

# Kurzbericht zum Vorhaben "MICROCARD" (FKZ: 16HPC031)

**Laufzeit des Vorhabens:** April 2021 bis September 2024

## 1. Stand von Technik und Forschung vor Projektbeginn

Die Herzmuskelkontraktion wird durch die Ausbreitung elektrischer Erregungswellen im Herzgewebe gesteuert. Arrhythmien, beispielsweise Kammerflimmern, werden durch eine irreguläre Ausbreitung ebendieser Erregungswellen hervorgerufen, weshalb die Elektrophysiologie des Herzens ein elementar für die Untersuchung der Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten von Arrhythmien ist. Da *in vivo* Experimente am Herzen oftmals schwierig umzusetzen sind, stützt sich die Forschung immer häufiger auf Computermodelle, mit denen eine mechanistische Analyse der Erregungsausbreitung möglich ist. Stand der Technik sind Computermodelle, die über mehrere hundert Herzzellen mitteln, wodurch die Simulationen zwar bezüglich Rechenintensität beherrschbar sind und bereits wichtige Erkenntnisse über den globalen (i.S.v. das ganze Herz betreffenden) Charakter der Erregungsdynamik gemacht werden konnten, aber wichtige Informationen zur Erregungsausbreitung auf mikroskopischer Ebene (beispielsweise zwischen zwei Herzzellen) verloren gehen.

In MICROCARD wurde daher ein neuartiges sogenanntes EMI-Modell etabliert und implementiert, welches die einzelnen Herzzellen explizit darstellt und nicht über sie mittelt, was Untersuchungen zur mikrostrukturellen Erregungsausbreitung ermöglicht.

## 2. Aufgabenstellung

Dieses Teilvorhaben leistete Beiträge v.a. zu den Arbeitspaketen (engl. Work Packages, WP) 1, 4 und 8 des MICROCARD EuroHPC Verbundprojekts.

(WP 1) Integration der von den anderen Arbeitspaketen gelieferten Komponenten in eine anwendungsorientierte HPC-Simulationsplattform für kardiale Elektrophysiologie; Aufbau und Pflege einer kompletten DevOps-Toolchain einschließlich Kompilierung, Test, Packaging, Release Management und Überwachung, inkl. spezifischer Infrastruktur für Nutzer und Entwickler.

(WP 4) Entwicklung maßgeschneiderter numerischer Löser für lineare Gleichungssysteme, die an die Bedürfnisse des numerischen Schemas angepasst sind und mit den in WP5 entwickelten Vorkonditionierern (außerhalb dieses Teilvorhabens) zusammenarbeiten. Die Löser werden in der Open-Source-Bibliothek Ginkgo für dünn besetzte lineare Algebra integriert, um sie für die gesamte rechnergestützte wissenschaftliche Forschung verfügbar zu machen.

(WP 8) Entwicklung von geometrischen Modellen, die Heterogenität aufgrund verschiedener Zelltypen und Zusammensetzung des extrazellulären Raums sowie kleiner Gefäße berücksichtigen; Erzeugung realistischer geometrischer Modelle von verschiedenen klinisch verwendeten, kommerziellen Kathetern, um realistische Elektrogramme zu realisieren.

## 3. Wichtigste wissenschaftlich-technische Erkenntnisse und Ergebnisse

- WP1: Regelmäßige Software-Releases (openCARP v6-v16, z.B. doi:10.35097/3k23ep4qffdze09u), einschließlich Spack-Releases, die eine einfache und leistungsstarke Installation auf Hochleistungsrechnern (HPC) (Task (T) 1.1) und allgemein auf Unix-basierten Systemen ermöglichen: [https://packages.spack.io/package.html?name=open carp \(T1.1\)](https://packages.spack.io/package.html?name=open carp (T1.1))
- WP1: 34 neue Funktionen, 34 Änderungen und 11 Fehlerbehebungen in openCARP, einschließlich des Upgrades auf C++17, verbesserte OpenMP-Unterstützung, Erweiterung der Testsuiten, Code-Generierung für AMD-GPUs, Ginkgo-numerischer Backend, GPU-Code-Generierung (T1.1)

- WP1: Bericht über die implementierte DevOps-Toolchain als Best-Practice-Beispiel in einem Paper veröffentlicht ([doi:10.17192/bfdm.2022.1.8368](https://doi.org/10.17192/bfdm.2022.1.8368)) und ein begleitendes Software-Paper wird im Journal of Open Source Software begutachtet: FACILE-RS (T1.2, D1.2); zusätzliche Systeme zur CI/CD-Abdeckung hinzugefügt (Debian 12, Fedora 39, Ubuntu 12) (T1.2).
- WP1: Integration des von MEGWARE entwickelten Continuous-Benchmarking-Frameworks in die openCARP-Continuous-Integration-Pipeline zur Überwachung von Rechenzeit, Skalierbarkeit, Speicherverbrauchs und Energiebedarf (T 1.2)
- WP1: Bericht über verfügbare Web-Plattformtechnologien und Auswahl der passendsten für unterschiedliche Zielgruppen. Implementierung von Beispielen im Streamlit-Framework und JupyterLab. Zweites ist eine zunehmend bekannter werdende Art, Zugang zu HPC-Clustern zu gewährleisten, welche wiederum an vielen europäischen Einrichtungen vorhanden ist.
- Erstellung und Verbreitung der Benutzerumfrage zur Gestaltung und Bewertung der cloudbasierten Webplattform für einfachen Zugang und Zusammenarbeit (T1.4). Analysiert im Bericht D1.3.
- WP1/4: Eine Softwareschnittstelle zwischen openCARP und Ginkgo wurde realisiert, die es ermöglicht, Ginkgo als numerisches Backend in openCARP zu verwenden. Die Integration von Ginkgo als optionales Backend in openCARP ist im "Linear Solver Application Integration Proof" dokumentiert (Deliverable 4.3).
- WP4: "*Linear Solver Development and Performance Assessment Report*" (Deliverable 4.2) evaluiert das Ginkgo-Backend für verschiedene anwendungstypische Probleme.
- WP4: Regelmäßige Software-Releases (Ginkgo 1.4.0 - 1.8.0) und Upgrade von Ginkgo auf C++17 (<https://github.com/ginkgo-project/ginkgo/releases>)
- WP4/5: Der als für die Simulation effizient identifizierte BDDC Vorkonditionierer wurde in Ginkgo implementiert. BDDC ist der erste komplexe Vorkonditionierer für verteilte Probleme in Ginkgo.
- WP4/5: Die Effektivität und Skalierbarkeit des BDDC Vorkonditionierers in Ginkgo wurde anhand einer Test-Suite an FEM Gittern, die unterschiedlich viele Muskelzellen in unterschiedlicher Auflösung darstellen, mit der Implementierung des EMI-Modells in Kaskade getestet und optimiert ([doi.org/10.1007/978-3-031-48803-0\\_30](https://doi.org/10.1007/978-3-031-48803-0_30)).
- WP4/5: Die Implementierung des Algebraischen Mehrgitterverfahren (AMG) Vorkonditionierers in Ginkgo wurde weiter optimiert und durch MPI-Kommunikation für die Unterstützung von verteilten Problemen auf Hochleistungsrechnern erweitert.
- WP8: Code für die Generierung grundlegender künstlicher Meshes und Entwicklung von Algorithmen für die Mesh-Partitionierung bezogen auf das EMI-Modell.
- WP8: Reproduktion klinischer Elektrogramme in homogenisiertem Modell ([doi:10.1007/978-3-031-35302-4\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-031-35302-4_21)), vorgestellt auf der *Functional Imaging and Modeling of the Heart*-Konferenz 2023 in Lyon, Frankreich
- WP8: Berechnung lokaler Aktivierungszeiten und Ausbreitungsgeschwindigkeiten als wichtige klinische Parameter in einem repetitiven EMI-Modell-Mesh ([doi:10.22489/CinC.2023.385](https://doi.org/10.22489/CinC.2023.385)), vorgestellt auf der *Computing in Cardiology*-Konferenz 2023 in Atlanta, USA. Ergebnis: Lokale Aktivierungszeiten sind aufgrund multimodaler Erregungsausbreitung entlang der Ausbreitungsrichtung nicht gleichverteilt. Ausbreitungsgeschwindigkeiten sind aufgrund der Verzögerung der Erregungsausbreitung an den Gap Junctions innerhalb der Zellen höher als global.
- WP8: Analyse von Elektrogrammen von Punktelektroden in einem repetitiven EMI-Modell-Mesh ([doi:10.47952/gro-publ-194](https://doi.org/10.47952/gro-publ-194)), vorgestellt im *Biosignals Workshop* 2024 in Göttingen. Ergebnis: Die Multimodalität der Erregungsausbreitung wirkt sich in Form von Fraktionierungen im Elektrogramm aus; Analyse von Elektrogrammen von explizit im Mesh dargestellten Elektroden in einem EMI-Modell-Mesh mit realistischer Anordnung der Myozyten (Abstract), vorgestellt auf der *Cardiac Physiome*-Konferenz 2024 in Freiburg. Ergebnis: Kleinere Elektroden und solche, die näher am Gewebe sind, messen niederamplitudigere Elektrogramme.

