



## **Modelación y Simulación Computacional de un Medio Fibroso: Aplicación a la Estimación de Parámetros en Tejidos Cardíacos**

Felipe A. Galarce Marin

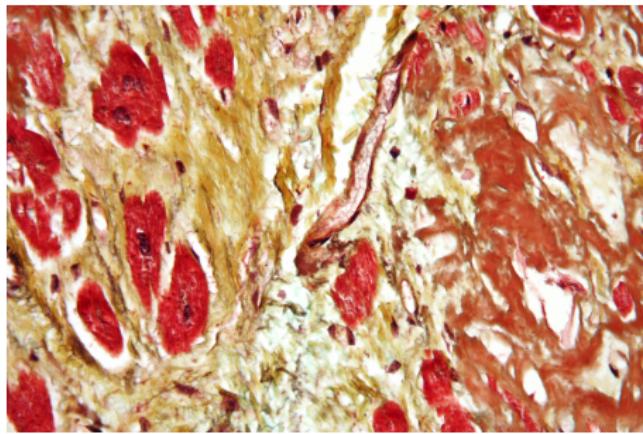
Profesor Guía: Joaquín Mura

Profesor Co-referente: Cristobal Bertoglio

Pontificia Universidad Católica de Valparaíso

# Introducción

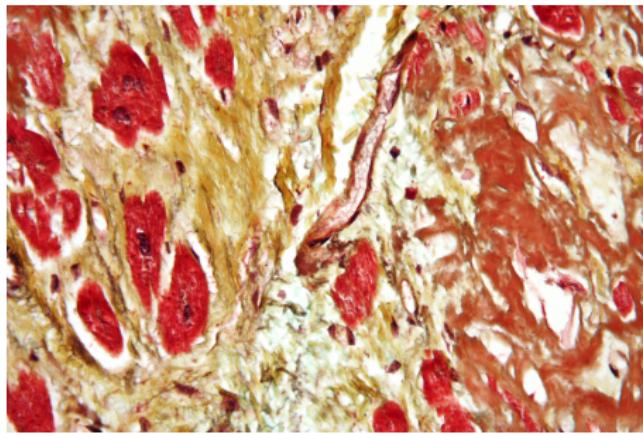
- Fibrosis → Fibrilación Ventricular → Paro Cardíaco (sudden cardiac arrest)
- Fibrosis → Propagación del Potencial Eléctrico en el tejido cardíaco [9]



Idea: estudiar los patrones de difusión del potencial eléctrico puede permitir, eventualmente, saber acerca de la existencia y tipología de tejidos fibrosos

# Introducción

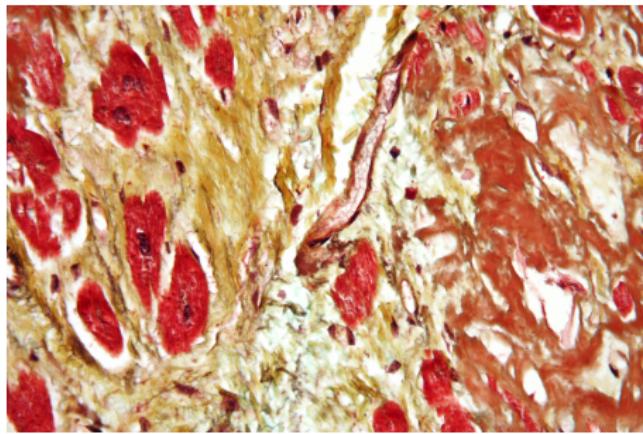
- Fibrosis → Fibrilación Ventricular → Paro Cardíaco (sudden cardiac arrest)
- Fibrosis → Propagación del Potencial Eléctrico en el tejido cardíaco [9]



Idea: estudiar los patrones de difusión del potencial eléctrico puede permitir, eventualmente, saber acerca de la existencia y tipología de tejidos fibrosos

# Introducción

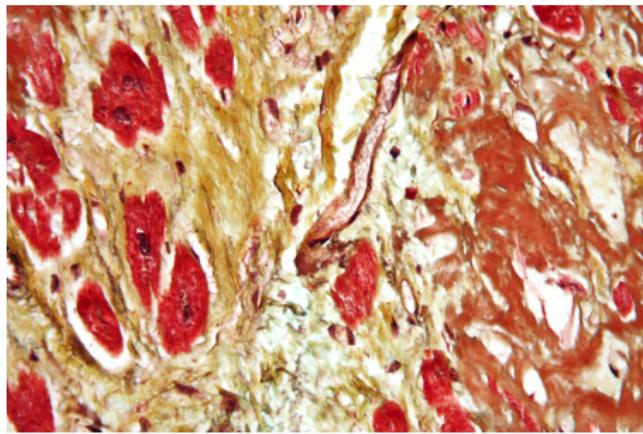
- Fibrosis → Fibrilación Ventricular → Paro Cardíaco (sudden cardiac arrest)
- Fibrosis → Propagación del Potencial Eléctrico en el tejido cardíaco [9]



Idea: estudiar los patrones de difusión del potencial eléctrico puede permitir, eventualmente, saber acerca de la existencia y tipología de tejidos fibrosos

# Introducción

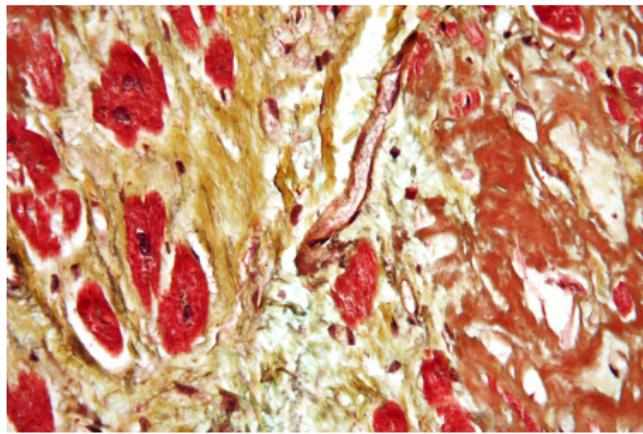
- Fibrosis → Fibrilación Ventricular → Paro Cardíaco (sudden cardiac arrest)
- Fibrosis → Propagación del Potencial Eléctrico en el tejido cardíaco [9]



Idea: estudiar los patrones de difusión del potencial eléctrico puede permitir, eventualmente, saber acerca de la existencia y tipología de tejidos fibrosos

# Introducción

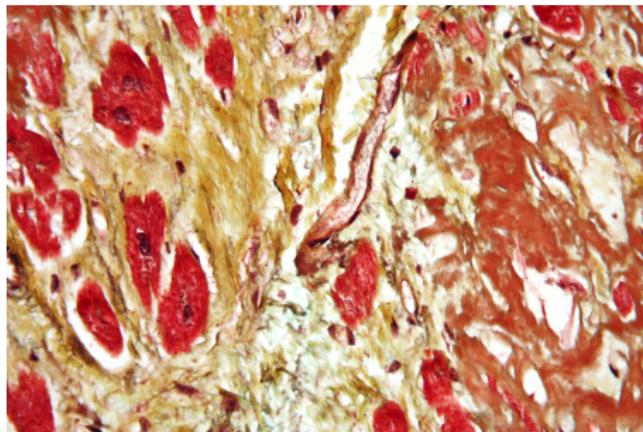
- Fibrosis → Fibrilación Ventricular → Paro Cardíaco (sudden cardiac arrest)
- Fibrosis → Propagación del Potencial Eléctrico en el tejido cardíaco [9]



Idea: estudiar los patrones de difusión del potencial eléctrico puede permitir, eventualmente, saber acerca de la existencia y tipología de tejidos fibrosos

# Introducción

- Fibrosis → Fibrilación Ventricular → Paro Cardíaco (sudden cardiac arrest)
- Fibrosis → Propagación del Potencial Eléctrico en el tejido cardíaco [9]



Idea: estudiar los patrones de difusión del potencial eléctrico puede permitir, eventualmente, saber acerca de la existencia y tipología de tejidos fibrosos

# Anatomía

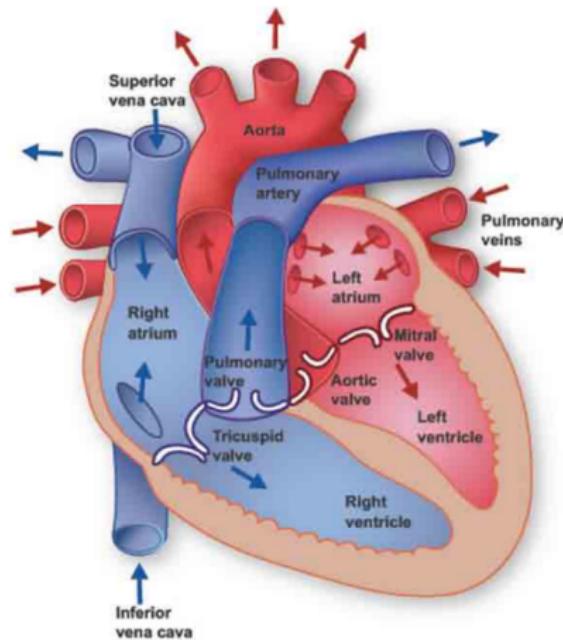


Figure: diagrama esquemático de la anatomía del corazón. Fuente [2]

# Histología

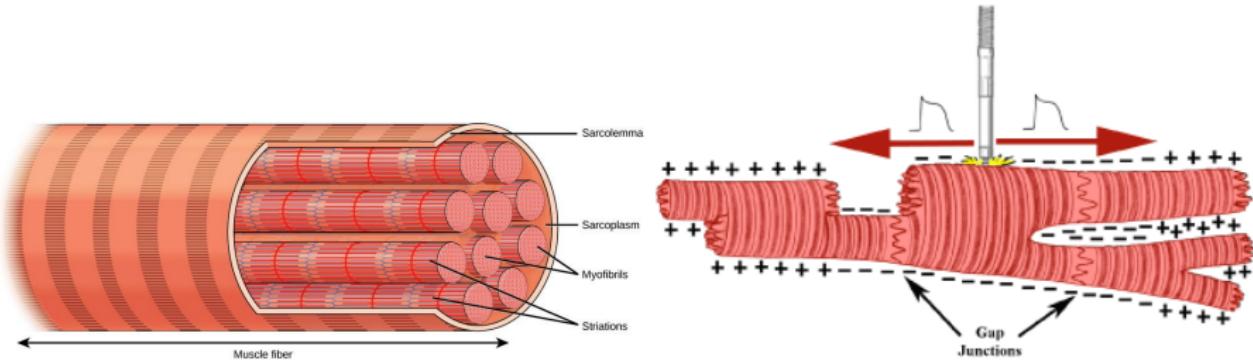


Figure: celula cardíaca muscular y *gap junctions*.

