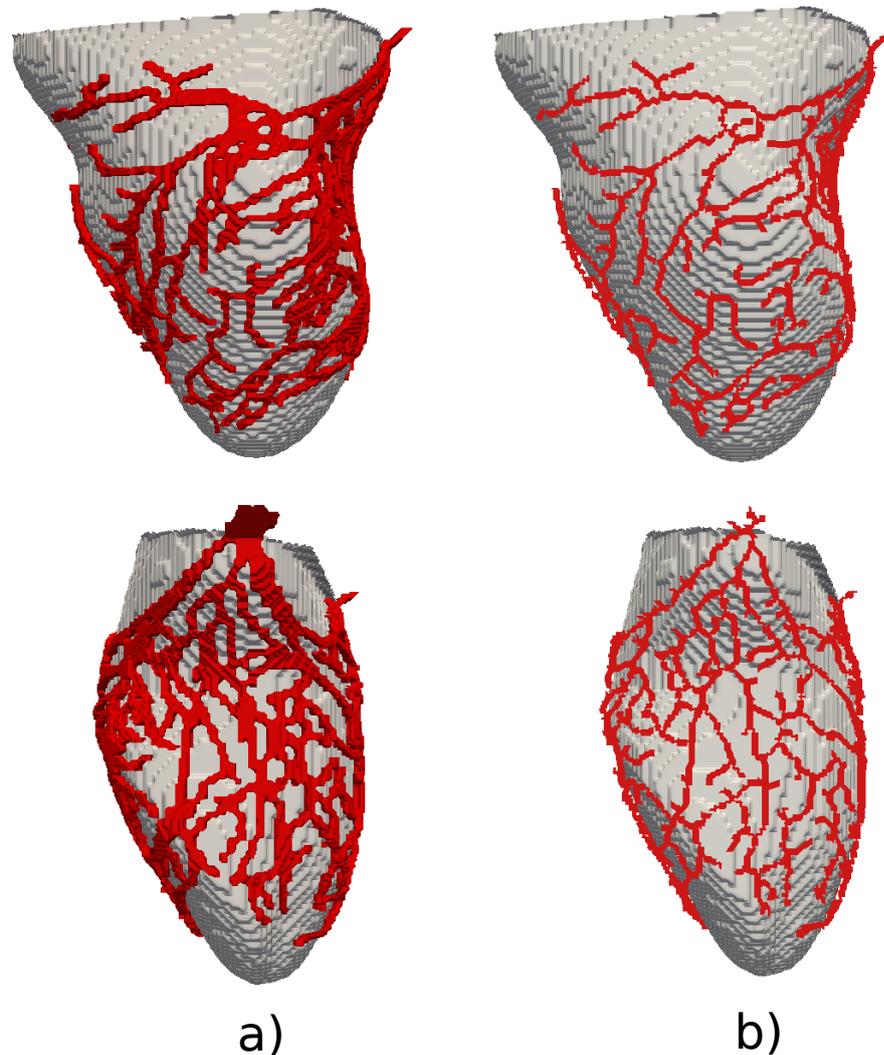


Figura 3.4: Comparação entre as redes: a) Purkinje histológica original, representada como uma estrutura do tipo voxel de Liu e Cherry [23], b) a versão extraída representada por um grafo com seus nós e segmentos de reta. Ambas redes são mostradas projetadas na superfície endocárdica do ventrículo esquerdo.

3.2 Método Baseado no Sistema-L

Pela visualização de imagens histológicas percebe-se que as redes de Purkinje se parecem um tanto como um conjunto de ramificação de estruturas vegetais como, por exemplo, raízes e nervuras. Estruturas fractais semelhantes a estas ramificações podem ser encontradas em muitos sistemas biológicos como em [54, 55, 56].

O sistema-L ou sistema de Lindenmayer [29] é um famoso método capaz de modelar a morfologia de uma variedade de organismos e pode ser usado para gerar estruturas fractais. Este método foi proposto em 1968 pelo biólogo Aristid Lindenmayer para descrever o crescimento de plantas através de uma gramática livre de contexto [57], formada por um

conjunto mínimo de símbolos (alfabeto), um axioma e regras de produção ou reescrita. Desta forma é possível definir objetos complexos substituindo sucessivamente partes de um objeto inicial simples usando um conjunto de regras de reescrita. Este conjunto é aplicado em paralelo e substitui simultaneamente todas as letras de uma palavra da gramática.

A título de exemplo para entender o funcionamento do sistema-L, considera-se o seguinte exemplo: um alfabeto construído por duas letras a e b . A letra a é associada a regra $a \rightarrow ab$, significando que a letra a é substituída pela palavra ab . Por sua vez, a letra b é associada a regra $b \rightarrow a$, ou seja, a letra b é substituída pela letra a . O processo inicia com a letra b . A palavra inicial do processo de produção é chamada de axioma [29]. O processo descrito é observado na Figura 3.5.

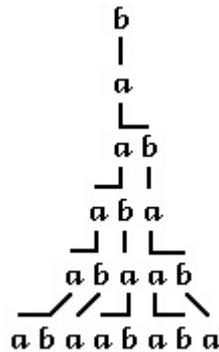


Figura 3.5: Exemplo do processo de reescrita do sistema-L (adaptada de [29]).

Na Figura 3.6 é apresentado um exemplo da construção de uma planta utilizando o sistema-L. O alfabeto é representado por dois tipos de estruturas: ápice (linhas finas em vermelho) e os nós internos (linhas pretas grossas). O axioma é do tipo ápice. A cada reescrita a estrutura ápice é substituída por um nó interno e três ápices (dois laterais e um superior) e o nó interno existente é aumentado. Usando estas regras simples, o sistema desenvolve uma estrutura de ramificação ao longo de várias etapas de substituições.

Seja um sistema-L com o seguinte alfabeto, axioma e regra de produção $V = \{I, A\}$, $w = A$, $p = \{A \rightarrow IAA\}$, respectivamente. A posição proximal (x, y) , o comprimento l e o ângulo α do segmento inicial com o eixo x do sistema Cartesiano são definidos como dados do axioma. A cada iteração ao aplicar a regra de produção é necessário atualizar a posição distal (x, y) do novo segmento intermediário (I) e calcular a posição distal (x, y) dos novos segmentos ápices (A). O cálculo da nova posição dos pontos distais pode ser



Figura 3.6: Exemplo do crescimento de uma planta empregando o sistema-L. Estrutura inicial (axioma), alfabeto e as regras de reescrita (superior esquerdo) (adaptada de [25]).

realizado utilizando as seguintes expressões:

$$\begin{aligned}x' &= x + l \cos(\alpha), \\y' &= y + l \sin(\alpha),\end{aligned}\tag{3.1}$$

onde (x', y') é a nova posição dos pontos distais. Salienta-se que durante a geração do modelo utilizando este sistema, deve-se interromper o crescimento dos ápices quando estes interceptam outro nó ápice, um nó interno ou o contorno do domínio Ω . Para tanto, um método [15, 58] que verifica a interseção entre dois segmentos de retas necessita ser adotado. O Algoritmo 2 sistematiza o sistema-L padrão, o qual foi aqui implementado em linguagem de programação C para ganhar entendimento deste sistema. Percebe-se que este algoritmo depende dos seguintes dados: alfabeto (V), axioma (w), regra de produção (p), ângulo entre os nós internos (α), comprimento do primeiro segmento (l), domínio de crescimento (Ω) e número de segmentos (N_{seg}). Os critérios de parada são: (i) atingiu o número de segmentos no modelo e (ii) todos os ápices interceptam um outro segmento ou contorno do domínio.

A título de exemplo, a Figura 3.7 apresenta um modelo de rede de Purkinje gerado pelo Algoritmo 2 juntamente com o tempo de ativação elétrica calculado resolvendo a equação Eikonal na rede. Para obtenção do modelo, considerou-se $w = "A"$, $\alpha = 60^\circ$, $l = 0.4$ mm, posição proximal (x, y) do primeiro segmento é $(0,0)$ e o domínio é quadrado com lado igual a 30 mm. Nota-se na Figura 3.7 que os segmentos da rede têm comprimentos

Algoritmo 2: Construção da rede de Purkinje usando o sistema-L padrão.

Dados: $V, w, p, \alpha, l, \Omega, N_{seg}$.

- 1 **Enquanto** não atingiu algum critério de parada **faça**
- 2 **Enquanto** existir nó não visitado **faça**
- 3 **Se** símbolo = 'A' **então**
- 4 **Para** no_i até total de símbolos da regra **faça**
- 5 **Se** no_i = ao primeiro símbolo da regra **então**
- 6 Modificar no_i (passa a ser nó do segmento interno);
- 7 Atualizar coordenadas e direção do no_i (modifica a posição distal do segmento interno);
- 8 Verificar interseções dos segmentos atual;
- 9 **Senão**
- 10 Calcular coordenada e direção do novo nó (posição distal do segmento ápice);
- 11 Criar novo nó;
- 12 Verifica interseções do novo segmento ;

semelhantes em cada nível. Logo, ao resolver a equação Eikonal, espera-se que o tempo de ativação de cada nível seja igual. Assim, o resultado apresentado está de acordo com o esperado [35].

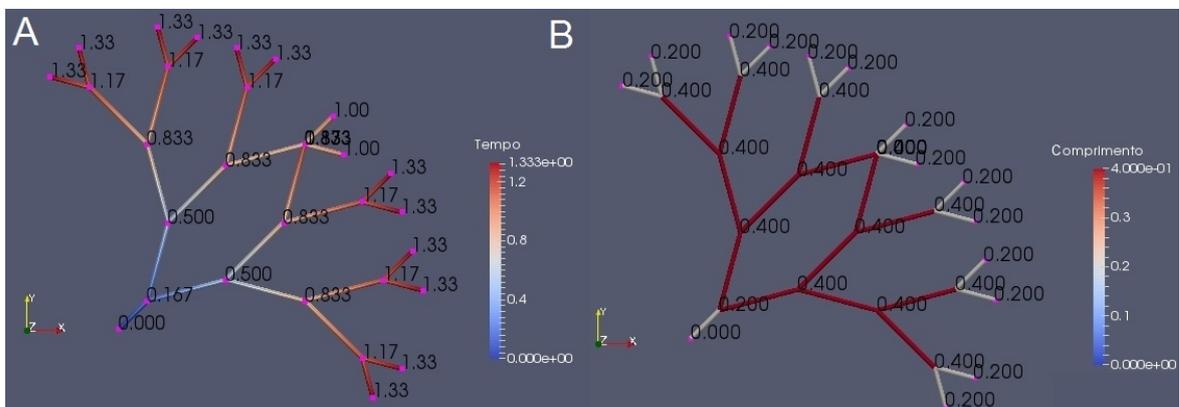


Figura 3.7: Tempo de ativação elétrica em uma rede de Purkinje gerada via o sistema-L. a) rede de Purkinje com o tempo de ativação, b) comprimento dos segmentos.

Ijiri *et al.* [25] desenvolveram uma extensão do sistema-L específico para gerar redes de Purkinje, a qual é utilizada neste trabalho. A gramática para representar a estrutura das fibras de Purkinje contém dois símbolos, ápice e segmento, conforme a Figura 3.8. Estes símbolos são também chamados de nós. A regra de reescrita substitui um nó ápice por um nó segmento mais dois novos nós ápices.

O método proposto por Ijiri *et al.* [25] consiste de um processo iterativo de crescimento,

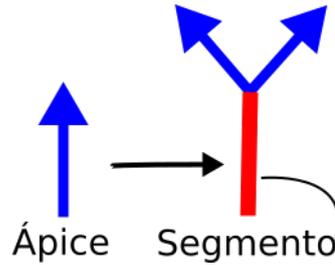


Figura 3.8: Representação da regra de crescimento do sistema-L estendido no algoritmo de Ijiri *et al.* (adaptada de [25]).

que começa no nó raiz (ápice) da rede. Em cada iteração, uma fila crescente de ápice é processada aplicando um conjunto de regras, que tentam espalhar os ramos, evitar colisões com outros segmentos e impedir que a árvore se mova para fora da superfície endocárdica.

A rede de Purkinje é gerada pelo algoritmo de Ijiri *et al.* em uma camada próxima da superfície endocárdica (SE) chamada de *camada de Purkinje* (\mathcal{CP}). No presente trabalho, considera-se que as JMP estão presentes na SE e os demais pontos do modelo a ser gerado estão presentes na superfície definida por

$$S_p = \{\mathbf{x} + \mathbf{n}(\mathbf{x})k, \forall \mathbf{x} \in SE\}, \quad (3.2)$$

onde $\mathbf{n}(\mathbf{x})$ denota o vetor normal no ponto x da superfície SE e k é um valor escalar que define o tamanho da camada. Nos testes realizados, emprega-se um limiar $k = 0,02$. Assim, a \mathcal{CP} é formada entre as superfícies S_p e SE.

Diferentemente do sistema-L padrão, no qual todos os segmentos de ramos têm formas retas (Figura 3.6), nesta extensão do sistema-L cresce-se um ápice para ser um segmento de ramo curvo, de modo a obter uma distribuição uniforme. Se um ápice crescente sair da superfície endocárdica ou colidir com uma ramificação existente, o crescimento do ápice é interrompido. Senão, adicionam-se dois novos ápices com base na regra de geração (Figura 3.8). Esses novos ápices crescerão na próxima iteração. Suas direções e comprimentos são determinados pelos parâmetros especificados pelo usuário. Interrompe-se a iteração de crescimento quando nenhum novo ápice é gerado ou atingiu-se o número máximo de iterações conforme empregado neste trabalho.

Basicamente, duas extensões foram incorporadas ao o sistema-L a fim de adaptá-lo para construção de rede de Purkinje por Ijiri *et al.*: uma é para gerar distribuição uniforme de ramos e a outra é para a construção de estruturas de redes de Purkinje com ciclos.

Para gerar distribuição uniforme de ramos, o método acrescenta uma curvatura a um novo ramo para mantê-lo longe de todos os ramos existentes. Aproxima-se um ramo curvado por uma polilinha simples composta por cinco segmentos de reta. Durante o processo de crescimento, primeiro se constrói um campo de distância a partir de todas as ramificações existentes e calcula-se o gradiente do campo de distância (Figura 3.9a). Obtém-se apenas o campo de distância e o campo de gradiente nos vértices do voxel para cálculos rápidos. Em seguida, o sistema cresce um novo ramo que se curva ao longo do gradiente. Define-se a direção \mathbf{d} de cada segmento de reta de um ramo por

$$\mathbf{d} = \frac{\mathbf{d}_{ori} - w_1 \mathbf{d}_{grad}}{\|\mathbf{d}_{ori} - w_1 \mathbf{d}_{grad}\|}, \quad (3.3)$$

nos quais \mathbf{d}_{ori} é a direção do segmento anterior; \mathbf{d}_{grad} é a direção do gradiente no ponto terminal do segmento anterior, e w_1 é um peso especificado pelo usuário que controla quanto a direção do gradiente influencia a direção do novo segmento \mathbf{d} . Portanto, se a direção do gradiente não for considerada, então $\mathbf{d} = \mathbf{d}_{ori}$, isto é, a nova direção do segmento é a mesma que a original. A Figura 3.9b mostra um exemplo simples: um novo ramo cresce de baixo para cima em um campo de gradiente que se inclina da esquerda para direita. O ramo curva-se gradualmente na direção do gradiente.

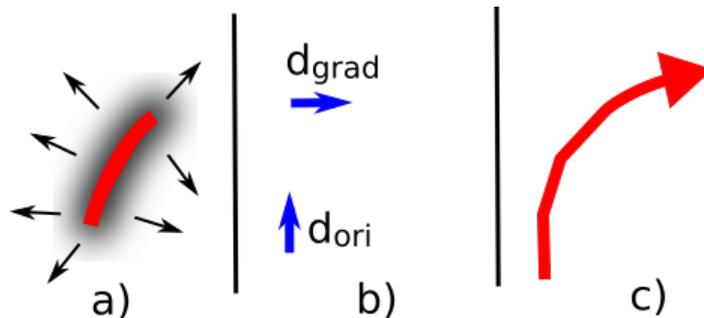


Figura 3.9: a) campo de distância de um ramo, b) vetores \mathbf{d}_{ori} e \mathbf{d}_{grad} , c) crescimento do ramo na direção do vetor gradiente (adaptada de [25]).

Neste presente trabalho, a direção do gradiente de distância \mathbf{d}_{grad} é calculada através das seguintes etapas: cada nó em crescimento é circundado por uma região composta por 27 cubos, definindo o ponto de crescimento no meio dessa estrutura; uma matriz $3 \times 3 \times 3$ mapeia se existem nós próximos. Para isso, é atribuído 1 para um elemento da matriz caso existam nós no cubo correspondente ou 0, caso contrário; finalmente, aplica-se uma operação de convolução utilizando o filtro de Sobel [59]. A direção resultante $-\mathbf{d}_{grad}$

indica a região com a menor concentração de ramos da rede de Purkinje em torno do ponto de crescimento.

Para gerar uma estrutura de rede de Purkinje com ciclo, adiciona-se uma regra simples ao sistema-L. Se uma ramificação em crescimento colidir com uma ramificação existente, o método conectará a ramificação em crescimento à ramificação colidida e interromperá o crescimento da ramificação. Como os ramos finos raramente colidem uns com os outros no espaço 3D, utiliza-se uma distância limiar d_{lim} . Se a distância entre as ramificações em crescimento e as existentes for menor que d_{lim} , então se detecta uma colisão.