Zuwendungsempfänger: Karlsruher Institut für Technologie (KIT)

Verbundprojekt: MICROCARD

Förderkennzeichen: 16HPC031

Bewilligungszeitraum: April 2021 bis September 2024

## 1. Ausführliche Darstellung der Arbeiten

Das MICROCARD-Projekt entwickelte eine Plattform zur Simulation der Elektrophysiologie des Herzens im Mikrometermaßstab durch explizite Repräsentation der Zellen in einem Extrazellulär-Membran-Intrazellulär (EMI) Modell. Neue numerische Verfahren zur Lösung der dabei entstehenden großen, schlecht-konditionierten Gleichungssysteme wurden vom KIT entwickelt. Ein wichtiger Aspekt dabei ist die Optimierung und Umsetzung der Technologien auf modernen und zukünftigen Hardwarearchitekturen, insbesondere GPUs. Darauf aufbauend führte das KIT die einzelnen Komponenten zusammen und stellt die Simulationstechnologie für die verschiedenen Nutzergruppen bereit. Dabei liegt ein besonderer Fokus auf Nachhaltigkeit, so dass die Simulationstechnologie auch nach Abschluss des Projektes und auf zukünftigen Hardwarearchitekturen zur Verfügung steht.

Am KIT waren 2 Arbeitsgruppen beteiligt. Die Arbeitsgruppe Anzt am Scientific Computing Center des KIT entwickelte neue numerische Verfahren zur Lösung schlechtkonditionierter Gleichungssysteme und Vorkonditionierer, die auf hochparallelen Hochleistungsrechnern skalieren. Die Arbeitsgruppe Loewe am Institut für Biomedizinische Technik des KIT integrierte die Projektbeiträge der einzelnen Projektpartner in einem Workflow und stellt der wissenschaftlichen Community ein nachhaltiges Simulationsframework zur Verfügung. Im folgenden gehen wir auf Kernergebnisse näher ein.

### Integration neuer Komponenten in anwendungsorientierte HPC Simulationsumgebung für kardiale Elektrophysiologie:

Ein zentrales neues Feature ist die Implementierung des Cell-by-Cell Modells für extrazelluläre, membran- und intrazelluläre Bereiche im [emi Branch](#) von openCARP. Dieses Modell ermöglicht detailliertere und realistischere Simulationen der kardialen Elektrophysiologie unter Berücksichtigung der zellulären Struktur des Gewebes.

Eine bedeutende Neuerung ist die Implementierung der „Bundle“-Funktion im Python-Framework carputils. Diese Funktion ermöglicht es Nutzern auf einfache Art und Weise selbstständige Bundles von openCARP-Simulationen zu erstellen, die auf verschiedene Systeme portabel sind und mit reichhaltigen Metadaten versehen sind. Zudem können Experimente einfach im Forschungsdaten-Repository RADAR4KIT veröffentlicht werden (openCARP Community) (Task 1.4).

Ein weiterer wichtiger Meilenstein war die Implementierung und Release von parallelisierter Datenausgabe in openCARP (Task 1.3, Deliverable 1.4). Diese  
16HPC03

Verbesserung ermöglicht eine effizientere Verarbeitung und Speicherung großer Datenmengen, die bei Simulationen der kardialen Elektrophysiologie anfallen.

Die Integration des numerischen Backends basierend auf Ginkgo in openCARP stellt einen bedeutenden Fortschritt dar. Ginkgo bietet leistungsstarke und flexible numerische Methoden, die die Rechenleistung und Effizienz der Simulationen erheblich steigern, insbesondere auf heterogenen und GPU-Architekturen.

Insgesamt wurden 34 neue Features, 34 Änderungen und 11 Bugfixes zu openCARP hinzugefügt. Dazu gehören das Upgrade auf C++17, eine verbesserte OpenMP-Unterstützung, die Erweiterung der Test-Suites, die Code-Generierung für AMD GPUs und das Ginkgo numerische Backend. Diese Verbesserungen tragen zur Stabilität und Leistungsfähigkeit der Software bei ([Changelog](#)).

Zur Gestaltung der cloudbasierten Webplattform für Task 1.4 (Einfacher und sicherer Zugang & Zusammenarbeit) wurde eine Nutzerumfrage erstellt und verbreitet. Die Ergebnisse dieser Umfrage wurden analysiert und flossen in die Entwicklung der Plattform ein (Deliverable 1.3).

#### Einrichtung einer umfassenden DevOps-Toolchain

Ziel war es, automatisierte Workflows zu entwickeln und zu pflegen, die den Wartungsaufwand für die Software in folgenden Bereichen minimieren: Kompilieren, Testen, Packaging und Veröffentlichung.

Im Rahmen des Software-Management-Plans (Meilenstein 1.1, Deliverable 1.1) wurden regelmäßige Software-Releases durchgeführt, darunter die Versionen openCARP v6 bis v16. Die neueren Releases beinhalten auch Spack-Pakete, die eine einfache und leistungsfähige Installation auf Hochleistungsrechnern (HPC-Systemen) sowie allgemein auf Unix-basierten Systemen ermöglichen (Task 1.1). Weitere Informationen dazu finden sich unter [Spack für openCARP](#). Die Continuous Integration / Continuous Deployment Pipelines wurden um neue Betriebssystemvarianten ergänzt (Debian 12, Fedora 39, Ubuntu 22; Task 1.2).

Ein Bericht über die implementierte DevOps-Toolchain wurde als Best-Practice-Beispiel in einem wissenschaftlichen Fachartikel veröffentlicht ([doi:10.17192/bfdm.2022.1.8368](https://doi.org/10.17192/bfdm.2022.1.8368)). Ein begleitendes Software-Paper zur Softwarelösung FACILE-RS befindet sich derzeit in der Begutachtung im Journal of Open Source Software ([JOSS-Reviews](#)) (Tasks 1.1, 1.2, Deliverable 1.2).

Seit Juli 2021 ist das von MEGWARE entwickelte Continuous-Benchmarking Framework im Einsatz. Es bietet uns bequemen Zugang zum Benchmarking-Zentrum von MEGWARE, wo wir 150 verschiedene Metriken erfassen können, darunter CPU-, Speicher-, I/O- und Netzwerk-Nutzung, Hardware-Energiezähler und detaillierte Verbrauchsdaten. Das Zentrum bietet eine Vielzahl von Hardware, einschließlich verschiedener AMD Epyc und Intel Xeon Prozessoren, Nvidia und AMD GPUs, einem Xilinx Alveo FPGA, verschiedenen SSD-Typen sowie Omnipath- und Infiniband-Interconnects. Zudem stehen verschiedene Compiler, MPI-Implementierungen und andere Bibliotheken zur Verfügung.

Das Continuous-Benchmarking-Framework wurde in die openCARP Continuous-Integration-Pipeline integriert, um die Rechenzeit und Skalierbarkeit, den Speicherverbrauch und den Energiebedarf zu überwachen (Task 1.2). Die CB-Infrastruktur steht für alle openCARP/ $\mu$ CARP-Entwicklungszweige zur Verfügung und führt eine repräsentative Bidomain-Simulation im automatisierten Benchmark durch.