# Histología

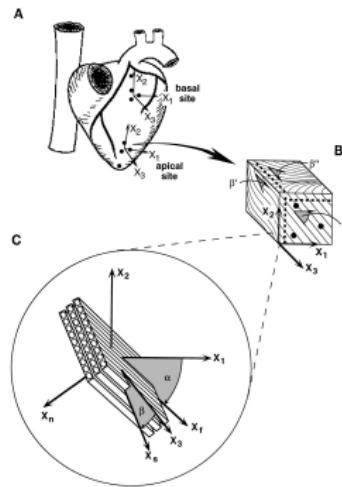


Figure: heart fiber orientation. Fuente: [3]

Anisotropía (ortotropía):

$$D_h = d_1 \hat{f} \otimes \hat{f} + d_2 \hat{c} \otimes \hat{c}$$

(1)

# Histología

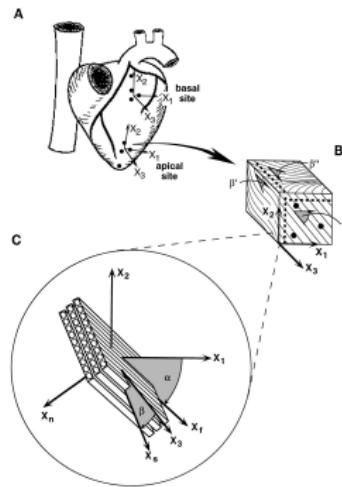
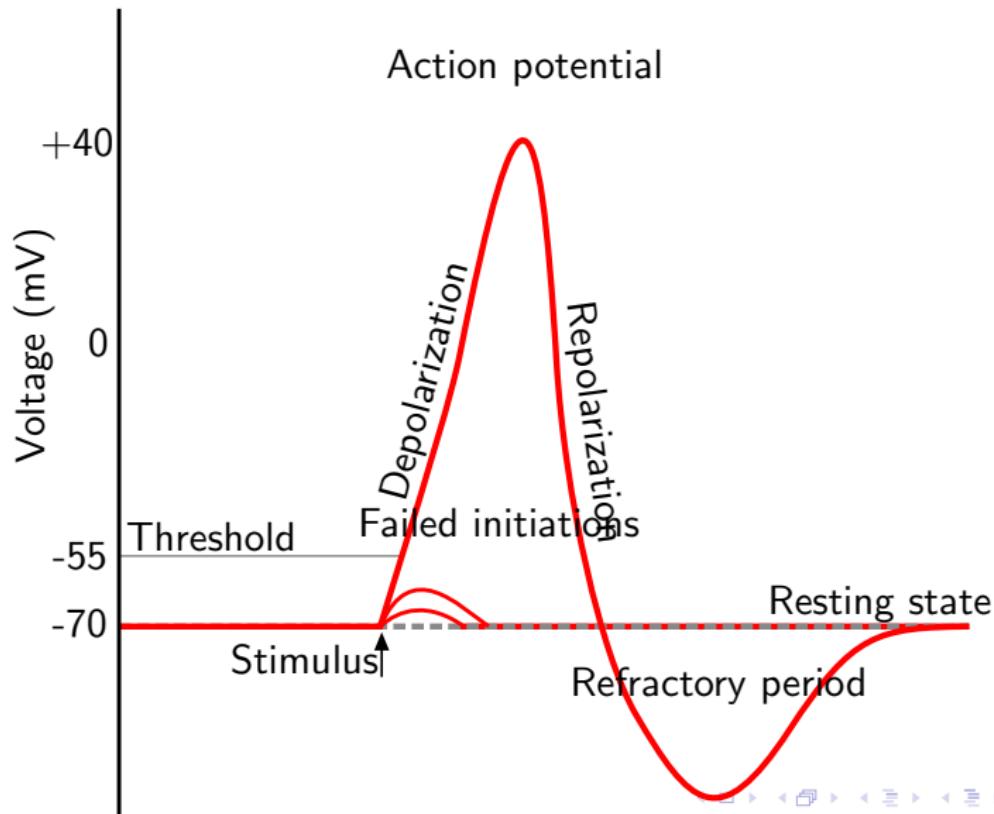


Figure: heart fiber orientation. Fuente: [3]

Anisotropía (ortotropía):

$$D_h = d_1 \hat{f} \otimes \hat{f} + d_2 \hat{c} \otimes \hat{c} \quad (1)$$

# Electrofisiología: Potencial de Acción



# Electrofisiología

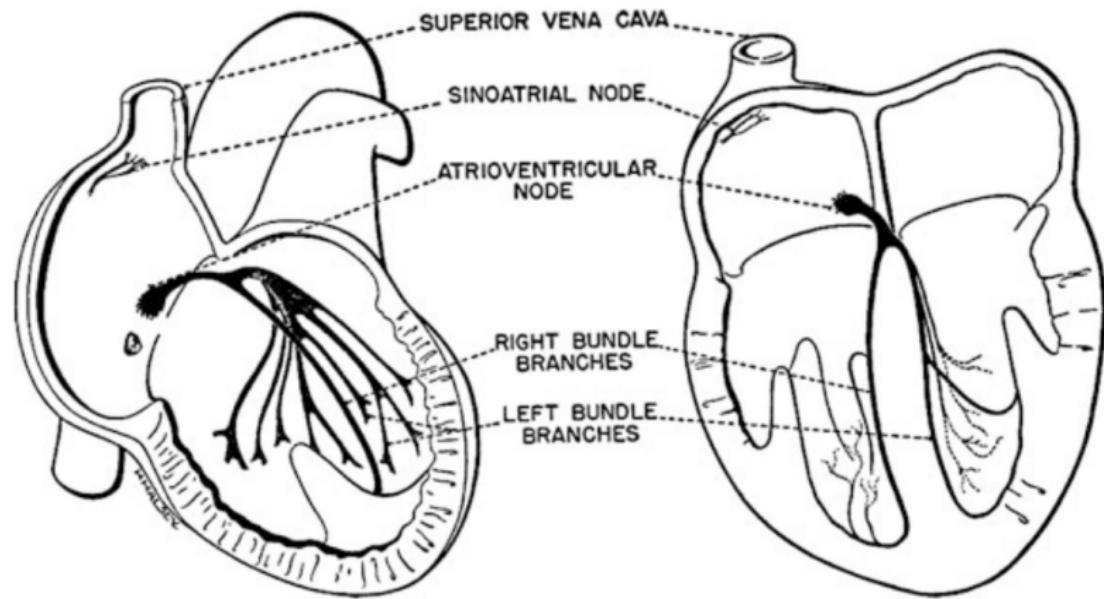


Figure: esquema de la conducción del potencial eléctrico en el tejido cardíaco.  
Fuente [8]

# Fibrosis

- Fibroblastos → Colágeno → Fibrosis
- Tipos de Fibrosis (según dispersión): stringy Fibrosis, patchy Fibrosis y diffuse Fibrosis,.

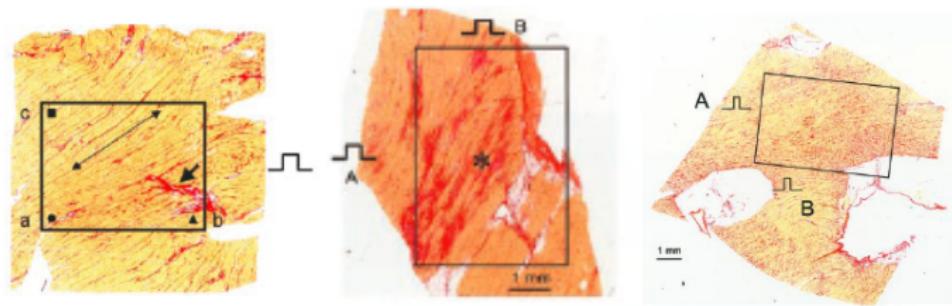


Figure: diferentes tipos de fibrosis.

# Fibrosis

- Fibroblastos → Colágeno → Fibrosis
- Tipos de Fibrosis (según dispersión): stringy Fibrosis, patchy Fibrosis y diffuse Fibrosis,.

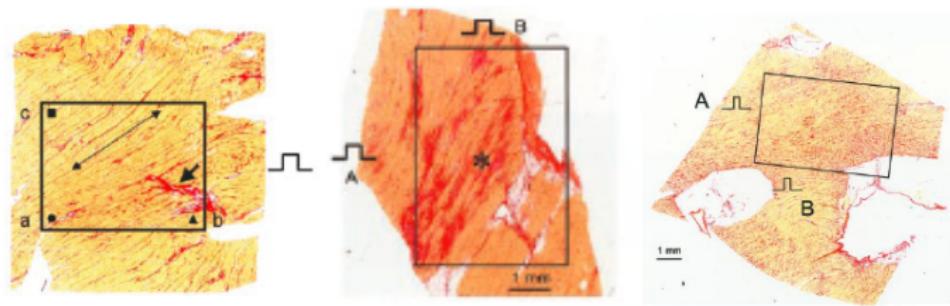


Figure: diferentes tipos de fibrosis.

# Fibrosis

- Fibroblastos → Colágeno → Fibrosis
- Tipos de Fibrosis (según dispersión): stringy Fibrosis, patchy Fibrosis y diffuse Fibrosis,.

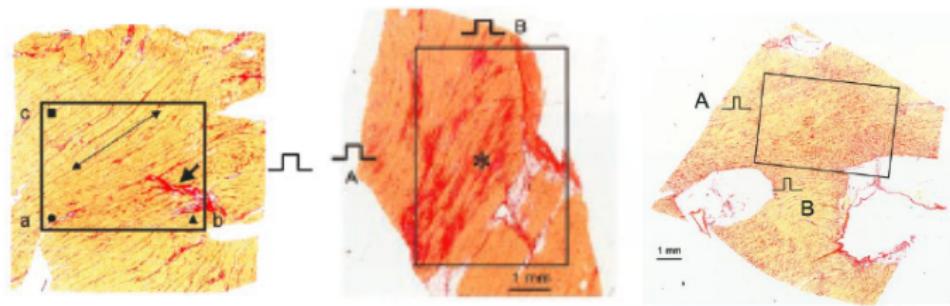


Figure: diferentes tipos de fibrosis.

# Fibrosis

- Fibroblastos → Colágeno → Fibrosis
- Tipos de Fibrosis (según dispersión): stringy Fibrosis, patchy Fibrosis y diffuse Fibrosis,.

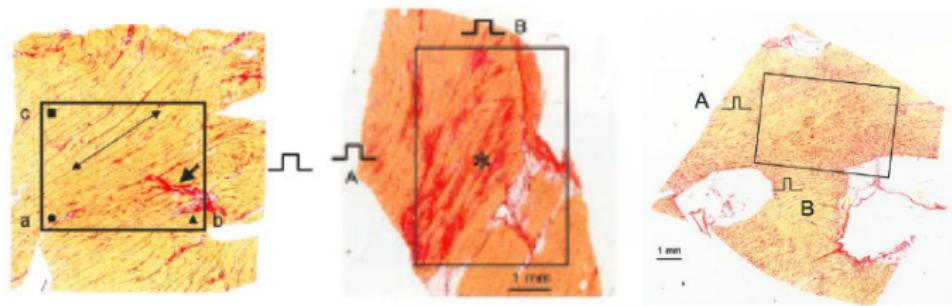


Figure: diferentes tipos de fibrosis.

# Fibrosis

- Fibroblastos → Colágeno → Fibrosis
- Tipos de Fibrosis (según dispersión): stringy Fibrosis, patchy Fibrosis y diffuse Fibrosis,.

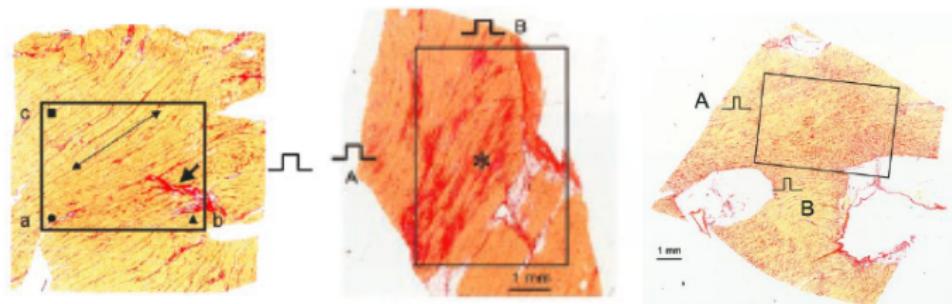


Figure: diferentes tipos de fibrosis.

# Fibrosis

- Fibroblastos → Colágeno → Fibrosis
- Tipos de Fibrosis (según dispersión): stringy Fibrosis, patchy Fibrosis y diffuse Fibrosis,.

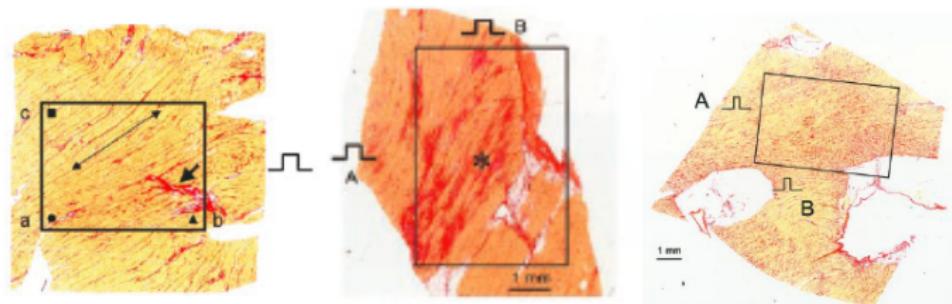


Figure: diferentes tipos de fibrosis.

