

Caroline Mendonça Costa

Modelagem da Microestrutura de Tecidos Cardíacos.

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

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

Juiz de Fora

2011

Caroline Mendonça Costa

Modelagem da Microestrutura de Tecidos Cardíacos.

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

Aprovada em 28 de Fevereiro de 2011.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. D.Sc. Elson Magalhães Toledo
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. D.Sc. Denise Burgarelli Duczmal
Universidade Federal de Minas Gerais

AGRADECIMENTOS

Hoje, ao fim de mais um passo na carreira acadêmica, me sinto mais preparada e motivada para seguir em frente e gostaria de agradecer a todas as pessoas que direta ou indiretamente estiveram presentes nesta caminhada. Agradeço primeiramente à minha família pelo apoio incondicional do começo ao fim. Agradeço ao meu namorado pelo carinho e compreensão, por sempre acreditar no meu potencial me motivando a seguir em frente e também pela sincera opinião profissional que tanto contribuiu para a realização deste trabalho. Agradeço aos meus amigos por estarem sempre ao meu lado sendo os melhores amigos que se pode ter. Agradeço também aos meus colegas de mestrado, especialmente aos membros do Fisiocomp e do Numec, por estarem sempre disposto a ajudar nos trabalhos e na organização dos churrascos! Agradeço ao professores do mestrado por serem educadores dentro e fora das salas de aula, pacientes e compreensivos nos momentos de maior estresse, desafiadores e exigentes, extraindo o melhor de mim e meus colegas. Finalmente, agradeço especialmente ao meu orientador, que nestes quatro anos que trabalhamos juntos sempre foi mais que um simples orientador acadêmico, mas sim um mentor. Que sempre se preocupou em me envolver em trabalhos interessantes e ousados e em me oferecer oportunidades para o meu desenvolvimento profissional e pessoal.

RESUMO

Há algumas décadas atrás acreditava-se que o tecido cardíaco era contínuo e uniformemente conectado. Atualmente, sabe-se que as células do tecido cardíaco são conectadas umas às outras por canais especiais chamados junções gap, por onde há fluxo de corrente entre células vizinhas. Estas células por sua vez estão arrançadas em distintas camadas formando fibras de músculo cercadas por espaços extracelulares e tecido conectivo. A modelagem da eletrofisiologia cardíaca é uma importante ferramenta na compreensão de fenômenos cardíacos, como arritmias e outras doenças. Um dos modelos mais utilizados para descrever a atividade elétrica no coração é o modelo Monodomínio, no qual considera-se um tecido contínuo e uniformemente conectado obtido através da técnica de homogeneização. Em condições normais esta é uma aproximação adequada, uma vez que a influência da microestrutura do tecido não é tão evidente. Por outro lado, sabe-se que algumas condições patológicas alteram a conectividade do tecido, como em casos de infarto do miocárdio, onde é observada uma redução no acoplamento intercelular formando uma barreira parcial à propagação elétrica e no caso de fibrose, onde é observado um aumento do tecido conectivo formando uma barreira total à propagação. Nestas circunstâncias, estudos mostram que o modelo Monodomínio não é capaz de reproduzir os efeitos destas barreiras microscópicas na propagação elétrica. Sendo assim, neste trabalho serão apresentadas algumas das limitações deste modelo em casos de acoplamento intercelular reduzido e também uma técnica numérica baseada no método dos elementos finitos para reproduzir barreiras microscópicas causadas pela presença de espaços extracelulares e tecido conectivo no tecido cardíaco.

Palavras-chave: Modelagem da eletrofisiologia cardíaca. Equações diferenciais. Métodos numéricos. Métodos computacionais. Homogeneização.

ABSTRACT

A few decades ago the cardiac tissue was believed to be an uniformly connected continuum. Currently, it is known that the cardiac cells are connected to each other via special protein channels called gap junctions, through which the ionic current flows between neighboring cells. The cardiac cells are arranged in distinct layers of muscle fibers surrounded by extracellular space and connective tissue. The cardiac electrophysiology modeling is an important tool in understanding cardiac phenomena, such as arrhythmias and other cardiac diseases. The Monodomain model is extensively used to describe the electrical activity in the heart. In this model the cardiac tissue is considered an uniformly connected continuum obtained by the application the homogenization technique. This is a reasonably approximation for normal physiological conditions, as in this case the cardiac microstructure is not so evident. On the other hand, some pathological conditions are known to modify the connectivity of the tissue. In ischemic and infarcted tissue it is observed a reduction in the intercellular coupling representing a partial barrier to the electrical propagation. In addition, during fibrosis it is observed an excessive growth of the connective tissue, representing a total barrier to the electrical propagation. In such cases, recent simulation studies show that the Monodomain model can not reproduce such microscopic barrier effect on the electrical propagation. In this work we present some limitations of this model for the case of low intercellular coupling and also a numerical technique based on the finite element method to reproduce microscopic barrier caused by the presence of extracellular spaces and connective tissue in the cardiac tissue.

Keywords: Cardiac electrophysiology modeling. Differential equations. Numerical methods. Computational methods. Homogenization.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	INTRODUÇÃO À MODELAGEM DA ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA	15
2.1	O Coração	15
2.2	O Potencial de Ação	17
2.3	A Membrana Celular	19
2.4	Difusão e Lei de Fick	20
2.5	O Potencial de Nernst	20
2.6	Modelo Elétrico para a Membrana	21
2.7	Modelos para a Corrente Iônica	22
2.8	Canais Iônicos	23
2.8.1	<i>O Modelo de Dois Estados</i>	23
2.8.2	<i>O Modelo de Subunidades</i>	25
2.9	O Modelo Hodgkin e Huxley	26
2.10	O Modelo Beeler-Reuter-Drouhard-Roberge	27
2.11	O Modelo Luo-Rudy	28
2.12	Modelos para o Tecido	28
2.12.1	<i>O Modelo Monodomínio Microscópico</i>	29
2.12.2	<i>Homogeneização</i>	31
2.12.3	<i>O Modelo Monodomínio Macroscópico</i>	33
3	DESACOPLAMENTO PARCIAL.....	34
3.1	Introdução	34
3.2	Metodologia	35
3.2.1	<i>Modelos para Propagação Elétrica</i>	35
3.2.1.1	<i>Modelos Macroscópico e Microscópico</i>	35
3.2.1.2	<i>Modelo Discreto</i>	36
3.2.1.3	<i>Aproximações Contínuas do Modelo Discreto</i>	37
3.2.1.4	<i>Modelos de duas Equações</i>	38
3.2.1.5	<i>Sumário dos Modelos Utilizados</i>	40