### Reproduktion klinischer Elektrogramme in homogenisiertem Modell

In diesem Projekt wurden klinisch regelmäßig beobachtete pathologische Erregungsmuster im Herzen in einem bi-atrialen Modell (d.h. einem Modell zur räumlichen Diskretisierung, auch Mesh genannt, das die beiden Atrien, aber nicht die Ventrikel berücksichtigt) reproduziert und entsprechende Elektrogramme mittels Elektroden, die direkt über diesen Erregungsmustern platziert wurden berechnet. Diese Elektrogramme wurden dann mit klinisch gemessenen Elektrogrammen dieser Phänomene verglichen. Dies liefert die Grundlage für die Vergleichbarkeit dessen, was in Task 8.2 untersucht wurde: Die Elektrogramme aus klinischen Daten und homogenisierten Modellen können dann beide mit denen des EMI-Modells verglichen werden. Die untersuchten Erregungsmuster sind:

- Gesunde Erregungsausbreitung als Grundlage für den Vergleich seiner Elektrogramme mit den pathologischen Elektrogrammen,
- Kollision zweier Erregungswelle,
- Kollision einer Erregungswelle mit einem nicht-leitenden, linienförmigen Bereich, beispielsweise einer Ablationslinie (gezielt eingebrachte Narbe im Gewebe, um krankhafte Erregungsausbreitung zu unterbinden),
- Ausbreitung einer Erregungswelle durch eine kleine Lücke in dem vorherig genannten nicht-leitenden, linienförmigen Bereich,
- Ausbreitung der Erregungswelle in einem Bereich geringerer Leitfähigkeit, beispielsweise fibrotischem Gewebe, das häufig Ursache für krankhafte Erregungsausbreitung und Arrhythmien ist,
- Umschwenken der Ausbreitung am Ende eines nicht-leitenden, linienförmigen Bereichs.

Die Ergebnisse wurden auf der Functional Imaging and Modeling of the Heart Konferenz 2023 in Lyon, Frankreich vorgestellt und sind begutachtet im Konferenzband publiziert: [doi:10.1007/978-3-031-35302-4\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-031-35302-4_21).

### Berechnung lokaler Aktivierungszeiten und Ausbreitungsgeschwindigkeiten

Als Grundlage wurde hier ein repetitives EMI-Modell-Mesh genutzt. Das bedeutet, dass es eine Anordnung von Myozyten gibt, welche jedoch nicht den Versatz der Myozyten zueinander berücksichtigt (Abb. 1). Dieses Mesh wurde zunächst aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit anatomisch realistischerer Anordnungen genutzt. Es wurden drei Typen von Erregungsausbreitung simuliert: longitudinale Erregungsausbreitung, welche entlang der Faserrichtung des Gewebes stattfindet, bzw. im Kontext des EMI-Modells entlang der längsten Achse der Myozyten; transversale Erregungsausbreitung, senkrecht zu der longitudinalen, welche aufgrund der schwächeren Kopplung der Myozyten in dieser Richtung in einer langsameren Erregungsausbreitung mündet; und

schließlich eine Mischung aus beiden Erregungsausbreitungsarten. Die lokale Aktivierungszeit und die Ausbreitungsgeschwindigkeit sind wichtige klinische Parameter, mithilfe derer das Herzgewebe charakterisiert werden kann (beispielsweise durch so genanntes endokardiales Mapping). Die lokale Aktivierungszeit ist ein räumlich verteilter Parameter und entspricht, der Zeit, zu der die Erregungswellenfront den jeweiligen Punkt auf der Herzoberfläche erreicht. Aufgrund der expliziten Darstellung der Myozyten sind im Mesh Punkte präsent, welche innerhalb dieser liegen. Da hier keine Information über die Erregung (welche der Differenz von intra- und extrazellulären Potential entspricht) verfügbar ist, wurde das intrazelluläre Potential zur Bestimmung der lokalen Aktivierungszeiten genutzt.

Im Vorfeld wurde die Korrelation zwischen Eintreffen der Erregungswelle und Eintreffen eines erhöhten intrazellulären Potentials mit nahezu 1 verifiziert. Die lokalen Aktivierungszeiten sind, anders als in homogenisierten Modellen, bereits im gesunden Gewebe entlang der Erregungsausbreitung nicht überall gleich („Multimodalität“).

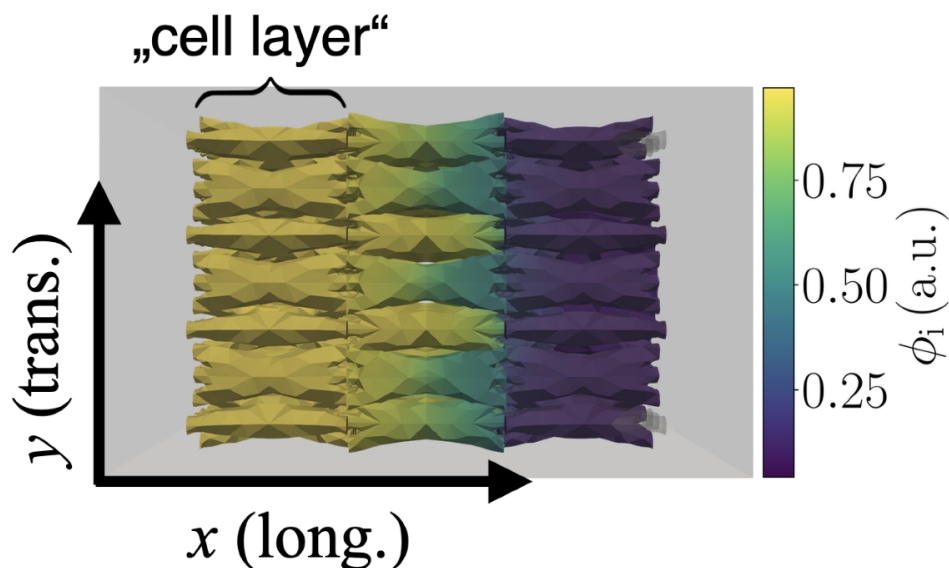


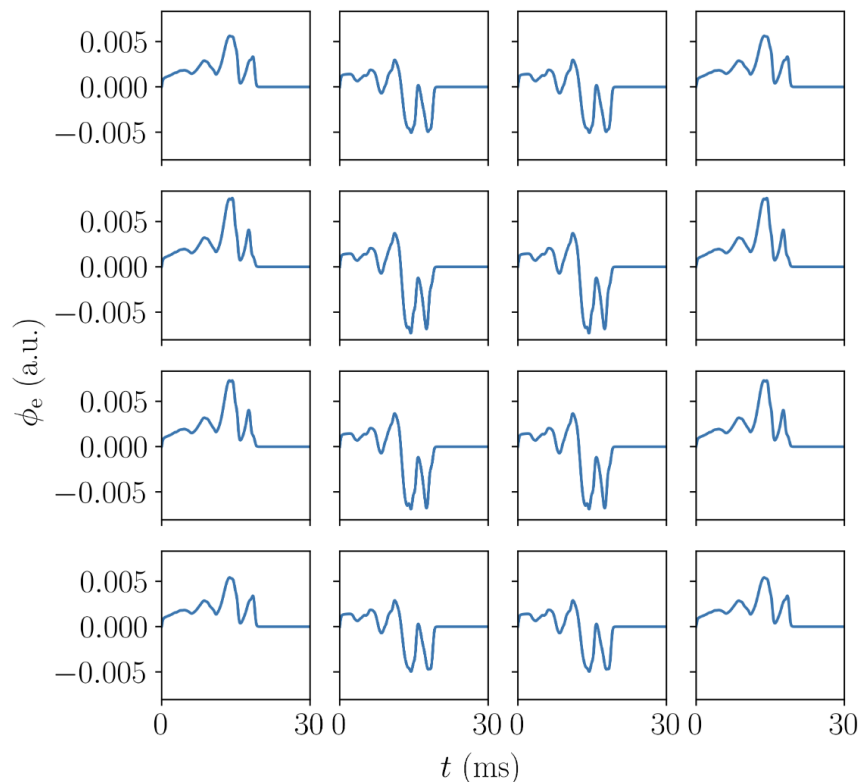
Abb. 1: Longitudinale Erregungsausbreitung im repetitiven EMI mesh. Die Aktivierungswelle läuft von links nach rechts. Die Farben indizieren das intrazelluläre Potential.