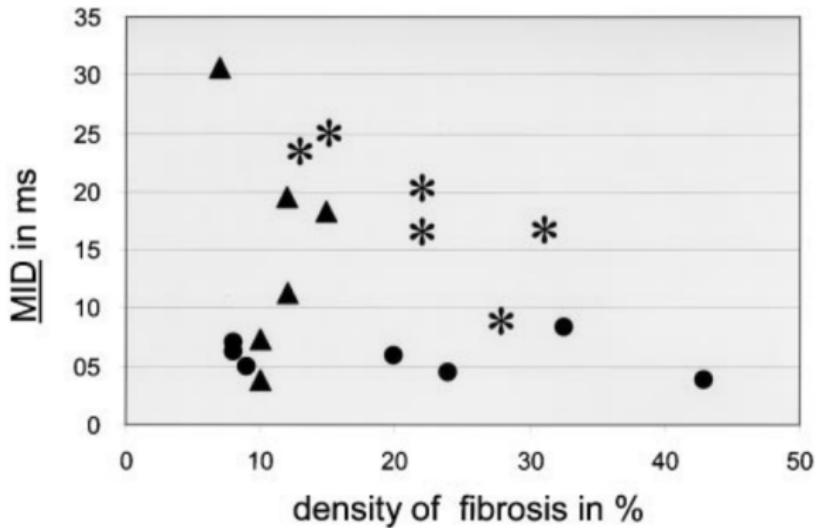


Figure: gráfico del MID (mean increase delay) v/s densidad para los distintos tipos de fibrosis (patchy, \*; stringy, ▲; or diffuse, ●) . From [5]

# Modelación

# Modelación del Arreglo de Tejido Cardíaco

- Modelo bi-dominio:
  - Alto costo computacional
  - Usualmente mal condicionado [7]. (?)
  - Mas realista que modelo mono-dominio (considera potencial intra y extracelular y *gating variables*).
- Modelo mono-dominio:
  - Bajo costo computacional (en relación al modelo bi-dominio).
  - Considera un potencial medio.
- Ambos Fenomenológicos: no se considera micro-estructura, como la existencia de *gap-junctions*.

# Modelación del Arreglo de Tejido Cardíaco

- Modelo bi-dominio:
  - Alto costo computacional
  - Usualmente mal condicionado [7]. (?)
  - Mas realista que modelo mono-dominio (considera potencial intra y extracelular y *gating variables*).
- Modelo mono-dominio:
  - Bajo costo computacional (en relación al modelo bi-dominio).
  - Considera un potencial medio.
- Ambos Fenomenológicos: no se considera micro-estructura, como la existencia de *gap-junctions*.

# Modelo Bi-Dominio

**PP-formulation:**

$$\left\{ \begin{array}{ll} c_m \frac{\partial v}{\partial t} - \operatorname{div}(D_i \nabla u_i) + I_{ion}(v, w, z) = I_i^s & \text{in } \Omega \times (0, T) \\ -c_m \frac{\partial v}{\partial t} - \operatorname{div}(D_e \nabla u_e) - I_{ion}(v, w, z) = I_e^s & \text{in } \Omega \times (0, T) \\ \frac{\partial z}{\partial t} - F(v, w) = 0 & \text{in } \Omega \times (0, T) \\ \frac{\partial z}{\partial t} - G(v, w, z) = 0 & \text{in } \Omega \times (0, T) \\ D_{i,e} \nabla u_{i,e} \cdot \hat{n} = 0 & \text{in } \Gamma_N \times (0, T) \\ + \text{ Dirichlet Conditions} & \end{array} \right. \quad (2)$$

# Modelo Mono-Dominio

Algunas definiciones:

- El dominio  $\Omega \in \mathbb{R}^d$  ( $d = 2, 3$ ).
- El potencial eléctrico  $\phi : \Omega \times \mathbb{R}^+$ .
- El vector de variables internas que regula la recuperación de la celula (i.e., el potencial de acción)  $\vec{r} : \Omega \times \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^m$ , donde  $m$  es la cantidad de parámetros usados para modelar los procesos de la membrana celular.
- La capacitancia de la membrana  $C_\phi \in \mathbb{R}$ .
- El tensor de difusión  $D \in \mathbb{R}^{d \times d}$ .
- El tensor  $C_r \in \mathbb{R}^{m \times m}$ .

# Modelo Mono-Dominio

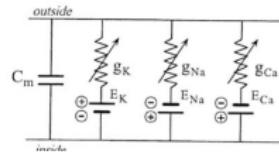
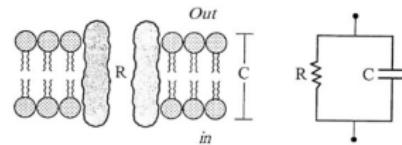
- Si los medios tienen el mismo *anisotropy ratio* (lo cual es falso), entonces las ecuaciones de bi-dominio se reducen a:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \phi}{\partial t} - \operatorname{div}(D \nabla \phi) = f^\phi(\phi, \vec{r}) \\ \frac{\partial r}{\partial t} = f^r(\phi, \vec{r}) \\ + \text{ boundary conditions} \end{array} \right. \quad (3)$$

Nuevamente, la elección de  $f^\phi$  y  $f^r$  depende del modelo a utilizar para describir la actividad eléctrica de la membrana celular.

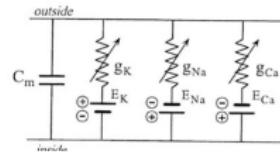
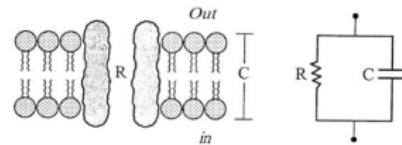
# Modelación de la Actividad Eléctrica de la Membrana Celular

- Hodkin-Huxley Model
- The Beeler-Reuter Model
- The Luo Rudy I Model (LR1)
- Modelos Simplificados/Reducidos:
  - Aliev-Panfilov Model
  - Mitchel-Schaeffer Model
  - FitzHugh-Nagumo Model



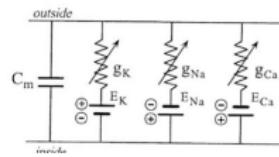
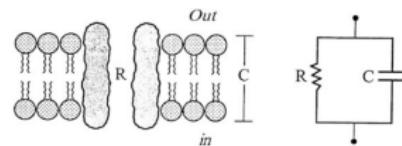
# Modelación de la Actividad Eléctrica de la Membrana Celular

- Hodkin-Huxley Model
- The Beeler-Reuter Model
- The Luo Rudy I Model (LR1)
- Modelos Simplificados/Reducidos:
  - Aliev-Panfilov Model
  - Mitchel-Schaeffer Model
  - FitzHugh-Nagumo Model



# Modelación de la Actividad Eléctrica de la Membrana Celular

- Hodkin-Huxley Model
- The Beeler-Reuter Model
- The Luo Rudy I Model (LR1)
- Modelos Simplificados/Reducidos:
  - Aliev-Panfilov Model
  - Mitchel-Schaeffer Model
  - FitzHugh-Nagumo Model



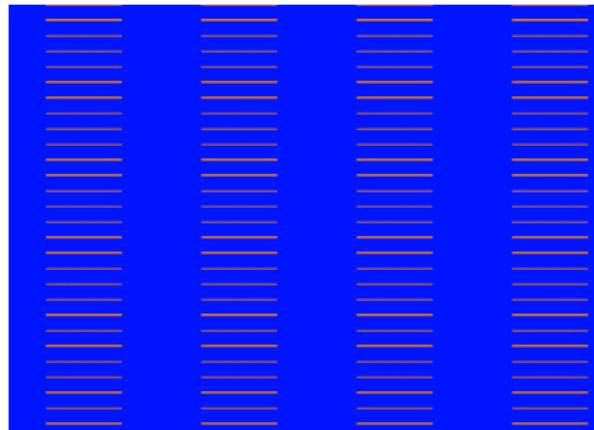
# Modelo Mono-Dominio +FHN

Modelo a usar para la reacción-difusión del potencial eléctrico en el tejido cardíaco:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \phi}{\partial t} - \operatorname{div}(D \nabla \phi) = c_1 \phi(\phi - \alpha)(1 - \phi) - c_2 r \\ \frac{\partial r}{\partial t} = c_2 (\phi - rd) \\ + \text{ condiciones de borde} \end{array} \right. \quad (4)$$

# Método

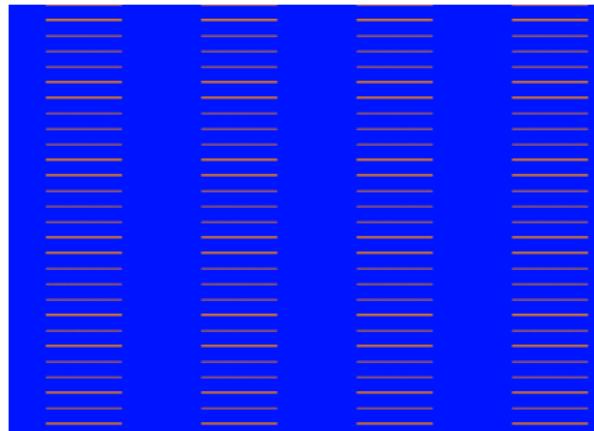
- Resolver MDE+FHN sobre un medio con propiedades de difusión variables → Colageno
- Apagar celulas.



¡Alto costo computacional!

# Método

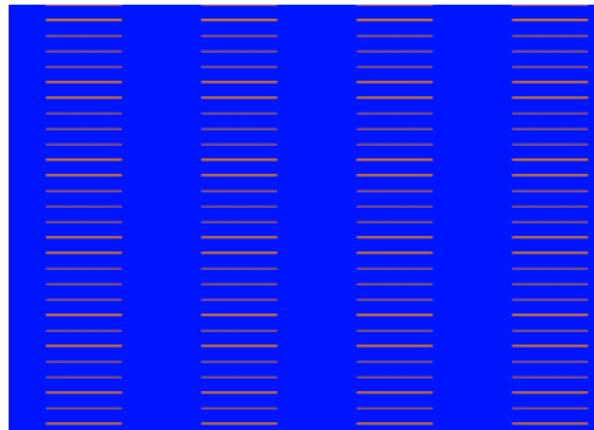
- Resolver MDE+FHN sobre un medio con propiedades de difusión variables → Colageno
- Apagar celulas.



¡Alto costo computacional!

# Método

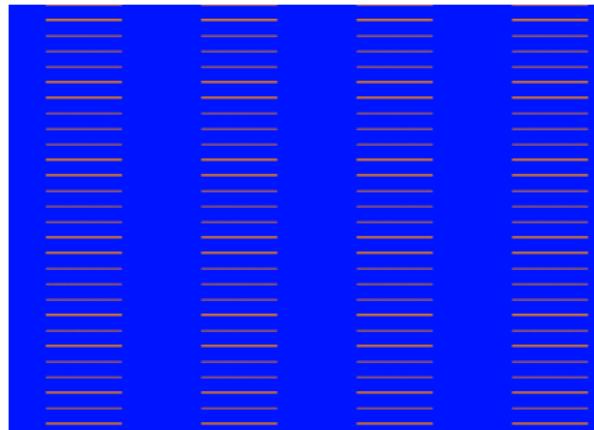
- Resolver MDE+FHN sobre un medio con propiedades de difusión variables → Colageno
- Apagar celulas.



¡Alto costo computacional!

# Método

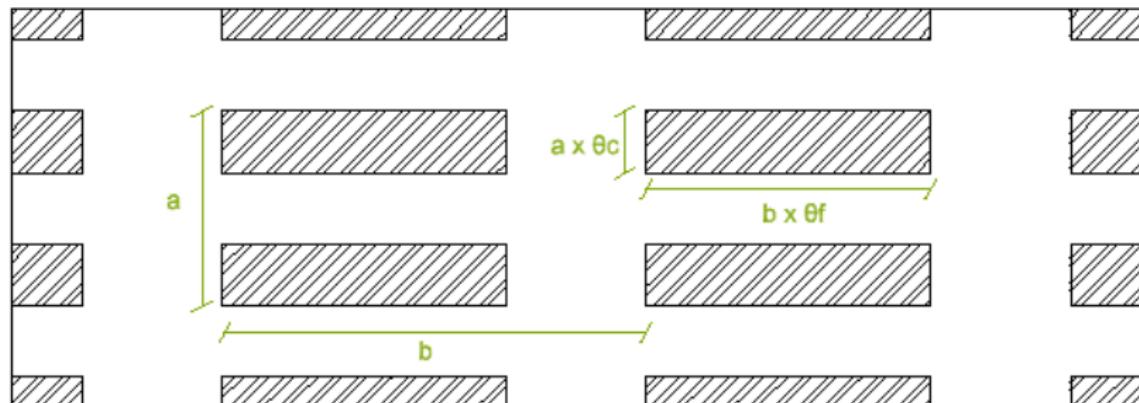
- Resolver MDE+FHN sobre un medio con propiedades de difusión variables → Colageno
- Apagar celulas.