3.2.2 Métodos de Resolução	42
3.2.2.1 <i>Operator Splitting</i>	42
3.2.2.2 <i>Discretização dos Modelos Macroscópico e Microscópico</i>	42
3.2.2.3 <i>Discretização dos Modelos Contínuos de Segunda e Quarta Ordem</i>	44
3.2.2.4 <i>Discretização dos Modelos de duas Equações</i>	46
3.2.2.5 <i>Discretização do Modelo Celular</i>	48
3.2.2.6 <i>Resolução de Sistemas Tridiagonais</i>	49
3.2.3 Simulação dos Modelos	50
3.2.4 Cálculo da Velocidade	51
3.2.5 Cálculo de Erro	51
3.3 Resultados	51
3.3.1 <i>Modelos Macroscópico e Microscópico</i>	51
3.3.2 <i>Modelo Discreto</i>	54
3.3.3 <i>Aproximações Contínuas do Modelo Discreto</i>	56
3.3.4 <i>Modelos de duas Equações</i>	58
3.3.5 <i>Custo Computacional</i>	60
3.4 Discussão e Trabalhos Futuros	60
4 DESACOPLAMENTO TOTAL	63
4.1 <i>Introdução</i>	63
4.2 <i>Metodologia</i>	64
4.2.1 <i>Formulação Variacional do Monodomínio</i>	64
4.2.2 <i>Geração da Malha de Elementos Finitos</i>	65
4.2.3 <i>Inclusão de Barreiras na Malha de Elementos Finitos</i>	67
4.2.3.1 <i>Processamento das Imagens</i>	68
4.2.3.2 <i>Algoritmo para renumeração de nós da malha</i>	69
4.2.3.3 <i>Partição de elementos</i>	73
4.2.4 <i>Simulações</i>	73
4.3 <i>Resultados</i>	74
4.3.1 <i>Propagação do Estímulo Elétrico</i>	75
4.3.2 <i>Mapas de ativação</i>	78
4.3.3 <i>Custo computacional</i>	79
4.4 <i>Discussão e Trabalhos Futuros</i>	79

5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
	REFERÊNCIAS	83
	APÊNDICES	86

1 INTRODUÇÃO

O coração é responsável por bombear o sangue para os pulmões e para o restante do corpo. Para que o coração bombeie o sangue é necessário que as células do tecido cardíaco se contraiam de forma rápida e sincronizada. O processo de contração está associado à atividade elétrica do coração, que é iniciada no átrio direito em um conjunto de células especiais que possuem atividade elétrica espontânea. Nestas células é gerada uma onda elétrica que propaga-se para todo o coração, fazendo com que este se contraia ritmicamente.

As células do tecido cardíaco são conectadas umas às outras por canais especiais chamados junções gap, que são pequenos canais proteicos não seletivos formados pela junção de duas conexinas, como mostra a Figura 1.1.

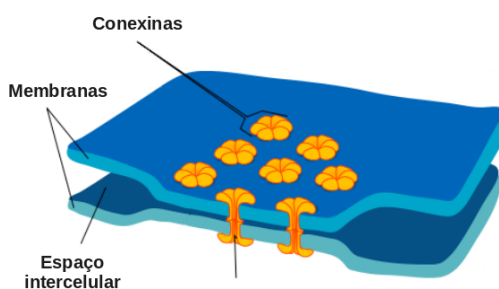


Figura 1.1: Junções gap conectando duas membranas de células cardíacas (Adaptado de [1]).

Estas junções se concentram nas extremidades das células cardíacas, chamadas de discos intercalados, formando uma ligação direta entre células vizinhas permitindo a propagação elétrica de uma célula para outra.

As células cardíacas além de conectadas através das junções gap estão arranjadas em camadas distintas formando fibras musculares cercadas por espaços extracelulares e tecido conectivo, como mostra a Figura 1.2.

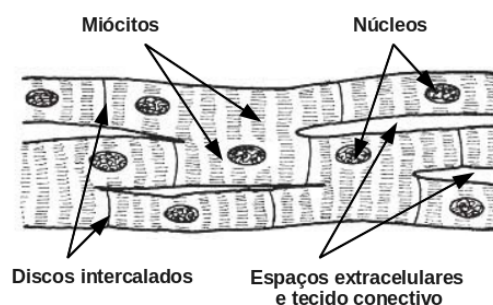


Figura 1.2: Fibras do tecido cardíaco (Adaptado de [2]).

Esta estrutura de fibras e camadas é encontrada em corações de diferentes espécies e é caracterizada como um sistema ordenado de camadas de músculo fortemente conectadas [3], que permite a propagação rápida de estímulos elétricos.

Os fenômenos cardíacos são multiescalares, variando de fenômenos microscópicos como a conformação de proteínas e o fluxo de íons através da membrana celular, a eventos macroscópicos como a atividade elétrica e contração de todo o coração. Sendo assim, a modelagem da eletrofisiologia cardíaca é uma importante ferramenta na compreensão destes fenômenos, pois permite o desenvolvimento de modelos que agregam fenômenos em diferentes escalas. O modelo Monodomínio é um dos modelos mais utilizados para descrever a propagação elétrica no espaço intracelular.

Sabe-se que a condutividade intracelular varia espacialmente, sendo maior no citoplasma e menor nas junções gap devido à diferença de comprimento entre as células e as junções. No modelo Monodomínio assume-se a hipótese de que a condutividade nas junções, embora menor, é da mesma ordem de grandeza da condutividade do citoplasma e portanto pode-se realizar uma média das condutividades. Esta média é realizada através da aplicação da técnica de homogeneização, na qual são consideradas duas escalas, a macroscópica e a microscópica. O objetivo desta técnica é descrever o comportamento da solução do problema na escala macroscópica observando a influência de eventos na escala microscópica sem que seja necessário resolver todos os detalhes da solução nesta escala [4]. Com a aplicação desta técnica obtém-se um tecido contínuo e uniformemente conectado com condutividade constante. Sabe-se também que a condutividade varia entre as camadas do tecido cardíaco devido à presença de tecido conectivo e junções gap laterais. Observando a Figura 1.3, que mostra a direção da propagação elétrica ao longo das fibras, percebe-se que há uma condutividade longitudinal (em azul) e também uma condutivi-

dade transversal (em vermelho), sendo a última menor que a primeira, devido a uma quantidade menor de conexões. No modelo Monodomínio, para duas ou três dimensões, as condutividades longitudinal e transversal são descritas por um tensor de condutividade associado à direção das fibras.

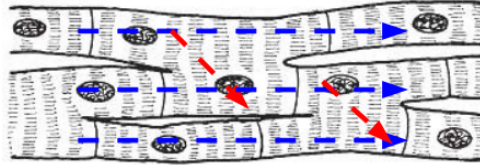


Figura 1.3: Direção da propagação ao longo de fibras do tecido cardíaco. (Adaptado de [2]).