Um parâmetro de entrada importante do método é o comprimento médio de um segmento da rede, denotado por l_{bra} . Ijiri *et al.* [25] propuseram que cada segmento inserido na rede pode ter um comprimento diferente dado por

$$l'_{bra} = l_{bra} + random(\mu, \sigma^2), \quad (3.4)$$

onde $random(\mu, \sigma^2)$ é um número aleatório respeitando uma distribuição Gaussiana, com média μ e desvio padrão σ^2 . Com essa variável aleatória, diferentes redes de Purkinje podem ser geradas com os mesmos parâmetros de entrada.

Neste trabalho, incorporou-se a inclusão das JMP no método Ijiri *et al.* [25]. Esta inclusão é feita no passo final para completar o crescimento da rede de Purkinje. Para cada uma das JMP, procura-se o nó mais próximo na rede de Purkinje que tem o número de nós descendentes inferior a 2. Finalmente, cria-se um novo segmento da rede de Purkinje conectando uma das JMP a esse nó mais próximo.

O Algoritmo 3 descreve a geração da rede de Purkinje usando o sistema-L estendido conforme proposto por Ijiri *et al.* [25]. Este algoritmo foi implementado neste trabalho utilizando linguagem de programação C. Na Figura 3.10 mostra-se a geração de uma rede de Purkinje empregando a implementação realizada em diferentes estágios de crescimento, ou seja, em diferentes iterações. Os valores dos parâmetros usados para gerar a rede de Purkinje foram $w_1 = 0,9$, $N_{iter} = 50$, $d_{lim} = 7$ mm, $l_{bra} = 8$ mm e as localizações das JMP, caso tenha este dado. O parâmetro N_{iter} denota o número máximo de iterações que o algoritmo executa na construção da rede de Purkinje.

Algoritmo 3: Construção da rede de Purkinje usando o sistema-L estendido.

Dados: w_1 , N_{iter} , d_{lim} , l_{bra} , JMP e \mathcal{CP}

- 1 gerar ápice e inserir na rede;
- 2 **Enquanto** (*número de iterações* $< N_{iter}$) **faça**
- 3 contar o número de ápices na rede;
- 4 **Enquanto** (*número de ápices na rede* > 0) **faça**
- 5 remover um ápice da rede;
- 6 calcular o gradiente de distância \mathbf{d}_{grad} ;
- 7 calcular a direção de crescimento \mathbf{d} usando a equação (3.3);
- 8 calcular a distância entre o ápice em crescimento (\mathbf{d}_a) e outro ápice/segmento na rede;
- 9 **Se** ($\mathbf{d}_a > \mathbf{d}_{lim}$) **então**
- 10 | crescer o segmento na direção \mathbf{d} ;
- 11 **Senão**
- 12 | interromper crescimento do ramo;
- 13 decrementar o número de ápices na rede;
- 14 incrementar o número de iterações;
- 15 Incluir as JMP na rede.

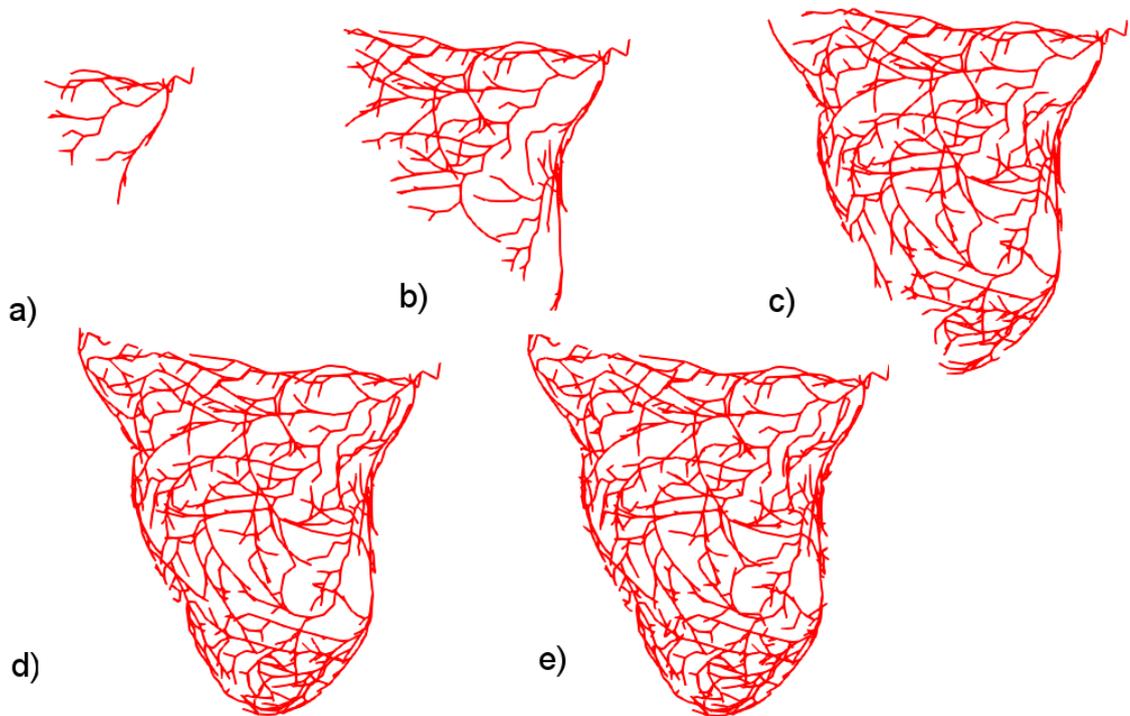


Figura 3.10: Exemplo do crescimento da rede de Purkinje empregando o Algoritmo 3 em diferentes iterações. a) $N_{iter} = 10$, b) $N_{iter} = 20$, c) $N_{iter} = 30$, d) $N_{iter} = 40$, e) $N_{iter} = 50$.

4 Método Proposto para Construção da Rede de Purkinje Cardíaca

Neste capítulo, descreve-se o método CO [60] especializado para a construção automática de modelos de rede de Purkinje cardíaca baseado na minimização de uma função custo. O método CO proposto aqui é inspirado no método CCO que é tradicionalmente usado para a construção de modelos de árvores arteriais [15, 32, 61, 62, 63]. Tanto o método CCO quanto o CO foram implementados computacionalmente neste trabalho e simulações foram realizadas com tais métodos.

Na Seção 4.1, apresenta-se o método CCO que foi estudado, implementado, simulado e serviu de base para construção do método aqui proposto. Na Seção 4.2, descreve-se o método CO desenvolvido para construção da rede de Purkinje cardíaca. Na Seção 4.3, as diferenças entre os métodos CCO e CO em termos da sistemática da construção dos modelos são destacadas.

4.1 Método CCO para Construção de Árvores Arteriais

Modelos computacionais realísticos de árvores arteriais requerem representações adequadas de características geométricas e topológicas dos vasos. Na tentativa de alcançar tais características alguns modelos são reportados na literatura, entre os quais pode-se citar os modelos que empregam algoritmos baseados em fractais [64, 65, 66, 67] e os baseados em otimização [32, 61, 68].

Modelos fractais assumem que as leis de ramificação são derivadas a partir de medições e repetitivamente são aplicadas em direção aos segmentos de menor calibre. Tais modelos conseguem reproduzir distribuições estatísticas dos segmentos (raios, comprimentos e ângulos) conhecidas a partir de medições. Entretanto, têm dificuldade, ou mesmo impossibilidade, de reproduzirem o arranjo dos vasos sanguíneos no espaço. Pois, estes modelos são baseados em relações matemáticas que não controlam as estruturas geométricas e topológicas dos vasos durante o crescimento da árvore [15, 33]. Por sua vez, os modelos baseados em otimização têm conseguido reproduzir adequadamente

propriedades estatísticas e arranjos dos segmentos no espaço. Em particular, o método CCO possibilita gerar árvores arteriais sem precisar de dados anatômicos, reproduzindo características de árvores reais tais como os raios dos segmentos e as estatísticas dos ângulos de ramificações [33].

Nas Figuras 4.1a e 4.1b são apresentados exemplos de árvores arteriais construídas através do modelo fractal e do método CCO, respectivamente.

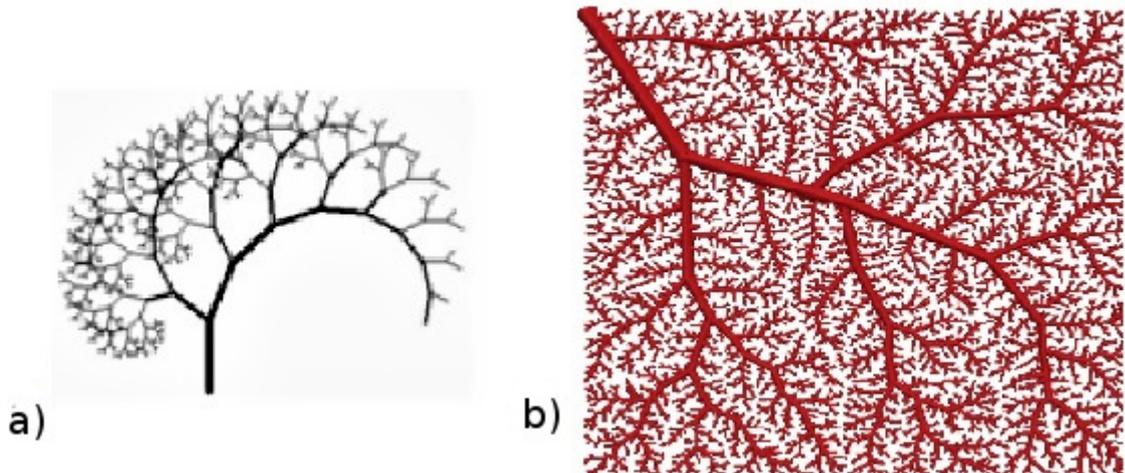


Figura 4.1: Modelos computacionais de árvores arteriais: a) modelo fractal [64], b) modelo 2D obtido com método CCO [15].

O método CCO é baseado em princípios de otimização e o crescimento da árvore é feito através de sucessivas adições de novos segmentos terminais que obedecem um conjunto de condições de contorno e restrições. A posição destes na árvore é selecionada aleatoriamente e otimizada de acordo com uma função custo que examina toda a árvore existente. O conjunto de hipótese, condições de contorno e restrições mantidos pelo método permitem determinar a geometria e os sítios topológicos de cada nova conexão. Em sua versão original o método CCO considera o sangue como um fluido Newtoniano, a viscosidade do sangue constante, uma lei de bifurcação com expoente constante, um único vaso de alimentação, um domínio de perfusão convexo, dentre outras limitações [32]. Com a finalidade de acrescentar melhorias ao método CCO e resolver algumas destas limitações Queiroz [15] propôs extensões para tal método.

4.1.1 Hipóteses, Condições de Contorno Fisiológicas e Restrições

As hipóteses que o método CCO considera são [15, 32, 61]:

(H1) Assume-se que o crescimento da árvore é governado segundo princípios de otimização e para caracterizar numericamente o grau de otimização da árvore adota-se a minimização do do volume intravascular da árvore

$$V = \pi \sum_{i=1}^{K_{tot}} l_i r_i^2, \quad (4.1)$$

onde r_i e l_i correspondem ao raio e comprimento do segmento i , respectivamente; K_{tot} é o número de segmentos na árvore em estágio de crescimento;

(H2) Considera-se o domínio de perfusão 2D/3D não necessariamente convexo afim de modelar as porções dos tecidos ou órgãos. Queiroz [15] equipou o CCO com uma estratégia simples para tratamento da não convexidade do domínio. Em linhas gerais, esta abordagem leva em conta a verificação da interseção de segmentos com a superfície que delimita o domínio de perfusão discretizada por uma malha de triângulos;

(H3) O método CCO gera a árvore considerando um único segmento raiz no domínio de interesse, sendo a posição proximal \mathbf{x}_{prox} do mesmo conhecida e fixada no contorno do domínio de perfusão no início da simulação. Conseqüentemente, um único modelo de árvore arterial pode ser gerado dentro do domínio de perfusão [32, 61]. Em [15], foi desenvolvido um algoritmo que possibilitou o CCO gerar múltiplas árvores arteriais em territórios vasculares supridos por várias artérias raízes. Além de permitir fixar a posição proximal do segmento raiz em qualquer lugar do domínio;

(H4) A árvore arterial é representada por uma rede de ramificações binária de tubos rígidos cilíndricos (segmentos), adotando-se regime estacionário e laminar para o fluxo que escoar através dela;

(H5) A partir de um único segmento de alimentação (segmento raiz) a árvore bifurca sucessivamente até o nível pre-arteriolar, onde é truncada na forma de segmentos terminais. Estes alimentam a rede microcirculatória, que não é tratada com detalhes pelo método CCO;

(H6) O sangue é considerado um fluido incompressível, homogêneo e Newtoniano, sendo

a resistência hidrodinâmica R_i de cada segmento i dada pela lei de Poiseuille [69]:

$$R_i = \left(\frac{8\eta_i}{\pi} \right) \frac{l_i}{r_i^4}, \quad (4.2)$$

onde η_i é a viscosidade sanguínea assumida constante, conseqüentemente o fluxo sanguíneo na microcirculação não é modelado em detalhe pelo método CCO. Uma vez conhecida a resistência R_i , a diferença de pressão Δp_i ao longo do segmento i é dada por

$$\Delta p_i = R_i Q_i, \quad (4.3)$$

em que Q_i é o fluxo sanguíneo. Destaca-se que Queiroz [15] elaborou um algoritmo permitindo considerar o cálculo da viscosidade sanguínea em função do raio do segmento levando em conta o efeito da microcirculação. Desta forma, o leito periférico é representado mais adequadamente.

Adicionalmente às hipóteses, o método CCO contém um conjunto de condições de contorno fisiológicas e lei de bifurcação que precisam ser obedecidas na geração da árvore, a saber:

- (C1) A pressão de entrada na região microcirculatória é dada pela pressão p_{term} constante na posição distal de cada segmento terminal;
- (C2) Q_{term}^i é a quantidade de sangue entregue por cada segmento terminal i à região microcirculatória. O fluxo terminal Q_{term}^i pode ser constante, neste caso supõe ser ele uma fração do fluxo de perfusão Q_{perf} , assim $Q_{term}^i = Q_{perf}/N_{term}$. Dado que o fluxo de perfusão Q_{perf} é o fluxo imposto na posição proximal \mathbf{x}_{prox} do segmento raiz. Outra possibilidade é admitir uma variabilidade, assim os fluxos terminais são selecionados em um sequência aleatória com uma distribuição de probabilidade pré-definida, normalizada de modo a produzir $\sum_{i=1}^{N_{term}} Q_{term}^i = Q_{perf}$;
- (C3) A queda de pressão total Δp da árvore durante o processo de geração é conhecida e mantida fixa:

$$\Delta p = p_{perf} - p_{term}, \quad (4.4)$$

onde p_{perf} é a pressão de perfusão na posição proximal \mathbf{x}_{prox} do segmento raiz e a

resistência hidrodinâmica total R da árvore arterial é obtida por

$$R = \frac{\Delta p}{Q_{perf}}. \quad (4.5)$$

Vale mencionar que Queiroz [15] propôs um algoritmo que não necessita especificar a queda de pressão Δp . Para este algoritmo, o valor do raio do segmento raiz e do fluxo através do mesmo são conhecidos, sendo que o raio é mantido fixo durante a geração da árvore arterial. Assim, afim de não se alterar o raio do segmento raiz ao longo do processo de geração da árvore a queda de pressão total da árvore Δp é dada por:

$$\Delta p = \frac{R_{sub,iraiz}^* K_{term}}{\psi}, \quad (4.6)$$

onde K_{term} é o número de segmentos terminais e o fator ψ é dado por

$$\psi = \frac{r_{cte}^4}{Q_{term}} \quad (4.7)$$

e $R_{sub,iraiz}^*$ é a resistência hidrodinâmica reduzida da árvore, incluindo as subárvores à direita e à esquerda do segmento raiz.

Para se obter a resistência hidrodinâmica reduzida da árvore do segmento i incluindo as subárvores utiliza-se a seguinte equação

$$R_{sub,i}^* = R_i^* + \left[\frac{(\beta_i^{esq})^4}{R_{esq,i}^*} + \frac{(\beta_i^{dir})^4}{R_{dir,i}^*} \right]^{-1} \quad (4.8)$$

dado que $R_{esq,i}^*$, $R_{dir,i}^*$, R_i^* são, respectivamente, as resistências hidrodinâmicas reduzidas nas subárvores à esquerda e à direita do segmento i e a resistência hidrodinâmica reduzida do segmento i definida por

$$R_i^* = R_i r_i^4. \quad (4.9)$$

Por sua vez, β_i^{esq} e β_i^{dir} são as razões de bifurcação que caracterizam os raios dos segmentos filhos (r_{esq} , r_{dir}) em relação ao raio do segmento pai (r_i)

$$\begin{aligned} \beta_i^{esq} &= \frac{r_{esq}}{r_i}, \\ \beta_i^{dir} &= \frac{r_{dir}}{r_i}; \end{aligned} \quad (4.10)$$

(C4) O raio do segmento pai e dos segmentos filhos (r_{esq}, r_{dir}), em cada bifurcação, obedecem à lei da potência [68] dada por

$$r_i^\gamma = r_{esq}^\gamma + r_{dir}^\gamma, \quad (4.11)$$

com um expoente $\gamma \in [2, 55; 3]$. No método CCO, o expoente γ é mantido constante para toda bifurcação criada no modelo de árvore. Porém, sabe-se que este expoente γ varia ao longo do sistema cardiovascular, a partir de 2,0 em artérias maiores a 2,55 em artérias menores e cerca de 3,0 em arteríolas [15]. O algoritmo desenvolvido por Queiroz [15] possibilita utilizar expoente variável ao longo do crescimento da árvore. Nesse algoritmo, assume-se que a variação de γ é em função do nível de bifurcação n . O nível de bifurcação corresponde à quantidade de bifurcações que se têm na direção proximal de um determinado segmento até o segmento raiz, considerando o segmento raiz sendo o nível 0.