Mittels lokaler Aktivierungszeiten und der bekannten Längen im Mesh konnten dann die Ausbreitungsgeschwindigkeiten als Quotient beider bestimmt werden. Auch die Ausbreitungsgeschwindigkeit ist ein wichtiger Parameter, da mit ihm Bereiche im Herzen, in denen pathologische Erregungsausbreitung, im Sinne einer zu langsamen Welle, bestimmt werden kann. Die räumliche Ausbreitung der Erregung innerhalb der Zellen (über das intrazelluläre Potential bestimmt) ist schneller als global, was dadurch erklärt werden kann, dass die Erregungsausbreitung an den Übergängen zwischen zwei Herzzellen verlangsamt wird. Die Berechnung beider Größen und die Erkenntnisse (beispielsweise die Korrelation zwischen intrazellulärem Potential und Erregung für Punkte innerhalb der Myozyten) können für realistischere Simulationen wiederverwendet werden.

Die Ergebnisse wurden auf der Computing in Cardiology Konferenz 2023 in Atlanta, USA vorgestellt und sind begutachtet im Konferenzband publiziert: [doi:10.22489/CinC.2023.385](https://doi.org/10.22489/CinC.2023.385).

## Analyse von Elektrogrammen von Punktelektroden in einem repetitiven EMI-Modell-Mesh

Die o.g. Multimodalität der Erregungsausbreitung wurde auch mittels Elektrogrammen charakterisiert. Mittels Punktelektroden (Extraktion des Elektrogramms an einem Gitterpunkt im extrazellulären Raum) wurden Elektrogramme berechnet und die Multimodalität der Erregungsausbreitung wurde durch Fraktionierungen dieser beobachtet und verglichen (Abb. 2). Die Fraktionierungen für eine Ausbreitung in longitudinale Richtung sind kleiner als in transversale, da bei letzteren die Erregungsausbreitung noch mehr entschleunigt wird als an den „Gap Junctions“ welche hauptsächlich in longitudinale Richtung vorkommen. Dies ist eine wichtige Erkenntnis: Während in homogenisierten Modellen die Simulation von Erregungswellen in gesundem Herzgewebe ein nahezu symmetrisches und fraktionierungsfreies Elektrogramm liefert, da dort die Multimodalität aufgrund des Mittelns über mehrere Hundert Herzzellen nicht reproduziert wird, gibt es Fraktionierungen und unsymmetrische Elektrogramme im EMI-Modell bereits im gesunden Gewebe.

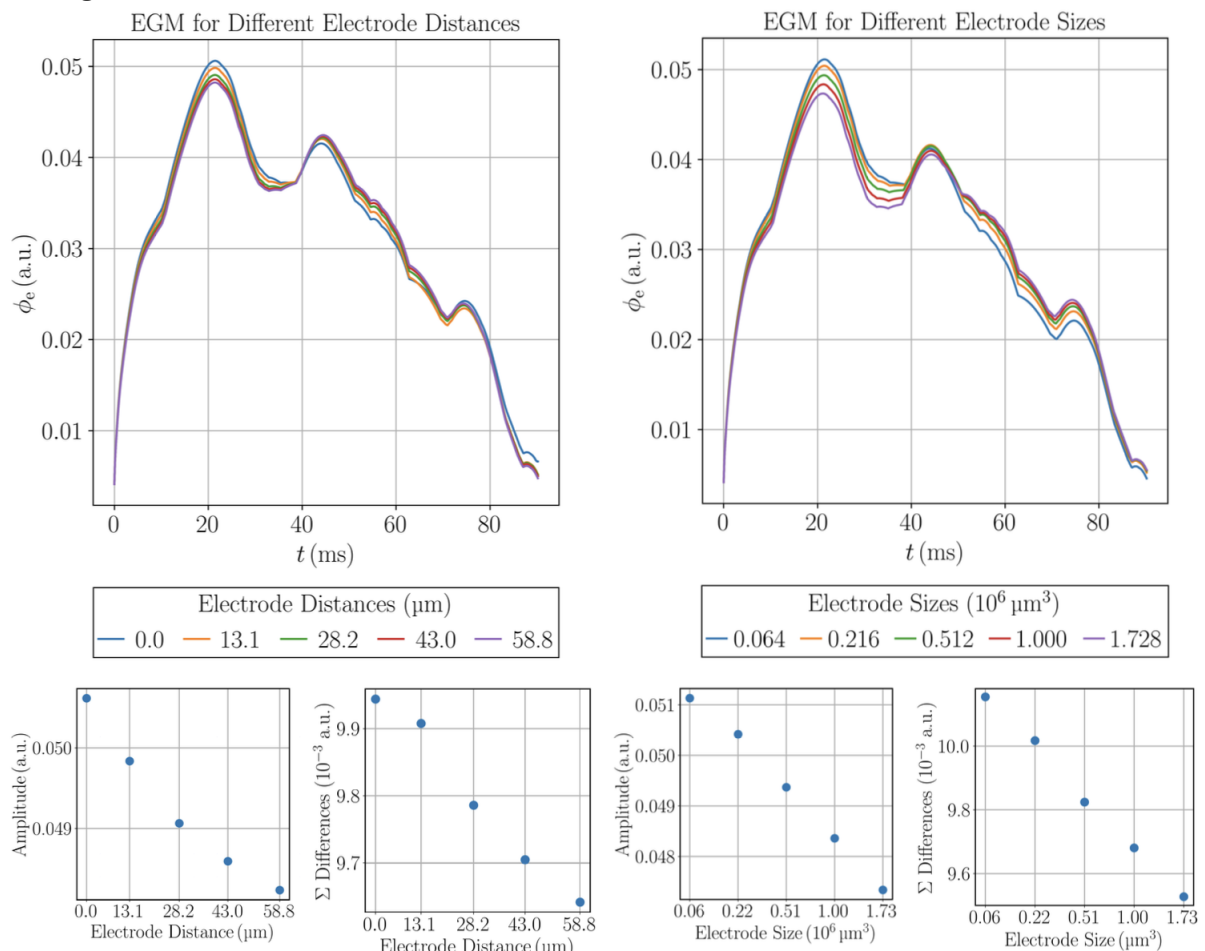


*Abb 2: Elektrogramme für Erregungsdynamik auf subzellulärer Ebene. Gut sichtbar sind die durch die multimodale Erregungsausbreitung begünstigten Fraktionierungen, welche im gesunden Gewebe bei herkömmlichen Computermodellen nicht sichtbar wären.*

Die Ergebnisse wurden auf dem Workshop Biosignale 2024 in Göttingen vorgestellt und sind begutachtet im Konferenzband publiziert: [doi:10.47952/gro-publ-194](https://doi.org/10.47952/gro-publ-194).

## Analyse von Elektrogrammen von explizit im Mesh dargestellten Elektroden in einem EMI-Modell-Mesh mit realistischer Anordnung der Myozyten

Für diese Studie wurden erstmals die mithilfe des im WP7 erstellten Algorithmus generierten, realistischen Anordnungen der Myozyten verwendet. Das heißt, dass in diesen Meshes die Myozyten zueinander verschoben sind, wie es aus mikroskopischen Daten hervorgeht. Weiterhin wurde, im Gegensatz zu der vorherig besprochenen Studie, eine Elektrode explizit im Mesh repräsentiert. Die entsprechenden Elektrogramme konnten dann von jedem Punkt auf der Oberfläche der hochleitfähigen Elektrode extrahiert werden (Abb. 3), da auf jedem dieser Punkte das Potential gleich ist (Äquipotentialfläche), was ebenfalls im Vorfeld überprüft wurde. Es wurden zwei verschiedene Szenarien betrachtet: Zum einen wurden Elektrogramme in Abhängigkeit des Elektrode-zu-Gewebe-Abstands betrachtet, zum anderen in Abhängigkeit der Elektrodengröße. Für kleinere Elektroden und nähere Elektroden dominieren eher lokale Erregungsdynamiken das Elektrogramm, weshalb die Amplituden und Fraktionierungen für nahe und kleine Elektroden kleiner waren. Diese Erkenntnisse stimmen mit denen aus homogenisierten Modellen überein.