O modelo Monodomínio tem sido amplamente utilizado na literatura nos últimos anos para descrever a atividade elétrica do coração de forma macroscópica. Porém, estudos recentes mostram que em algumas condições patológicas que alteram a conectividade normal do tecido este modelo não é mais adequado.

Estudos microscópicos mostram que em algumas condições patológicas como cardiomiopatia dilatada e isquêmica, miocardite e infartos do miocárdio a conectividade intercelular é dramaticamente reduzida em decorrência de um fenômeno chamado de reestruturação das junções gap. Neste fenômeno estas junções são encontradas em menores quantidades e espalhadas pela membrana celular ao invés de se concentrarem nos discos intercalados [5, 6]. Esta alteração cria uma barreira parcial à propagação elétrica no coração, uma vez que a quantidade de corrente que irá fluir de uma célula para outra será menor causando uma desaceleração da condução.

Estudos de simulação mostram que em casos de acoplamento intercelular reduzido o modelo Monodomínio homogeneizado não é capaz de descrever o efeito de barreira à propagação elétrica causado pela reestruturação das junções [7]. As limitações do modelo Monodomínio homogeneizado para o caso de acoplamento reduzido tornam necessário o uso de sua versão microscópica, que considera a variação espacial da condutividade e portanto requer o uso de discretizações muito finas, uma vez que as junções gap têm tipicamente apenas $2\mu\text{m}$ de comprimento. Para evitar simulações proibitivamente custosas, neste trabalho serão apresentados dois modelos macroscópicos para descrever a atividade elétrica do tecido cardíaco em casos de acoplamento reduzido e também suas limitações.

O primeiro modelo é baseado no Monodomínio, porém é um modelo discreto, no qual

assume-se que em casos de acoplamento reduzido a resistência das junções gap é dramaticamente aumentada e portanto é mais significativa do que a resistência no citoplasma. Sendo assim, neste modelo a resistência do citoplasma é considerada nula e portanto apenas a propagação elétrica nas junções gap é considerada [8]. O segundo modelo baseia-se em modelos de meios porosos heterogêneos com condutividades diferentes. Este tipo de modelo tem sido amplamente utilizado na literatura para descrever o fluxo de fluidos e calor em meios porosos [9, 10]. As características dos problemas apresentados nestes trabalhos sugerem que o tecido cardíaco constituído de células conectadas via junções gap também pode ser visto como um meio heterogêneo de dupla condutividade, onde cada meio é descrito por uma equação.

Outro fenômeno cardíaco que altera a conectividade do tecido é o aumento do tecido conectivo no coração pelo processo de fibrose, que ocorre devido à algumas doenças e envelhecimento do tecido [11]. Os efeitos de estruturas descontínuas, como tais espaços extracelulares e tecido conectivo, na velocidade de propagação têm sido amplamente estudados [3, 12]. Estudos microscópicos revelam que a presença destas estruturas leva a um padrão complexo de propagação, com desvios e bloqueios, que é ainda mais evidente em casos de fibrose [13]. Nestes casos, apenas o tensor de condutividades efetivas do modelo Monodomínio é insuficiente para descrever a propagação elétrica devido à complexidade da estrutura do tecido.

Uma abordagem muito utilizada no estudo dos efeitos de tais discontinuidades é a modelagem do tecido através de técnicas de elementos finitos [14, 15] para a geração de malhas baseadas em imagens histológicas, que são imagens de alta resolução que descrevem a estrutura do tecido cardíaco e são obtidas durante experimentos [16]. Sendo assim, para capturar detalhes da microestrutura do tecido e observar o efeito de barreira causado pela presença de estruturas descontínuas é necessário utilizar imagens de alta resolução que resultam em malhas extensas com elevado custo computacional de simulação. Para reduzir o custo computacional utilizando malhas com elementos maiores sem se perder informações sobre a localização destas estruturas é apresentada neste trabalho uma nova técnica numérica. A técnica desenvolvida consiste em representar discontinuidades do tecido através da inclusão de barreiras na malha de elementos finitos baseado em informações detalhadas sobre a microestrutura do tecido.

A desaceleração na propagação causada pela reestruturação das junções gap ou desvios

devido à presença de obstáculos anatômicos como tecido conectivo são fatores determinantes de um dos tipos mais comuns de arritmia cardíaca, a arritmia de reentrada. Este tipo de arritmia caracteriza-se pela reexcitação elétrica de regiões do coração já eletricamente excitadas, gerando um padrão desordenado na propagação e levando à ocorrência de batimentos cardíacos irregulares que podem levar à morte [17].

O presente trabalho está organizado da seguinte forma. No Capítulo 2 são apresentados conceitos básicos sobre a modelagem da eletrofisiologia cardíaca. No Capítulo 3 são apresentados e discutidos os métodos utilizados e os resultados obtidos nas simulações dos modelos utilizados para descrever a atividade elétrica do tecido cardíaco durante acoplamento intercelular reduzido devido ao fenômeno de reestruturação das junções gap. No Capítulo 4 são apresentados e discutidos os métodos utilizados e os resultados obtidos no desenvolvimento e aplicação da técnica desenvolvida para a modelagem de estruturas descontínuas do tecido cardíaco. Por fim, no Capítulo 5 são apresentadas as considerações finais deste trabalho.

2 INTRODUÇÃO À MODELAGEM DA ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA

A geração e propagação de estímulos elétricos no coração envolve processos biofísicos extremamente complexos, de natureza altamente não-linear envolvendo múltiplas escalas. A modelagem matemática e computacional destes processos tem sido uma importante ferramenta para o entendimento de fenômenos cardíacos. Os modelos computacionais permitem que informações extraídas de experimentos que estudam diferentes componentes e mecanismos isolados sejam combinadas para gerar uma visão da funcionalidade do sistema como um todo. Este capítulo apresenta aspectos gerais sobre a eletrofisiologia cardíaca e sobre a modelagem matemática de células e tecidos excitáveis. O tecido cardíaco é de interesse particular deste trabalho, sendo assim ao final deste capítulo será apresentado o modelo Monodomínio que descreve a atividade elétrica em tecidos cardíacos.

2.1 O Coração

O sistema cardiovascular é responsável pelo transporte de sangue e é formado pelo coração e pelos vasos sanguíneos. Anatomicamente o coração pode ser dividido em duas metades, a esquerda e a direita, responsáveis pela circulação do sangue. Cada metade é dividida entre outras duas partes: o átrio, por onde o sangue chega, e o ventrículo, responsável por bombear o sangue para fora do coração.