4.1.2 Ajuste dos Raios dos Segmentos da Árvore Arterial

Na construção da árvore arterial é necessário garantir a divisão correta do fluxo entre a subárvore distal do segmento que recebeu a bifurcação e o novo segmento terminal [32]. Na Figura 4.3b equivalem à subárvore distal aos segmentos i_{ibif} e i_{new} , respectivamente, sem violar as condições de contorno fisiológicas e restrições impostas pelo método CCO. Logo, é preciso ajustar a resistência hidrodinâmica da árvore e para isto é necessário modificar os raios dos segmentos da árvore, pois as pressões de perfusão e terminal são fixas. A seguir será explicado como esta modificação pode ser realizada.

Sabe-se que os raios do segmento pai (r_i) e dos segmentos filhos (r_{dir}, r_{esq}) obedecem à lei de bifurcação (4.11). Combinando as equações (4.10) e (4.11), obtêm-se as expressões capazes de calcular a razão de bifurcação em relação ao segmento i . Na Figura 4.3b os segmentos i , dir e esq correspondem, respectivamente, aos segmentos i_{bif}, i_{con} e i_{new} . Assim as razões de bifurcação β_i^{dir} e β_i^{esq} equivalem a $\beta_{i_{bif}}^{i_{con}}$ e $\beta_{i_{bif}}^{i_{new}}$.

$$\beta_i^{dir} = \left[1 + \left(\frac{r_{dir}}{r_{esq}} \right)^{-\gamma} \right]^{-\frac{1}{\gamma}}, \quad (4.12)$$

$$\beta_i^{esq} = \left[1 + \left(\frac{r_{dir}}{r_{esq}} \right)^\gamma \right]^{-\frac{1}{\gamma}}.$$

Desde que a pressão distal de todos os segmentos terminais (p_{term}) é igual e constante, então a razão de bifurcação entre os fluxos de separação na bifurcação do segmento i é dada por

$$\frac{Q_{dir}}{Q_{esq}} = \frac{R_{sub,esq}}{R_{sub,dir}} = \frac{R_{sub,esq}^*/r_{esq}^4}{R_{sub,dir}^*/r_{dir}^4}, \quad (4.13)$$

onde $R_{sub,dir}$ e $R_{sub,esq}$ são as resistências hidrodinâmicas da árvore cujo segmento inicial é o filho à direita do segmento i e à esquerda do segmento i , respectivamente, e $R_{sub,dir}^*$ e $R_{sub,esq}^*$ correspondem às resistências hidrodinâmicas reduzidas.

A partir de (4.13) obtêm-se a razão entre os raios dos segmentos filhos do segmento i .

$$\frac{r_{dir}}{r_{esq}} = \left(\frac{Q_{dir} R_{sub,dir}^*}{Q_{dir} R_{sub,esq}^*} \right)^{1/4}, \quad (4.14)$$

substituindo o resultado de (4.14) em (4.12) garante-se a distribuição correta do fluxo para as subárvores distais à direita e à esquerda do segmento i . Conseqüentemente, ao se determinar a bifurcação β_i^j , correspondente à bifurcação do segmento arbitrário j em relação ao segmento pai i , o método CCO considera que o raio do segmento j da árvore está ajustado. Por isso, somente o raio relativo β_i^j durante a escala da árvore é armazenado, não necessitando armazenar os valores absolutos dos raios toda vez que β_i^j é ajustado.

Caso seja necessário conhecer o valor absoluto do raio de um segmento j , este é calculado como a seguir

$$r_j = r_{i_{raiz}} \prod_{k=j}^{i_{raiz}} \beta_p^k, \quad (4.15)$$

onde p é o segmento pai de j e $r_{i_{raiz}}$ é o raio do segmento raiz dado por

$$r_{i_{raiz}} = \left[R_{sub,i_{raiz}}^* \frac{Q_{perf}}{\Delta p} \right]^{1/4}. \quad (4.16)$$

4.1.3 Algoritmo CCO para Geração do Modelo de Árvore Arterial

O método CCO inicia fixando a posição proximal \mathbf{x}_{prox} do segmento raiz no domínio de perfusão. Em seguida a posição distal \mathbf{x}_{inew} é gerada dentro deste domínio, conforme Figura 4.2. A posição distal \mathbf{x}_{inew} precisa estar uma certa distância (critério de distância) em relação à sua posição proximal da raiz \mathbf{x}_{prox} . Dado que um critério de distância é satisfeito, a posição \mathbf{x}_{inew} é conectada a \mathbf{x}_{prox} gerando o segmento raiz. Ao fixar o segmento raiz, o raio do mesmo necessita ser calculado para que a árvore possua resistência total e

fluxo adequados para o número de segmentos terminais ($k_{term} = 1$) a ser suprido. Após a inserção do segmento raiz, os demais segmentos são inseridos sucessivamente na árvore até que ela tenha N_{term} segmentos terminais.

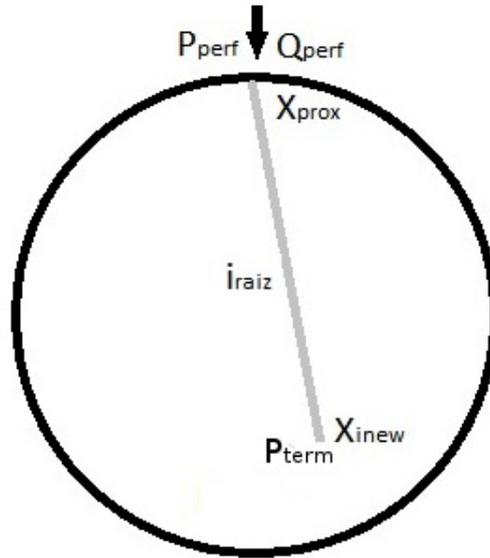


Figura 4.2: Representação do modelo da árvore arterial com somente o segmento raiz.

A nova posição \mathbf{x}_{inew} é obtida de forma aleatória (Figura 4.3a) e para que seja aceita como candidata à posição distal de um novo segmento terminal deverá satisfazer um critério de distância, que verifica se o \mathbf{x}_{inew} não está tão próximo dos segmentos existentes (veja detalhes na Seção 4.2.2). Dado que a posição \mathbf{x}_{inew} satisfaz esse critério ela é conectada no ponto médio \mathbf{x}_{ibif} dos segmentos vizinhos (N_{con}) de \mathbf{x}_{inew} viáveis para receber uma conexão. Os segmentos viáveis são aqueles em que não ocorre interseção com os outros segmentos não envolvidos na bifurcação criada. Por exemplo, na Figura 4.3a, a posição \mathbf{x}_{inew} pode ser conectada temporariamente aos segmentos i , i_{con} , i_{seg} e i_{ves} , pois conectando nestes não ocorreria interseção com os outros segmentos da árvore. Vale ressaltar que a cada nova bifurcação criada os raios dos segmentos são ajustados afim de possibilitar que os segmentos terminais entreguem fluxos em condições de igual pressão p_{term} , a lei de bifurcação (4.11) seja respeitada e a resistência da árvore seja tal que a queda de pressão total Δp (4.4) aplicada induza o fluxo exigido pela mesma.

O próximo passo do algoritmo consiste em aplicar a otimização geométrica na bifurcação criada em cada conexão temporária, o que consiste em encontrar o mínimo da função custo de interesse (4.1) em cada bifurcação temporária. Detalhes desta otimização são apresentados na Seção 4.2.3. Obtido o valor mínimo, a posição \mathbf{x}_{ibif} e o valor da

função custo associada à bifurcação são armazenados em uma *Tabela de Avaliação de Conexão (TAC)*. Após ter sido otimizado geometricamente a bifurcação temporária criada com a conexão da posição x_{inew} a um dado segmento, ela é removida e a árvore retorna ao estágio inicial antes de efetuar a próxima conexão viável (Figura 4.3c). Por último, depois de executar a otimização geométrica de todas as conexões temporárias é realizada a otimização estrutural. A otimização estrutural visa buscar na tabela TAC a conexão viável j_{opt} que resultou no menor valor da função custo que corresponde à posição ótima \mathbf{x}_{opt} e torná-la permanente na árvore. Para isto, o ponto \mathbf{x}_{inew} é conectado ao segmento j_{opt} na posição \mathbf{x}_{opt} transformando a conexão temporária em uma conexão permanente, conforme mostrado na Figura 4.3d. O crescimento do modelo de árvore arterial termina quando o número de segmentos terminais K_{term} é igual a N_{term} , caso contrário repete-se todo o procedimento explicado anteriormente.

A explicação acima do crescimento do modelo de árvore arterial é sistematizada no Algoritmo 4. Como dado de entrada, Ω denota o domínio de perfusão.

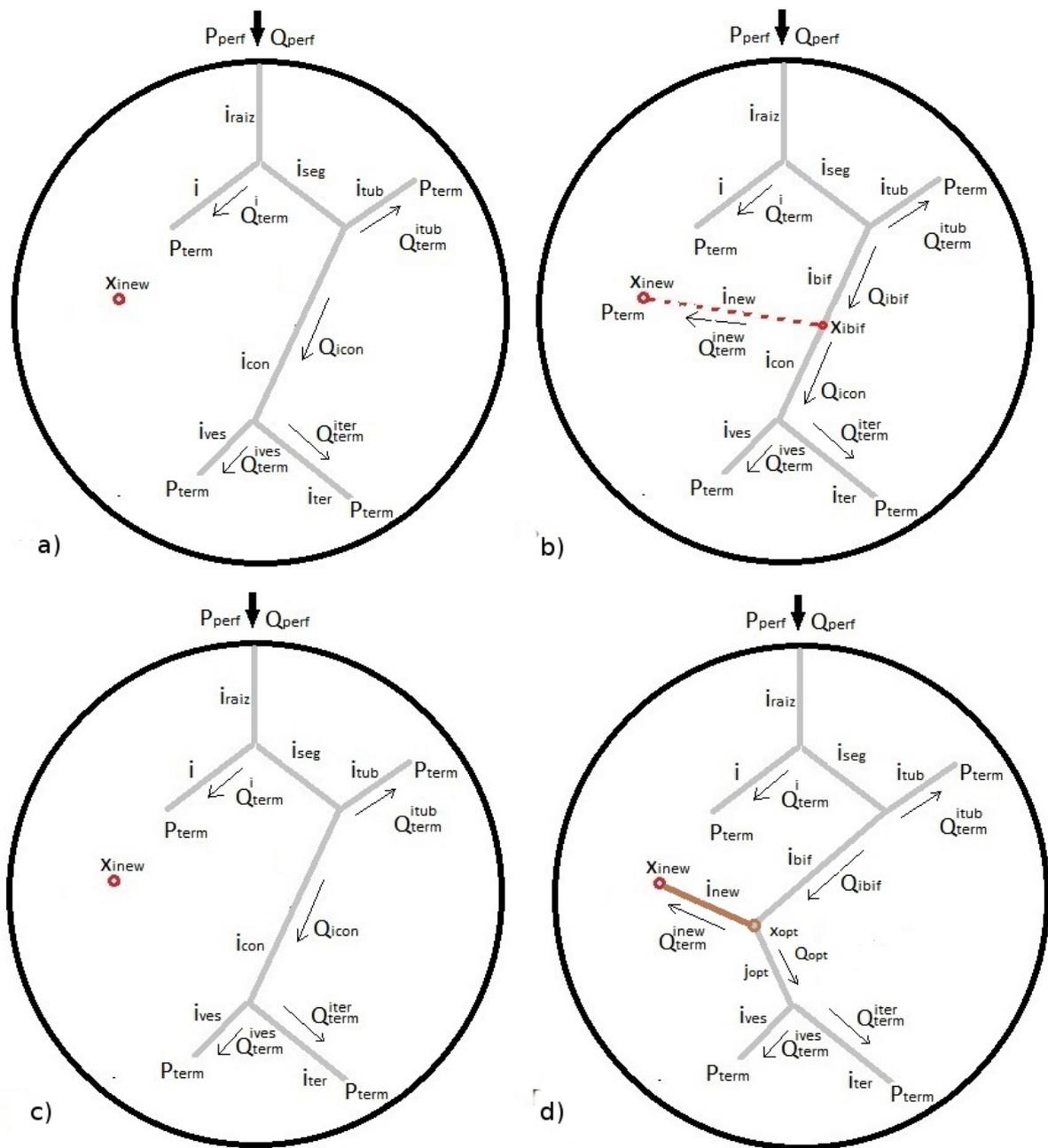


Figura 4.3: Representação do modelo da árvore arterial com quatro segmentos terminais (i , i_{ter} , i_{tub} , i_{ves}) com a conexão da posição distal x_{inew} de um novo segmento terminal em um segmento existente na árvore. a) nova posição x_{inew} , b) conexão da posição distal x_{inew} de um novo segmento no segmento i_{con} , c) remoção da bifurcação x_{ibif} e retorno ao estado inicial, após a etapa de otimização geométrica, d) conexão final da posição x_{inew} .

4.1.4 Modelos de Árvores Arteriais Gerados pelo Algoritmo CCO

Nesta seção, apresentam-se modelos de árvores arteriais gerados em diferentes domínios de perfusão não necessariamente convexas pelo algoritmo CCO implementado considerando o expoente da lei de bifurcação (γ) igual a 3 e o número de conexões viáveis (N_{con}) é 20.

Algoritmo 4: Algoritmo CCO com domínio de perfusão fixo adaptado de [15].

Entrada: Ω , \mathbf{x}_{prox} , Q_{perf} , N_{term}, N_{con} , Δp , γ , $\eta_i = 3.6$ cP, $\forall i$

- 1 **início**
- 2 Fixar a posição proximal \mathbf{x}_{prox} do segmento raiz dentro do domínio Ω ;
- 3 **Repita**
- 4 Gerar a posição distal \mathbf{x}_{inew} para o segmento raiz dentro do domínio Ω ;
- 5 Verificar o critério de distância de \mathbf{x}_{inew} em relação à posição \mathbf{x}_{prox} ;
- 6 **até** x_{inew} ser viável;
- 7 Conectar \mathbf{x}_{inew} a \mathbf{x}_{prox} (gerar segmento raiz);
- 8 $k_{term} = 1$;
- 9 **Enquanto** $k_{term} < N_{term}$ **faça**
- 10 **Repita**
- 11 Gerar a posição distal x_{inew} para o novo segmento terminal **inew**;
- 12 Verificar o critério de distância para \mathbf{x}_{inew} ;
- 13 **até** critério de distância ser atingido;
- 14 Obter os N_{con} segmentos vizinhos de \mathbf{x}_{inew} viáveis para conexão;
- 15 **Para** $j \leftarrow 1$ até N_{con} **faça**
- 16 Conectar \mathbf{x}_{inew} no ponto médio \mathbf{x}_{ibif} do segmento j ;
- 17 Realizar a otimização geométrica para a posição \mathbf{x}_{ibif} da bifurcação;
- 18 Armazenar o valor da função custo, a posição \mathbf{x}_{ibif} e o resultado da verificação na linha j da *Tabela de Avaliação de Conexão (TAC)*;
- 19 Remover a bifurcação e retornar o estado inicial da árvore antes da conexão;
- 20 Buscar em TAC a conexão ótima denominada j_{opt} ;
- 21 Conectar \mathbf{x}_{inew} ao segmento j_{opt} ;
- 22 $k_{term} = k_{term} + 1$;

A Figura 4.4 mostra tais modelos gerados usando o algoritmo CCO com os demais parâmetros: (a) domínio (Ω) circular, número de terminais (N_{term}) igual a 4000, fluxo total de perfusão (Q_{perf}) igual a 500 mL/min., queda de pressão total (Δp) igual a 40 mmHg; (b) Ω esférico, $N_{term} = 4000$, $Q_{perf} = 500$ mL/min., $\Delta p = 28$ mmHg; (c) Ω representando o fígado, $N_{term} = 12000$, $Q_{perf} = 400$ mL/min., $\Delta p = 75$ mmHg; (d) Ω representando a parede ventricular esquerda, $N_{term} = 4000$, $Q_{perf} = 340$ mL/min., $\Delta p = 20$ mmHg; (e) Ω representando o rim, $N_{term} = 4000$, $Q_{perf} = 617,5$ mL/min., $\Delta p = 80$ mmHg; (f) Ω cúbico, $N_{term} = 4000$, $Q_{perf} = 500$ mL/min., $\Delta p = 28$ mmHg. É possível perceber na Figura 4.4 que os modelos gerados são complexos e ricos em detalhes.