**¡Alto costo computacional!**

# Método Multiescala

- Resolver ecuaciones () sobre un medio con propiedades de difusión variables → Colageno
- Apagar celulas.



**¡Alto costo computacional!**

# Método Multiescala

- Homogeneización por laminaciones (rango 2)
- Tensor de difusión efectivo
- La homogeneización del modelo MDE+FHN no es (aún) posible.
- Sin embargo, si se puede demostrar que la solución de el siguiente modelo (ecuación de difusión!):

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(D \nabla \phi) = f \\ + \text{ condiciones de borde} \end{cases} \quad (5)$$

donde  $\hat{n}$  es un vector unitario y normal a la frontera del dominio,  $f$  es una fuente interna y  $D$  se define como:

$$D = \begin{cases} D_1 \text{ on } \Omega_1 \subset \Omega \\ D_2 \text{ on } \Omega_2 \subset \Omega \rightarrow \text{"Colágeno"} \end{cases}$$

donde  $\Omega_1 \cap \Omega_2 = \emptyset$  y  $\Omega_1 \cup \Omega_2 = \Omega$ .

# Método Multiescala

- Homogeneización por laminaciones (rango 2)
- Tensor de difusión efectivo
- La homogeneización del modelo MDE+FHN no es (aún) posible.
- Sin embargo, si se puede demostrar que la solución de el siguiente modelo (ecuación de difusión!):

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(D \nabla \phi) = f \\ + \text{condiciones de borde} \end{cases} \quad (5)$$

donde  $\hat{n}$  es un vector unitario y normal a la frontera del dominio,  $f$  es una fuente interna y  $D$  se define como:

$$D = \begin{cases} D_1 \text{ on } \Omega_1 \subset \Omega \\ D_2 \text{ on } \Omega_2 \subset \Omega \rightarrow \text{"Colágeno"} \end{cases}$$

donde  $\Omega_1 \cap \Omega_2 = \emptyset$  y  $\Omega_1 \cup \Omega_2 = \Omega$ .

# Método Multiescala

- Homogeneización por laminaciones (rango 2)
- Tensor de difusión efectivo
- La homogeneización del modelo MDE+FHN no es (aún) posible.
- Sin embargo, si se puede demostrar que la solución de el siguiente modelo (ecuación de difusión!):

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(D \nabla \phi) = f \\ + \text{condiciones de borde} \end{cases} \quad (5)$$

donde  $\hat{n}$  es un vector unitario y normal a la frontera del dominio,  $f$  es una fuente interna y  $D$  se define como:

$$D = \begin{cases} D_1 \text{ on } \Omega_1 \subset \Omega \\ D_2 \text{ on } \Omega_2 \subset \Omega \rightarrow \text{"Colágeno"} \end{cases}$$

donde  $\Omega_1 \cap \Omega_2 = \emptyset$  y  $\Omega_1 \cup \Omega_2 = \Omega$ .

# Método Multiescala

- Homogeneización por laminaciones (rango 2)
- Tensor de difusión efectivo
- La homogeneización del modelo MDE+FHN no es (aún) posible.
- Sin embargo, si se puede demostrar que la solución de el siguiente modelo (ecuación de difusión!):

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(D \nabla \phi) = f \\ + \text{ condiciones de borde} \end{cases} \quad (5)$$

donde  $\hat{n}$  es un vector unitario y normal a la frontera del dominio,  $f$  es una fuente interna y  $D$  se define como:

$$D = \begin{cases} D_1 \text{ on } \Omega_1 \subset \Omega \\ D_2 \text{ on } \Omega_2 \subset \Omega \rightarrow \text{"Colágeno"} \end{cases}$$

donde  $\Omega_1 \cap \Omega_2 = \emptyset$  y  $\Omega_1 \cup \Omega_2 = \Omega$ .

# Método Multiescala

- Homogeneización por laminaciones (rango 2)
- Tensor de difusión efectivo
- La homogeneización del modelo MDE+FHN no es (aún) posible.
- Sin embargo, si se puede demostrar que la solución de el siguiente modelo (ecuación de difusión!):

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(D \nabla \phi) = f \\ + \text{ condiciones de borde} \end{cases} \quad (5)$$

donde  $\hat{n}$  es un vector unitario y normal a la frontera del dominio,  $f$  es una fuente interna y  $D$  se define como:

$$D = \begin{cases} D_1 \text{ on } \Omega_1 \subset \Omega \\ D_2 \text{ on } \Omega_2 \subset \Omega \end{cases} \rightarrow \text{"Colágeno"}$$

donde  $\Omega_1 \cap \Omega_2 = \emptyset$  y  $\Omega_1 \cup \Omega_2 = \Omega$ .

# Homogeneización

...converge a la solución de:

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(D^{\text{eff}} \nabla \phi_h) = f \\ + \text{condiciones de borde} \end{cases} \quad (6)$$

conforme el tamaño de  $\Omega_2$  tiende 0. Al tensor  $D^{\text{eff}}$  se le llamará *tensor efectivo*, y viene dado por:

$$D_{\text{eff}} = (1 - \theta_f)D_h + \theta_f D'_{\text{eff}} - \frac{\theta_f(1 - \theta_f)(D'_{\text{eff}} - D_h)e_2 \otimes (D'_{\text{eff}} - D_h)^T e_2}{(1 - \theta_f)D'_{\text{eff}}e_2 \cdot e_2 + \theta_f D_h e_2 \cdot e_2}$$

en donde,

$$D'_{\text{eff}} = (1 - \theta_c)D_h + \theta_c D_{\text{col}} - \frac{\theta_c(1 - \theta_c)(D_{\text{col}} - D_h)e_1 \otimes (D_{\text{col}} - D_h)^T e_1}{(1 - \theta_c)D_{\text{col}}e_1 \cdot e_1 + \theta_c D_h e_1 \cdot e_1}$$

# Verificación Numérica del Teorema

## Ejemplo Numérico #1:

- Caso estático.
- Laminaciones de rango 1.
- $\Omega = [0, 0] \times [10 \text{ mm}, 10 \text{ mm}]$ .
- Tensor de difusión del medio:

$$D_1 = d_1 \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$$

donde  $d_1 = 0.1[\text{mm}^2/\text{s}]$ .

- Tensor de difusión de laminaciones:

$$D_2 = \alpha D_1$$

$\alpha \in [0, 1]$ .

- Dirección de laminación:  $e_1 = (1, 0, 0)$

# Verificación Numérica del Teorema

- Condiciones de borde:

$$\left\{ \begin{array}{l} D\nabla\phi \cdot \hat{n} = 0 \text{ on right and up boundaries} \\ \phi = \frac{e^{\frac{-(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}}{2\pi\sqrt{2\pi}} \text{ on bottom boundary} \\ \phi = \frac{e^{\frac{-(y-\mu)^2}{2\sigma^2}}}{2\pi\sqrt{2\pi}} \text{ on left boundary} \end{array} \right.$$

- Forma Variacional Débil:

$$V = \{v \in H^1(\Omega) : v = 0 \text{ on } \Gamma_D\} \quad (7)$$

$$\int_{\Omega} (D^{eff} \nabla \phi_h) \nabla v d\Omega = \int_{\Omega} f v d\Omega + \int_{\Gamma_N} g v ds \quad \forall v \in \hat{V}_h \subset \hat{V}$$

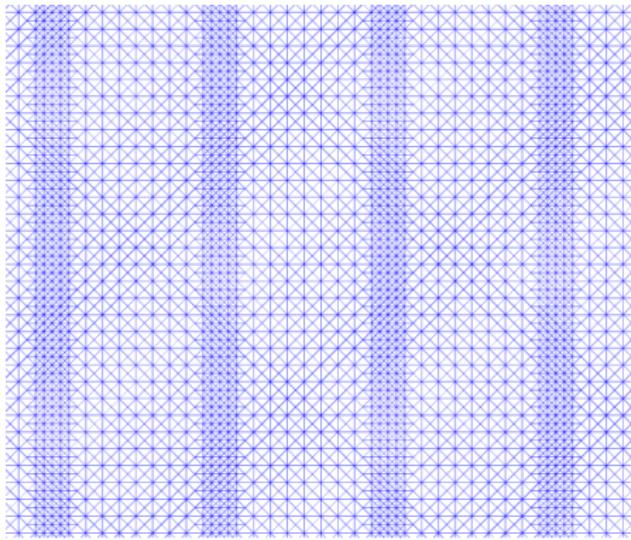


Figure: zoom of mesh used for non-homogenized problems

# Verificación Numérica del Teorema

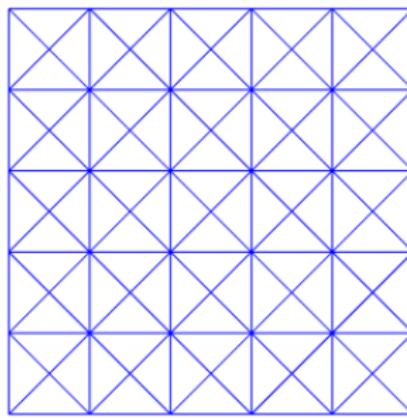


Figure: mesh used for homogenized problems

# Verificación Numérica del Teorema

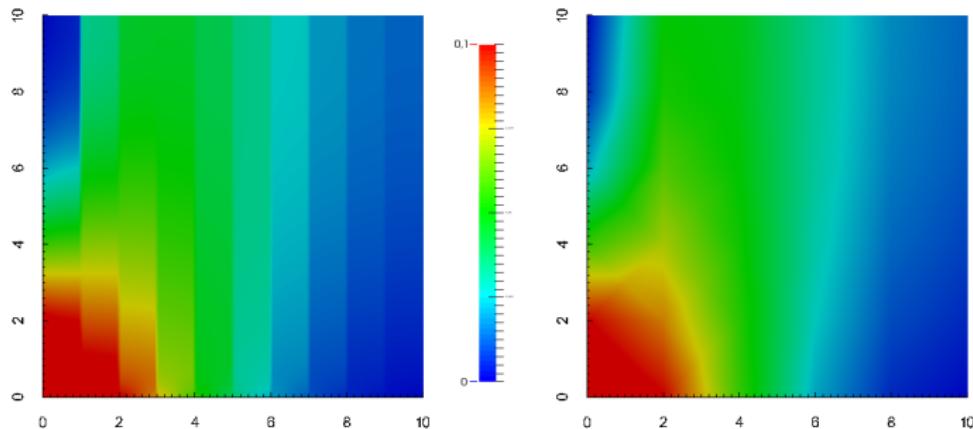


Figure: solution of the problems 5 and 6 for  $\beta = 0.01$ .

# Verificación Numérica del Teorema

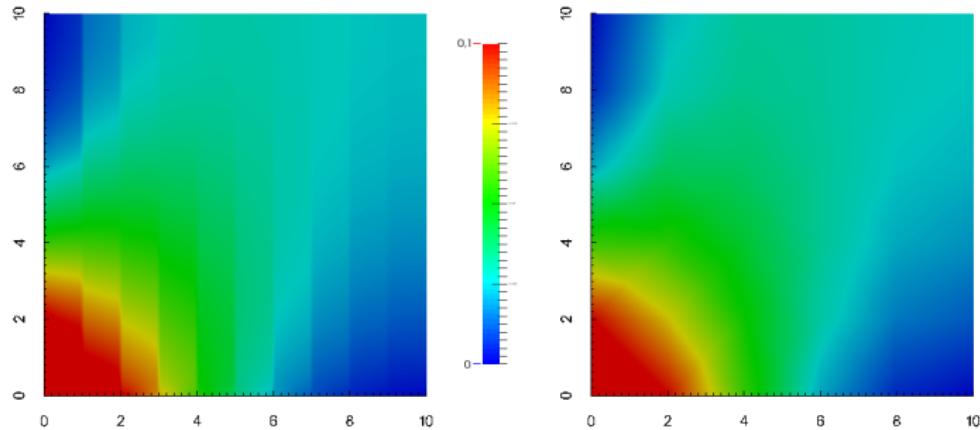


Figure: solution of the problems 5 (left) and 6 (right) for  $\beta = 10^{-5}$ .