O átrio direito recebe o sangue desoxigenado do corpo, leva-o para o ventrículo direito que bombeia-o para os pulmões, onde o mesmo será oxigenado. Depois de ser oxigenado pelos pulmões o sangue volta ao coração através do átrio esquerdo, que transporta o sangue para o ventrículo esquerdo para finalmente ser bombeado para o corpo, conforme o esquema da Figura 2.1.

O tecido muscular cardíaco é composto por células, chamadas de miócitos, que pertencem a uma classe de células conhecidas como células excitáveis. As células excitáveis,

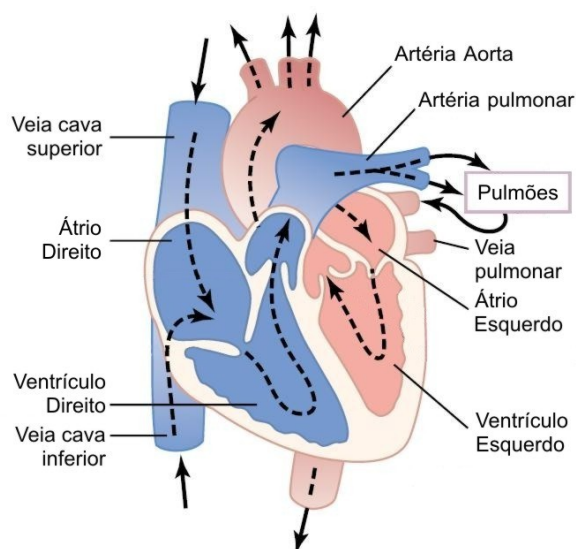


Figura 2.1: Estrutura do coração e o fluxo sanguíneo através das câmaras e válvulas cardíacas (Adaptado de [18])

quando estimuladas, sofrem uma variação temporal do seu potencial transmembrânico, que é a diferença de potencial através da membrana. No estado de repouso esta diferença de potencial é de tal forma que o potencial intracelular é mais negativo que o potencial extracelular. Quando essas células são estimuladas o seu potencial se torna mais positivo ou quase zero em um processo extremamente rápido, conhecido como despolarização. Em seguida acontece a repolarização, que restaura a diferença de potencial transmembrânico ao seu valor de repouso. O ciclo completo de despolarização e repolarização é chamado de potencial de ação. O transporte de íons por proteínas que formam as junções gap, que ligam uma célula a outra, permite a propagação do potencial de ação para as células vizinhas.

As células cardíacas, além de excitáveis, são contráteis. O processo de contração está associado à atividade elétrica do miócito. A atividade elétrica que dá início à contração do coração começa em um conjunto de células conhecidas como nodo sinoatrial, localizado abaixo da veia cava no átrio direito e se propaga através do átrio alcançando o miocárdio ventricular através do feixe de His. Em cada ventrículo este feixe se divide em uma rede de fibras de rápida condutividade denominadas de fibras de Purkinje (Figura 2.2), as quais conduzem o sinal elétrico rapidamente até o interior dos ventrículos permitindo que os mesmos se contraíam e bombeiem o sangue. Os átrios e os ventrículos são separados por um conjunto especial de células conhecido como nodo atrioventricular, que conduz de

forma lenta o pulso elétrico até os ventrículos, provendo assim um sincronismo que garante que os átrios bombeiem o sangue para os ventrículos antes da contração ventricular.

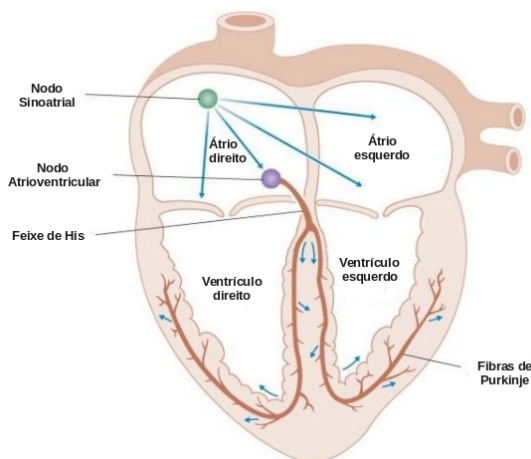


Figura 2.2: Propagação do estímulo elétrico pelo coração (Adaptado de [19])

2.2 O Potencial de Ação

O potencial de repouso (equilíbrio) da membrana é negativo (aproximadamente $-80mV$ para fibras nervosas), devido às grandes diferenças de concentrações iônicas entre os meios intra e extracelular. A Tabela 2.1 mostra as concentrações de íons de sódio e potássio.

íon	Meio intracelular (mM)	Meio extracelular (mM)
Na^+	50	497
K^+	397	20

Tabela 2.1: Gradiente de concentrações de íons Na^+ e K^+ em células do axônio gigante de lula.

Ao se injetar uma corrente na membrana celular ocorrerá uma rápida variação em seu potencial de repouso. Se essa corrente for suficientemente forte para dirigir o potencial para além de um valor limiar (threshold), o potencial na membrana fará uma larga trajetória, denominada Potencial de Ação (PA), antes de retornar ao repouso. Essa propriedade das células de resposta a um estímulo externo é denominada excitabilidade. A Figura 2.3 ilustra o potencial de ação em células de axônio gigante de lula.

O PA pode ser dividido em quatro fases sucessivas. A fase de repouso, na qual diz-se que a membrana está polarizada e o potencial transmembrânico é igual ao poten-

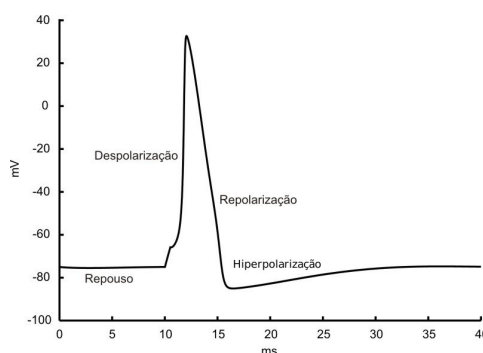


Figura 2.3: Potencial de ação em células de axônio gigante de lula.

cial de equilíbrio. A fase de despolarização, quando a membrana subitamente se torna muito permeável a íons de sódio, permitindo a difusão de um grande número desses íons disponíveis no meio extracelular no sentido do gradiente de concentração. Em grandes fibras nervosas, esse grande fluxo de íons Na^+ para o interior da célula torna o potencial na membrana positivo. Na fase de repolarização, os canais de sódio são inativados, enquanto os canais de potássio começam a abrir além do normal. A rápida difusão de potássio em direção ao meio extracelular restabelece o potencial de equilíbrio da membrana. O fluxo de K^+ através dos canais iônicos pode diminuir o potencial para valores menores que o de repouso, nesse caso, há também a fase de hiperpolarização.