A seguir, apresentam-se resultados da comparação morfométrica entre modelos de árvores arteriais gerados pelo método CCO considerando raio de entrada do segmento raiz fixo e árvores coronarianas reais [70]. Neste caso, a queda de pressão total da árvore é ajustada segundo a equação (4.6) durante o processo de crescimento.

Nesta análise morfométrica, foram gerados 10 modelos de árvores arteriais que se diferenciam através da semente do gerador aleatório de posições terminais sob as seguintes condições [62]: número de terminais (N_{term}) igual a 250, domínio de perfusão circular de $78,54 \text{ cm}^2$, fluxo total de perfusão Q_{perf} é igual a 500 mL/min., fluxo terminal Q_{term} tem valor igual a 2 mL/min., expoente de bifurcação $\gamma = 3$ e a viscosidade sanguínea $\eta = 3,6 \text{ cP}$. Dois valores de raio do segmento raiz provenientes dos dados reais [70] foram considerados os raios: $r_A = 1.2536 \text{ mm}$ e o $r_B = 1.3478 \text{ mm}$.

Os resultados morfométricos dos modelos foram comparados com os dados experimentais da árvore arterial coronária *Left Anterior Descending* (LAD) de dois corações obtidos via técnica de corrosão vascular por Zamir e Chee [70]. Nesta comparação foram usados os valores do diâmetro médio do segmento com seu respectivo desvio padrão em função do nível de bifurcação do segmento no modelo de árvore arterial. A Figura 4.5 indica que os dados dos modelos gerados pelo CCO representam satisfatoriamente o comportamento dos dados morfométricos provenientes de árvores arteriais coronarianas reais [70].

Por fim, apresenta-se um modelo de árvore gerado dentro de um cubo com volume $409,6 \text{ cm}^3$ adotando os seguintes valores dos parâmetros [62]: $Q_{perf} = 1000 \text{ mL/min.}$, $\gamma = 3$, $\eta = 3,6 \text{ cP}$ e $r_{irraiz} = 2,4514 \text{ mm}$. Foram usados na construção deste modelo 50 mil segmentos terminais. A árvore arterial gerada é mostrada na Figura 4.6, observa-se que o modelo é bastante complexo e detalhado.

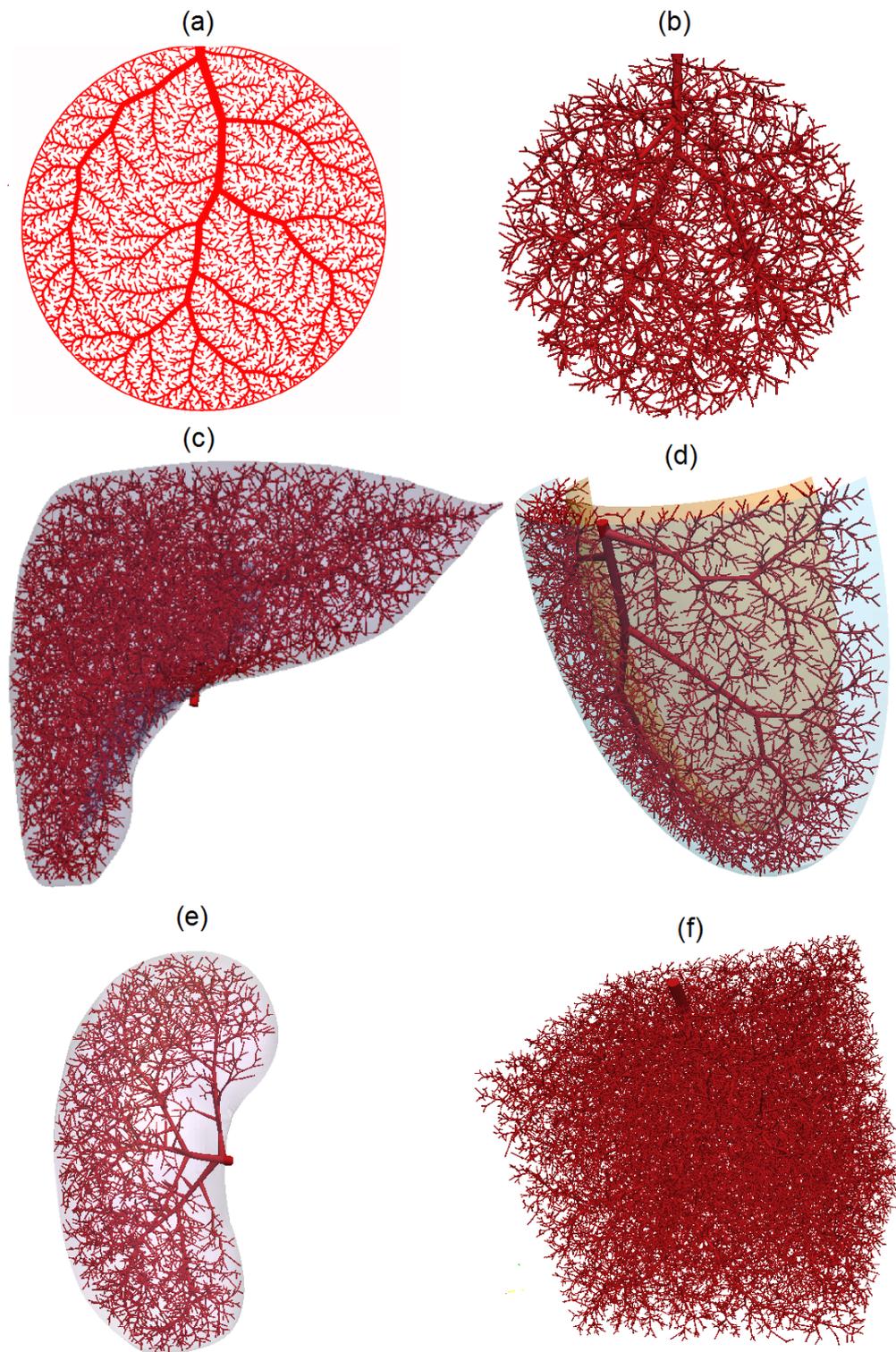


Figura 4.4: Modelos de árvores arteriais gerados pelo algoritmo CCO em diferentes domínios de perfusão.

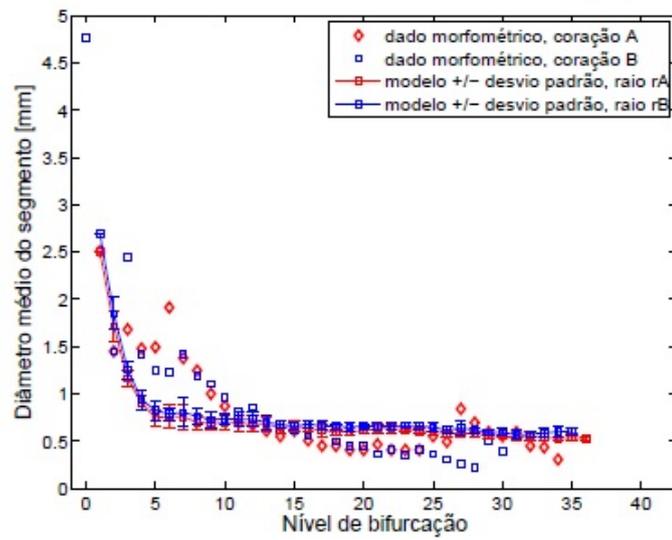


Figura 4.5: Comparação morfológica entre os dados do modelo e das árvores da artéria coronária LAD reais.

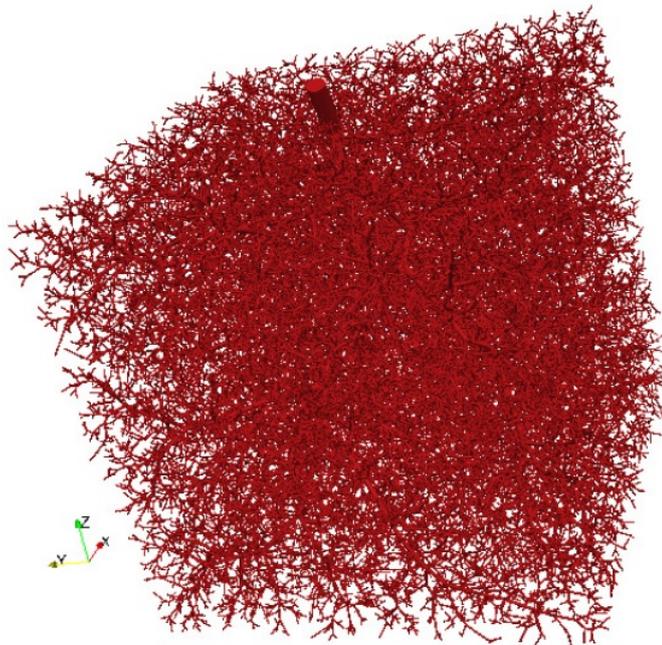


Figura 4.6: Modelo de árvore arterial gerado pelo algoritmo CCO com 50 mil segmentos terminais.

4.2 Método CO para Construção da Rede de Purkinje Cardíaca

Nesta seção, apresenta-se o método CO proposto para construção da rede de Purkinje cardíaca que é capaz de reproduzir tanto o tempo de ativação quanto as suas características morfométricas, tais como a localização das JMP, ângulo de bifurcação e tamanho do segmento da rede. Este método é baseado em princípios de otimização, ou seja, em vez de obedecer uma regra de produção como o sistema-L, ele minimiza uma função custo associada ao comprimento total da rede de Purkinje. Além disso, o método CO pode levar em conta algumas informações topológicas importantes da rede de Purkinje, como a localização das JMP e o ângulo médio de bifurcação.

A seguir, as hipóteses que o método CO considera para construção dos modelos da rede de Purkinje cardíaca são apresentadas.

4.2.1 Hipóteses e Restrições

O modelo 3D da rede de Purkinje é gerado considerando que sua representação é dada por uma rede de ramificações binária composta por segmentos, isto é, como uma árvore binária. A geração do modelo começa no segmento raiz e ele se bifurca sucessivamente até alcançar os segmentos terminais (Figura 4.7) enquanto o algoritmo tenta minimizar o comprimento total da rede dado por

$$T = \sum_{i=1}^{k_{tot}} l_i, \quad (4.17)$$

nos quais k_{tot} é o número total de segmentos no modelo e l_i é o comprimento do segmento i . O procedimento de otimização da função custo (4.17) pode considerar restrições. Neste trabalho, considera-se esta propriedade para incluir características morfológicas na geração da rede de Purkinje. Em particular, neste trabalho, considerou-se uma restrição associada ao ângulo em bifurcações da rede, que somente possibilita criar uma bifurcação cujo ângulo entre os segmentos filhos seja inferior ao ângulo θ_{max} .

Ressalta-se que foi proposta a restrição acerca do ângulo em bifurcações na minimização da função custo (4.17) com intuito de impedir que o ângulo em bifurcações criadas durante a construção do modelo seja sempre reto, algo não observável em

bifurcações de redes de Purkinje reais.

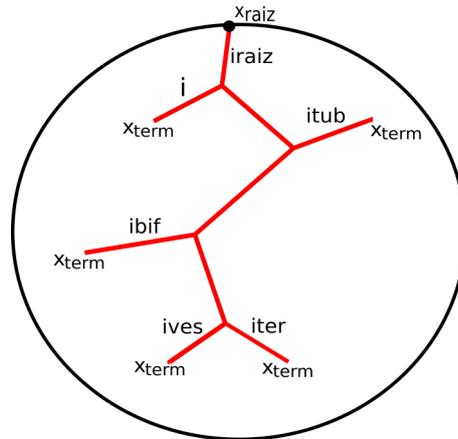


Figura 4.7: Representação do modelo da rede de Purkinje com cinco segmentos terminais (i , $itub$, $ibif$, $ives$, $iter$) e o segmento raiz ($iraiz$).

Da mesma forma que no método baseado no sistema-L de Ijiri *et al.* [25], o método CO gera a rede na camada de Purkinje (Seção 3.2). Assim, as JMP estão presentes na SE e os demais pontos do conjunto \mathcal{S} de pontos terminais do modelo a ser gerado estão presentes na superfície definida em (3.2).

4.2.2 Critério de Distância

O método CO utiliza um critério de distância em sua formulação. Este critério consiste em verificar se a distância mínima d_{crit} de uma nova posição terminal candidata \mathbf{x}_{term} a todos os segmentos existentes na rede excede um limiar adaptativo (d_{thresh}). Esse limiar é reduzido adaptativamente quando o número de segmentos terminais aumenta durante o processo de geração da rede de Purkinje. Schreiner e Buxbaum [61] formularam um critério de distância para domínio de perfusão 2D. A extensão para o domínio 3D elaborada por Queiroz [15] e adotada neste trabalho é descrita. Em suma, explica-se como a distância mínima d_{crit} de uma posição candidata $\mathbf{x}_{term} = (x, y, z)$ a cada segmento existente no modelo de rede de Purkinje é calculada.

Considere as posições proximal $\mathbf{x}_{P_j} = (x_{P_j}, y_{P_j}, z_{P_j})$ e distal $\mathbf{x}_{D_j} = (x_{D_j}, y_{D_j}, z_{D_j})$ de um segmento j existente na rede de Purkinje. Sejam os vetores $\mathbf{u} = \mathbf{x}_{P_j} - \mathbf{x}_{D_j}$, $\mathbf{v} = \mathbf{x}_{term} - \mathbf{x}_{D_j}$ e $\mathbf{w} = \mathbf{x}_{term} - \mathbf{x}_{P_j}$. Observe que $\mathbf{v} = \mathbf{u} + \mathbf{w}$. A projeção de \mathbf{v} em \mathbf{u} é calculada como

$$\text{proj}_{\mathbf{u}} \mathbf{v} = d_j(\mathbf{x}_{term}) \mathbf{u}, \quad (4.18)$$

em que $d_j(\mathbf{x}_{term})$ é um escalar dado por

$$d_j(\mathbf{x}_{term}) = \frac{\mathbf{u} \cdot \mathbf{v}}{\|\mathbf{u}\|_2}. \quad (4.19)$$

Se a magnitude de $d_j(\mathbf{x}_{term}) \in [0, 1]$, a projeção de \mathbf{v} em \mathbf{u} está ao longo do segmento j . Neste caso, a distância ortogonal é considerada crítica e obtida por

$$d_{crit} = \frac{\|\mathbf{v} \times \mathbf{w}\|_2}{\|\mathbf{u}\|_2}, \quad (4.20)$$

onde o numerador é simplesmente duas vezes a área do triângulo formado pelos pontos \mathbf{x}_{term} , \mathbf{x}_{Dj} e \mathbf{x}_{Pj} , e o denominador é o comprimento da base desse triângulo.

Se a magnitude $d_j(\mathbf{x}_{term}) \notin [0, 1]$, a distância mínima entre \mathbf{x}_{term} e as extremidades do segmento j é assumida crítica e calculada como

$$d_{crit} = \min \{ \|\mathbf{v}\|_2, \|\mathbf{w}\|_2 \}. \quad (4.21)$$

Se a distância d_{crit} obtida em relação a cada um dos segmentos preexistentes excede a distância limiar d_{thresh} , então a posição \mathbf{x}_{term} é aceita. Caso o procedimento acima falhe 10 vezes, ou seja, $d_{crit} < d_{thresh}$, então a distância limiar d_{thresh} é diminuída por um fator 0,9 e este processo é repetido até que uma posição \mathbf{x}_{term} seja aceita.

Antes de adicionar um novo segmento terminal, a distância limiar d_{thresh} é recalculada desta forma

$$d_{thresh} = \sqrt{\frac{l_d^2}{k_{term}}}, \quad (4.22)$$

nos quais k_{term} é o número atual de segmentos terminais e l_d é um comprimento característico do domínio, por exemplo, a maior distância entre dois pontos do domínio.

4.2.3 Otimização do Modelo

Para construir os modelos de rede de Purkinje usando o método CO, o comprimento total da rede (4.17) foi escolhido como função custo a ser minimizada. Este processo é ilustrado na Figura 4.8.

