

Incertezas no campo de orientação das fibras cardíacas e os efeitos na eletrofisiologia cardíaca utilizando a expansão Karhunen-Loève

Berilo O. Santos¹, Rodrigo W. Santos², Bernardo M. Rocha²

¹*Graduando em Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Juiz de Fora
berilo.santos@engenharia.ufjf.br*

²*Departamento de Ciência da Computação, Universidade Federal de Juiz de Fora
Rua José Lourenço Kelmer, s/n – Campus Universitário, 36036-900, Minas Gerais, Brazil
rodrigo.weber@ufjf.edu.br, bernardomartinsrocha@ice.ufjf.br*

Resumo. O estudo da atividade elétrica cardíaca humana é crucial para analisar perturbações e distúrbios que podem levar ao óbito. O uso de simulações computacionais pelo método dos elementos finitos tem se tornado uma alternativa para o estudo e entendimento da atividade elétrica cardíaca. Porém, para que as simulações computacionais sejam confiáveis a ponto de serem relevantes em aplicações clínicas, ainda é necessário identificar quais parâmetros do modelo precisam de maior precisão durante a calibração e como eles afetam as previsões do modelo. Neste trabalho, é realizado um estudo de quantificação de incerteza sobre propriedades de orientação das fibras no tecido cardíaco considerando a orientação das fibras como um campo aleatório através usando a expansão de Karhunen-Loève. O objetivo deste trabalho é estudar o impacto das incertezas na orientação das fibras na velocidade de propagação da onda de ativação elétrica. Os experimentos indicam o quanto a velocidade de propagação é afetada e mostram que a expansão de KL é uma ferramenta fundamental no estudo de campos aleatórios.

Palavras-chave: eletrofisiologia cardíaca, quantificação de incertezas, expansão de Karhunen-Loève, fibras cardíacas.

1 Introdução

Até hoje as doenças cardiovasculares são responsáveis pelo maior número de mortes no mundo. Simulações computacionais são capazes de descrever fenômenos importantes do sistema cardiovascular e têm se tornando ferramentas importantes em pesquisas médicas que ajudam a entender mecanismos complexos da atividade elétrica cardíaca [1]. Para a construção e utilização desses modelos computacionais é preciso calibrar e definir uma série de parâmetros dos modelos utilizando dados experimentais. O processo de obtenção desses dados experimentais está sujeito a erros de medições e limitações técnicas, que podem resultar em incertezas nos parâmetros estimados, que por sua vez irão afetar as previsões dos modelos computacionais.

A área de quantificação de incertezas (do inglês, *uncertainty quantification*, UQ) visa estudar o efeito das incertezas dos parâmetros na resposta do modelo. Essas técnicas têm sido muito utilizadas recentemente na área de modelos biológicos e bioengenharia [2]. No contexto da modelagem do coração alguns estudos foram publicados recentemente [3–5], entretanto, ainda há muito a ser explorado. Nesse trabalho apresentamos uma análise baseada em quantificação de incertezas utilizando a caos polinomial e a expansão de Karhunen-Loève (KL) para avaliar o impacto de incertezas na orientação das fibras na velocidade de propagação da onda de ativação elétrica.

2 Modelo matemático

O modelo matemático que descreve a atividade elétrica no tecido cardíaco é baseado em uma equação diferencial parcial (EDP) de reação-difusão não-linear conhecida como equação do monodomínio, a qual é dada por:

$$\chi \left(C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion}(v, \eta) \right) = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla v) + I_{stim}, \quad \frac{\partial \eta}{\partial t} = g(v, \eta), \quad \text{in } \Omega, \quad (1)$$

onde $v = v(\mathbf{x})$ é o potencial transmembrânico, χ é a razão superfície-volume, C_m é a capacitância da membrana e \mathbf{D} é o tensor de condutividade. O termo de reação I_{ion} controla a corrente iônica total que é uma função de v e

de de um vetor de variáveis de estado η . Este termo é acoplado a um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDOs) representadas pela segunda equação em (1). Uma corrente aplicada externamente é representada pelo termo I_{stim} .