Uma importante característica do potencial de ação é o período refratário, caracterizado como o período de tempo no qual uma célula não pode ser reexcitada. Esse período divide-se em dois: o período refratário absoluto, no qual a reexcitação é impossível e o período refratário relativo, no qual a reexcitação é apenas improvável. O primeiro caracteriza-se pelo fato de que logo após a fase de despolarização os canais de sódio são inativados, como mostra a Figura 2.4, e portanto o fluxo de sódio para dentro da célula, que caracteriza o início do potencial de ação não é possível. Após o fim da fase de inativação os canais de sódio se fecham e recuperam sua capacidade de abrir em resposta a um estímulo, caracterizando o período refratário relativo. Embora os canais de sódio possam ser abertos neste período, devido à hiperpolarização da membrana, causada pela inativação dos canais de potássio (Figura 2.4) seria necessário um estímulo muito grande para iniciar a fase de despolarização tornando a reexcitação da célula neste período possível, mas improvável.

A propagação do estímulo elétrico iniciado no nodo sinoatrial segue seu caminho normal (Figura 2.2) graças ao período refratário, que impede que regiões do coração sejam

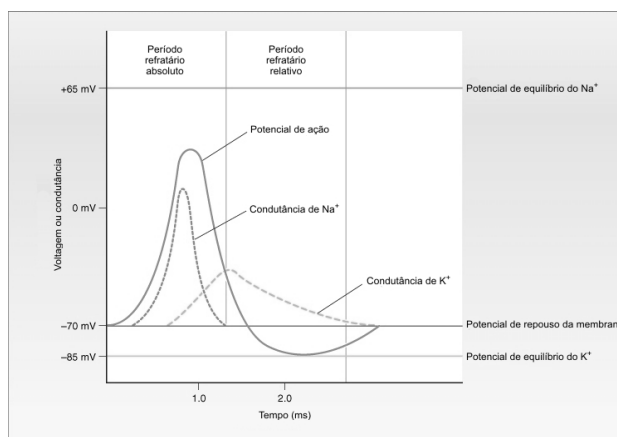


Figura 2.4: As fases do potencial de ação e as condutâncias de sódio e potássio. (Adaptado de [18])

reexcitadas. No entanto, um atraso na propagação gerado por uma barreira pode ser grande suficiente para que regiões do tecido saiam do período refratário e possam ser reexcitadas, gerando um padrão desordenado na propagação que caracteriza o fenômeno da arritmia de reentrada [17].

2.3 A Membrana Celular

As células são envoltas por uma membrana que serve como uma barreira separando o meio intracelular do meio extracelular. Esta membrana é constituída de uma bicamada fosfolipídica, na qual cada lipídio contém duas caudas hidrofóbicas ligadas a uma cabeça hidrofílica. Em um meio aquoso as caudas estão alinhadas para dentro, repelidas pela água, enquanto a cabeça se encontra na superfície da bicamada, formando uma barreira para moléculas carregadas (Figura 2.5) [20]

Aderidas à membrana celular existem proteínas que formam os chamados canais iônicos, que são responsáveis pelo mecanismo de transferência de determinados tipos de íons para dentro e fora da célula. Tanto o meio intracelular quanto o meio extracelular [4] são constituídos de uma solução aquosa de sais, principalmente de NaCl e KCl , que se dissociam em íons de Na^+ , K^+ e Cl^- .

A membrana celular age como uma barreira para o fluxo livre, mantendo uma diferença de concentração desses íons. Esta diferença de concentração de íons gera uma diferença de potencial através da membrana celular.

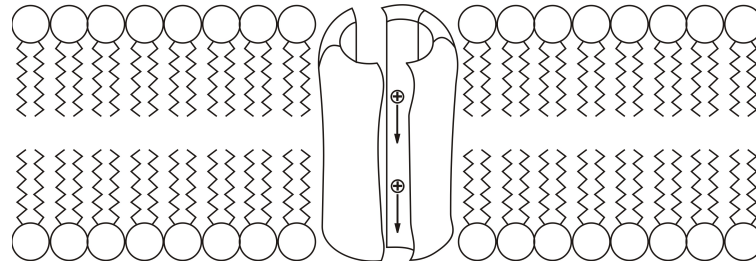


Figura 2.5: Visão da membrana celular.

2.4 Difusão e Lei de Fick

Devido à diferença de concentração de íons entre os meios intracelular e extracelular, gradientes de concentração para cada tipo de íon são formados através da membrana celular, induzindo a difusão de partículas de uma região de alta concentração para uma de baixa concentração. Esse processo de difusão é descrito matematicamente pela Lei de Fick

$$J_F = -D\nabla c, \quad (2.1)$$

onde ∇c é o gradiente de concentração do íon c ; D é o coeficiente de difusão do meio e J_F é o fluxo dos íons.

2.5 O Potencial de Nernst

Uma das mais importantes equações na eletrofisiologia é a equação de Nernst, que descreve como uma diferença de concentração iônica pode resultar em uma diferença de potencial.

Suponha que temos dois reservatórios contendo o mesmo íon S , porém em concentrações diferentes. Esses reservatórios são separados por uma membrana semipermeável. Assume-se que as soluções em cada lado da membrana são eletricamente neutras, pois para cada íon S existe um outro íon, S' , de sinal oposto. Por exemplo, S poderia ser Na^+ e S' , Cl^- . Se a membrana é permeável a S e não a S' , a diferença de concentração através da membrana resulta em um fluxo de S de um lado para o outro. Entretanto, como S' não pode difundir pela membrana, a difusão de S causa um aumento de cargas através da membrana. Esse desbalanceamento de cargas, por sua vez, cria um campo elétrico que se opõe à difusão de S pela membrana. O equilíbrio é atingido quando a força elétrica

atinge a mesma intensidade da força de difusão de S .

Note que no equilíbrio haverá mais íons S em um lado do que no outro, então nenhum lado da membrana é exatamente neutro. Entretanto, embora a difusão de S crie um potencial elétrico, é importante perceber que apenas uma pequena quantidade de S se move através da membrana. Em uma aproximação razoável considera-se que as concentrações de S nos dois lados da membrana permanecem inalteradas, as soluções permanecem eletricamente neutras e o pequeno excesso de carga se acumula perto da membrana.

No equilíbrio, a diferença de potencial V_S através da membrana é dada pelo *potencial de Nernst*

$$V_S = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[S]_e}{[S]_i} \right), \quad (2.2)$$

onde os subscritos i e e denotam as concentrações interna e externa, respectivamente. R é a constante universal dos gases, T é a temperatura absoluta, F é a constante de Faraday e z é a carga do íon S .