Uma vez que a posição \mathbf{x}_{term} tenha sido aceita como uma nova posição terminal, ela é temporariamente conectada a cada segmento vizinho, um após o outro. Para cada

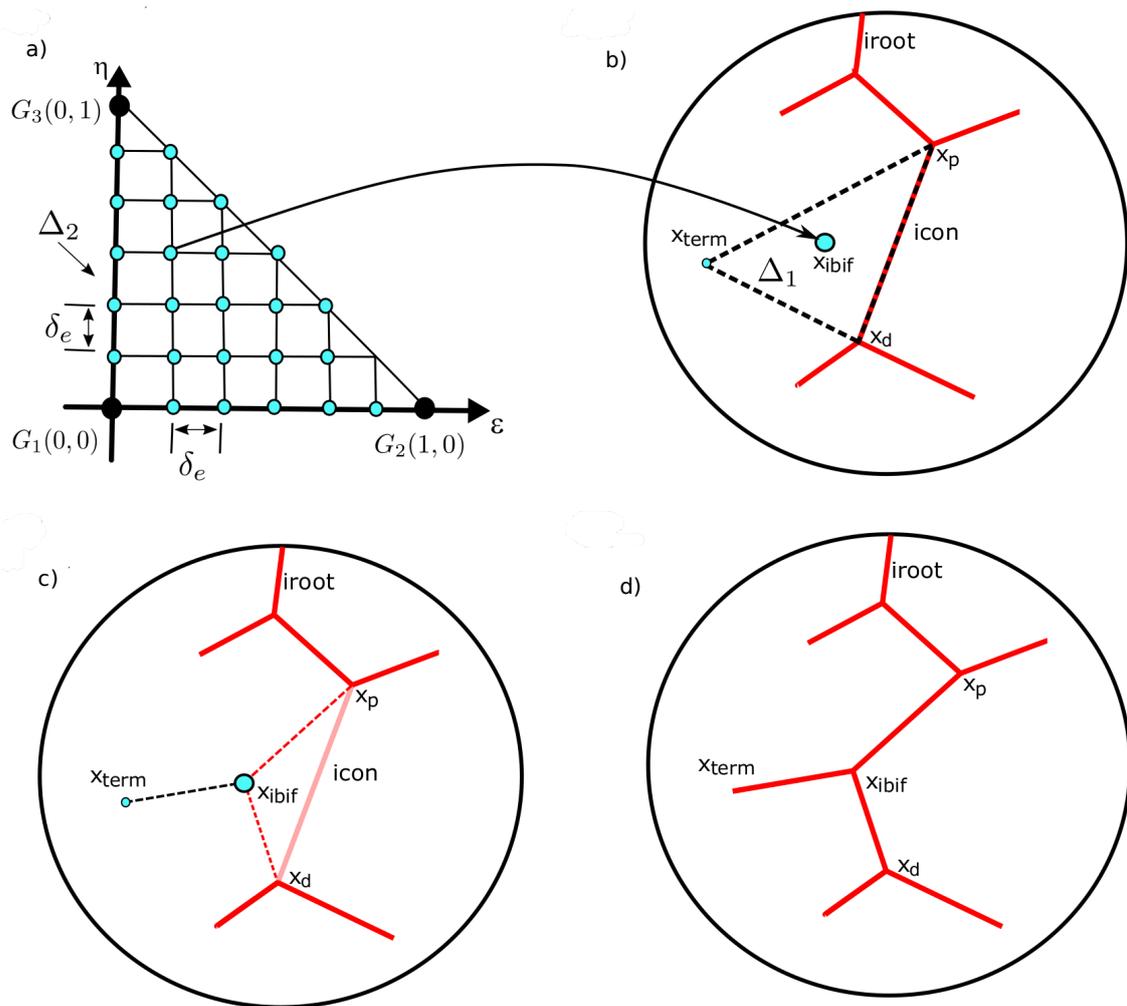


Figura 4.8: Estratégia para determinar a posição da bifurcação ótima.

conexão candidata, a localização da bifurcação é movida no plano definido pelas posições dos três segmentos envolvidos na bifurcação (veja Figura 4.8c) até que um valor mínimo da função custo T dado por (4.17) é obtido. Essa etapa é chamada de *otimização local* e coincide com a otimização geométrica no método CCO. O valor mínimo de T e a posição da bifurcação para cada uma das conexões candidatas são armazenados.

Finalmente, a conexão candidata com o menor valor de T e cujo ângulo de bifurcação θ é menor do que θ_{\max} é adotada e torna-se permanente. Essa etapa é chamada *otimização global* e corresponde à otimização global no método CCO. Observe que a etapa de otimização local está aninhada dentro da otimização global, de maneira semelhante à encontrada no método CCO [32].

A estratégia utilizada para determinar os pontos candidatos para a posição de bifurcação em cada conexão candidata é explicada a seguir. Suponha que inicialmente a posição $\mathbf{x}_{term} = (x_3, y_3, z_3)$ esteja conectada no ponto \mathbf{x}_{ibif} do segmento *icon* tendo posições proximal e distal $\mathbf{x}_P = (x_1, y_1, z_1)$ e $\mathbf{x}_D = (x_2, y_2, z_2)$, respectivamente, veja a Figura 4.8(b). Os pontos \mathbf{x}_P , \mathbf{x}_D e \mathbf{x}_{term} definem o plano de bifurcação. A próxima posição a ser escolhida para \mathbf{x}_{ibif} é determinada dentro do triângulo Δ_1 contido no plano de bifurcação, como mostrado na Figura 4.8(b).

A fim de facilitar a determinação dos pontos candidatos para a posição de bifurcação no triângulo Δ_1 , um mapeamento linear é adotado. Seja Δ_2 o triângulo com vértices $G_1 = (0, 0)$, $G_2 = (1, 0)$ e $G_3 = (0, 1)$ no sistema de coordenadas $\epsilon\eta$ (veja a Figura 4.8(a)). Dado um ponto $G = (\epsilon, \eta)$ no triângulo Δ_2 , este ponto é representado como um ponto $\mathbf{x}_{ibif} = (x, y, z)$ no triângulo Δ_1 através do mapeamento

$$\begin{aligned} x &= \sum_{i=1}^3 \psi_i(\epsilon, \eta) x_i, \\ y &= \sum_{i=1}^3 \psi_i(\epsilon, \eta) y_i, \\ z &= \sum_{i=1}^3 \psi_i(\epsilon, \eta) z_i, \end{aligned} \tag{4.23}$$

em que as funções lineares $\psi_i(\epsilon, \eta)$ são dadas por

$$\begin{aligned}\psi_1(\epsilon, \eta) &= 1 - \epsilon - \eta, \\ \psi_2(\epsilon, \eta) &= \epsilon, \\ \psi_3(\epsilon, \eta) &= \eta.\end{aligned}\tag{4.24}$$

Observe que os vértices G_1 , G_2 e G_3 do triângulo Δ_2 correspondem aos vértices do triângulo Δ_1 localizados em \mathbf{x}_P , \mathbf{x}_D e \mathbf{x}_{term} , respectivamente.

O triângulo Δ_2 é dividido por uma malha regular de pontos com espaçamento $\delta_e = 1/N_e$ nas direções ϵ e η , onde N_e é o número de divisões pré-definidos. Na Figura 4.8(a), $N_e = 6$, enquanto que neste trabalho os modelos da rede de Purkinje foram gerados com $N_e = 10$. As posições nodais com coordenadas (ϵ, η) da malha são representadas no triângulo Δ_1 através do mapeamento definido pela equação (4.23).

A otimização local da bifurcação criada com a conexão de \mathbf{x}_{term} ao segmento *icon* é executada da seguinte maneira. Dadas N_{pts} posições $\mathbf{x}_{ibif} = (x, y, z)$ no triângulo Δ_1 , cada uma delas é usada para criar uma bifurcação temporária. A Figura 4.8(b) mostra uma posição possível para o ponto \mathbf{x}_{ibif} . Para cada nova bifurcação, a função custo (4.17) e o ângulo da bifurcação são calculados. Finalmente, a posição \mathbf{x}_{ibif} que resultou no menor valor da função custo e ângulo de bifurcação menor do que θ_{max} é considerada ótima para conectar \mathbf{x}_{term} ao segmento *icon*. Note que este processo é simples e eficiente (veja as Figuras 4.8(c) e 4.8(d)).

4.2.4 Algoritmo CO para Geração da Rede de Purkinje

Visando gerar uma rede de Purkinje, os dados de entrada do algoritmo são os seguintes: número de segmentos terminais N_{term} , conjunto de pontos \mathcal{S} com N_{term} posições dos segmentos terminais, posição do primeiro segmento \mathbf{x}_{prox} e o ângulo máximo θ_{max} de uma bifurcação. A posição \mathbf{x}_{prox} é considerada uma localização oriunda do feixe de His. O conjunto \mathcal{S} poderá conter as localizações das JMP, caso se tenha estes dados, e mais alguns pontos extras que cobrem homogeneamente a superfície endocárdica.

Como mencionado, o conjunto \mathcal{S} de localizações terminais é fornecido para o algoritmo como um dado de entrada. Ele pode ser um conjunto de pontos terminais predefinidos pelo usuário ou pode ser gerado aleatoriamente durante o processo de crescimento da rede.

Sendo \mathcal{S} um conjunto predefinido de pontos terminais que pode ser oriundo de imagens histológicas [23] como considerado aqui ou de estudos eletrofisiológicos como no trabalho de Cárdenes *et al.* [27]. No caso de seleção aleatória para definição do conjunto \mathcal{S} , a geração dos pontos terminais pode seguir uma distribuição uniforme como no método CCO [32, 61].

O método CO começa fixando a extremidade proximal \mathbf{x}_{prox} do primeiro segmento (*iroot*) no domínio geométrico Ω_m , que é a superfície endocárdica. Neste trabalho, considerou-se \mathbf{x}_{prox} oriundo do feixe de His. O próximo ponto distal \mathbf{x}_{term} é selecionado aleatoriamente a partir do conjunto \mathcal{S} . Em seguida, conecta-se \mathbf{x}_{prox} a \mathbf{x}_{term} para gerar o segmento raiz (*iroot*).

Dada uma rede de Purkinje intermediária com k_{term} segmentos terminais, os próximos passos para a construção da rede são:

- Adição de um novo segmento terminal: primeiro, seleciona-se aleatoriamente dentro do conjunto \mathcal{S} a posição distal \mathbf{x}_{term} para um novo segmento terminal. A posição distal \mathbf{x}_{term} é aceita se \mathbf{x}_{term} satisfaz um critério de distância (veja detalhes na Seção 4.2.2). Após uma posição \mathbf{x}_{term} ser aceita, então ela é temporariamente conectada aos N_{con} segmentos vizinhos existentes na rede, onde N_{con} é um parâmetro de entrada do algoritmo que representa o número máximo de conexões temporárias para uma nova localização terminal \mathbf{x}_{term} . Este parâmetro também está presente no método CCO [32].
- Otimização do modelo: nesta etapa, decide-se como conectar \mathbf{x}_{term} a um dos N_{con} segmentos vizinhos. Esta escolha é baseada na minimização da função custo (4.17), com as respectivas restrições. Neste trabalho, foi imposta uma única restrição relacionada ao ângulo de bifurcação. Mais detalhes sobre esta etapa de otimização estão descritos na Seção 4.2.3. Após este estágio, a árvore cresce para $k_{term} + 1$ segmentos terminais.

O processo de construção da rede de Purkinje, resumido acima, é repetido até que $k_{term} = N_{term}$. Os passos descritos anteriormente são apresentados no Algoritmo 5, que foi implementado em linguagem de programação C, e um exemplo do crescimento passo a passo da rede de Purkinje é ilustrado na Figura 4.9. Salienta-se que o método CO não requer uma detalhada representação geométrica da superfície do ventrículo

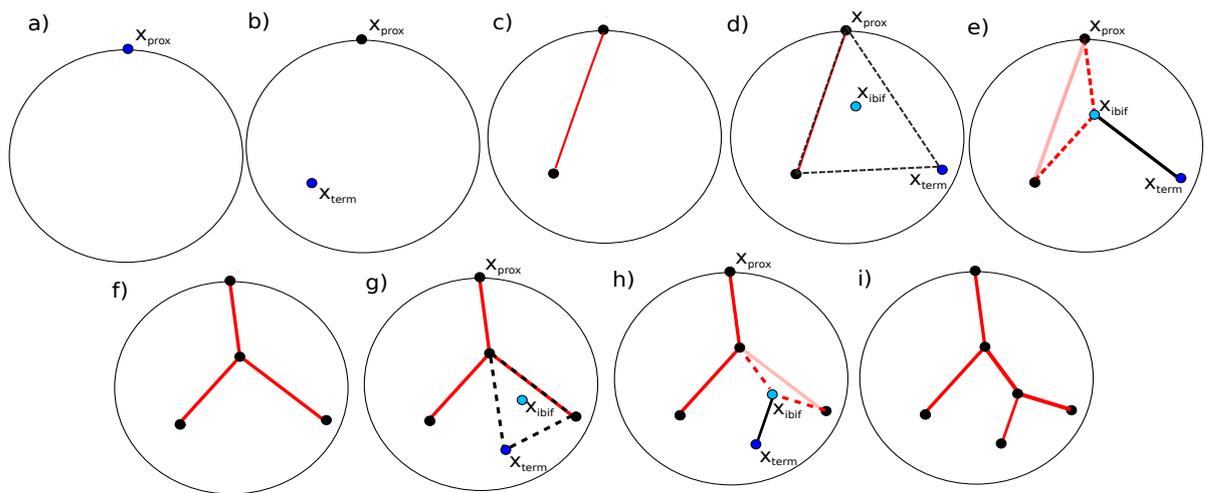


Figura 4.9: Exemplo dos passos para a construção da rede de Purkinje usando o método CO. a) fixa a posição proximal \mathbf{x}_{prox} do primeiro segmento no domínio, b) seleciona aleatoriamente a posição distal \mathbf{x}_{term} a partir do conjunto S , c) um novo segmento é gerado, d) adiciona outra posição distal \mathbf{x}_{term} selecionada aleatoriamente a partir do conjunto S , e) uma posição candidata para o ponto da bifurcação \mathbf{x}_{ibif} é mostrada, f) cria-se a bifurcação ótima, g-i) o algoritmo continua adicionando novos pontos terminais e crescendo a rede de Purkinje.

esquerdo para funcionar adequadamente. Por exemplo, neste trabalho, a superfície do ventrículo esquerdo foi composta por 174.101 triângulos e pôde capturar todos os detalhes necessários e importantes do ventrículo esquerdo para a geração de um modelo de rede de Purkinje.

A Figura 4.10 mostra um exemplo de modelo de rede de Purkinje gerado empregando o Algoritmo 5 em vários estágios de crescimento adotando a superfície endocárdica canina [23]. O modelo de rede de Purkinje gerado com restrição de ângulo de bifurcação máximo $\theta_{max} = 63^\circ$, número de terminais $N_{term} = 650$ e número de conexões viáveis $N_{con} = 20$. Os resultados da análise morfométrica e da simulação elétrica usando os modelos de rede gerados usando este algoritmo e a superfície endocárdica de Liu e Cherry [23] são apresentados em detalhe no Capítulo 5.

Algoritmo 5: Geração de um modelo de rede de Purkinje usando o método CO.

Dados: N_{term} , N_{con} , \mathcal{S} , \mathbf{x}_{prox} , θ_{max} e \mathcal{CP} .

- 1 Fixar a posição proximal \mathbf{x}_{prox} do primeiro segmento no domínio \mathcal{CP} ;
- 2 Selecionar aleatoriamente uma posição distal \mathbf{x}_{term} do conjunto \mathcal{S} ;
- 3 Conectar \mathbf{x}_{term} a \mathbf{x}_{prox} (*adiciona o segmento irroot*);
- 4 $k_{term} \leftarrow 1$;
- 5 **Enquanto** ($k_{term} < N_{term}$) **faça**
- 6 **Repita**
- 7 Selecionar aleatoriamente uma posição distal \mathbf{x}_{term} do conjunto \mathcal{S} ;
- 8 *critério de distância:* verificar se a posição \mathbf{x}_{term} não está tão perto dos segmentos existentes;
- 9 **até** (*critério de distância ser satisfeito*);
- 10 Obter os N_{con} segmentos vizinhos de \mathbf{x}_{term} para as conexões temporárias;
- 11 **Para** $j \leftarrow 1$ **até** N_{con} **faça**
- 12 Encontrar a melhor posição $\mathbf{x}_{ibif}(j)$ para gerar a bifurcação, que minimiza a função custo (4.17);
- 13 Checar restrições;
- 14 Incluir \mathbf{x}_{term} no modelo de rede de Purkinje;
- 15 $k_{term} \leftarrow k_{term} + 1$;

A seguir, apresentam-se mais dois exemplos de modelos de redes de Purkinje gerados empregando o Algoritmo 5, incluindo resultados de tempo de ativação elétrica. No primeiro exemplo, adotou-se a superfície endocárdica da geometria ventricular esquerda disponibilizada por Ijiri *et al.* [25]. As posições dos pontos terminais estão a uma distância de 0,02 da superfície do endocárdio (despreza-se o acomplamento músculo-Purkinje). A Figura 4.11a apresenta o modelo de rede de Purkinje gerado com os mesmos parâmetros do exemplo anterior. A velocidade de condução da rede de Purkinje foi $c_p = 3,4$ m/s. A Figura 4.11b mostra o tempo de ativação elétrica obtido resolvendo a equação Eikonal. Observe que a rede de Purkinje gerada foi capaz de cobrir espacialmente toda a superfície, mantendo uma distribuição adequada dos segmentos no espaço.