# Verificación Numérica del Teorema

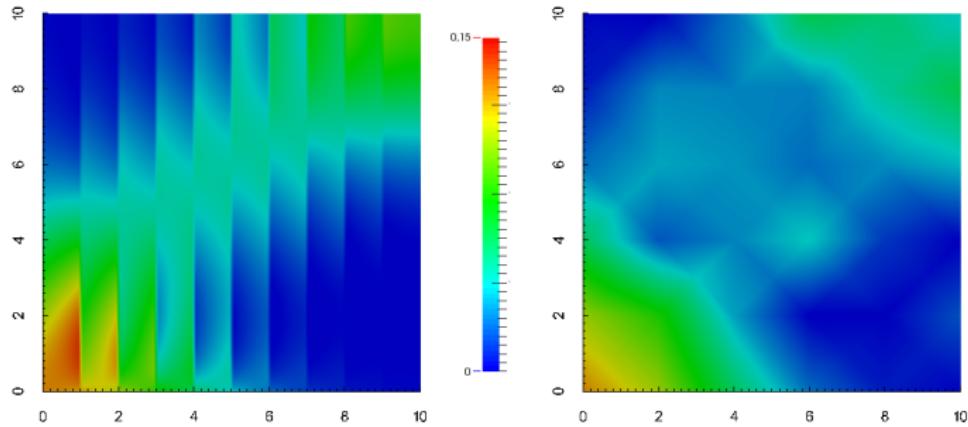
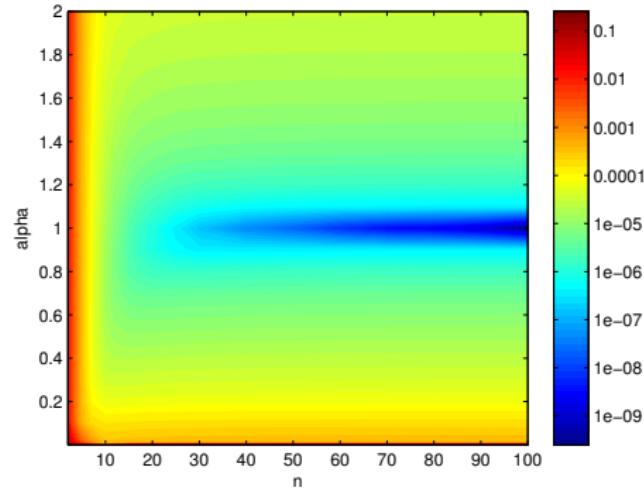


Figure: solution of the problems 5 (left) and 6 (right) for  $\beta = 10^5$ . Error = 0.088

# Verificación Numérica del Teorema

Como medida para estimar el error se usó la norma L2, esto es:

$$\text{error} = \frac{\|\phi - \phi_h\|_{L2}}{\|\phi\|_{L2}} = \frac{\int_{\Omega} (\phi - \phi_h)^2 d\Omega}{\int_{\Omega} \phi^2 d\Omega} \quad (8)$$



# Verificación Numérica del Teorema

## Ejemplo Numérico #2:

- Caso dinámico.
- Laminaciones de Rango 2.
- Configuración:

# DOF's	a [mm]	b [mm]	$\theta_c$	$\theta_f$	$\beta$	$\gamma$	$\Omega$
232324	0.1	1	0.4	0.5	$10^{-5}$	5	$6 \times 6 [mm^2]$

$$\begin{cases} \frac{\partial \phi}{\partial t} - \operatorname{div}(D^{\text{eff}} \nabla \phi) = f \\ \phi = \bar{\phi} \text{ on } \Gamma_D \\ D \nabla \phi \cdot \hat{n} = g \text{ on } \Gamma_N \end{cases} \quad (9)$$

- Condiciones de borde Neumann.
- Forma Variacional Débil Discretizada en el Tiempo (Backward Euler):

$$\begin{cases} a_k(\phi_k, v) = \int_{\Omega} \phi_k v + \Delta t (D \nabla \phi_k) \nabla v d\Omega \\ L_k(v) = \Delta t \int_{\Omega} f_k v d\Omega + \int_{\Omega} \phi_{k-1} v d\Omega + \Delta t \int_{\Gamma_N} g v ds \end{cases}$$

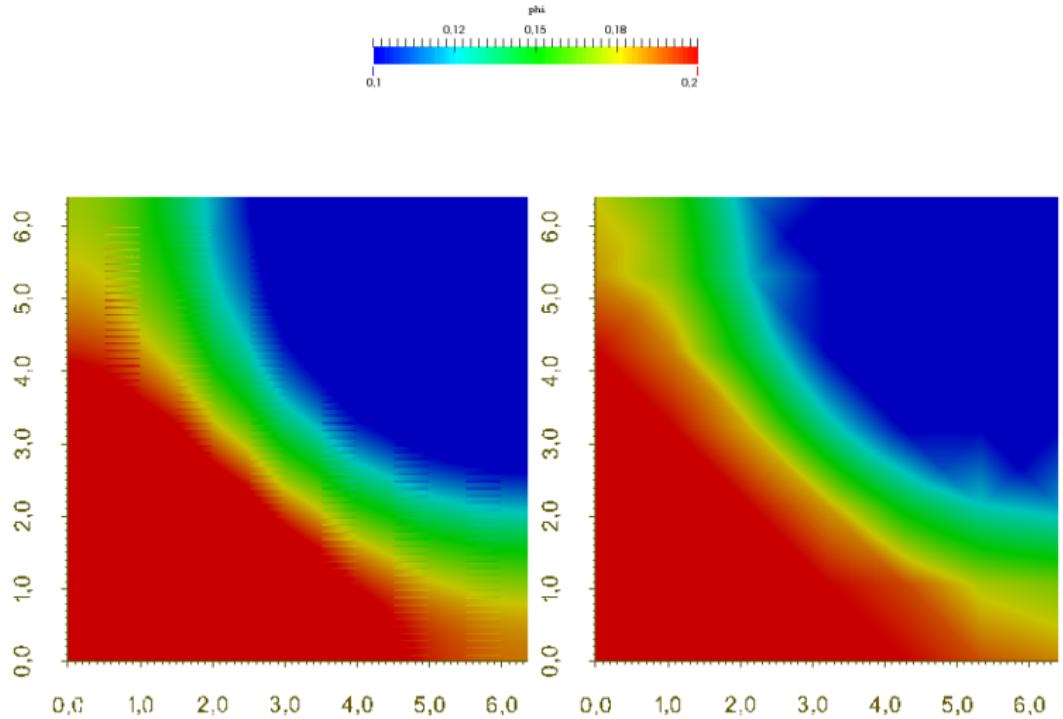


Figure: 5 [ms]

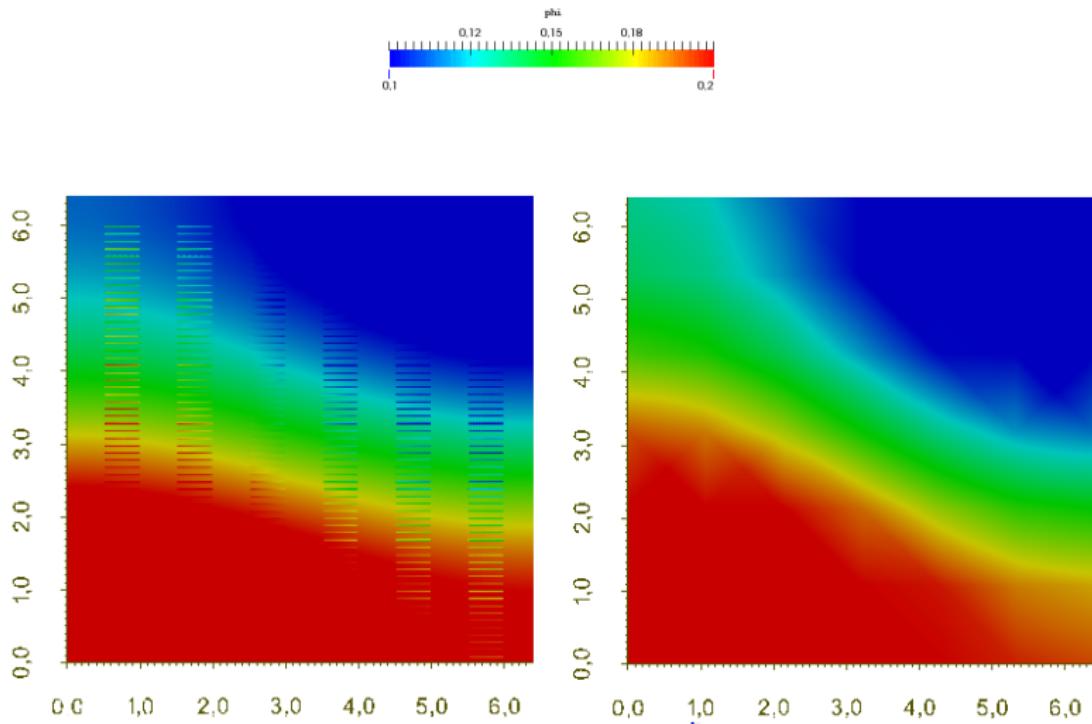


Figure: 70 [ms]

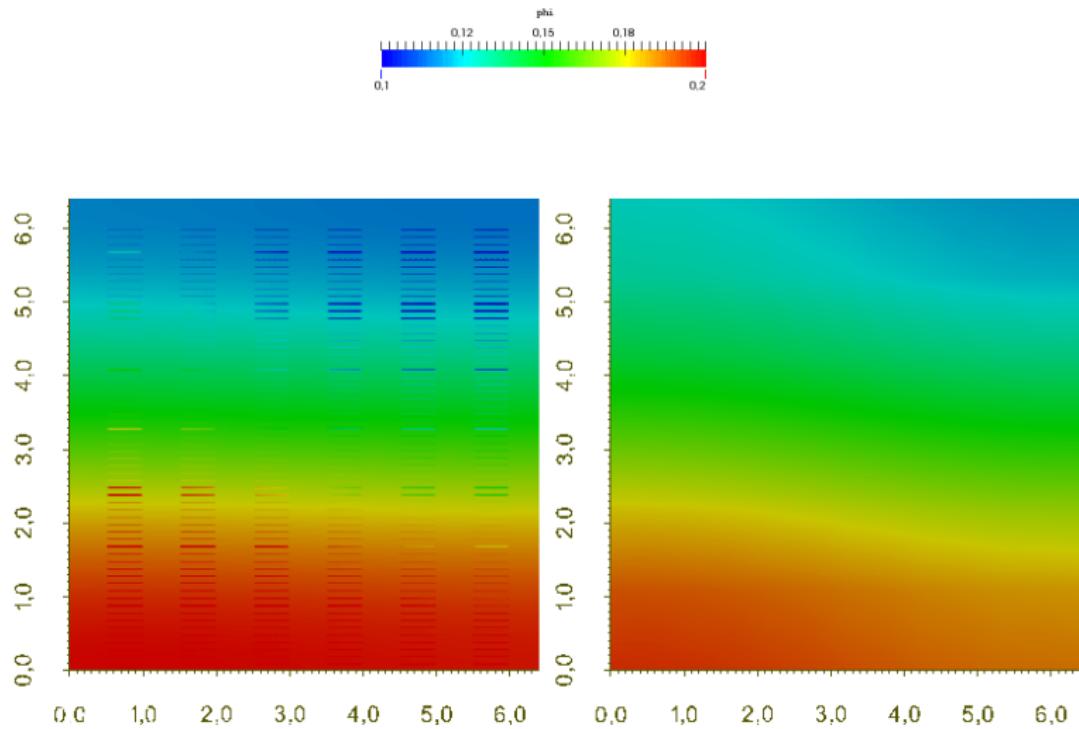


Figure: 258 [ms]