2.6 Modelo Elétrico para a Membrana

Como a membrana separa cargas entre os meios intracelular e extracelular, em termos elétricos esta pode ser modelada como um capacitor. Para a membrana, a bicamada fosfolipídica funciona como um material isolante, enquanto o meio intracelular e extracelular funciona como as placas condutoras deste condutor.

A capacitância de um capacitor é definida como a razão entre a carga armazenada e a voltagem necessária para armazenar esta carga, ou seja

$$C_m = \frac{Q}{V} \quad (2.3)$$

Deste modo, além de separar cargas a membrana impede a passagem de íons entre o meio intracelular e extracelular. Para completar o modelo da membrana, a corrente transmembrânica pode ser modelada por um resistor paralelo a um capacitor. A Figura 2.6 ilustra o circuito elétrico correspondente ao modelo elétrico da membrana.

Como a corrente é definida por dQ/dt , segue da Equação 2.3 que a corrente capacitiva é $C_m dV/dt$, dado que C_m é uma constante. Como não pode haver acúmulo de carga em

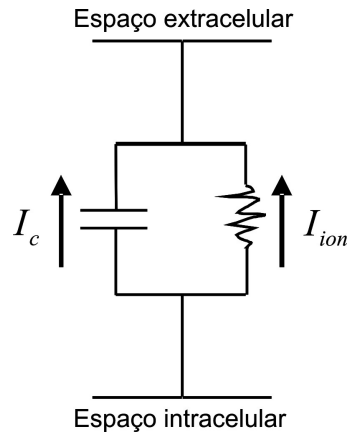


Figura 2.6: Modelo elétrico da membrana celular.

nenhum lado da membrana, a soma das correntes iônica e capacitiva deve ser zero, e então

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion} = 0, \quad (2.4)$$

onde $V = V_i - V_e$.

2.7 Modelos para a Corrente Iônica

Quando o potencial através da membrana é diferente do potencial de equilíbrio de Nernst [21], determinado pela Equação 2.2, uma corrente de íons passa pelos canais iônicos. Portanto é necessário estabelecer como esta corrente se relaciona com o potencial transmembrânico e para isso serão apresentados dois modelos. O primeiro é conhecido como modelo linear pois estabelece uma relação linear entre a corrente e a voltagem, como

$$I = G(V - V_{eq}), \quad (2.5)$$

onde G é a condutividade, definida como o inverso da resistência do canal. A condutividade dependendo do tipo de canal iônico pode ser uma constante ou uma função do tempo, do potencial elétrico e até mesmo da concentração iônica.

O outro modelo é deduzido a partir da hipótese de que o campo elétrico é constante na membrana, para mais detalhes veja [21]. Também conhecido como equação de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK), considera-se uma relação não-linear entre o potencial

transmembrânico e a corrente, definida por

$$I = P_S \frac{z^2 F^2}{RT} V \frac{(c_i - c_e) e^{\left(\frac{-zFV}{RT}\right)}}{1 - e^{\left(\frac{-zFV}{RT}\right)}}, \quad (2.6)$$

onde $P_S = \frac{D}{L}$ é a permeabilidade da membrana ao íon considerado e c_i e c_e são as concentrações interna e externa deste íon, respectivamente.

O modelo linear e a equação GHK para a corrente refletem as propriedades de um canal aberto, ou seja, modelam a relação I-V instantânea. Porém, a corrente iônica total resulta do produto entre a corrente instantânea e a quantidade de canais abertos. A quantidade de canais abertos por sua vez, varia com o tempo e depende do estado elétrico da membrana. Portanto, é necessário considerar hipóteses adicionais para completar nosso modelo.

2.8 Canais Iônicos

Os canais iônicos existem em uma ampla variedade na membrana celular. O comportamento dos canais pode ser medido através de diferentes técnicas, sendo a técnica de patch-clamp [22] a mais utilizada atualmente. A técnica de patch-clamp foi desenvolvida por [23] e pode ser vista como um refinamento da técnica de voltage-clamp [24]. As duas técnicas são usadas para medir a corrente iônica através dos canais, enquanto o potencial na membrana é mantido a um valor constante. Observações experimentais mostram que um canal muda aleatoriamente entre os estados condutivo e não-condutivo. Medições da abertura e fechamento estocásticos num determinado período de tempo permitem que sejam calculadas as probabilidades de um canal estar em um desses estados em determinado momento. Tal comportamento pode ser modelado por estados e por funções que descrevem a mudança entre estes.

2.8.1 O Modelo de Dois Estados

O modelo mais simples para o comportamento dos canais iônicos assume que um canal pode estar em um estado aberto O ou fechado C e que a taxa de transição de um estado para o outro é uma função do potencial transmembrânico V_m . Seja n a proporção de canais abertos, a variação de n no tempo é determinada por:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha(V_m)(1 - n) - \beta(V_m)n, \quad (2.7)$$

onde $\alpha(V_m)$ é a taxa de transição do estado fechado para o aberto e $\beta(v)$ a taxa de transição inversa. O modelo de dois estados é descrito pela Equação 2.8

$$C \xrightleftharpoons[\beta]{\alpha} O \quad (2.8)$$

A Equação 2.7 pode ser convenientemente reescrita na forma:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(v) - n}{\tau_n(v)}, \quad (2.9)$$

onde

$$n_\infty = \frac{\alpha(v)}{\alpha(v) + \beta(v)} \quad (2.10)$$

é o valor de equilíbrio assintótico de n , e

$$\tau_n = \frac{1}{\alpha(v) + \beta(v)} \quad (2.11)$$

é a constante de tempo de n .

Expressões para $n_\infty(v)$ e $\tau_n(v)$ podem ser obtidas diretamente de dados experimentais (KEENER and SNEYD, 1998). A condutividade macroscópica de uma população de canais com condutividade máxima g_{max} é especificada como:

$$g = n g_{max} \quad (2.12)$$

Assim, o fluxo total do íon S através de uma população de canais com relação I-V

linear é dado por:

$$I_S = ng_{max}(v - E_S), \quad (2.13)$$

onde n é descrito pela Equação 2.9

2.8.2 O Modelo de Subunidades

Uma importante generalização do modelo de dois estados assume a existência de múltiplas subunidades no canal, em que cada uma pode estar no estado aberto ou fechado. Um canal está aberto quando todas as suas subunidades estão no estado aberto. A condutividade máxima em um canal constituído de k subunidades idênticas é proporcional a n^k , onde n é uma variável que satisfaz a Equação 2.7 [4]. Ao passo que, um canal composto por diferentes subunidades possui condutividade máxima proporcional ao produto entre as diferentes probabilidades n_i de cada subunidade i .