No segundo exemplo, considerou-se a superfície endocárdica obtida de uma geometria ventricular canina disponível em *Inria Asclepios Web Site*¹ do *Statistical Atlas of Canine Cardiac Fibres* [71]. Esta geometria foi construída utilizando imagens de ressonância magnética. A Figura 4.12a mostra o resultado alcançado ao gerar a rede de Purkinje utilizando o Algoritmo 5. Os mesmos parâmetros do exemplo anterior tanto para gerar a rede quanto para simular a ativação elétrica foram adotados. Observe que a rede de Purkinje novamente adaptou-se corretamente à superfície e o método FM conseguiu gerar

¹<https://team.inria.fr/asclepios/data/statistical-atlas-of-canine-cardiac-fibres/>

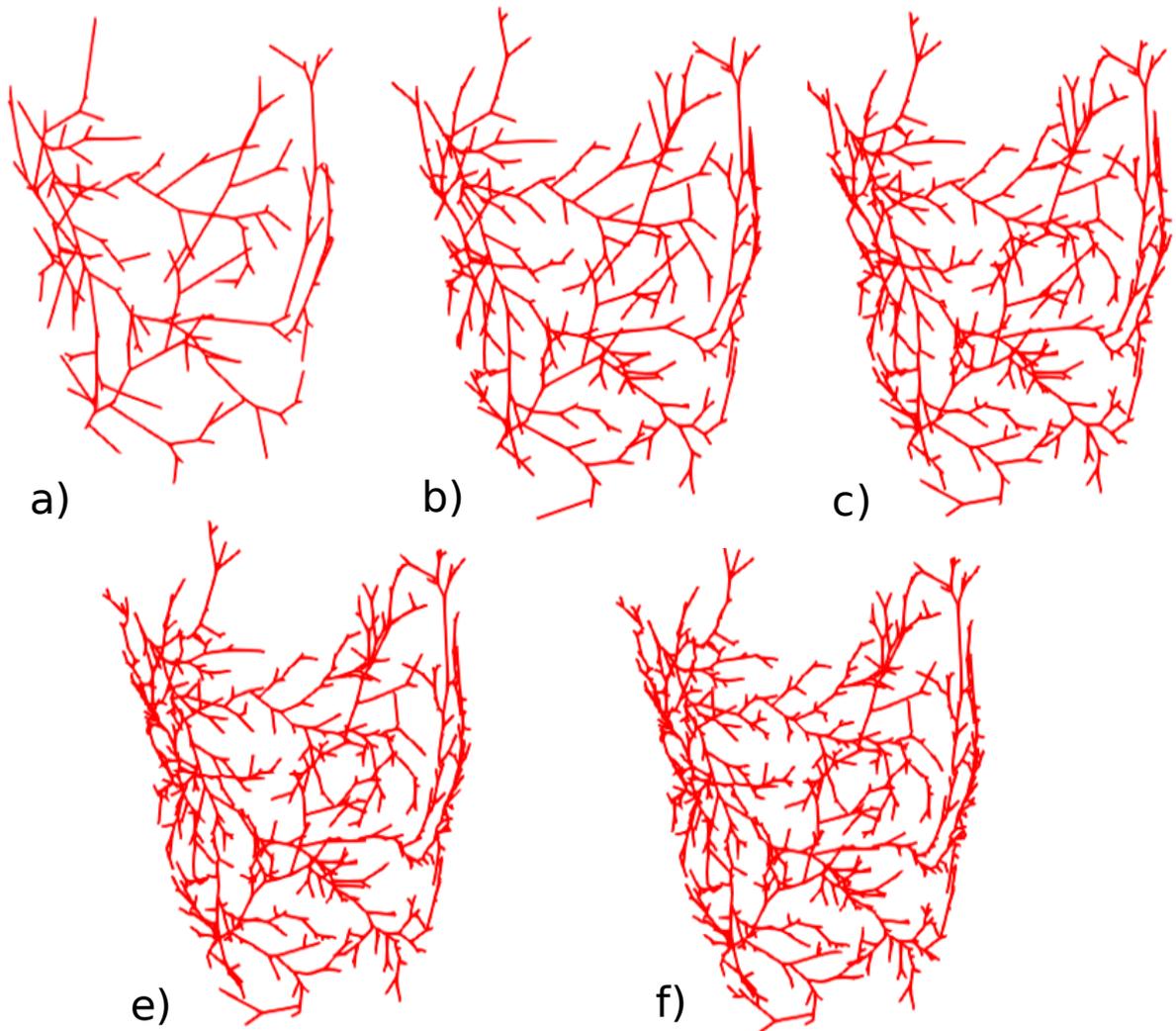


Figura 4.10: Processo de crescimento de uma rede usando o Algoritmo 5: a) $k_{term} = 130$, b) $k_{term} = 260$, c) $k_{term} = 390$, d) $k_{term} = 520$, e) $k_{term} = N_{term} = 650$.

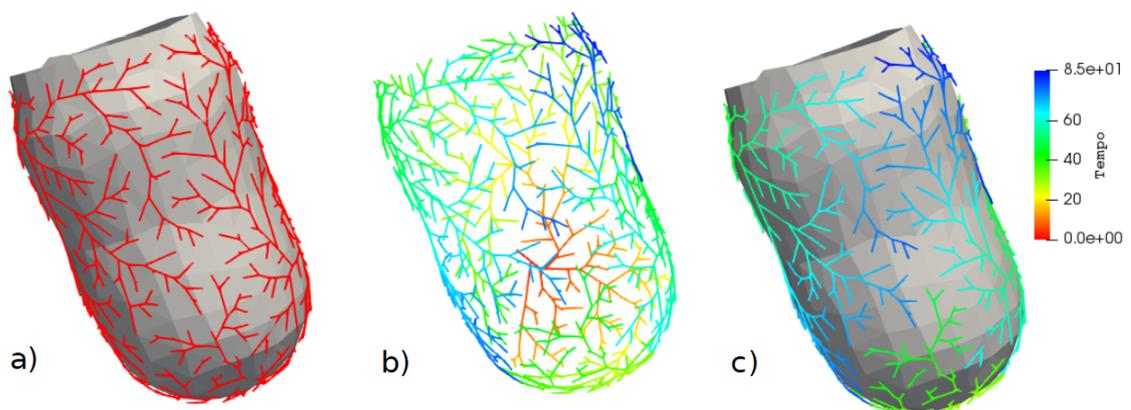


Figura 4.11: Tempo de ativação na rede de Purkinje gerada pelo método CO utilizando a superfície obtida em Ijiri *et al.* [25]. a) rede de Purkinje, b) rede de Purkinje com tempo de ativação calculado pelo método FM, c) rede de Purkinje com tempo de ativação na superfície endocárdica.

a ativação em toda a rede de Purkinje conforme pode ser observado nas Figuras 4.12b e 4.12c.

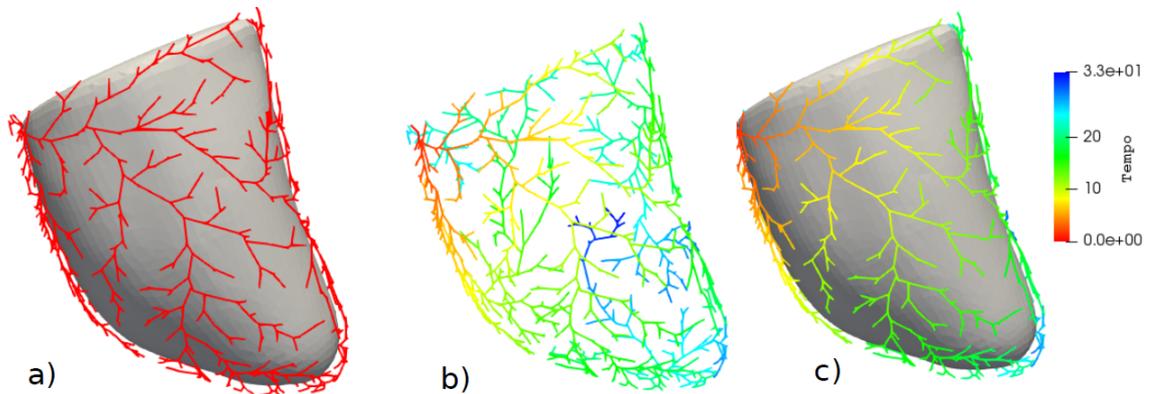


Figura 4.12: Tempo de ativação na rede de Purkinje gerada pelo método CO na superfície extraída da malha disponível em *Inria Asclepios Web Site*. a) rede de Purkinje, b) rede de Purkinje com tempo de ativação calculado pelo método FM, c) rede de Purkinje com tempo de ativação na superfície endocárdica.

4.3 Diferenças entre os Métodos CCO e CO

A principal diferença entre os métodos CCO e CO está relacionada ao fato que no primeiro o objeto de estudo é a construção de árvores arteriais com o propósito de realizar simulações hemodinâmicas, enquanto que no segundo constrói-se a rede de Purkinje para ganhar entendimento da eletrofisiologia cardíaca.

O método CCO gera modelos de árvores arteriais satisfazendo condições de contorno de fluxo/pressão e restrições acerca da lei de potência (4.11) envolvendo os raios dos segmentos de uma bifurcação. Para respeitar isto, ele necessita ajustar os raios dos segmentos do modelo de modo a garantir que tenha uma resistência hidrodinâmica correta. Este procedimento de ajustes dos raios explicado na Seção 4.1.2 é de suma importância no algoritmo. O modelo de árvore gerado pelo CCO cresce dentro de um domínio de perfusão Ω não necessariamente convexo minimizando uma função custo, que depende dos raios e comprimentos dos segmentos. A obtenção de candidatos a pontos terminais é realizado através da chamada de uma função que seleciona aleatoriamente uma posição seguindo uma distribuição uniforme. Assim, o algoritmo não necessita receber como parâmetro os pontos terminais. O escoamento sanguíneo é governado pela lei física de Poiseuille no método CCO, que necessita considerar o sangue um fluido incompressível, homogêneo e Newtoniano percorrendo os segmentos em regime laminar.

O método CO não leva em conta o raio dos segmentos da rede de Purkinje durante a construção do modelo. Pois, este dado anatômico não é conhecido na literatura. Desta forma, o método CO não necessita de um procedimento de ajustes de raios como o método CCO. Por este motivo, o *Constrained* do CCO, que está relacionado às condições de contorno e lei de potência das bifurcações que devem ser satisfeitas nesta abordagem, é relaxado no método aqui proposto. No entanto, foi incorporado no método proposto uma restrição oriunda de dados anatômicos acerca do ângulo de bifurcação (θ_{max}) na minimização da função custo, que depende apenas dos comprimentos dos segmentos. Para a geração do modelo CO, um conjunto \mathcal{S} de pontos terminais é fornecido para o algoritmo, inclusive neste conjunto fazem parte as JMP úteis para o acoplamento da rede de Purkinje e superfície endocárdica (SE). Todos os pontos de \mathcal{S} serão pontos terminais do modelo. Logo, a cardinalidade deste conjunto é o número de segmentos terminais fornecido pelo usuário. Salienta-se que a geração do modelo de rede usando método CO é realizada em uma camada \mathcal{CP} próxima da SE como realizado em [25]. Não se tem no método CO um modelo matemático que governe a propagação do estímulo para guiar o crescimento do modelo.

A Tabela 4.1 resume os parâmetros de entrada necessários para simulação dos métodos CCO e CO. Nota-se que o método CCO necessita de mais parâmetros do que o método CO.

Tabela 4.1: Dados de entrada necessários para os métodos CCO e CO.

Significado	CCO	CO
domínio	Ω	\mathcal{CP}
número de terminais	N_{term}	N_{term}
número de conexões viáveis	N_{con}	N_{con}
posição proximal do segmento raiz	\mathbf{x}_{prox}	\mathbf{x}_{prox}
expoente de bifurcação	γ	—
ângulo de bifurcação	—	θ_{max}
queda de pressão	Δp	—
fluxo de perfusão	Q_{perf}	—
conjunto de pontos terminais	—	\mathcal{S}
viscosidade sanguínea	η_i	—

5 Resultados e Discussões

Neste capítulo, apresentam-se modelos da rede de Purkinje gerados com o método CO, incluindo simulações dos tempos de ativação na superfície do endocárdio usando esses modelos como substrato geométrico. Por uma questão de comparação, resultados obtidos com a rede de Purkinje criada com o sistema-L [25] também foram apresentados. A fim de realizar uma comparação justa entre os métodos, os modelos da rede de Purkinje gerados pelo sistema-L são resultantes de uma extensa avaliação de seus parâmetros de entrada com o objetivo de reproduzir o tempo total de ativação obtido com a rede de Purkinje histológica de Liu e Cherry [23].

Em todas simulações realizadas neste trabalho, os tempos de ativação foram calculados usando uma velocidade de condução $c_p = 3,4$ m/s para a rede de Purkinje e $c_m = 0,4$ m/s para o endocárdio, resultando em uma razão de 8,5, que está coerente com a literatura [43].

A Tabela 5.1 resume os parâmetros de entrada necessários para simulação de cada método apresentado. Salienta-se também que adotam-se as mesmas 130 JMP consideradas por Liu e Cherry [23]. No caso do método CO, estas localizações das JMP pertencem ao conjunto de pontos \mathcal{S} com as posições dos segmentos terminais.

Tabela 5.1: Dados de entrada necessários para os métodos considerados neste trabalho.

Método	Histológico [23]	sistema-L [25]	CO
Dados de Entrada	SE Imagem processada da rede de Purkinje JMP	\mathcal{CP} l_{bra} N_{iter} w_1 JMP d_{lim}	\mathcal{CP} N_{term} N_{con} θ_{max} \mathcal{S}

5.1 Análise Morfométrica dos Modelos

Usando ambos métodos, sistema-L e CO, geraram-se 10 diferentes modelos de redes de Purkinje. Para utilizar o sistema-L, os seguintes parâmetros foram adotados para gerar os modelos da rede de Purkinje: $N_{iter} = 50$, $w_1 = 0,9$, $d_{lim} = 7$ mm e $l_{bra} = 5$ mm, nos quais N_{iter} é o número máximo de iterações para o crescimento da árvore, w_1 é o

peso especificado pelo usuário conforme a equação (3.3) e l_{bra} é o comprimento médio das ramificações. Para determinar o comprimento de um novo segmento na rede através da equação (3.4), utilizou-se a distribuição Gaussiana com média $\mu = 0$ e desvio padrão $\sigma^2 = 0,5l_{bra}$.

Para o método CO proposto, os dados de entrada utilizados foram: $N_{term} = 650$, $N_{con} = 20$, $\theta_{max} = 63^\circ$, e o conjunto de pontos \mathcal{S} que cobre homogeneamente a superfície endocárdica e também inclui as 130 JMP. Observe que, assim como no sistema-L (Algoritmo 3), diferentes redes de Purkinje são geradas com os mesmos dados de entrada devido à natureza aleatória do método CO, conforme descrito no Algoritmo 5.

Ressalta-se que os valores dos parâmetros utilizados na construção dos modelos de redes de Purkinje através do sistema-L foram obtidos empiricamente. Por sua vez, no caso do método CO, o parâmetro θ_{max} e a localização dos pontos terminais (N_{term}) no conjunto \mathcal{S} são valores oriundos da rede de Purkinje histológica [23].

A representação da rede de Purkinje criada por cada algoritmo é mostrada na Figura 5.1, onde estes modelos podem ser comparados qualitativamente à rede de Purkinje histológica de Liu e Cherry [23]. Embora cada método tenha gerado uma rede de Purkinje diferente, percebe-se que são semelhantes em termos da ramificação, i.e. estrutura como árvore.

Para uma comparação morfométrica mais quantitativa, a Tabela 5.2 apresenta o número de segmentos, o comprimento do segmento e o ângulo de bifurcação dos modelos obtidos por cada abordagem (histológico, sistema-L e CO). Estes valores foram calculados considerando os valores médios para os 10 modelos diferentes obtidos pelo sistema-L e pelo método CO.