**Abb. 3: Elektrogramme, die in einem EMI-Modell mit realistischer Myozytenanordnung und räumlich ausgedehnten Elektroden berechnet wurden. Es wurden jeweils Elektrodengröße und -distanz zum Gewebe variiert und ebenfalls gezeigt ist ihr Einfluss auf Elektrogrammamplitude und -fraktionierung.**

Die Ergebnisse wurden auf dem Cardiac Physiome Workshop 2024 in Freiburg vorgestellt.

## Entwicklung maßgeschneiderter linearer Löser für die Simulation kardialer Elektrophysiologie auf heterogener Hardware

In modernen Hochleistungsrechnern liegt der Großteil der Rechenleistung in den GPU-Beschleunigern. Diese Beschleuniger basieren auf einer massiv parallelen Hardware-Architektur, mit einer Vielzahl an kleinen Rechenkernen, die im Gleichschritt Anweisungen auf großen Datenmengen ausführen können.

Sie sind mächtige Werkzeuge, die für effiziente Nutzung allerdings hohe Anforderungen an die Implementierung der ausgeführten Algorithmen stellen, da Synchronisationspunkte so weit wie möglich vermieden und in der Anwendung verfügbarer Parallelismus möglichst ausgenutzt werden sollten.

Sehr gut für die Beschleunigung durch Grafikkarten geeignet sind Algorithmen der numerischen linearen Algebra, die in physikalischen Simulationen einen Großteil des Rechenaufwands ausmachen. Aus diesem Grund wurde in openCARP eine Abstraktionsebene, die es ermöglicht, das numerische Backend für lineare Algebra ohne großen Aufwand zu wechseln, eingeführt und ein solches Backend für die Softwarebibliothek Ginkgo implementiert (Abb. 4).

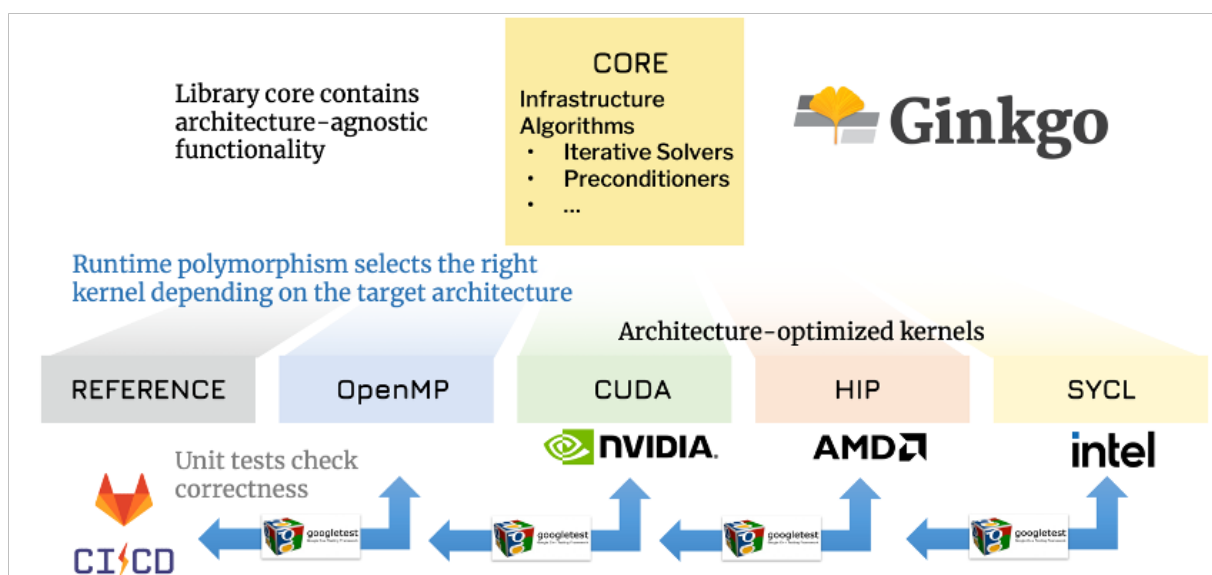


Abb. 4: Die Ginkgo Softwarearchitektur setzt auf das Backend-Modell, um Hardware-Portabilität zu erreichen.

Ginkgo stellt High-Performance Implementierungen von Lösungsverfahren für dünn besetzte lineare Gleichungssysteme zur Verfügung, die Plattform-portabel auf Grafikkarten aller derzeit weit verbreiteter Hersteller (NVIDIA, AMD und Intel) ausführbar sind. Zu Beginn des Projekts war die Implementierung von Lösern und Vorkonditionierern in Ginkgo beschränkt auf einzelne Prozessoren und Beschleuniger, diese Beschränkung war zunächst auch für die Backend-Implementierung für openCARP gegeben. Im Laufe des Projektes wurde Ginkgo um Funktionalität für verteilte Probleme erweitert, die iterativen Löser und Matrix-Formate skalieren heute auch auf großen Hochleistungsrechnern.

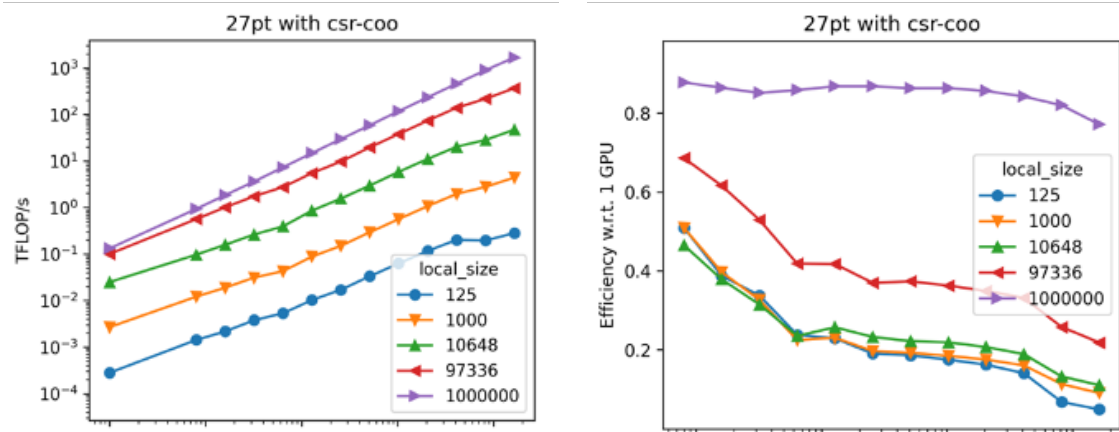


Abb. 5: Weak Scaling (Vergrößerung des globalen Problems bei gleichbleibender lokaler Problemgröße) des Matrix-Vektor-Produkts für verteilte Probleme in Ginkgo. Das Matrix-Vektor Produkt ist der rechenintensivste Bausteine in Iterativen Verfahren, insbesondere von Krylov Lösern. Für große lokale Probleme, die den Beschleuniger hinreichend belasten, wird eine parallele Effizienz von ~80% für Probleme bis 16,000 GCDs (8,000 MI250 GPUs) erreicht. Diese Skalierungs-Experimente wurden auf dem Frontier Supercomputer in Oak Ridge, Tennessee durchgeführt.

Das "Weak Scaling" des Matrix-Vektor-Produkts (Abb. 5) überträgt sich fast eins-zu-eins auf die Weak Scaling Eigenschaften der für das Projekt relevanten Krylov-Raum-basierten iterativen Verfahren. Allerdings kann je nach Szenario neben Weak Scaling auch "Strong Scaling" der Verfahren relevant sein (Abb. 6): Falls die Laufzeit des Löser für eine feste Problemgröße für die Anwendung unverantwortbar lang ist, kann man zusätzliche Hardware-Ressourcen einsetzen so dass die Laufzeit des Löser sich idealerweise linear mit den Hardware-Ressourcen verringert. Nachdem zu Beginn des Projektes insbesondere die BiCGStab, CG und GMRES iterative Löser als projektrelevant identifiziert wurden, haben wir unsere Analyse auf diese Verfahren beschränkt. Die Analyse hat gezeigt, dass alle drei Verfahren linear skalieren, bis die lokale Problemgröße unter 500,000 Unbekannte pro GPU fällt. Dann dominiert die Kommunikation zwischen den GPUs, und die Laufzeit sinkt nicht mehr linear mit der Anzahl an GPUs.