Alguns canais iônicos, como por exemplo o de sódio, exibem um rápido aumento da condutividade em resposta às variações no potencial transmembrânico. Esse processo, denominado de ativação, é imediatamente seguido por um segundo processo que lentamente dirige a condutividade para zero (inativação). Para descrever o comportamento desses canais são necessários modelos que considerem ambas ativação e inativação do canal. A Eq. 2.13 pode ser estendida para o caso particular de canais iônicos com três subunidades idênticas m relacionadas a ativação e uma subunidade h associada à inativação, como proposto por [25]

$$\begin{aligned} I_S &= m^3 h g_{max} (v - E_S) \\ \frac{dm}{dt} &= \frac{m_{\infty}(v) - m}{\tau_m(v)} \\ \frac{dh}{dt} &= \frac{h_{\infty}(v) - h}{\tau_h(v)} \end{aligned} \quad (2.14)$$

onde as subunidades m e h são independentes e podem estar cada uma no estado aberto ou fechado.

2.9 O Modelo Hodgkin e Huxley

O mecanismo de geração do potencial de ação foi elucidado por [25] na década de 50, em seus experimentos com neurônios. No modelo Hodgkin-Huxley, três correntes são assumidas (Figura 2.7):

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L, \quad (2.15)$$

onde I_{Na} e I_K são, respectivamente, as correntes de sódio e potássio e I_L uma corrente de fuga constante.

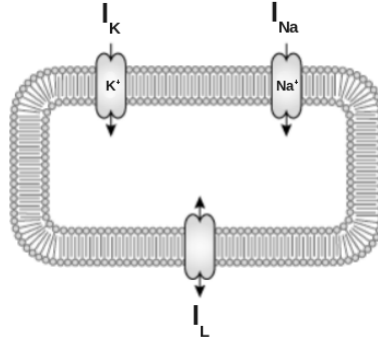


Figura 2.7: Circuito do Modelo Hodgkin-Huxley. (Adaptado de [25])

Das equações 2.4 e 2.15, segue que:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{Na} + I_K + I_L = 0 \quad (2.16)$$

A relação I-V instantânea para os canais iônicos de sódio e potássio no axônio gigante de lula é aproximadamente linear, logo:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m} (g_{Na-max} (V_m - V_{Na}) m^3 h + g_K (V_m - V_K) n^4 + g_L (V_m - V_L)) + I_{app}, \quad (2.17)$$

onde I_{app} é uma corrente externa aplicada.

No modelo Hodgkin-Huxley, o canal de sódio possui três subunidades m e uma subunidade h , cada uma podendo estar nos estados aberto ou fechado. Da mesma forma, existem quatro subunidades n para o canal de potássio, as quais devem estar todas no estado aberto para haver fluxo iônico. O comportamento das variáveis m , h e n é descrito

por equações diferenciais da forma da Equação 2.7 com taxas de transição de um estado para o outro dependentes unicamente do potencial na membrana. Sendo assim, a corrente transmembrânica pode ser descrita como

$$\begin{aligned} I_m &= C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}(V_m, \boldsymbol{\eta}) \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} &= g(V_m, \boldsymbol{\eta}), \end{aligned} \quad (2.18)$$

onde $\boldsymbol{\eta}$ descreve as variáveis de estado da corrente iônica.

Maiores detalhes acerca das expressões matemáticas do modelo Hodgkin-Huxley podem ser obtidos em [4].

2.10 O Modelo Beeler-Reuter-Drouhard-Roberge

O modelo celular de Beeler-Reuter [26] descreve o comportamento elétrico de células de ventrículo de mamíferos com duas correntes de entrada e duas de saída, como mostra a Figura 2.8, a corrente rápida de sódio I_{Na} , a corrente lenta de entrada I_s , a corrente de potássio independente do tempo I_{K1} e a corrente de potássio dependente de tempo I_{X1} . Este modelo teve sua corrente de sódio modificada para melhorar sua cinética em [27], dando origem ao modelo Beeler-Reuter-Drouhard-Roberge.

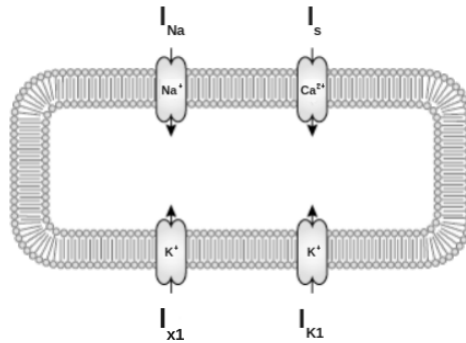


Figura 2.8: Circuito do Modelo Beeler-Reuter-Drouhard-Roberge. (Adaptado de [26])

A soma das correntes iônicas juntamente com uma corrente de estímulo I_{st} e corrente capacitiva constituem a equação principal do modelo que descreve o potencial de ação

células do ventrículo de mamífero que é dada por:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -(I_{st} + I_{Na} + I_s + I_{X1} + I_{K1}) \quad (2.19)$$

2.11 O Modelo Luo-Rudy

O modelo celular de Luo-Rudy [28] descreve o comportamento elétrico de células de ventrículo de Preá-da-Índia e possui seis correntes iônicas, como mostrado na Figura 2.9, onde I_{Na} é a corrente rápida de sódio, I_{si} é a corrente lenta de entrada, I_K é a corrente de potássio dependente do tempo, I_{K1} é a corrente de potássio independente do tempo, I_{Kp} é a corrente de potássio de platô e I_b é a corrente de fundo independente do tempo.

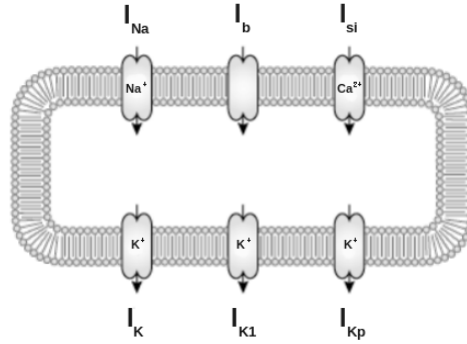


Figura 2.9: Circuito do Modelo Luo-Rudy. (Adaptado de [28])

As correntes iônicas são baseadas no formalismo de Hodgkin-Huxley, sendo descritas por oito equações diferenciais ordinárias não-lineares. A soma destas correntes iônicas juntamente com uma corrente de estímulo I_{st} e corrente capacitiva constituem a equação principal do modelo que descreve o potencial de ação nestas células e é dada por:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -(I_{st} + I_{Na} + I_{si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b) \quad (2.20)$$

2.12 Modelos para o Tecido

As células do músculo cardíaco são aproximadamente cilíndricas, tipicamente com $100\mu m$ de altura e $15\mu m$ de diâmetro, e revestidas pela membrana. No tecido cardíaco as células são acopladas extremidade à extremidade através dos discos intercalados formando blocos

tridimensionais irregulares contendo pequenos espaços extracelulares chamados fissuras (Figura 2.10).