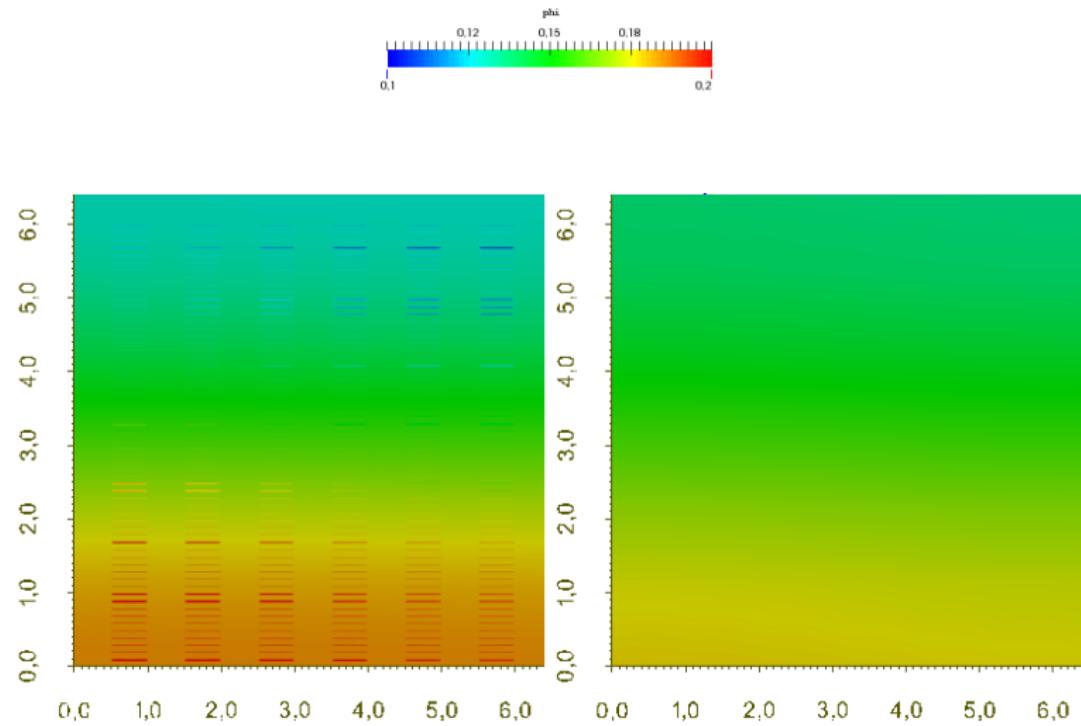


Figure: 400 [ms]

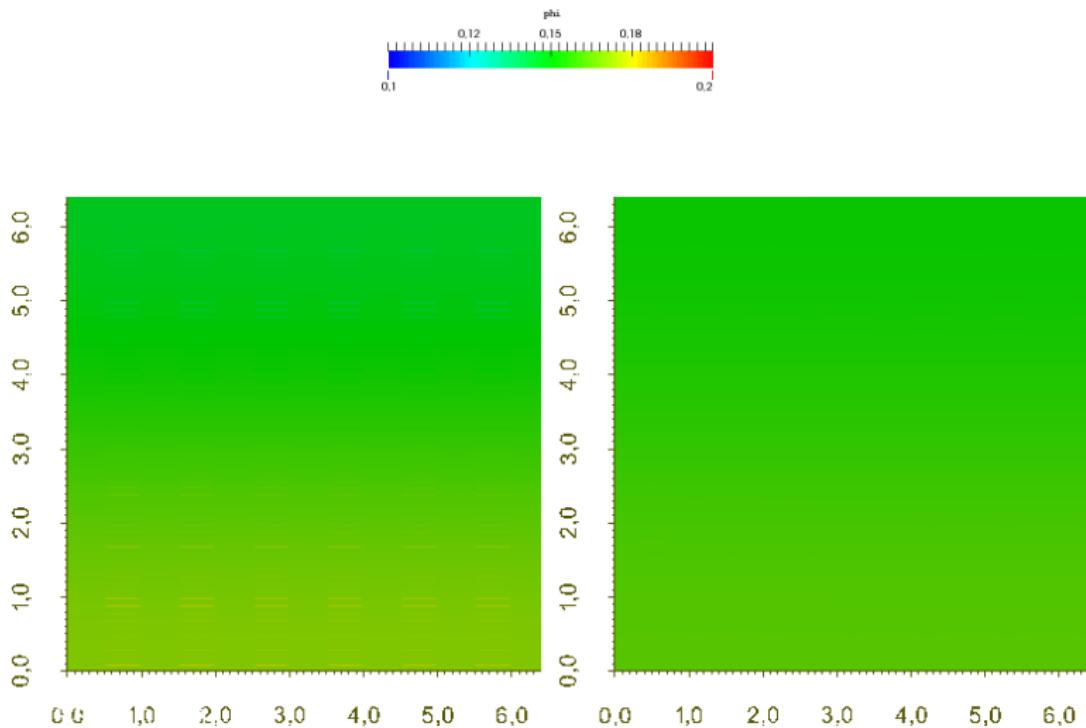


Figure: 800 [ms]

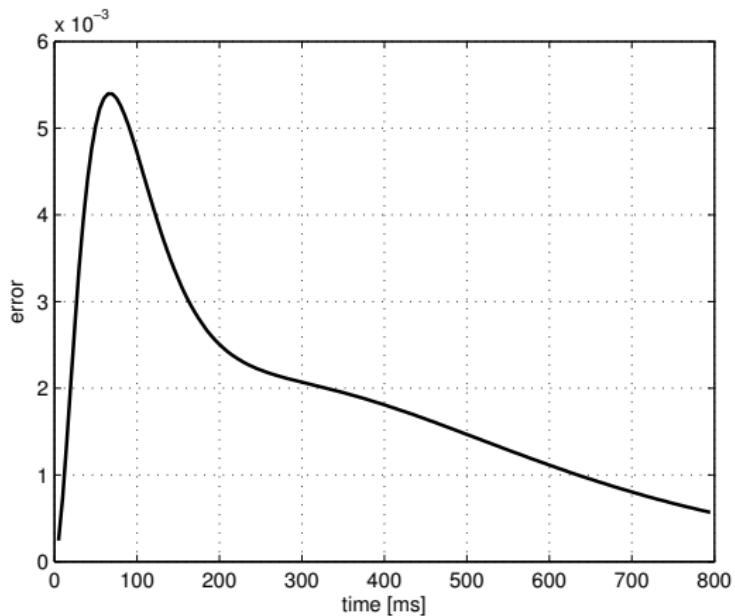


Figure: error v/s time for experiment # 2

# Modelación de fibrosis difusa mediante modelo efectivo.

# Surrogated Model

- Con el teorema ya verificado, se procede a utilizar el mismo tensor  $D^{\text{eff}}$  en las ecuaciones de monodominio, con la esperanza de que el error entre la solución homogeneizada y la exacta sea pequeño

→ “Surrogated Model”

# Surrogated Model

- Con el teorema ya verificado, se procede a utilizar el mismo tensor  $D^{eff}$  en las ecuaciones de monodominio, con la esperanza de que el error entre la solución homogeneizada y la exacta sea pequeño  
→ “**Surrogated Model**”

# Análisis de Estabilidad del modelo MDE+FHN

“Energía” total del sistema continuo:

$$E = c_1(1 + \alpha)\phi^3 - c_1(\alpha\phi^2 + \phi^4) - c_2 dr^2$$

“Energía” total del sistema discretizado en el tiempo (notar discretización “conveniente”):

$$\bar{E} = c_2\phi^{n+\beta}r^{n+\theta} - c_2d(r^{n+\theta})^2 - (\theta - \frac{1}{2})\frac{1}{\Delta t}(r^{n+1} - r^n)^2$$

$$+ c_1(1 + \alpha)\phi^n(\phi^{n+\beta})^2 - c_1\alpha(\phi^{n+\beta})^2 - c_1(\phi^n)^2(\phi^{n+\beta})^2$$

$$- c_2r^{n+\theta}\nu^{n+\beta} - (\beta - \frac{1}{2})\frac{1}{\Delta t}(\phi^{n+1} - \phi^n)^2$$

# Análisis de Estabilidad del modelo MDE+FHN

“Energía” total del sistema continuo:

$$E = c_1(1 + \alpha)\phi^3 - c_1(\alpha\phi^2 + \phi^4) - c_2 dr^2$$

“Energía” total del sistema discretizado en el tiempo (notar discretización “conveniente”):

$$\bar{E} = c_2\phi^{n+\beta}r^{n+\theta} - c_2d(r^{n+\theta})^2 - (\theta - \frac{1}{2})\frac{1}{\Delta t}(r^{n+1} - r^n)^2$$

$$+ c_1(1 + \alpha)\phi^n(\phi^{n+\beta})^2 - c_1\alpha(\phi^{n+\beta})^2 - c_1(\phi^n)^2(\phi^{n+\beta})^2$$

$$- c_2r^{n+\theta}v^{n+\beta} - (\beta - \frac{1}{2})\frac{1}{\Delta t}(\phi^{n+1} - \phi^n)^2$$

# Discretización en el Tiempo

Se escoge finalmente el siguiente esquema (**por qué?**):

$$\frac{r^{n+1} - r^n}{\Delta t} = c_2 \phi^n - c_2 d r^{n+1}$$

$$\frac{\phi^{n+1} - \phi^n}{\Delta t} = c_1(1 + \alpha)(\phi^n)^2 - c_1 \alpha \phi^{n+1} - c_1 (\phi^n)^3 + \operatorname{div}(D \nabla \phi^{n+1})$$

- Términos lineales implícitos.
- Términos no-lineales explícitos.
- Difusión implícita.

**Observación:** problema desacoplado!

# Discretización en el Tiempo

Se escoge finalmente el siguiente esquema (**por qué?**):

$$\frac{r^{n+1} - r^n}{\Delta t} = c_2 \phi^n - c_2 d r^{n+1}$$

$$\frac{\phi^{n+1} - \phi^n}{\Delta t} = c_1(1 + \alpha)(\phi^n)^2 - c_1 \alpha \phi^{n+1} - c_1 (\phi^n)^3 + \operatorname{div}(D \nabla \phi^{n+1})$$

- Términos lineales implícitos.
- Términos no-lineales explícitos.
- Difusión implícita.

**Observación:** problema desacoplado!

# Discretización en el Tiempo

Se escoge finalmente el siguiente esquema (**por qué?**):

$$\frac{r^{n+1} - r^n}{\Delta t} = c_2 \phi^n - c_2 d r^{n+1}$$

$$\frac{\phi^{n+1} - \phi^n}{\Delta t} = c_1(1 + \alpha)(\phi^n)^2 - c_1 \alpha \phi^{n+1} - c_1 (\phi^n)^3 + \operatorname{div}(D \nabla \phi^{n+1})$$

- Términos lineales implícitos.
- Términos no-lineales explícitos.
- Difusión implícita.

**Observación:** problema desacoplado!

# Discretización en el Tiempo

Se escoge finalmente el siguiente esquema (**por qué?**):

$$\frac{r^{n+1} - r^n}{\Delta t} = c_2 \phi^n - c_2 d r^{n+1}$$

$$\frac{\phi^{n+1} - \phi^n}{\Delta t} = c_1(1 + \alpha)(\phi^n)^2 - c_1 \alpha \phi^{n+1} - c_1 (\phi^n)^3 + \operatorname{div}(D \nabla \phi^{n+1})$$

- Términos lineales implícitos.
- Términos no-lineales explícitos.
- Difusión implícita.

**Observación:** problema desacoplado!

# Discretización en el Tiempo

Se escoge finalmente el siguiente esquema (**por qué?**):

$$\frac{r^{n+1} - r^n}{\Delta t} = c_2 \phi^n - c_2 d r^{n+1}$$

$$\frac{\phi^{n+1} - \phi^n}{\Delta t} = c_1(1 + \alpha)(\phi^n)^2 - c_1 \alpha \phi^{n+1} - c_1 (\phi^n)^3 + \operatorname{div}(D \nabla \phi^{n+1})$$

- Términos lineales implícitos.
- Términos no-lineales explícitos.
- Difusión implícita.