Nesse trabalho, para representar a geração e a forma do potencial de ação nas células cardíacas utilizamos o modelo simplificado de Mitchell-Schaeffer Mitchell and Schaeffer [6]. Este modelo é representado pelas seguintes equações:

$$\frac{du}{dt} = \frac{vu^2(1-u)}{\tau_{in}} - \frac{u}{\tau_{out}}, \quad \frac{dv}{dt} = \begin{cases} \frac{1-v}{\tau_{open}} & \text{se } u < u_{gate} \\ \frac{-v}{\tau_{close}} & \text{se } u \geq u_{gate} \end{cases} \quad (2)$$

2.1 Condutividade do tecido cardíaco

É importante ressaltar uma característica importante da organização do tecido cardíaco que é o alinhamento preferencial dos miócitos ao longo do seu eixo principal e o seu acoplamento fim-a-fim. Os miócitos cardíacos são organizados em fibras que apresentam um alinhamento preferencial. A propagação da onda elétrica de excitação no tecido cardíaco depende dessa orientação das fibras e das condutividades dos meios intracelular e extracelular.

Na equação (1) do modelo monodomínio, no primeiro termo do lado direito, o tensor \mathbf{D} representa o tensor de condutividade elétrica. Pode-se assumir que o tecido cardíaco é transversalmente isotrópico e é representado pelo seguinte tensor de condutividade: $\mathbf{D}(\mathbf{x}) = (\sigma_l - \sigma_t) \mathbf{f} \otimes \mathbf{f} + \sigma_t \mathbf{I}$, onde σ_l e σ_t representam os valores da condutividade do tecido na direção longitudinal às fibras e transversa as essas, respectivamente, \mathbf{f} é o vetor unitário da orientação das fibras e \mathbf{I} é o tensor identidade.

2.2 Velocidade de propagação

A velocidade de propagação da onda elétrica de excitação CV no tecido cardíaco foi adotada como quantidade de interesse. Em condições normais, a CV no tecido cardíaco é de aproximadamente 0.6 m/s [7]. Para calcular a velocidade de propagação entre dois nós \mathbf{x}_1 e \mathbf{x}_2 da malha de elementos finitos, o tempo da ativação elétrica AT nesses nós é medido e a velocidade é dada por $CV = \|\mathbf{x}_2 - \mathbf{x}_1\|/AT$. O tempo da ativação elétrica AT é dado como sendo o instante de tempo em que a derivada do potencial elétrico v atinge seu valor máximo.

2.3 Solução numérica

Para a solução numérica do modelo monodomínio (1) utilizamos uma separação de operadores que divide o problema em uma parte parabólica linear e em um sistema de EDOs. Para a parte parabólica o método dos elementos finitos (MEF) é utilizado para discretização espacial e o método de Euler implícito para discretização temporal. Por outro lado, as EDOs são integradas com o método de Euler explícito. A formulação clássica de Galerkin contínuo com bases lagrangianas e aproximações de primeira ordem foram utilizadas no MEF. Mais detalhes podem ser encontrados na literatura [7].

3 Métodos para quantificação de incerteza

Nesta seção os métodos utilizados para a análise de quantificação de incertezas são apresentados. Discute-se aqui o método da expansão de caos polinomial [2] e a expansão de Karhunen-Loève [5] utilizada para tratar o campo estocástico da orientação das fibras cardíacas.