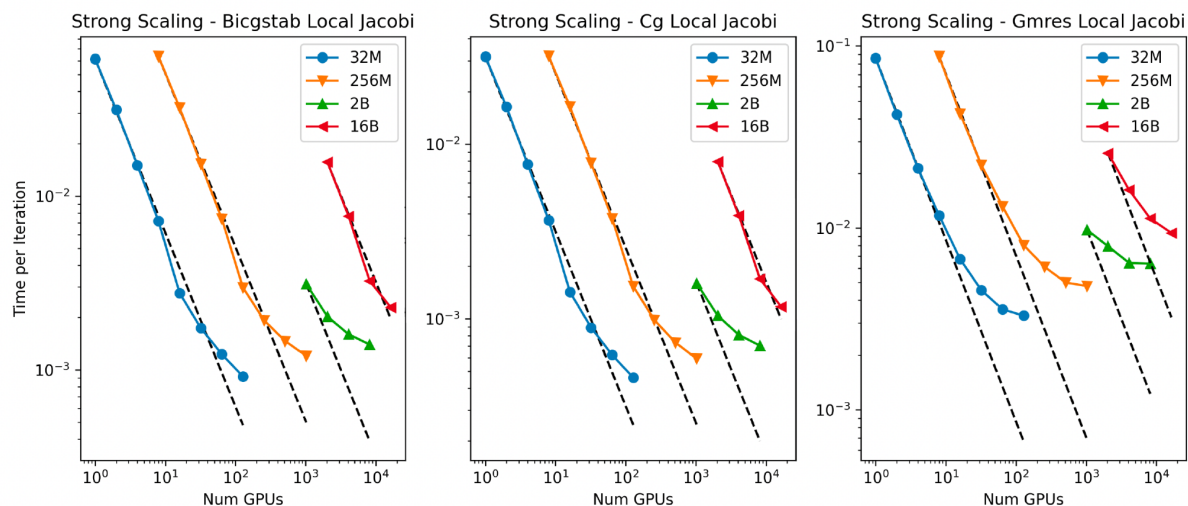


Abb. 6: Strong Scaling (Konstante Problemgröße des 27-pt Stencil Laplace Benchmark Problems) der mit einem skalaren Jacobi vorkonditionierten Krylov-basierten iterativen Verfahren auf bis zu 16,000 GCDs (8,000 MI250 GPUs). Die Löser skalieren linear (gestrichelte Linie), so lange das lokale Problem nicht kleiner als 500,000 Unbekannte pro GPU wird. Diese Skalierungs-Experimente wurden auf dem Frontier Supercomputer in Oak Ridge, Tennessee durchgeführt.

Die in Ginkgo implementierten Krylov-basierten iterativen Löser erfüllen somit sowohl die GPU-Fähigkeit um auf EuroHPC Hochleistungsrechnern verwendet zu werden als auch die Weak Scaling und Strong Scaling Eigenschaften die von den Simulationen im  $\mu$ CARD-Projekt erfordert werden.

#### Entwicklung maßgeschneiderter linearer Vorkonditionierer für die Simulation kardialer Elektrophysiologie auf heterogener Hardware

Wichtig für den Erfolg des Projektes ist die Entwicklung skalierbarer und gleichzeitig effektiver Vorkonditionierer. Die Identifikation, Entwicklung und projektspezifische Implementation von Vorkonditionierern erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Projektpartner Universität Pavia.

Als erster Schritt wurde ein einfacher Vorkonditionierer, der gut auf verteilten Systemen skaliert, implementiert: Ein additiver Schwarz Vorkonditionierer löst auf jedem Prozessor lokal ein Teilproblem. Somit fehlt in diesem Verfahren die globale Kommunikation im Vorkonditionierer, sodass Information über Prozessorgrenzen hinaus erst im äußeren iterativen Löser ausgetauscht wird. Dies macht das Verfahren nicht skalierbar für komplexe Simulationen mit dem EMI-Modell, in denen genau diese Kommunikation kritisch für die globale Konvergenz ist. Es wurde ein BDDC (Balanced Domain Decomposition by Constraints) Vorkonditionierer implementiert, dessen Validität und Skalierbarkeit zu Beginn des Projektes vom Projektpartner Universität Pavia identifiziert und untersucht wurde ([doi:0.1137/22M1542532](https://doi.org/10.1137/22M1542532)). Hierfür wird das Simulationsgebiet in durch die Muskelzellen natürlich vorgegebenen Teilgebiete zerlegt, auf denen lokale Lösungen errechnet werden, welche durch ein grob aufgelöstes Gitter auf den Grenzen der Teilgebiete gekoppelt sind. Die Unstetigkeiten der Potenziale über Zellmembranen / Gap Junctions hinweg stellen eine Herausforderung an den Vorkonditionierer, welche die State-of-the-Art Implementierung des Verfahrens in der weit verbreiteten

Softwarebibliothek PETSc nicht lösen konnte. Die Implementierung in Ginkgo verwendet die verfügbaren Beschleuniger in allen Teilen des Lösungsprozesses. Die Erzeugung des Vorkonditionierung verwendet zum aktuellen Zeitpunkt noch teilweise die CPU, der Transfer der letzten Bausteine auf die Grafikkarte (GPU) steht noch an.

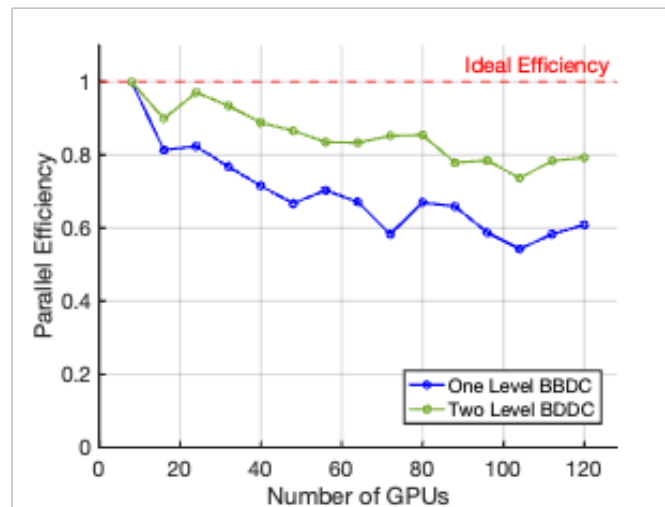


Abb. 7: Parallele Effizienz der BDDC-Implementierung in Ginkgo. Ein BDDC-Level erreicht eine Effizienz von ca. 60%, ein zweites Level erhöht die Effizienz auf 80%. Diese Performanzanalyse simuliert ein dreidimensionales Diffusionsproblem auf dem EuroHPC Hochleistungsrechner Karolina.

Für den Erfolg des  $\mu$ CARD-Projektes ist es essentiell, den BDDC-Vorkonditionierer effizient für die GPUs der EuroHPC Hochleistungsrechner zu implementieren. Vor diesem Hintergrund wurde im Projekt eine GPU-Variante des BDDC Vorkonditionierers entwickelt. Die Implementierung erfolgte in der Ginkgo Bibliothek, um eine nahtlose Integration in die in WP4 entwickelten Krylov-Verfahren sicherzustellen. Die Skalierbarkeit von Ginkgo's BDDC wurde anhand einer Test-Suite mit unterschiedlichen Finite-Elemente Diskretisierungen für das EMI Modell und für dreidimensionale Diffusionsprobleme getestet (Abb. 7). In einer Effizienzanalyse wurde eine parallele Effizienz von etwa 60% festgestellt (Abb. 8). Das Lösen des groben Problems auf den Teilgebiets-Grenzen mit einem zweiten Level BDDC erhöht diese Effizienz auf ca. 80%, was anhand der Effizienz des Matrix-Vektor-Produktes dem erreichbaren Maximum nahe kommt.