**Observación:** problema desacoplado!

# Problema Final

Encontrar  $r^{n+1}$  tal que:

$$r^{n+1} = r^n + \Delta t c_2 (\phi^n - r^{n+1} d)$$

para luego resolver  $a_{n+1}(\phi^{n+1}, v) = L(v)$ , donde:

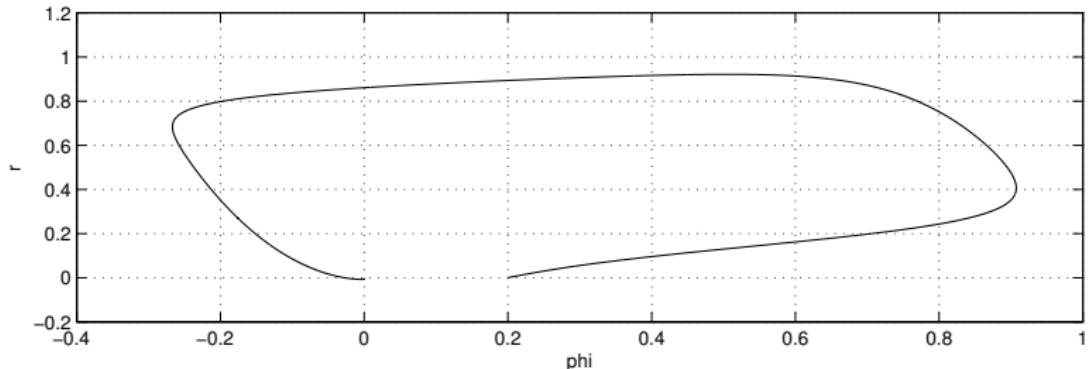
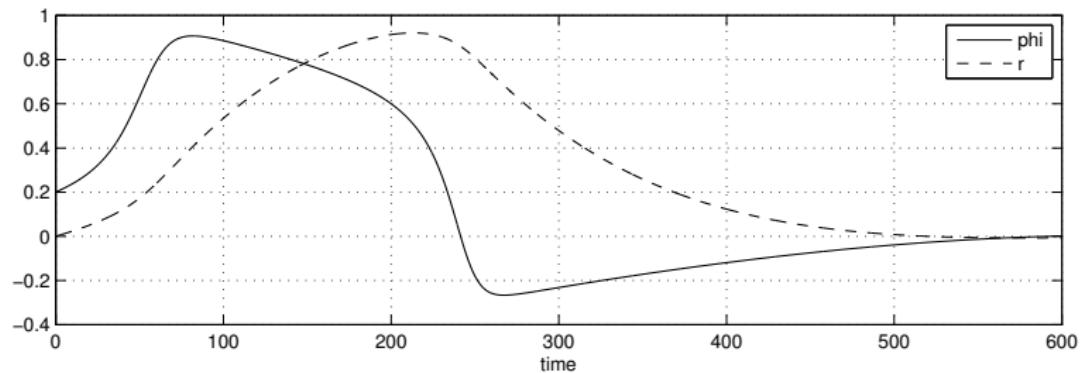
$$a_{n+1}(\phi^{n+1}, v) = \int_{\Omega} (1 + \Delta t c_1 \alpha) \phi^{n+1} v d\Omega + \Delta t \int_{\Omega} D \nabla \phi^{n+1} \nabla v d\Omega$$

$$L_{n+1}(v) = \int_{\Omega} \phi^n v d\Omega + \Delta t \int_{\Omega} \{c_1(1+\alpha)(\phi^n)^2 - c_1(\phi^n)^3 - c_2 r^{n+1}\} v d\Omega + \Delta t \int_{\Gamma_N} \dots$$

# Ejemplos Numéricos

Ejemplo numérico # 2.5:

- Dominio: una sola célula (no hay difusión).
- Discretización temporal implícita.
- Problema acoplado.
- Método de Quasi-Newton.



# Ejemplos Numéricos

Ejemplo numérico # 3:

- Dominio:  $20 \times 20 [mm^2]$

# DOF's	a [mm]	b [mm]	$\theta_c$	$\theta_f$	$\beta$	$\gamma$	$\Delta t$ [ms]
328854	0.1	1	0.5	0.5	$10^{-5}$	5	10

Table: setup for experiment.

- Grados de libertad para problema homogeneizado: 841.

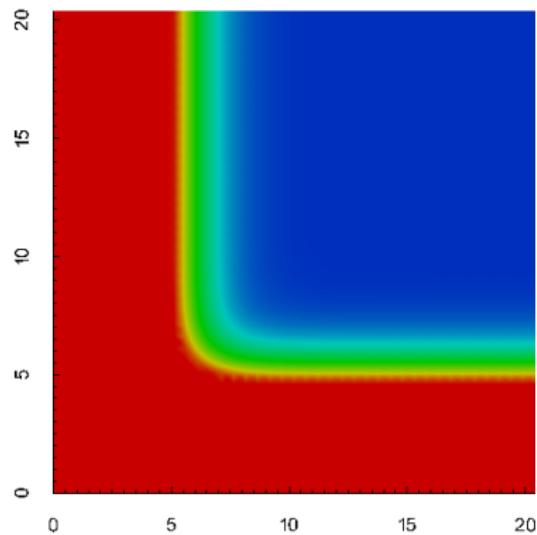
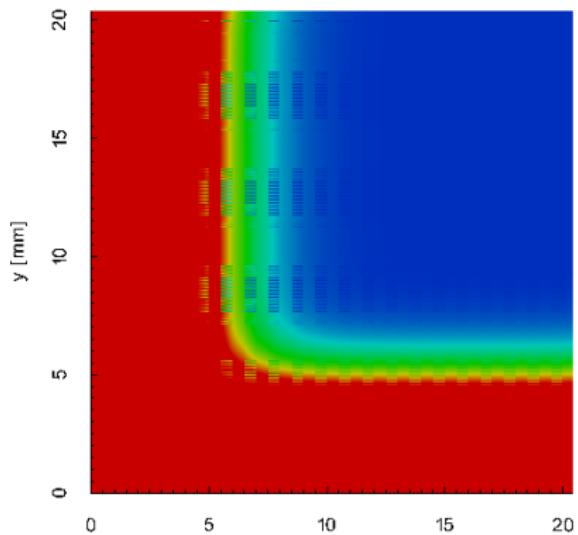
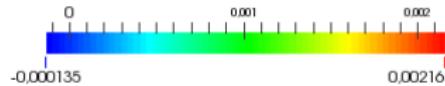


Figure: 20 [ms]

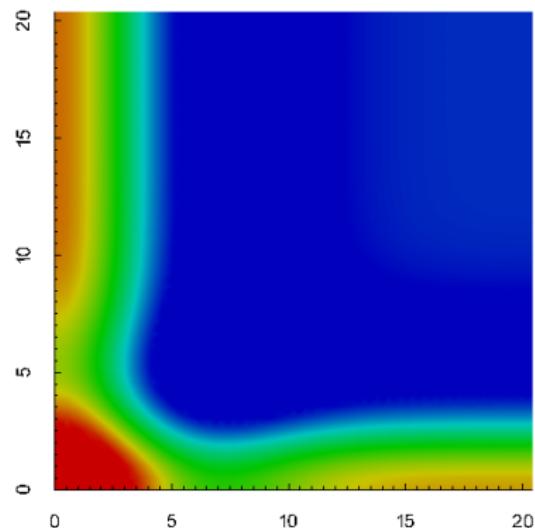
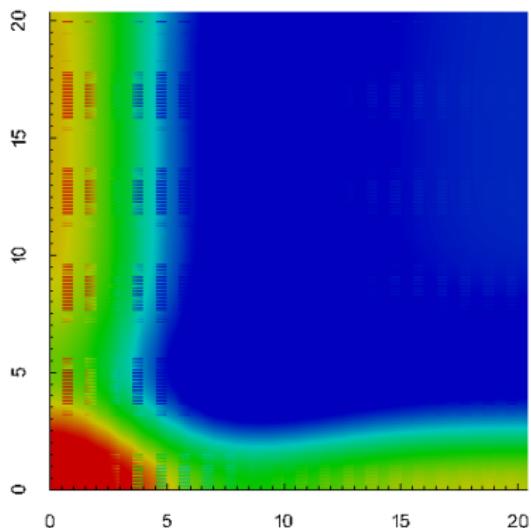
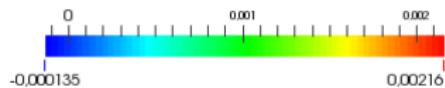


Figure: 200 [ms]

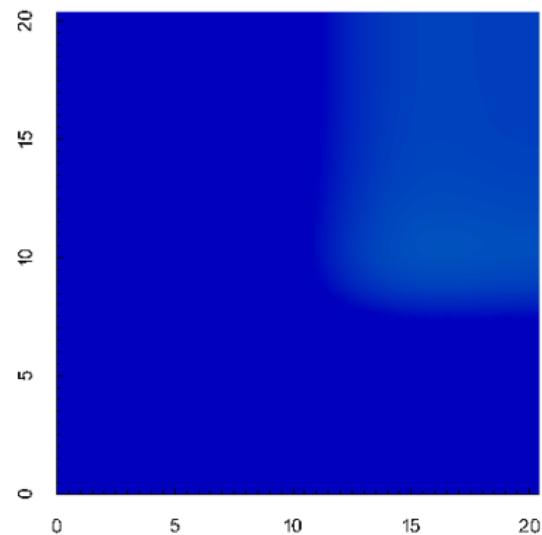
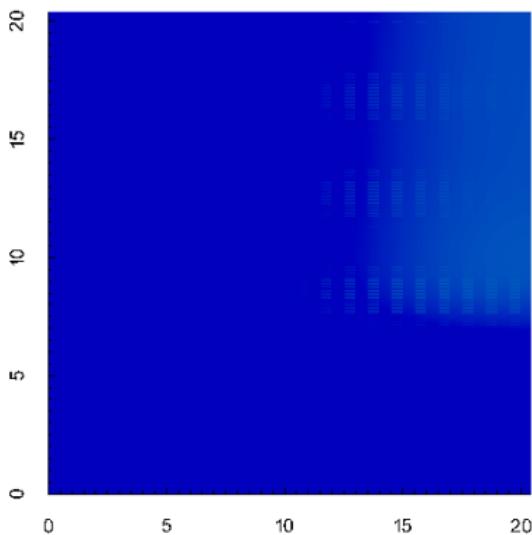
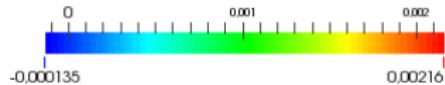


Figure: 600 [ms]

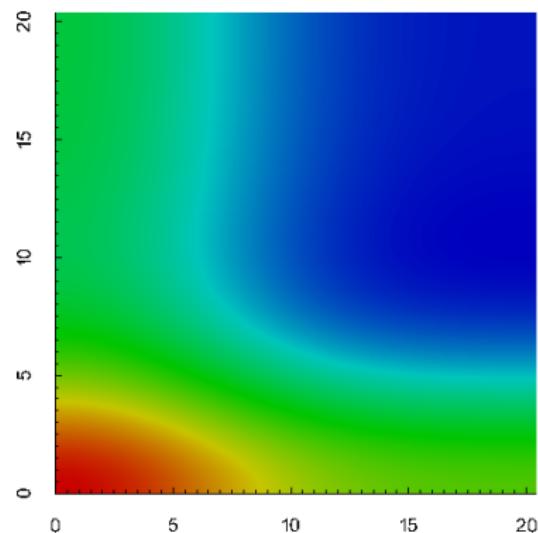
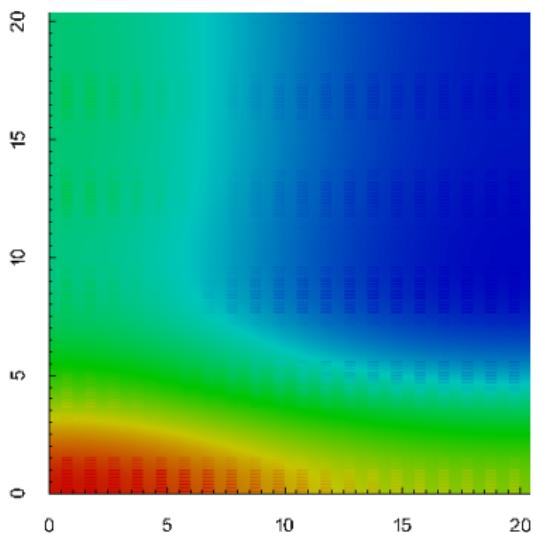
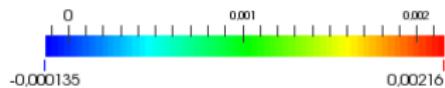


Figure: 1000 [ms]

## Métodos de resolución de los sistemas lineales:

- Problema Exacto → Preacondicionador (AMG HYPRE) + Gradiente Conjugado
- Problema Homogeneizado → Eliminación Gaussiana.

Además, en ambos casos, el proceso de ensamblaje se realizó una sola vez antes de comenzar las iteraciones en el tiempo.

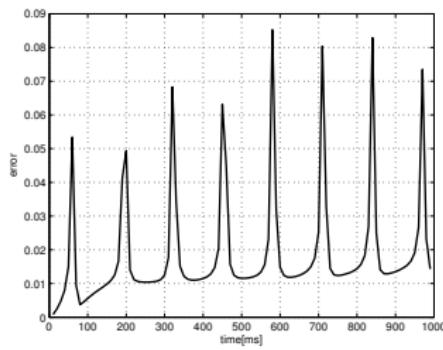


Figure: evolution of the error in time.