3.1 Quantificação de Incertezas

Para o estudo de propagação de incertezas no modelo da atividade elétrica cardíaca incluindo o campo de orientação das fibras foi utilizado o método da expansão de caos polinomial (PC, do inglês polynomial chaos) [8]. A expansão PC tem sido utilizada em diversas aplicações [2] como alternativa ao método clássico de Monte Carlo (MC), devido a suas propriedades de convergência rápida e estabilidade [2]. A expansão em PC permite criar uma relação da resposta do modelo e as variáveis aleatórias (ou parâmetros do modelo) através de uma expansão polinomial, que possui um baixo custo de avaliação. Essa expansão polinomial pode então ser usada para quantificação de incertezas e é criada através de um conjunto de avaliação (diretas) do modelo. Neste trabalho a biblioteca

ChaosPy desenvolvida por Feinberg and Langtangen [9] e disponível para a linguagem de programação Python foi utilizada para a criação e manipulação das expansões em PC exploradas neste trabalho.

3.2 Expansão de Karhunen-Loève

Para quantificar e avaliar o impacto de incertezas no campo que descreve a orientação das fibras cardíacas \mathbf{f} a expansão de Karhunen-Loève foi utilizada [5]. Para ser considerado um parâmetro de entrada do modelo que apresenta variação espacial, a orientação das fibras será representada como um campo aleatório. No que segue vamos considerar a orientação das fibras como a soma de um campo aleatório representando uma perturbação \mathbf{F} e o campo da orientação das fibras original $\mathbf{f}_{f_{isio}}$ que segue as propriedades da microestrutura do tecido cardíaco. Sendo assim, temos que:

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}, \theta) = \mathbf{f}_{f_{isio}}(\mathbf{x}) + \mathbf{F}(\mathbf{x}, \theta), \quad (3)$$

onde θ representa a dependência de \mathbf{f} com relação a alguma propriedade aleatória. A perturbação \mathbf{F} é representada como um campo aleatório usando a expansão KL (truncada) da seguinte forma:

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}, \theta) = \bar{\mathbf{F}}(\mathbf{x}) + \sum_{k=1}^{n_{kl}} \eta_k(\theta) \sqrt{\lambda_k} \phi_k(\mathbf{x}), \quad (4)$$

onde $\bar{\mathbf{F}}(\mathbf{x})$ é o valor esperado do campo estocástico em \mathbf{x} e $\{\eta_k(\theta)\}$ representa um conjunto de variáveis aleatórias gaussianas e independentes e $(\lambda_k, \phi_k(\mathbf{x}))$ são os autovalores e autofunções da seguinte integral:

$$\int_D C(\mathbf{y}, \mathbf{x}) \phi_i(\mathbf{y}) d\mathbf{y} = \lambda_i \phi_i(\mathbf{x}) \quad (5)$$

onde D é o domínio do tecido cardíaco de interesse e $C(\mathbf{y}, \mathbf{x})$ a função de covariância. Sem perda de generalidade assumimos que $\bar{\mathbf{F}}(\mathbf{x}) = 0$ e que a função de covariância é tem a seguinte forma exponencial dada por:

$$C(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \sigma_{KL}^2 \exp\left(-\frac{|\mathbf{x} - \mathbf{y}|^2}{2l_{KL}^2}\right) \quad \forall \mathbf{x}, \mathbf{y} \in D, \quad (6)$$

onde σ_{KL}^2 é a variância do campo e l_{KL} é o tamanho de correlação que define a escala espacial sobre a qual o campo exibe correlação significativa [5].

De forma prática, para se calcular a expansão KL da equação (3), o seguinte problema de autovalores generalizado precisa ser resolvido: $\mathbf{T}\phi_k = \lambda_k \mathbf{M}\phi_k$, onde \mathbf{M} é a matriz de massa calculada através do MEF e \mathbf{T} é a matriz dada por $\mathbf{T} = \mathbf{M}^T \mathbf{C} \mathbf{M}$.

A expansão KL truncada reduz a dimensionalidade do espaço estocástico de infinito para n_{KL} e fornece uma representação paramétrica do campo aleatório $\mathbf{F}(\mathbf{x}, \theta)$ através de n_{KL} variáveis aleatórias. A incerteza no campo da orientação das fibras passa a ser oriunda das n_{KL} variáveis aleatórias independentes $\eta_1, \dots, \eta_{n_{KL}}$, as quais seguem distribuições normais com média zero e desvio padrão unitário, isto é, $\eta_i \sim \mathcal{N}(0, 1)$.