A Tabela 5.2 mostra a comparação estatística de cada método com os dados histológicos usando o conhecido teste t de *Student* [72]. Os resultados mostrados nesta 5.2 sugerem que as redes de Purkinje geradas pelo sistema-L possuem todas propriedades morfométricas estatisticamente diferentes daquelas da rede de Purkinje histológica. Por outro lado, os modelos gerados com o método CO apresentaram dados morfométricos mais confiáveis e robustos ($p \leq 0,5$). Em suma, as redes de Purkinje geradas com o método CO estão mais próximas dos dados histológicos do que aquelas do sistema-L, que possuem um número menor de segmentos e apresentam segmentos com comprimentos maiores do que aqueles da rede histológica. Finalmente, destaca-se que o número de segmentos

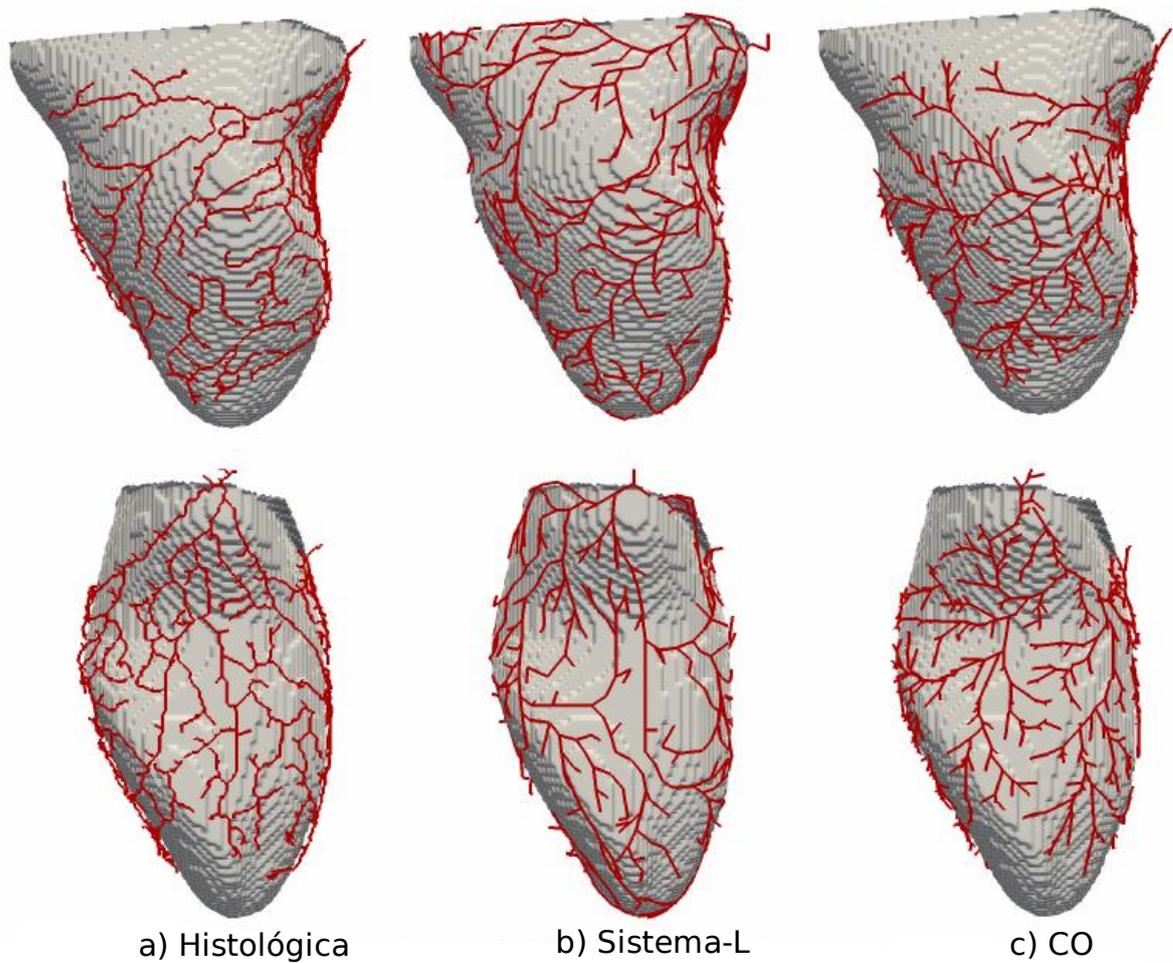


Figura 5.1: Modelos de redes de Purkinje sobre a superfície endocárdica do ventrículo esquerdo: a) rede de Purkinje histológica canina obtida de Liu e Cherry [23], b) sistema-L [25], c) algoritmo CO proposto.

do algoritmo CO pode ser exatamente controlado, ao contrário do comportamento do sistema-L.

Tabela 5.2: Comparação entre o ângulo médio das bifurcações, o número de segmentos e o comprimento médio do segmento para as redes de Purkinje geradas neste trabalho.

rede de Purkinje	ângulo (grau)	número de Segmentos	comprimento dos segmentos (mm)
histológica	$57,23 \pm 7,12$	1349	$1,04 \pm 1,08$
sistema-L	$68,78 \pm 10,54^*$	$605 \pm 14^*$	$2,79 \pm 1,97^*$
CO	$57,57 \pm 9,41$	1299	$1,00 \pm 0,78$

Rede de Purkinje histológica *versus* redes de Purkinje geradas; $*p \leq 0,5$

5.2 Simulação Elétrica Usando os Modelos

O próximo passo deste estudo foi obter os tempos de ativação simulados na rede de Purkinje e superfície do endocárdio usando o método FM. Isto foi feito para verificar se, em particular, os modelos de redes de Purkinje gerados são capazes de descrever a atividade elétrica com precisão. Para tanto, consideraram-se as seguintes redes: histológica, sistema-L e CO.

Inicialmente, para ter uma solução de referência para os quais os resultados da geração das diferentes redes de Purkinje pudessem ser comparados, calcularam-se os tempos de ativação usando a rede de Purkinje gerada a partir de imagem histológica de Liu e Cherry [23] e acoplada com a superfície endocárdica ventrículo esquerdo através das 130 JMP.

A Figura 5.2(a) mostra o mapa dos tempos de ativação obtidos com a rede de Purkinje a partir dos dados histológicos. Os resultados em termos de tempos de ativação obtidos usando a rede de Purkinje gerada empregando o sistema-L são mostrados na Figura 5.2(b). Para o método CO, os resultados são apresentados na Figura 5.2(c). Como apresentado nestas figuras, os três diferentes métodos foram capazes de reproduzir qualitativamente tempos de ativação similares na superfície endocárdica.

Nota-se na Tabela 5.3 que o tempo de ativação médio obtido nas simulações usando os modelos da rede de Purkinje construídos com o método CO e com o sistema-L apresentaram tempos semelhantes ao dado histológico.

Tabela 5.3: Tempo de ativação total (ms).

rede de Purkinje	tempo total de ativação (ms)
histológica	55,61
CO	55,67 \pm 2,17
sistema-L	55,64 \pm 2,36

Rede de Purkinje histológica *versus* redes de Purkinje geradas;

5.2.1 Efeitos da Localização das JMP no Mapa de Ativação

Para avaliar o efeito da localização das JMP no mapa de ativação obtido usando os modelos da rede de Purkinje, foi realizado um estudo de sensibilidade onde a posição de cada JMP foi perturbada por $\delta = \{0, 5; 0, 75; 1\}$ mm. Essa perturbação é feita definindo a localização das JMP no centro de uma esfera local com raio igual a δ , e depois escolhendo aleatoriamente a nova posição da JMP na superfície dessa esfera. O raio máximo da esfera

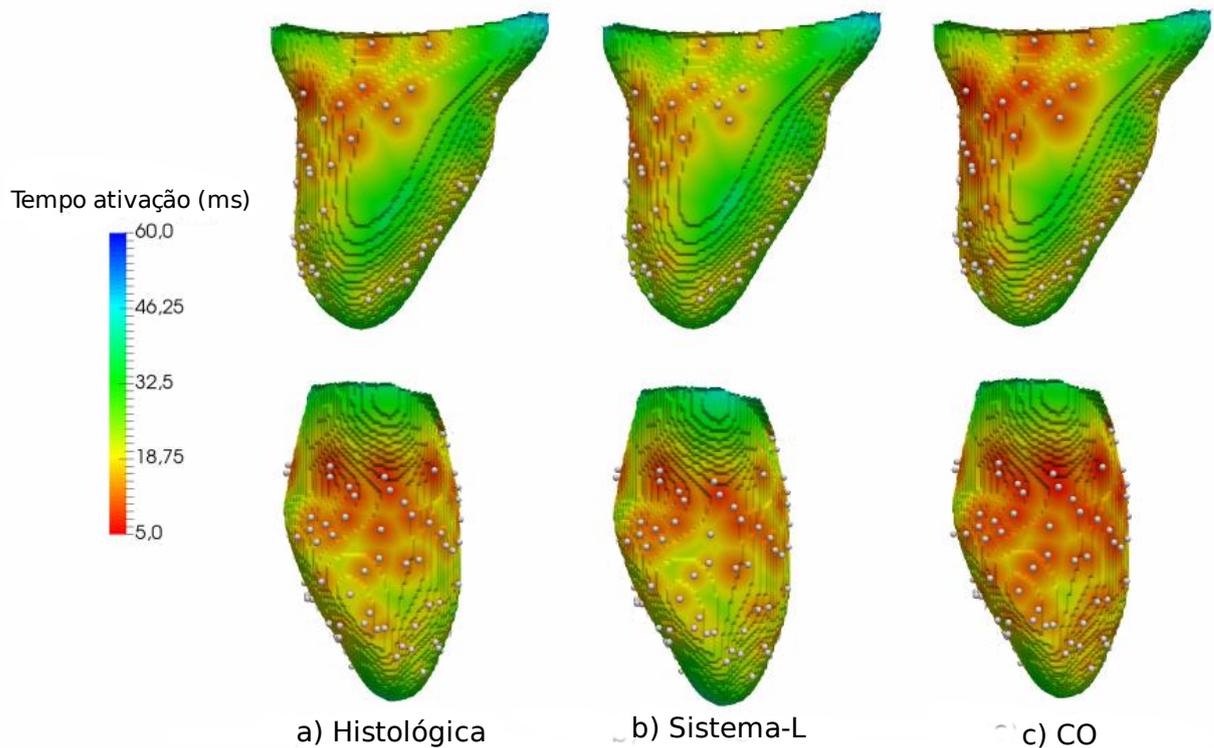


Figura 5.2: Tempo de ativação (ms) da superfície do endocárdio quando simulado com: a) rede de Purkinje original [23], b) rede de Purkinje criada com o sistema-L, c) rede de Purkinje criada com o método CO. As JMP são mostradas como pontos.

local foi considerado como sendo o comprimento médio do segmento histológico, que é em torno de 1 mm. A escolha do valor máximo do raio δ também garantiu que as novas posições das JMP permanecessem na região subendocárdica.

A Tabela 5.4 mostra os tempos totais de ativação obtidos neste estudo de sensibilidade realizado envolvendo a posição de cada JMP. Os resultados indicam que tanto o sistema-L quanto o método CO são robustos em relação a pequenas perturbações nas localizações das JMP, produzindo valores próximos ao tempo de ativação total da rede de Purkinje histológica.

Tabela 5.4: Sensibilidade do tempo de ativação total (ms) devido a variações nas posições das JMP.

rede de Purkinje	tempo total de ativação (ms)
histológica	55,61
CO ($\delta = 0, 5$)	$56,04 \pm 2,21$
CO ($\delta = 0, 75$)	$55,85 \pm 2,22$
CO ($\delta = 1, 0$)	$56,97 \pm 2,22^*$
sistema-L ($\delta = 0, 5$)	$54,66 \pm 2,44^*$
sistema-L ($\delta = 0, 75$)	$56,13 \pm 2,60$
sistema-L ($\delta = 1, 0$)	$56,30 \pm 2,66^*$

Rede de Purkinje histológica *versus* redes de Purkinje geradas; $*p \leq 0, 5$

5.3 Discussões

Diferentemente dos métodos de construção de modelos de redes de Purkinje existentes na literatura e mencionados na Seção 1.1, o método CO proposto apresenta as seguintes potencialidades: (i) gera modelos automaticamente; (ii) incorpora princípios de otimização para governar a construção dos modelos; (iii) não depende de técnicas de processamento de imagens, informações de atlas anatômicos e de mapas eletro-anatômicos para construir os modelos; (iv) consegue gerar diferentes modelos com um conjunto fixo de parâmetros pelo fato de permitir aleatoriedade no crescimento do modelo; (v) os modelos CO conseguem reproduzir propriedades morfométricas de redes de Purkinje reais e apresentam uma estrutura geométrica bem detalhada e distribuída na superfície endocárdica.

Com relação às características geométricas e anatômicas, os modelos de redes de Purkinje gerados pelo algoritmo CO estão em boa concordância com a rede de Purkinje histológica do ventrículo esquerdo canino, como mostra a Figura 5.1 e a Tabela 5.2. Também é importante observar que o método CO obteve bons resultados para as propriedades morfométricas: ângulo de bifurcação, comprimento dos segmentos e número total de segmentos. Isto é possível, pois tal método proposto possibilita a construção da rede de Purkinje com dados topológicos extraídos de redes de Purkinje reais. O mesmo não aconteceu com o sistema-L. A Tabela 5.2 mostra que esta abordagem de construção de redes de Purkinje subestima o número total de segmentos e superestima o comprimento médio do segmento em troca de um bom resultado para o tempo total de ativação.

Os resultados apresentados na Tabela 5.4 mostram que os tempos totais de ativação de ambos métodos foram próximos aos valores histológicos. Em particular, é importante

destacar que o tempo total de ativação da superfície endocárdica do ventrículo esquerdo, aproximadamente 56 ms com o algoritmo CO, é muito próximo do obtido em Liu e Cherry [23]. No referido trabalho, a atividade elétrica foi calculada usando o modelo de monodomínio e a geometria biventricular completa acoplada à rede de Purkinje. Isso mostra que a rede de Purkinje gerada pelo algoritmo CO é capaz de reproduzir a ativação elétrica do ventrículo esquerdo. Por fim, salienta-se também que essa boa concordância entre resultados mostra que os tempos de ativação calculados pelos modelos Eikonal e monodomínio são semelhantes nesta comparação.

Até o presente momento, os modelos gerados pelo método CO forneceram bons resultados como os relatados anteriormente. No entanto, destacam-se a seguir algumas limitações acerca dos estudos realizados e modelos gerados pelo CO.

As redes de Purkinje geradas com o método CO foram avaliadas apenas com os dados histológicos de um único ventrículo esquerdo de um cachorro [23]. Outras diferentes geometrias com os tempos de ativação correspondentes serão adotadas em futuras aplicações deste método.

Supondo que o crescimento e a estrutura das redes de Purkinje não sejam arbitrários, mas guiados por algum princípio de otimização, uma questão natural que surge é quais funções custo poderiam ser adotadas. Neste estudo, adotou-se a função custo (4.17), que representa o comprimento total da rede. Outras funções precisam ser investigadas para caracterizar numericamente o grau de otimalidade de uma determinada rede de Purkinje.

Observa-se também que as redes de Purkinje geradas pelo CO foram consideradas dispostas totalmente ao longo da superfície endocárdica sem penetrar na parede do miocárdio. Para espécies do tipo canina, tal representação é apropriada, ao passo que para outras espécies (como os mamíferos de casco), a rede de Purkinje é conhecida por se estender profundamente dentro da parede [73, 74, 75].

Salientam-se que os resultados apresentados nas Seções 5.1 e 5.2 já foram publicados em um importante periódico internacional na área da Engenharia Biomédica [60].

Como trabalhos futuros, os próximos passos para incrementar esta pesquisa são:

- a inclusão do feixe de His juntamente com uma geometria biventricular para um estudo mais detalhado da ativação elétrica completa em todo o coração;
- a adaptação do algoritmo CO para possibilitar que os segmentos da rede de Purkinje penetrem na parede do miocárdio;

- o estudo de situações patológicas, como bloqueio de ramo direito ou esquerdo, que é importante e pode ser considerado em um ambiente eletromecânico acoplado [76];
- a investigação de diferentes funções de custo que minimizem, por exemplo, o tempo total de ativação da rede de Purkinje, a energia elétrica total ou outras combinações (otimização multiobjetivo). Mais opções para essa função custo poderiam ser consideradas e até mesmo uma que explicaria a fração funcional/não-funcional das JMP, pois isso pode estar fortemente relacionado às arritmias [77];
- ao passo que a localização das JMP pode ser estimada a partir de estudos eletrofisiológicos, possibilitando apoiar o desenvolvimento de modelos para pacientes específicos, o ângulo médio da bifurcação e outros dados morfométricos podem orientar o método CO com medidas obtidas a partir de estudos histológicos, o qual corroborará sua relevância para a criação de um atlas das características geométricas das redes de Purkinje cardíacas.

6 Conclusões

A rede de Purkinje é uma estrutura fundamental em modelos computacionais com o objetivo de obter padrões de excitação elétrica realísticos no coração. Quando se estuda patologias cardíacas, como arritmias, o papel da rede de Purkinje é ainda mais importante, pois pode ser arritmogênico [78] e também está relacionado a complexos ventriculares prematuros [79] que podem precipitar arritmias ventriculares.

Neste trabalho, apresentou-se o método CO proposto para a construção automática de redes de Purkinje para serem utilizadas em simulações elétricas cardíacas. O método é baseado em otimização no sentido de que é formulado em termos de uma função custo com base no comprimento total da rede. Essa função custo é então minimizada pelo método durante a geração iterativa da rede de Purkinje, segmento por segmento.

Neste trabalho, mostraram-se as capacidades do método CO através da geração de diferentes redes de Purkinje e as avaliações destas redes no tocante à atividade elétrica na superfície endocárdica do ventrículo esquerdo. As simulações foram realizadas e os resultados foram comparados com dados obtidos de Liu e Cherry [23], que construíram a rede Purkinje a partir de imagens histológicas, e com resultados de um algoritmo baseado no sistema-L de Ijiri *et al.* [25].

Os resultados obtidos, tanto em termos de tempos de ativação elétrica quanto em características geométricas das redes de Purkinje, indicam que o método CO foi tão preciso quanto as abordagens alternativas (sistema-L e baseado em histologia). Além disso, o CO é flexível o suficiente para levar em conta: (i) o uso de diferentes funções custo (neste trabalho, testou-se apenas a função que minimiza o comprimento total da rede) e (ii) o uso de qualquer informação topológica importante da rede (aqui, utilizaram-se as posições das JMP e o ângulo médio de bifurcação). Estas características, precisão e flexibilidade são importantes para a geração de modelos cardíacos de pacientes específicos. Em resumo, os resultados e características do método proposto indicam uma ferramenta promissora para a geração de modelos de redes de Purkinje.