## Métodos de resolución de los sistemas lineales:

- Problema Exacto → Preacondicionador (AMG HYPRE) + Gradiente Conjugado
- Problema Homogeneizado → Eliminación Gaussiana.

Además, en ambos casos, el proceso de ensamblaje se realizó una sola vez antes de comenzar las iteraciones en el tiempo.

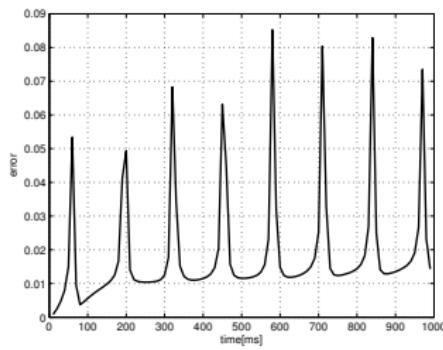


Figure: evolution of the error in time.

## Métodos de resolución de los sistemas lineales:

- Problema Exacto → Preacondicionador (AMG HYPRE) + Gradiente Conjugado
- Problema Homogeneizado → Eliminación Gaussiana.

Además, en ambos casos, el proceso de ensamblaje se realizó una sola vez antes de comenzar las iteraciones en el tiempo.

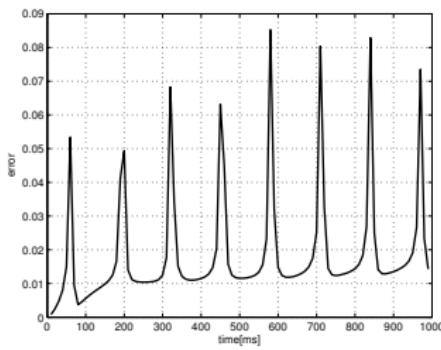


Figure: evolution of the error in time.

## Métodos de resolución de los sistemas lineales:

- Problema Exacto → Preacondicionador (AMG HYPRE) + Gradiente Conjugado
- Problema Homogeneizado → Eliminación Gaussiana.

Además, en ambos casos, el proceso de ensamblaje se realizó una sola vez antes de comenzar las iteraciones en el tiempo.

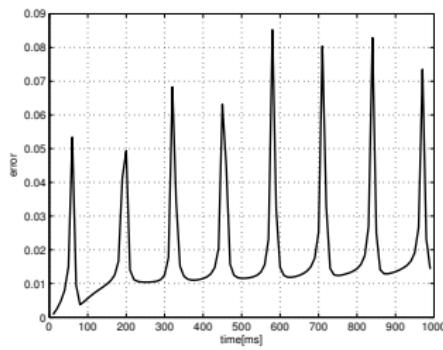
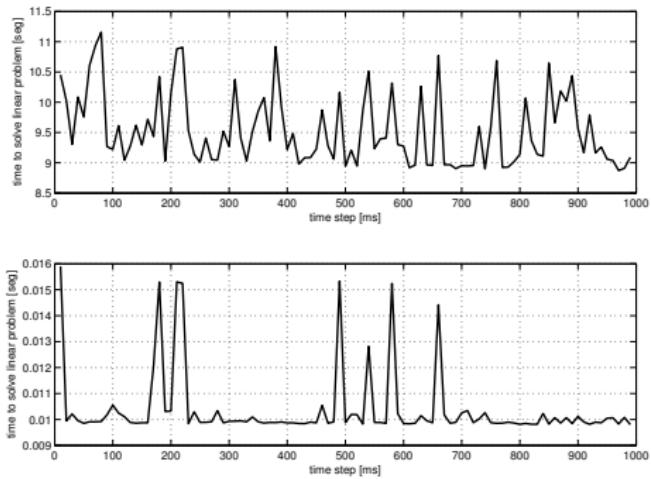


Figure: evolution of the error in time.

- Assemble of exact problem: 393.883 [seg]
- Assemble of homogenized problem: 0.0595 [seg]
- Total time for exact problem: 1338.2 seg
- Total time for homogenized problem: 2,089 seg



**Figure:** tiempo de computo para cada paso de tiempo.

## Algunas Conclusiones:

- Sobre la Homogeneización:

- Error tolerable para solución procedente de *surrogate model*.
- Bajo costo computacional.
- Poco sensible a variación de parámetros (incluso para altas fracciones de tejido fibroso).

- Sobre el sistema lineal:

- Estable  $\rightarrow \Delta t = 10ms$  (máximo) realista para las escalas de tiempo que se manejan.
- Bajo costo computacional (lineal y desacoplado).

## Algunas Conclusiones:

- Sobre la Homogeneización:
  - Error tolerable para solución procedente de *surrogate model*.
  - Bajo costo computacional.
  - Poco sensible a variación de parámetros (incluso para altas fracciones de tejido fibroso).
- Sobre el sistema lineal:
  - Estable  $\rightarrow \Delta t = 10ms$  (máximo) realista para las escalas de tiempo que se manejan.
  - Bajo costo computacional (lineal y desacoplado).

## Algunas Conclusiones:

- Sobre la Homogeneización:
  - Error tolerable para solución procedente de *surrogate model*.
  - Bajo costo computacional.
  - Poco sensible a variación de parámetros (incluso para altas fracciones de tejido fibroso).
- Sobre el sistema lineal:
  - Estable  $\rightarrow \Delta t = 10ms$  (máximo) realista para las escalas de tiempo que se manejan.
  - Bajo costo computacional (lineal y desacoplado).

## Algunas Conclusiones:

- Sobre la Homogeneización:
  - Error tolerable para solución procedente de *surrogate model*.
  - Bajo costo computacional.
  - Poco sensible a variación de parámetros (incluso para altas fracciones de tejido fibroso).
- Sobre el sistema lineal:
  - Estable  $\rightarrow \Delta t = 10ms$  (máximo) realista para las escalas de tiempo que se manejan.
  - Bajo costo computacional (lineal y desacoplado).

## Algunas Conclusiones:

- Sobre la Homogeneización:
  - Error tolerable para solución procedente de *surrogate model*.
  - Bajo costo computacional.
  - Poco sensible a variación de parámetros (incluso para altas fracciones de tejido fibroso).
- Sobre el sistema lineal:
  - Estable  $\rightarrow \Delta t = 10ms$  (máximo) realista para las escalas de tiempo que se manejan.
  - Bajo costo computacional (lineal y desacoplado).

# Por Hacer...

# To Do

- Escalar potencial para obtener “valores fisiológicos”.
- Investigar configuración que permite la aparición de ondas en espiral (c. de borde) [9].
- Implementar forma mas realista de considerar áreas con colágeno [4].
- Estudiar isotropía del colágeno.
- Evaluar implementación de otro modelo para la actividad eléctrica de la membrana celular, que incorpore la diferencia de comportamientos entre distintos sectores del corazón.
- Mallas realistas (3-D).
- Evaluar implementación de modelo Bi-Dominio.
- Acoplar modelo electrofisiológico a algún modelo mecánico (como el de elasticidad lineal). [6].
- Postular a postgrado!

# To Do

- Escalar potencial para obtener “valores fisiológicos”.
- Investigar configuración que permite la aparición de ondas en espiral (c. de borde) [9].
- Implementar forma mas realista de considerar áreas con colágeno [4].
- Estudiar isotropía del colágeno.
- Evaluar implementación de otro modelo para la actividad eléctrica de la membrana celular, que incorpore la diferencia de comportamientos entre distintos sectores del corazón.
- Mallas realistas (3-D).
- Evaluar implementación de modelo Bi-Dominio.
- Acoplar modelo electrofisiológico a algún modelo mecánico (como el de elasticidad lineal). [6].
- Postular a postgrado!

# To Do

- Escalar potencial para obtener “valores fisiológicos”.
- Investigar configuración que permite la aparición de ondas en espiral (c. de borde) [9].
- Implementar forma mas realista de considerar áreas con colágeno [4].
- Estudiar isotropía del colágeno.
- Evaluar implementación de otro modelo para la actividad eléctrica de la membrana celular, que incorpore la diferencia de comportamientos entre distintos sectores del corazón.
- Mallas realistas (3-D).
- Evaluar implementación de modelo Bi-Dominio.
- Acoplar modelo electrofisiológico a algún modelo mecánico (como el de elasticidad lineal). [6].
- Postular a postgrado!

## To Do

- Escalar potencial para obtener “valores fisiológicos”.
- Investigar configuración que permite la aparición de ondas en espiral (c. de borde) [9].
- Implementar forma mas realista de considerar áreas con colágeno [4].
- Estudiar isotropía del colágeno.
- Evaluar implementación de otro modelo para la actividad eléctrica de la membrana celular, que incorpore la diferencia de comportamientos entre distintos sectores del corazón.
- Mallas realistas (3-D).
- Evaluar implementación de modelo Bi-Dominio.
- Acoplar modelo electrofisiológico a algún modelo mecánico (como el de elasticidad lineal). [6].
- Postular a postgrado!

## To Do

- Escalar potencial para obtener “valores fisiológicos”.
- Investigar configuración que permite la aparición de ondas en espiral (c. de borde) [9].
- Implementar forma mas realista de considerar áreas con colágeno [4].
- Estudiar isotropía del colágeno.
- Evaluar implementación de otro modelo para la actividad eléctrica de la membrana celular, que incorpore la diferencia de comportamientos entre distintos sectores del corazón.
- Mallas realistas (3-D).
- Evaluar implementación de modelo Bi-Dominio.
- Acoplar modelo electrofisiológico a algún modelo mecánico (como el de elasticidad lineal). [6].
- Postular a postgrado!

## To Do

- Escalar potencial para obtener “valores fisiológicos”.
- Investigar configuración que permite la aparición de ondas en espiral (c. de borde) [9].
- Implementar forma mas realista de considerar áreas con colágeno [4].
- Estudiar isotropía del colágeno.
- Evaluar implementación de otro modelo para la actividad eléctrica de la membrana celular, que incorpore la diferencia de comportamientos entre distintos sectores del corazón.
- Mallas realistas (3-D).
- Evaluar implementación de modelo Bi-Dominio.
- Acoplar modelo electrofisiológico a algún modelo mecánico (como el de elasticidad lineal). [6].
- Postular a postgrado!

## To Do

- Escalar potencial para obtener “valores fisiológicos”.
- Investigar configuración que permite la aparición de ondas en espiral (c. de borde) [9].
- Implementar forma mas realista de considerar áreas con colágeno [4].
- Estudiar isotropía del colágeno.
- Evaluar implementación de otro modelo para la actividad eléctrica de la membrana celular, que incorpore la diferencia de comportamientos entre distintos sectores del corazón.
- Mallas realistas (3-D).
- Evaluar implementación de modelo Bi-Dominio.
- Acoplar modelo electrofisiológico a algún modelo mecánico (como el de elasticidad lineal). [6].
- Postular a postgrado!

## To Do

- Escalar potencial para obtener “valores fisiológicos”.
- Investigar configuración que permite la aparición de ondas en espiral (c. de borde) [9].
- Implementar forma mas realista de considerar áreas con colágeno [4].
- Estudiar isotropía del colágeno.
- Evaluar implementación de otro modelo para la actividad eléctrica de la membrana celular, que incorpore la diferencia de comportamientos entre distintos sectores del corazón.
- Mallas realistas (3-D).
- Evaluar implementación de modelo Bi-Dominio.
- Acoplar modelo electrofisiológico a algún modelo mecánico (como el de elasticidad lineal). [6].
- **Postular a postgrado!**

-  <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Action-potential.svg>.
-  [http://www.texasheartinstitute.org/hic/anatomy/images/fig1\\_crosslg.jpg](http://www.texasheartinstitute.org/hic/anatomy/images/fig1_crosslg.jpg).
-  Covell J.W. Arts T., Costa K.D. and McCulloch A.D.  
Relating myocardial laminar architecture to shear strain and muscle fiber orientation.  
December 2000.
-  Philippe Comtois and Stanley Nattel.  
Interactions between cardiac fibrosis spatial pattern and ionic remodeling on electrical wave propagation.  
In *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE*, pages 4669–4672. IEEE, 2011.
-  Tokuhiro Kawara, Richard Derksen, Joris R de Groot, Ruben Coronel, Sara Tasseron, André C Linnenbank, Richard NW Hauer, Hans Kirkels, Michiel J Janse, and Jacques MT de Bakker.  
Activation delay after premature stimulation in chronically diseased 