4 Experimentos computacionais

A seguir descrevemos dois experimentos computacionais para se avaliar a expansão KL para o estudo de incertezas na orientação das fibras e o quanto essa incerteza pode afetar a velocidade de propagação. Por fim, mostramos a aplicação da expansão KL para construir perturbações no campo de orientações da fibra em domínios tridimensionais representando o ventrículo esquerdo.

4.1 Efeitos da incerteza na orientação das fibras na velocidade de propagação

Consideramos um domínio bidimensional de tamanho 1 cm \times 0.1 cm discretizado com elementos triangulares. A atividade elétrica foi simulada por 400 ms e um passo de tempo de tamanho $\Delta t = 0.2$ ms foi utilizado. Para reproduzir a velocidade de propagação da onda no tecido cardíaco os valores das condutividades σ_l e σ_t foram calibrados manualmente para os seguintes valores: $\sigma_l = 4.75$ e $\sigma_t = 0.8$. Para calcular a CV os nós localizados em (0.77, 0.05, 0) e (0.25, 0.05, 0) foram escolhidos.

O número de amostras N_s a ser utilizado foi considerado como $N_s = N_k (N_{par} + P_d)! / (N_{par}! P_d!)$, onde N_{par} é o número de variáveis aleatórias consideradas, P_d é o grau do polinômio da expansão PC e N_k é um fator multiplicativo. Mais detalhes podem ser encontrados em [2, 9]. A seguinte configuração foi utilizada $N_k = 2$,

$P_d = 3$ e $N_{par} = n_{KL} = 16$, resultando em 1938 amostras. Para a escolha do número de termos da expansão KL analisamos os autovalores da equação (5), como mostra a Fig. 1. Considerando a queda da magnitude dos autovalores, escolhemos $n_{KL} = 16$ termos para a expansão KL nos estudos realizados.

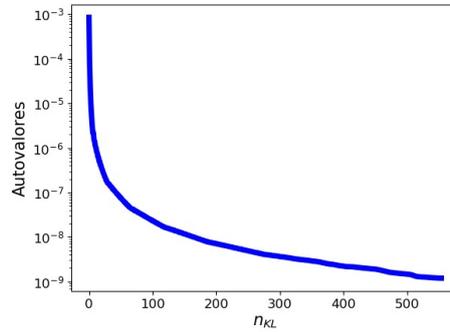


Figura 1. Autovalores da equação (5) para a malha de elementos finitos considerada nesse estudo com $\sigma_{KL} = 0.1 \text{ rad}$ e $l_{KL} = 1.0 \text{ cm}$.

Diferentes configurações para $\mathbf{f}_{fisiolo}$ foram utilizadas: um caso considerou que as fibras estão orientadas como $\mathbf{f}_{fisiolo} = [1, 0, 0]^T$, enquanto outro caso considerou que as fibras variam a sua orientação no sentido endocárdio-epicárdio. Para este caso considerou-se a orientação da fibra como função da coordenada normalizada \hat{x} ($\hat{x} = 0$ representa o endocárdio e $\hat{x} = 1$ representa o epicárdio). Desta forma, para representar a variação da fibra no sentido endocárdio-epicárdio utilizamos $\mathbf{f}_{fisiolo} = [0, \sin(\alpha), \cos(\alpha)]^T$, onde $\alpha = \frac{\pi}{3} - \frac{2\pi}{3}\hat{x}$. Sem a perturbação da expansão KL, no primeiro caso foi obtida uma velocidade de propagação $CV = 0.604 \text{ m/s}$, enquanto que no segundo caso uma velocidade de $CV = 0.280 \text{ m/s}$ foi obtida.

