

ALGORITMOS PARA ECUACIONES DE REACCIÓN DIFUSIÓN APLICADOS A ELECTROFISIOLOGÍA

43

TESIS DOCTORAL

DIRECTOR: José Félix Rodríguez Matas – José María Ferrero y de Loma-Osorio

AUTOR: Elvio A. Heidenreich

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA, DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA MECÁNICA

Año 2009

Resumen

Las ecuaciones que gobiernan los fenómenos en electrofisiología son ecuaciones de reacción-difusión anisótropas con un término reactivo altamente no lineal definido por un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias rígidas. Estas características del sistema implican la necesidad de mallas espacio-temporales muy finas de manera de capturar el frente de propagación evitando la aparición de oscilaciones espúreas en el frente de onda. En esta tesis doctoral se han desarrollado algoritmos eficientes para la resolución de este tipo de problema en el entorno de programación paralela, con aplicaciones al cálculo de grandes prestaciones.

Entre los algoritmos desarrollados se encuentran un esquema de diferencias finitas compacto de alto orden que tiene en cuenta la anisotropía del tejido e incorpora un esquema de paso temporal adaptativo que permite una solución precisa del potencial y el flujo. Esto permite trabajar con mallas más gruesas que aquellas requeridas por los métodos de diferencias finitas de segundo orden o elementos finitos lineales. Lo antedicho permite reducir el tiempo de cálculo y los requerimientos de memoria para modelos celulares complejos.

También se ha desarrollado un esquema de elementos finitos inmersos que permite definir mallas jerárquicas estáticamente reducibles logrando así mantener el coste computacional de invertir el sistema de ecuaciones, además permitiendo incrementar la resolución espacial con la que se resuelve el problema. Al igual que en el caso anterior, se ha acoplado un

algoritmo de integración temporal con paso adaptativo que permite una mejora adicional en el rendimiento del código. Con este método se ha obtenido una escalabilidad superior que para elementos lineales, con una aceleración efectiva de hasta cuatro veces con respecto a estos elementos para resolver un problema con igual número de grados de libertad.

Como aplicaciones del código desarrollado, se llevó a cabo un estudio de la influencia de la isquemia aguda regional en tejido de miocardio de cobaya. Se investigó la influencia del tamaño y localización de la zona isquémica en los patrones de reentradas y la vulnerabilidad del tejido. Además, se estudió la heterogeneidad transmural en un corazón normal. En una geometría realista de corazón se introdujeron células epicardiales tipo M y endocardiales, considerándolas se propusieron tres distribuciones de las mismas a través del miocardio y se vio cómo éstas influyen en las derivaciones precordiales del ECG.

El estudio de isquemia aguda regional se extendió a un corazón humano con heterogeneidad transmural para lo cual se caracterizaron los modelos de corriente iónica humana a condiciones de isquemia, adaptando el mismo a este tipo de patología.

Con el modelo adaptado se estudiaron los patrones de reentradas y la influencia de una isquemia aguda regional en las derivaciones precordiales de un ECG.

Conclusiones

Las principales conclusiones de la tesis doctoral se pueden resumir en los siguientes aspectos:

1. Los métodos compactos de cuarto orden ofrecen una alternativa válida para la solución del problema de electrofisiología mono dominio anisótropo. Estos esquemas relajan las restricciones en el tamaño de malla para prevenir la aparición de vibraciones espúreas en el frente de despolarización. Estas características permiten reducir los tiempos de cálculo en un 20% para problemas bidimensionales, estimándose reducciones de cerca de un 40% para problemas tridimensionales. Por otro lado, el esquema reduce la cantidad de memoria requerida para la resolución de un problema con igual grado de precisión que un esquema tradicional de segundo orden.

2. Los elementos finitos inmersos y el uso de mallas jerárquicas permiten resolver un problema de la actividad eléctrica del corazón hasta cuatro veces más rápido que los elementos trilineales estándar gracias a la reducción estática de los nodos internos al elemento. Adicionalmente, desde un punto de vista de su implementación en infraestructuras para cálculo de altas prestaciones, los elementos inmersos presentan una escalabilidad superior a los elementos lineales con el mismo número de grados de libertad debido al menor peso que tiene la resolución del sistema de ecuaciones en el tiempo total de cálculo.

3. Los resultados numéricos indican que la vibración espúrea que aparece en el frente de propagación cuando no se emplea una discretización espacial adecuada, se debe a una pérdida de corriente axial o difusiva (debida a la pobre discretización espacial). Una corrección adecuada basada en la pendiente máxima de repolarización puede eliminar esta vibración del frente de despolarización. Sin embargo, la corrección de la vibración espúrea no complementa la pérdida de precisión en la resolución espacial del problema (patrón de propagación).