REFERÊNCIAS

- [1] ROMERO, D., CAMARA, O., SACHSE, F., SEBASTIAN, R., “Analysis of microstructure of the cardiac conduction system based on three-dimensional confocal microscopy”, *PloS one*, v. 11, n. 10, pp. e0164093, 2016.
- [2] GUYTON, A. C., HALL, J. E., *Tratado de fisiologia médica*. 11th ed. Elsevier, 2006.
- [3] COSTANZO, L. S., *Fisiologia - Tradução da 3ª Edição*. Saunders Elsevier: Rio de Janeiro, 2004.
- [4] HURTADO, L. D.-S., “Electrical and anatomical modeling of the specialized cardiac conduction system. A simulation study.” *Trabajo de investigación predoctoral, Universidad Politécnica de Valencia (España)*, v. 2, 2011.
- [5] ALMEIDA, M. C. D., LOPES, F., FONTES, P., BARRA, F., GUIMARÃES, R., VILHENA, V., “Ungulates heart model: a study of the Purkinje network using India ink injection, transparent specimens and computer tomography”, *Anatomical Science International*, v. 90, pp. 240–250, 2015.
- [6] SILVERTHORN, D. U., *Fisiologia humana: uma abordagem integrada*. Artmed editora, 2010.
- [7] ROCHA, B. M., *Modelagem da atividade eletromecânica do coração e os efeitos da deformação na repolarização*, Ph.D. Thesis, Laboratório Nacional de Computação Científica, 2014.
- [8] KLABUNDE, R. E., *Cardiovascular physiology concepts*. 2nd ed. Lippincott Williams E Wilkins, 2005.
- [9] CARNEIRO, B. V., PIRES, H. H. M., NOGUEIRA, A. C. C., BRICK, A. V., “Arritmias: fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico”, *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, 2012.
- [10] ANTZELEVITCH, C., BURASHNIKOV, A., “Overview of basic mechanisms of cardiac arrhythmia”, *Cardiac Electrophysiology Clinics*, v. 3, pp. 23–45, 2011.

- [11] IMANISHI, R., SETA, S., ICHIMARU, S., NAKASHIMA, E., YANO, K., AKAHOSHI, M., “Prognostic significance of incident complete left bundle branch block observed over a 40-year period”, *American Journal of Cardiology*, v. 98, pp. 644–648, 2006.
- [12] POGWIZD, S., MCKENZIE, J., CAIN, M., “Mechanisms underlying spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy”, *Circulation*, v. 98, pp. 2404–2414, 1998.
- [13] JAAKKO MALMIVUO, R. P., *Bioelectromagnetism - principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. Oxford University Press, 1995.
- [14] TEN TUSSCHER, K., PANFILOV, A., “Modelling of the ventricular conduction system”, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, v. 96, pp. 152–170, 2008.
- [15] QUEIROZ, R. A. B., *Construção automática de modelos de árvores circulatórias e suas aplicações em hemodinâmica computacional*, Ph.D. Thesis, Laboratório Nacional de Computação Científica, 2013.
- [16] ALONSO, S., DOS SANTOS, R. W., BÄR, M., “Reentry and ectopic pacemakers emerge in a three-dimensional model for a slab of cardiac tissue with diffuse microfibrosis near the percolation threshold”, *PLoS one*, v. 11, 2016.
- [17] AUGUSTIN, C. M., NEIC, A., LIEBMANN, M., PRASSL, A. J., NIEDERER, S. A., HAASE, G., PLANK, G., “Anatomically accurate high resolution modeling of human whole heart electromechanics: A strongly scalable algebraic multigrid solver method for nonlinear deformation”, *Journal of Computational Physics*, v. 305, pp. 622–646, 2016.
- [18] YING, W., HENRIQUEZ, C. S., “Adaptive mesh refinement and adaptive time integration for electrical wave propagation on the Purkinje system”, *BioMed Research International*, v. 2015, 2015.
- [19] CERRONE, M., NOUJAIM, S. F., TOLKACHEVA, E. G., TALKACHOU, A., O’CONNELL, R., BERENFELD, O., ANUMONWO, J., PANDIT, S. V., VIKSTROM, K., NAPOLITANO, C., OTHERS, “Arrhythmogenic mechanisms

in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia”, *Circulation research*, v. 101, n. 10, pp. 1039–1048, 2007.

- [20] PALAMARA, S., VERGARA, C., FAGGIANO, E., NOBILE, F., “An effective algorithm for the generation of patient-specific Purkinje networks in computational electrocardiology”, *Journal of Computational Physics*, pp. 495–517, 2015.
- [21] SIMELIUS, K., NENONEM, J., HORACEK, M., “Modeling cardiac ventricular activation”, *International Journal of Bioelectromagnetism*, v. 3, n. 2, pp. 51–58, 2001.
- [22] VIGMOND, E. J., CLEMENTS, C., “Construction of a computer model to investigate sawtooth effects in the Purkinje system”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 54, n. 3, pp. 389–399, 2007.
- [23] LIU, B. R., CHERRY, E. M., “Image-based structural modeling of the cardiac Purkinje network”, *BioMed Research International*, v. 2015, 2015.
- [24] CHERRY, E. M., FENTON, F. H., “Contribution of the Purkinje network to wave propagation in the canine ventricle: insights from a combined electrophysiological-anatomical model”, *Non-linear Dynamics*, v. 68, pp. 365–379, 2012.
- [25] 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 heart”, *The Journal of Physiological Sciences*, v. 58, n. 7, pp. 481–486, 2008.
- [26] ZIMMERMAN, V., SEBASTIAN, R., BIJNENS, B., FRANG, A., “Modeling the Purkinje conduction system with a non deterministic rule based iterative”, *Computers in Cardiology*, v. 36, pp. 461–464, 2009.
- [27] CÁRDENES, R., SEBASTIAN, R., SOTO-IGLESIAS, D., BERRUEZO, A., CAMARA, O., “Estimation of Purkinje trees from electro-anatomical mapping of the left ventricle using minimal cost geodesics”, *Medical Image Analysis*, v. 24, pp. 52–62, 2015.

- [28] DURRER, D., VAN DAM, R. T., FREUD, G. E., JANSE, M. J., MEIJLER, F., ARZBAECHER, R., “Total excitation of the isolated human heart”, *Circulation*, v. 41, 1970.
- [29] PRUSINKIEWICZ, P., LINDENMAYER, A., *The algorithmic beauty of plants*. Springer Science, 2012.
- [30] BEHRADFAR, E., NYGREN, A., VIGMOND, E. J., “The role of Purkinje-myocardial coupling during ventricular arrhythmia: a modeling study”, *PLoS One*, v. 9, 2014.
- [31] COSTABAL, F. S., HURTADO, D. E., KUHL, E., “Generating Purkinje networks in the human heart”, *Journal of Biomechanics*, v. 49, pp. 2455–2465, 2016.
- [32] KARCH, R., NEUMANN, F., NEUMANN, M., SCHREINER, W., “A three-dimensional model for arterial tree representation, generated by constrained constructive optimization”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 29, pp. 19–38, 1999.
- [33] SCHREINER, W., KARCH, R., NEUMANN, M., NEUMANN, F., SZAWLOWSKI, P., ROEDLER, S., “Optimized arterial trees supplying hollow organs”, *Medical Engineering & Physics*, v. 28, pp. 416–429, 2006.
- [34] BORDAS, R., GILLOW, K., LOU, Q., R., E. I., GAVAGHAN, D., KOHL, P., GRAU, V., RODRIGUEZ, B., “Rabbit-specific ventricular model of cardiac electrophysiological function including specialized conduction system”, *Prog Biophys Mol Biol.*, 2011.
- [35] WALLMAN, M., SMITH, N. P., BLANCA, R., “A comparative study of graph-based, Eikonal and monodomain simulations for estimation of cardiac activation times”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 59, pp. 1739–1748, 2012.
- [36] KEENER, J. P., “An Eikonal-curvature equation for action potential propagation in myocardium”, *Journal of Mathematical Biology*, v. 29, pp. 629–651, 1991.
- [37] VERGARA, C., PALAMARA, S., CATANZARITI, D., NOBILE, F., FAGGIANO, E., PANGRAZZI, C., CENTONZE, M., MAINES, M., QUARTERONI, A.,

- VERGARA, G., “Patients-specific generation of the Purkinje network driven by clinical measurements of a normal propagation”, *Med Bio. Eng. Comp.*, v. 52, n. 10, pp. 813–826, 2014.
- [38] VERGARA, C., PALAMARA, S., CATANZARITI, D., PANGRAZZI, C., NOBILE, F. AND CENTONZE, M., FAGGIANO, E., MAINES, M., QUARTERONI, A., VERGARA, G., *Patient-specific computational generation of the Purkinje network driven by clinical measurements*, Tech. Rep. 9, Modeling and Scientific Computing, 2013.
- [39] ROCHA, B., LINO, B., DOS SANTOS, R., TOLEDO, E., BARRA, L., SUNDNES, J., “A two dimensional model of coupled electromechanics in cardiac tissue”. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, pp. 2081–2084, 2009.
- [40] VERGARA, C., LANGE, M., PALAMARA, S., LASSILA, T., FRANGI, A. F., QUARTERONI, A., “A coupled 3D-1D numerical monodomain solver for cardiac electrical activation in the myocardium with detailed Purkinje network”, *Journal of Computational Physics*, v. 308, pp. 218–238, 2016.
- [41] SETHIAN, J. A., *Level set methods and fast marching methods: evolving interfaces in computational geometry, fluid mechanics, computer vision, and materials science*. v. 3. Cambridge university press, 1999.
- [42] HOFFMAN, B. F., CRANEFIELD, P. F., STUCKEY, J. H., AMER, N. S., CAPPELLETTI, R., DOMINGO, R. T., “Direct measurement of conduction velocity in in situ specialized conducting system of mammalian heart”, *Experimental Biology and Medicine*, v. 102, pp. 55–57, 1959.
- [43] KERCKHOFFS, R. C., FARIS, P. F., BOVENDEERD, P. H. M., PRINZEN, F. W., SMITS, K., MCVEIGH, E. R., ARTS, T., “Timing of depolarization and contraction in the paced canine left ventricle: model and experiment”, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, v. 14, pp. S188–S195, 2003.
- [44] KIMMEL, R., SETHIAN, J. A., “Computing geodesic paths on manifolds”, *Proceedings of the National Academy of Sciences. Applied Mathematic*, v. 95, pp. 8431–8435, 1998.

- [45] PEIXOTO, A., VELHO, L., *Transformadas de distância*, Tech. rep., Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 2000.
- [46] LEVEQUE, R. J., *Finite difference methods for ordinary and partial differential equations: steady-state and time-dependent problems*. 2007.
- [47] KRISHNAN, K., “Geodesic computations on surfaces”, *Insight Journal*, 2013.
- [48] CORMEN, T. H., LEIRESON, C. E., RIVEST, R. L., STEIN, C., *Algoritmos. teoria e prática. Tradução da 2ª edição americana*. Elsevier, 2002, Tradução de Vanderber D. de Souza.
- [49] BAERENTZEN, J. A., *On the implementation of fast marching methods for 3D lattices*, Tech. Rep. 31, Technical University of Denmark - Department of Mathematical Modelling, 2001.
- [50] SETHIAN, J. A., “Fast marching methods”, *SIAM Review*, v. 41, n. 2, pp. 199–235, 1998.
- [51] KIMMEL, R., SETHIAN, J. A., “Computing geodesic paths on manifolds”, *Proc. National. Academy of Sciences. Applied Mathematic*, v. 95, 1997.
- [52] FENTON, F. H., CHERRY, E. M., KARMA, A., RAPPEL, W. J., “Modeling wave propagation in realistic heart geometries using the phase-field method”, *Chaos*, v. 15, 2005.
- [53] KERSCHNITZKI, M., KOLLMANNNSBERGER, P., BURGHAMMER, M., DUDA, G. N., WEINKAMER, R., WAGERMAIER, W., FRATZL, P., “Architecture of the osteocyte network correlates with bone material quality”, *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 28, n. 8, pp. 1837–1845, 2013.
- [54] GOLDBERGER, A. L., WEST, B. J., “Fractals in physiology and medicine.” *The Yale Journal of Biology and Medicine*, v. 60, n. 5, pp. 421, 1987.
- [55] ABOUD, S., BERENFELD, O., SADEH, D., “Simulation of high-resolution QRS complex using a ventricular model with a fractal conduction system. Effects of ischemia on high-frequency QRS potentials”, *Circulation Research*, v. 68, n. 8, 1991.

- [56] ZAMIR, M., “Arterial branching within the confines of fractal L-system formalism”, *The Journal of General Physiology*, v. 118, n. 3, pp. 267–276, 2001.
- [57] LEWIS, H. R., PAPADIMITIOU, C. H., *Elements of the theory of computation*. Prentice-Hall, 1997.
- [58] BOURKE, P., “Intersection point of two line segments in 2 dimensions.” <http://paulbourke.net/geometry/pointlineplane/> acessado em 13 de novembro de 2014.
- [59] GONZALEZ, R. C., WOODS, R. E., *Processamento de imagens digitais*. Edgard Blucher, 2000.
- [60] ULYSSES, J., BERG, L., CHERRY, E., LIU, B. R., SANTOS, R., BARROS, B. G., ROCHA, B. M., QUEIROZ, R., “An optimization-based algorithm for the construction of cardiac Purkinje network models”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering (In Press)*, 2018.
- [61] SCHREINER, W., “Computer generation of complex arterial tree models”, *Journal of Biomedical Engineering*, v. 15, pp. 148–149, 1993.
- [62] QUEIROZ, R. A. B., BLANCO, P. J., FEIJÓO, R. A., ULYSSES, J. N., “Constructive algorithm of optimized arterial networks”, *IFMBE Proceedings*, v. 49, pp. 884–887, 2015.
- [63] QUEIROZ, R., BRITO, P., ULYSSES, J., MENESES, L., “Automatic generation of optimized arterial trees”. In: *IX Latin American Conference on Biomathematics - Solabima*, 2015.
- [64] XUEMEI, L., HUAN, L., AIMIN, H., QINPING, Z., “Simulation of blood vessels for surgery simulators”, *Proceedings of the 2010 International Conference on Machine Vision and Human-machine Interface*, pp. 337–380, 2010.
- [65] DAWANT, B., LEVIN, M., POPEL, A., “Effect of dispersion of vessel diameters and lengths in stochastic networks”, *I. Modeling of microcirculatory flow, Microvascular Research*, v. 31 (1986), pp. 203–222., 1986.

- [66] PELOSI, G., SAVIOZZI, G., TRIVELLA, M., L'ABBATE, A., "Small artery occlusion: a theoretical approach to the definition of coronary architecture and resistance by a branching tree model", *Microvascular Research*, v. 34 (1987), pp. 318–335., 1987.
- [67] BEEK, J. V., ROGER, S., BASSINGTHWAIGHTE, J., "Regional myocardial flow heterogeneity explained with fractal networks", *American Journal of Physiology*, v. 257, pp. H1670–H1680, 1989.
- [68] SHERMAN, T., "On connecting large vessels to small: the meaning of Murray's law", *The Journal of General Physiology*, v. 78, pp. 431–453, 1981.
- [69] FUNG, Y. C., *Biomechanics: circulation*. Springer-Verlag, 1997.
- [70] ZAMIR, M., CHEE, H., "Segment analysis of human coronary arteries", *Blood Vessels.*, , n. 24, pp. 76–84, 1987.
- [71] NOVOTNI, M., KLEIN, R., "Computing geodesic distances on triangular meshes", *Journal of World Society for Computer Graphics'2002*, v. 10, pp. 341–347, 2002.
- [72] GLANTZ, S. A., *Princípios de Bioestatística*. AMGH Editora, 2014.
- [73] ONO, N., YAMAGUCHI, T., ISHIKAWA, H., ARAKAWA, M., TAKAHASHI, N., SAIKAWA, T., SHIMADA, T., "Morphological varieties of the Purkinje fiber network in mammalian hearts, as revealed by light and electron microscopy", *Archives of histology and cytology*, v. 72, pp. 139–149, 2009.
- [74] VIGMOND, E. J., STUYVERS, B. D., "Modeling our understanding of the His-Purkinje system", *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, v. 120, pp. 179–188, 2016.
- [75] ALLISON, J. S., QIN, H., DOSDALL, D. J., HUANG, J., NEWTON, J. C., ALLRED, J. D., SMITH, W. M., IDEKER, R. E., "The transmural activation sequence in porcine and canine left ventricle is markedly different during long-duration ventricular fibrillation", *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, v. 18, pp. 1306–1312, 2007.

- [76] COSTABAL, F. S., CONCHA, F. A., HURTADO, D. E., KUHL, E., “The importance of mechano-electrical feedback and inertia in cardiac electromechanics”, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, v. 320, pp. 352–368, 2017.
- [77] BOYLE, P. M., DEO, M., PLANK, G., VIGMOND, E. J., “Purkinje-mediated effects in the response of quiescent ventricles to defibrillation shocks”, *Annals of Biomedical Engineering*, v. 38, pp. 456–468, 2010.
- [78] HAISSAGUERRE, M., VIGMOND, E., STUYVERS, B., HOCINI, M., BERNUS, O., “Ventricular arrhythmias and the His-Purkinje system”, *Nature Reviews Cardiology*, v. 13, pp. 155–166, 2016.
- [79] CAMPOS, F. O., SHIFERAW, Y., PRASSL, A. J., BOYLE, P. M., VIGMOND, E. J., PLANK, G., “Stochastic spontaneous calcium release events trigger premature ventricular complexes by overcoming electrotonic load”, *Cardiovascular Research*, v. 107, pp. 175–183, 2015.