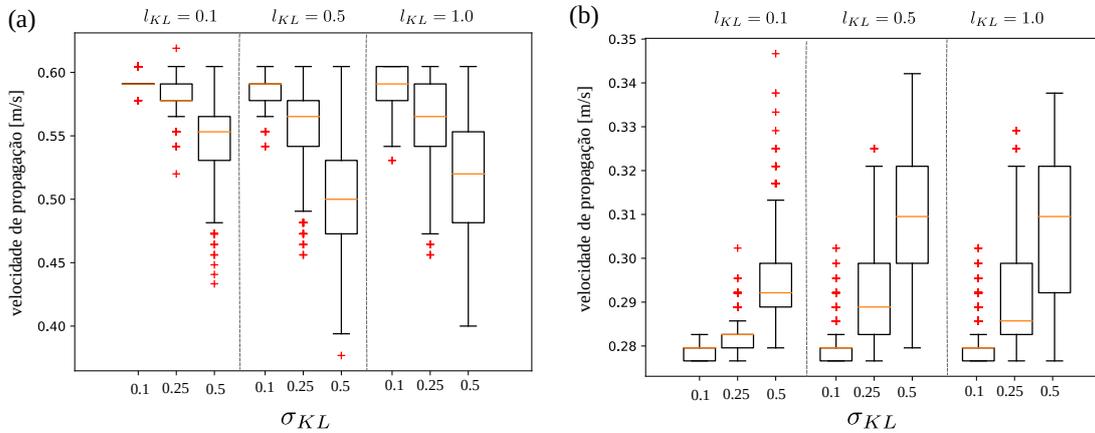


Figura 2. Boxplots da velocidade de propagação nos experimentos (a) com a orientação das fibras dada por $\mathbf{f} = [1, 0, 0]^T$ e (b) com a orientação das fibras dada por $\mathbf{f} = [0, \sin(\alpha), \cos(\alpha)]^T$. Em ambos experimentos foram utilizados $n_{KL} = 16$ termos da expansão KL.

A Fig. 2 mostra os resultados em termos da velocidade de propagação através de boxplots. Exploramos e analisamos os seguintes valores dos parâmetros: $\sigma_{KL} = \{0.1, 0.25, 0.5\}$ e $l_{KL} = \{0.1, 0.5, 1.0\}$ cm conforme utilizado por Rodríguez-Cantano et al. [5].

Os resultados de ambos os casos (a) e (b) mostram que os valores obtidos são próximos aos do caso sem perturbação que correspondem a 0.6 e 0.28 m/s, respectivamente. Além disso, observou-se, conforme esperado, que valores maiores para σ_{KL} resultam em maior dispersão dos resultados da CV. Por exemplo, para $\sigma_{KL} = 0.1$ radianos quase não houve variação da velocidade de propagação medida em ambos os casos. Por outro lado, para $\sigma_{KL} = 0.5$ radianos, observou-se uma significativa variação da CV, sendo que no caso (a) os valores mostraram uma tendência à redução da CV e para o caso (b) um aumento. Por fim, o parâmetro l_{KL} da expansão KL reduz de forma moderada o número de outliers a medida que aumentamos este parâmetro, uma vez que quanto menor l_{KL} maior será a perturbação no campo da orientação das fibras.

4.2 Perturbações na orientação das fibras em malhas 3D

O método utilizado para gerar perturbações no campo de orientação das fibras cardíacas baseado na expansão KL foi estendido para o caso 3D e utilizado para gerar perturbações no campo das fibras de uma malha do ventrículo esquerdo humano. A Fig. 3 mostra em (a) um corte da malha original com a orientação das fibras geradas por um algoritmo baseado em regras [10], e em (b) uma amostra gerada com a perturbação das fibras.