Als Alternative zum BDDC Vorkonditionierer wurde auch ein verteiltes Algebraic Multigrid (AMG) Verfahren implementiert. Dieses kann sowohl als Löser als auch als Vorkonditionierer für einen iterativen Krylov-Löser verwendet werden. Schlüssel für einen effizienten und effektiven Einsatz eines AMG-Verfahrens ist auch in diesem Fall die Skalierbarkeit. Weak Scaling Experimente auf dem Karolina EuroHPC Hochleistungsrechner haben gezeigt, dass auf 128 GPUs noch 75% parallele Effizienz erreicht werden können, was zwar wie zu erwarten unter der parallelen Effizienz des trivial-parallelen skalaren Jacobi-Vorkonditionierers liegt, aber gleichauf mit dem Schwarz-basierten Domain Decomposition mit lokaler unvollständigen Cholesky Zerlegung.

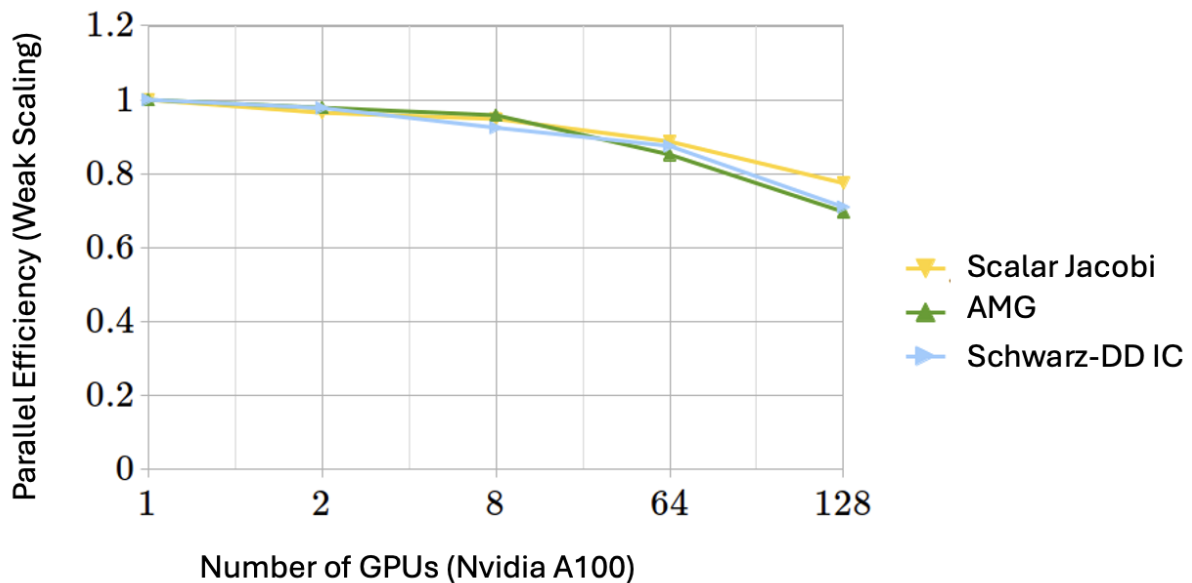


Abb. 8: Parallele Effizienz der AMG-Implementierung in Ginkgo. Benchmark-Problem: 27pt stencil Laplace Problem mit 1,000,000 Unbekannte pro GPU. Auf 128 GPUs wird ein Problem der Größe 128,000,000 Unbekannte mit paralleler Effizienz von 70% gelöst. Diese Performanzanalyse simuliert ein dreidimensionales Diffusionsproblem auf dem EuroHPC Hochleistungsrechner Karolina.

Mit BDDC und AMG wurden zwei skalierbare Vorkonditionierer implementiert die für die im  $\mu$ CARD-Projekt auftretende Gleichungssysteme effektiv sind. Sie ermöglichen die Skalierung der Herzsimulationen auf EuroHPC Systemen.

## 2. Notwendigkeit, Angemessenheit und voraussichtlicher Nutzen der geleisteten Projektarbeiten

Das EMI-Modell ist ein relativ neues Modell, dessen Eigenschaften und Anwendungsbeispiele, insbesondere auf die Erregungsdynamik im Herzen bezogen, wenig untersucht wurden. Das EMI-Modell ist das Modell, das dem  $\mu$ CARD-Projekt zugrunde liegt und daher sind die Analyse und Berechnung klinisch relevanter Parameter (Leitgeschwindigkeit, lokale Aktivierungszeiten und Elektrogramme) ein wichtiger Beitrag zum Verständnis des EMI-Modells.

Durch die Verzögerung der Implementierung des EMI-Modells in openCARP musste sich auf kleinere Meshes verlassen werden, weshalb sich zunächst auf die Implementierung der Berechnung dieser Größen und die Erkenntnisse aus ihrer Analyse für kleinere Geometrien beschränkt wurde. Dies ist eine wichtige Grundlage für zukünftige, realistischere Simulationen, welche beispielsweise die Erregungsausbreitung in und um fibrotisches Herzgewebe oder die Induzierung von Mikro-Reentries (chaotische Spiralwellen, welche als eine der Ursachen für Arrhythmien angesehen werden) umfassen.

Die hier produzierten Ergebnisse können daher mehr als ein Erkenntnisgewinn zum EMI-Modell an sich als als tatsächlich mit klinischen Daten vergleichbare Simulationen betrachtet werden. Diese Erkenntnisgewinne an sich sind jedoch nicht minder wichtig, da sie in die Vorbereitung späterer, realistischerer Simulationen auf größeren Geometrien einfließen werden.

Projekte für die nähere Zukunft werden u.a. in openCARP durchgeführt. Die Implementierung des EMI-Modells ist dort viel optimierter als in dem für die hier genannten Ergebnisse genutzten Prototypen. Dadurch können größere Geometrien berücksichtigt werden und Simulationen, die nah an klinisch beobachtbaren Phänomenen sind, durchgeführt werden. Durch die beschränkte Größe des Meshes aufgrund der langen Laufzeiten im Prototypen konnten nur wenige Myozyten berücksichtigt werden. So konnte beispielsweise die Erregungsausbreitung und ihre Kollision mit einem vollständig nicht-leitenden Teil des Herzgewebes nicht reproduziert werden, da die Skalen, auf denen dies geschieht, mehr als 150 Myozyten umfassen würde.

Ohne komplementäre Förderung des nationalen Projektanteils durch das BMBF hätten die vorgesehenen Arbeiten nicht durchgeführt werden können, was den Erfolg des Gesamtprojekts infrage gestellt hätte. Aufgrund der vorgesehenen hälftigen Förderung durch EU und BMBF kamen andere Drittmittelgeber nicht für eine Förderung in Frage. Die Förderung durch das BMBF war daher notwendig für den Projekterfolg.

Das KIT plante keine kommerzielle Verwertung der Projektergebnisse was sich bewahrheitete. Durch die Durchführung des Projektes konnte das bereits vorhandene Wissen im Bereich Simulationssoftware und Hochleistungsrechnen ausgebaut werden, und das KIT zu einem nationalen Vorbild für nachhaltige Entwicklung für Simulationssoftware weiterentwickelt werden. Ein Resultat dieses Erfolges ist die Auszeichnung der openCARP Software mit dem Helmholtz Software Award 2023 in der Kategorie "Newcomer". Diese Sichtbarkeit gepaart mit Expertise in Algorithmenentwicklung, nachhaltiger Softwareentwicklung, Continuous-Integration wird sich über die Projektlaufzeit hinaus positiv auf die Attraktivität des KIT als wissenschaftlicher Partner und als Arbeitgeber auswirken.

Die Erkenntnisse aus dem Projekt wurden in Form von Vorträgen und wissenschaftlich begutachteten Publikationen wissenschaftlich verwertet. Die entwickelten Algorithmen und Simulationsworkflows wurden der gesamten wissenschaftlichen Community als quelloffener Code zur Verfügung gestellt. Es ist davon auszugehen, dass die parallelen Algorithmen zur Lösung schlecht konditionierter Probleme weit über das Projekt hinaus Verwendung finden werden. Gleichzeitig ermöglicht die im Projekt entwickelte Simulationssoftware für Elektrophysiologie mit zellulärer Auflösung neuartige biomedizinische Forschung.