4. Los resultados de las simulaciones unicelulares utilizando el modelo de potencial de acción ventricular humano formulado por Ten Tusscher y colaboradores sugieren que dicho modelo es apropiado para simular isquemia aguda siempre que se incluya en el mismo una formulación de la corriente de potasio sensible a ATP adaptada a células humanas, puesto que tal modelo modificado es capaz de reproducir correctamente todas las características de los potenciales de acción isquémicos (incluyendo la refractariedad post-repolarización), a pesar de que el modelo no reproduce la conducción supernormal encontrada en células sometidas a hiperkalemia moderada.

5. Los resultados de las simulaciones en corazón humano tridimensional, geométrica y estructuralmente realista sugieren que la inclusión de la red de fibras de Purkinje en el modelo es imprescindible para poder simular de manera realista los patrones de despolarización ventricular y las señales de ECG en las derivaciones precordiales, en el sentido de que la elección de la situación óptima de los focos de excitación que proporcionan una secuencia de despolarización realista conduce a un ECG no realista, y viceversa.

6. Los resultados de las simulaciones en corazón humano tridimensional, geométrica y estructuralmente realista, sometido a condiciones de isquemia aguda regional causada por la ligadura de la arteria circunfleja proximal sugieren que la existencia de subendocardio "lavado" (esto es, inmune a la isquemia por estar en contacto con la sangre intracavitaria) protege al corazón de sufrir arritmias por reentrada. Esto es debido a que los frentes de onda que se propagan a alta velocidad y sin depresión por el subendocardio lavado re emergen en el epicardio, colisionando con los frentes de onda reentrantes y favoreciendo la aparición de bloqueos bidireccionales.

Contribuciones

Esta tesis doctoral posee una contribución original que tiene aportaciones en dos áreas diferentes: i.) Métodos Numéricos y ii.) Electrofisiología. A continuación se enumeran las mismas por áreas:

Métodos Numéricos

1. **Esquemas compactos.** Se ha desarrollado un esquema de diferencias finitas compacto de alto orden que tiene en cuenta la anisotropía del tejido e incorpora un algoritmo de paso temporal adaptativo. El esquema permite una solución precisa del potencial y el flujo y reduce la restricción del tamaño de malla, permitiendo trabajar con un menor número de grados de libertad que los requeridos por los métodos de diferencias finitas de segundo orden o elementos finitos lineales. En consecuencia, con este esquema se reduce el tiempo de cálculo y los requerimientos de memoria y almacenamiento de datos para modelos celulares complejos. El esquema propuesto también posee ventajas con respecto al método HOC clásico [14,5] debido a su capacidad de tratar problemas anisótropos.

2. **Esquema de elemento finito inmerso.** Se ha desarrollado un esquema de elementos finitos inmersos que permite definir mallas jerárquicas estáticamente reducibles del problema. Este esquema permite resolver eficientemente un problema con un gran número de grados de libertad (con alta resolución espacial) manteniendo el coste computacional de invertir el sistema de ecuaciones en un mínimo. Con este esquema se ha desarrollado un código de elementos finitos en paralelo para la resolución del problema de electrofisiología con el modelo monodominio. El código incorpora diferentes modelos de comportamiento celular animal y humano, así como ventricular y auricular. Con los elementos finitos

inmersos se ha obtenido una escalabilidad mejor que para los elementos lineales, con una aceleración efectiva de hasta cuatro veces con respecto a los elementos lineales para la resolución de un problema con igual número de grados de libertad.

Electrofisiología

1. Estudio de heterogeneidad transmural en un corazón normal. En una geometría realista de corazón se han introducido células epicardiales, y endocardiales. Considerando los tres tipos de células se han propuesto tres distribuciones de las mismas a través del miocardio y se ve como estas influyen en las derivaciones precordiales del ECG.

2. Caracterización numérica de la Isquemia en tejido humano. Se ha caracterizado la respuesta de un reciente modelo de potencial de acción humano ante condiciones de hiperkalemia, acidosis e hipoxia para los tres tipos de cardiomiocitos. Los resultados indican que el modelo predice la no existencia de conducción supernormal para valores de $[K^+]_o$ cercanos a valores fisiológicos. El estudio también ha identificado un cambio en los mecanismos que sostienen la conducción bajo condiciones de hiperkalemia en los cuales la conducción está sostenida por el calcio para valores de $[K^+]_o > 12$ mmol/L.

3. Isquemia aguda regional en un corazón humano. En una geometría cardiaca humana se ha definido una zona isquémica producida por una disminución del flujo sanguíneo aportado por la arteria coronaria izquierda, rama Circunfleja. A partir de esa geometría isquémica se han estudiado los patrones de reentradas y la forma como se alteran los ECG en las derivaciones precordiales.