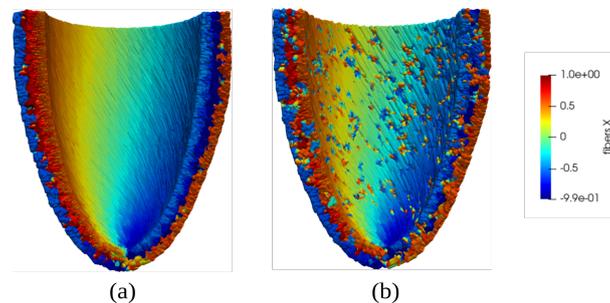


Figura 3. Exemplo ilustrativo de parte do ventrículo esquerdo mostrando uma malha em (a) com orientação das fibras sem perturbação e em (b) com perturbação gerada pela expansão KL.

5 Conclusões

Nesse trabalho estudamos métodos de quantificação de incerteza para campos aleatórios como a expansão de Karhunen-Loève aplicados em um problema da eletrofisiologia cardíaca. Foi verificado o quanto incertezas na orientação das fibras pode afetar a velocidade de propagação da onda elétrica no tecido cardíaco em dois cenários de simulações simplificadas e bidimensionais. Por fim, o método da expansão KL foi explorado para um caso de aplicação em uma geometria do ventrículo esquerdo com orientação das fibras mostrando que a técnica de expansão KL é promissora para o estudo de campos aleatórios.

Agradecimentos. Esse trabalho foi apoiado pela CAPES, CNPq, UFJF e FAPEMIG.

Referências

- [1] Oliveira, R. S., Alonso, S., Campos, F. O., Rocha, B. M., Fernandes, J. F., Kuehne, T., & dos Santos, R. W., 2018. Ectopic beats arise from micro-reentries near infarct regions in simulations of a patient-specific heart model. *Scientific reports*, vol. 8, n. 1, pp. 1–14.
- [2] Eck, V. G., Donders, W. P., Sturdy, J., Feinberg, J., Delhaas, T., Hellevik, L. R., & Huberts, W., 2016. A guide to uncertainty quantification and sensitivity analysis for cardiovascular applications. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, vol. 32, n. 8, pp. e02755.
- [3] Campos, J. O., Sundnes, J., dos Santos, R. W., & Rocha, B. M., 2019. Effects of left ventricle wall thickness uncertainties on cardiac mechanics. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, vol. 18, n. 5, pp. 1415–1427.
- [4] Hurtado, D. E., Castro, S., & Madrid, P., 2017. Uncertainty quantification of 2 models of cardiac electromechanics. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, vol. 33, n. 12, pp. e2894.
- [5] Rodríguez-Cantano, R., Sundnes, J., & Rognes, M. E., 2019. Uncertainty in cardiac myofiber orientation and stiffnesses dominate the variability of left ventricle deformation response. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, vol. 35, n. 5, pp. e3178.
- [6] Mitchell, C. C. & Schaeffer, D. G., 2003. A two-current model for the dynamics of cardiac membrane. *Bulletin of mathematical biology*, vol. 65, n. 5, pp. 767–793.
- [7] Rocha, B. M., Campos, F. O., Amorim, R. M., Plank, G., Santos, R. d., Liebmann, M., & Haase, G., 2011. Accelerating cardiac excitation spread simulations using graphics processing units. *Concurrency and Computation: Practice and Experience*, vol. 23, n. 7, pp. 708–720.
- [8] Xiu, D. & Karniadakis, G. E., 2002. The wiener–askey polynomial chaos for stochastic differential equations. *SIAM journal on scientific computing*, vol. 24, n. 2, pp. 619–644.
- [9] Feinberg, J. & Langtangen, H. P., 2015. Chaospy: An open source tool for designing methods of uncertainty quantification. *Journal of Computational Science*, vol. 11, pp. 46–57.
- [10] Bayer, J. D., Blake, R. C., Plank, G., & Trayanova, N. A., 2012. A novel rule-based algorithm for assigning myocardial fiber orientation to computational heart models. *Annals of biomedical engineering*, vol. 40, n. 10, pp. 2243–2254.