Die Beteiligung am MICROCARD-Projekt führte innerhalb des KIT zu einer verstärkten Kooperation zwischen der Arbeitsgruppe von Dr. Anzt (SCC) im Bereich numerischen Softwarebibliotheken und Dr. Axel Loewe (IBT) im Bereich der Elektrophysiologie. Es wurde ein gemeinsames intramurales Projekt zur Förderung nachhaltiger Softwareentwicklung am KIT eingeworben. Das KIT als Ganzes konnte seine Kompetenz im Bereich hardware-optimierter numerischer Verfahren auf Höchstleistungsrechnern und wissenschaftlicher Simulationen stärken und damit die Erfolgsaussichten für 16HPC03

zukünftige Forschungsprojekte erhöhen. Beide Arbeitsgruppen sind am EuroHPC Center of Excellence MICROCARD2 beteiligt, das im November 2024 gestartet ist. Weiterhin wurde das KIT in den NHR Verbund (Nationales Hochleistungsrechnen) aufgenommen.

### 3. Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Im Zuge der üblichen wissenschaftlichen Literaturrecherchen sind keine Ergebnisse anderer Forschungsgruppen bekannt geworden, die relevante Auswirkungen auf die Durchführung des Vorhabens gehabt hätten. Entscheidende Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens sind naturgemäß bei den EuroHPC Konsortialpartnern entstanden. Diese Ergebnisse sind detailliert auf der MICROCARD Webseite und den entsprechenden EuroHPC Deliverables dokumentiert: [www.microcard.eu](http://www.microcard.eu). Beim Konsortialpartner Simula Research Laboratories (Oslo, Norwegen) sind außerdem Arbeiten im Rahmen des EMix-Projekts entstanden, die großteils in folgendem Buch zusammengefasst sind: Modeling Excitable Tissue. (2021). In A. Tveito, K.-A. Mardal, & M. E. Rognes (Eds.), Simula SpringerBriefs on Computing. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-61157-6>.

#### 4. Veröffentlichungen

Göbel, F., Cojean, T., Anzt, H. (2024). BDDC Preconditioning on GPUs for Cardiac Simulations. In: Zeinalipour, D., et al. Euro-Par 2023: Parallel Processing Workshops. Euro-Par 2023. Lecture Notes in Computer Science, vol 14352. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-48803-0\\_30](https://doi.org/10.1007/978-3-031-48803-0_30)

Péter Krähling, Joshua Steyer, Ulrich Parlitz, and Ferenc Hegedűs. Attractor selection in nonlinear oscillators by temporary dual-frequency driving. *Nonlinear Dynamics*, vol. 111, no. 20, pp. 19209–19224, Springer Science and Business Media LLC, September 2023. <https://doi.org/10.1007/s11071-023-08855-3>

Joshua Steyer, Thomas Lilienkamp, Stefan Luther, and Ulrich Parlitz. The role of pulse timing in cardiac defibrillation. *Frontiers in Network Physiology*, vol. 2, pp. 1007585, January 2023. <https://doi.org/10.3389/fnetp.2022.1007585>

Joshua Steyer, Fatemeh Chegini, Tomas Stry, Mark Potse, Martin Weiser, and Axel Loewe. Electrograms in a Cardiac Cell-by-Cell Model. *Workshop Biosignals*, Göttingen, Germany, February 2024. <https://doi.org/10.47952/gro-publ-194>

Joshua Steyer, Fatemeh Chegini, Mark Potse, Axel Loewe, and Martin Weiser. Continuity of Microscopic Cardiac Conduction in a Computational Cell-by-Cell Model. *Computing in Cardiology*, vol. 50, Atlanta, Georgia, USA, October 2023. <https://doi.org/10.22489/CinC.2023.385>

Joshua Steyer, Lourdes Patricia Martínez Diaz, Laura Anna Unger, and Axel Loewe. Simulated Excitation Patterns in the Atria and Their Corresponding Electrograms. *Functional Imaging and Modeling of the Heart*, pp. 204–212, Springer Nature Switzerland, Cham, June 2023. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-35302-4\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-031-35302-4_21)

Moritz Linder, Tomas Stry, Gergő Bitay, Norbert Nagy, and Axel Loewe. Sympathetic Stimulation Can Compensate for Hypocalcaemia-Induced Bradycardia in Human and Rabbit Sinoatrial Node Cells. *bioRxiv*, Cold Spring Harbor Laboratory, 2024. (preprint) <https://doi.org/10.1101/2024.08.30.610432>

C. Barrios Espinosa, J. Sánchez, S. Appel, S. Becker, J. Krauß, P. Martínez Díaz, L. Unger, Marie Houillon, and Axel Loewe. A Cyclical Fast Iterative Method for Simulating Reentries in Cardiac Electrophysiology Using an Eikonal-Based Model. 2406.18619, 2024. (preprint, accepted for publication in *Engineering with Computers*) <https://doi.org/10.48550/arXiv.2406.18619>

Marie Houillon, Jochen Klar, Tomas Stry, and Axel Loewe. Automated Software Metadata Conversion and Publication Based on CodeMeta. *E-Science-Tage 2023: Empower Your Research – Preserve Your Data*, pp. 228–234, heiBOOKS, November 2023. <https://doi.org/10.11588/heibooks.1288.c18081>

Antoine Amsaleg, Jorge Sánchez, Ralf Mikut, and Axel Loewe. Characterization of the Pace-and-Drive Capacity of the Human Sinoatrial Node: a 3D in silico Study. *Biophysical Journal*, vol. 121, no. 22, pp. 4247–4259, October 2022. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2022.10.020>

Jorge Sánchez and Axel Loewe. A Review of Healthy and Fibrotic Myocardium Microstructure Modeling and Corresponding Intracardiac Electrograms. *Frontiers in Physiology*, vol. 13, May 2022. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.908069>

Omer Berenfeld, Valentina Corino, Axel Loewe, Juan Pablo Martínez, and Jose F Rodriguez Matas. Editorial: Atrial Fibrillation - Technology for Diagnosis, Monitoring, and Treatment. *Frontiers in Physiology*, vol. 13, article nr. 848096, February 2022. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.848096>

Felix Bach, Jochen Klar, Axel Loewe, Jorge Sánchez, Gunnar Seemann, Yung-Lin Huang, and Robert Ulrich. The openCARP CDE – Concept for and implementation of a sustainable collaborative development environment for research software. *Bausteine Forschungsdatenmanagement*, vol. 2022, no. 1, March 2022. <https://doi.org/10.17192/bfdm.2022.1.8368>

Jorge Sánchez, Beatriz Trenor, Javier Saiz, Olaf Dössel, and Axel Loewe. Fibrotic Remodeling during Persistent Atrial Fibrillation: In Silico Investigation of the Role of Calcium for Human Atrial Myofibroblast Electrophysiology. *Cells*, vol. 10, pp. 2852, October 2021. <https://doi.org/10.3390/cells10112852>

Marie Houillon, Jorge Sánchez, Matthias AF Gsell, Aurel Neic, Anton J Prassl, Gunnar Seemann, Gernot Plank, Edward J Vigmond, and Axel Loewe. Facilitating Reproducible in silico Experiments with openCARP: a Step Toward FAIR and Open Science in Cardiac Electrophysiology. *Computing in Cardiology*, vol. 51, Karlsruhe, Germany, September 2024.

Tomas Sary, Moritz Linder, and Axel Loewe. Sinoatrial Node Cell Response to Isoprenaline Stimulation and Hypocalcemia. *Computing in Cardiology*, vol. 50, Atlanta, Georgia, USA, October 2023. <https://dx.doi.org/10.22489/CinC.2023.114>

Jorge Sánchez and Axel Loewe. Mechanical Consequences of Electrical Remodeling due to Persistent Atrial Fibrillation: a Cellular Level Sensitivity Analysis. *Computing in Cardiology*, vol. 49, Tampere, Finland, September 2022.

Marie Houillon, Jochen Klar, Ziad Boutanios, Tomas Sary, Terry Cojean, Hartwig Anzt, Axel Loewe. FACILE-RS: archival and long term preservation of research software repositories made easy. 2024 (preprint) <https://github.com/openjournals/joss-papers/blob/joss.07330/joss.07330/10.21105.joss.07330.pdf>

## 5. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Insgesamt sind in diesem Teilvorhaben Ausgaben von 719,826€ entstanden. Hiervon entfielen 682,960€ auf Personalausgaben, 5,838€ auf die Vergabe von Aufträgen, 9,473€ auf Inlandsreisen und 21,274€ auf Auslandsreisen.