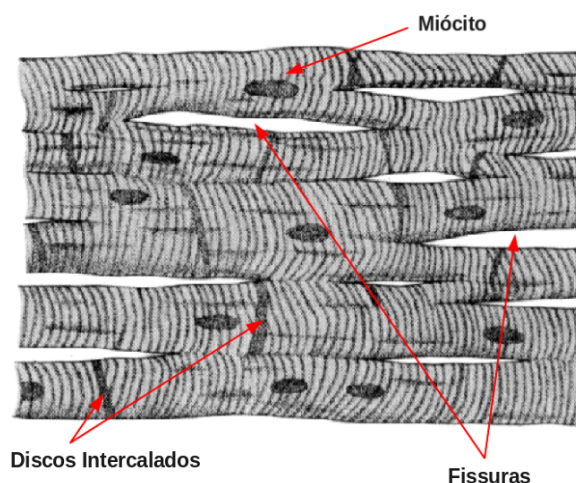


Figura 2.10: Microestrutura do tecido cardíaco. (Adaptado de [4])

O acoplamento elétrico destas células é feito através de junções gap, que são pequenos canais proteicos não seletivos localizados nos discos intercalados formando uma conexão intercelular direta por onde íons e outras moléculas pequenas podem fluir (Figura 2.11).

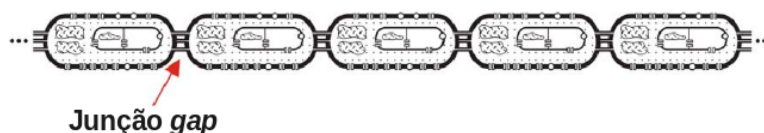


Figura 2.11: Células cardíacas interconectadas através das junções gap.

2.12.1 O Modelo Monodomínio Microscópico

Comumente, para a modelagem matemática do tecido cardíaco é assumido um tecido contínuo uniformemente conectado, podendo ser representado por volumes contendo os meios extracelular e intracelular, como mostra o esquema da Figura 2.12.

Cada volume intracelular pode ser visto como o circuito da Figura 2.13, onde o circuito elétrico da membrana é acoplado ao meio intracelular e o meio extracelular, que em alguns casos pode ser considerado constante.

Sendo assim, pela lei de conservação de carga tem-se que o fluxo de corrente no volume x é dado por

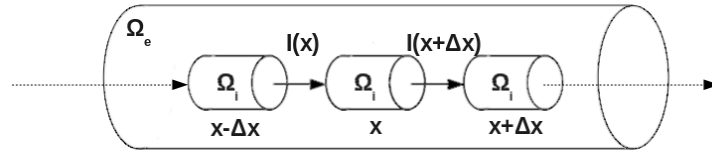


Figura 2.12: O tecido cardíaco representado como volumes condutores. Ω_i é o volume intracelular e Ω_e o volume extracelular

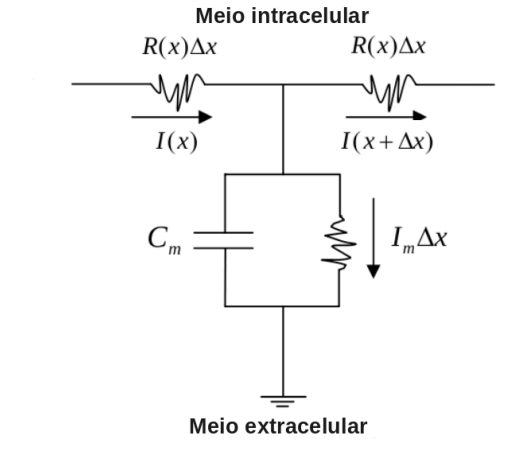


Figura 2.13: Circuito do Monodomínio.

$$I(x) = I(x + \Delta x) + I_m(x)\Delta x, \quad (2.21)$$

onde $I(x)$ é a corrente intracelular que entra no volume x e $I(x + \Delta x)$ a corrente que sai do volume x e $I_m(x)$ é corrente transmembrânica que sai do meio intracelular para o meio extracelular. A partir desta equação chega-se a

$$I_m(x) = -\frac{\partial I(x)}{\partial x} \quad (2.22)$$

Considerando que todas as correntes do circuito são ôhmicas, tem-se que

$$V_m(x) - V_m(x + \Delta x) = R(x)\Delta x I(x), \quad (2.23)$$

onde $V_m(x)$ é o potencial intracelular e $R(x)$ é a resistência total no volume x . A partir

desta equação chega-se a

$$I(x) = -\frac{1}{R(x)} \frac{\partial V_m}{\partial x} \quad (2.24)$$

Substituindo a Equação 2.24 na Equação 2.22 tem-se

$$I_m(x) = \frac{\partial}{\partial x} \left(\sigma(x) \frac{\partial V_m(x)}{\partial x} \right), \quad (2.25)$$

onde $I_m(x)$ é a corrente transmembrânica relacionada a um volume.

Esta corrente pode ser modelada pela Equação 2.18, que descreve a corrente através da membrana celular e portanto está associada a uma superfície. Como a Equação 2.25 descreve o fluxo de corrente no volume x , faz-se necessário o uso de uma constante de proporcionalidade β que descreve a razão entre as quantidades de corrente em uma superfície (membrana) e em um volume. Com isto, chega-se à equação abaixo que descreve o modelo Monodomínio Microscópico

$$\begin{aligned} \beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}(V_m, \boldsymbol{\eta}) \right) &= \frac{\partial}{\partial x} \left(\sigma(x) \frac{\partial V_m(x)}{\partial x} \right) \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} &= g(V_m, \boldsymbol{\eta}), \end{aligned} \quad (2.26)$$

onde β é a razão entre superfície e volume, $\sigma(x)$ é a condutividade no volume x , C_m é a capacitância da membrana e $\boldsymbol{\eta}$ representa as variáveis de estado (Seção 2.8) dos canais de cada corrente iônica do modelo celular utilizado.

2.12.2 Homogeneização

A propagação elétrica no tecido descrita pelo modelo Microscópico depende da variação microscópica de $\sigma(x)$, uma vez que a condutividade varia no citoplasma e na junção gap, onde é cerca de 100 vezes menor. Tal variação resulta em uma propagação saltatória ao longo do tecido, sendo mais rápida no citoplasma e mais lenta nas junções (Figura 2.14).

Uma vez que a junção gap possui tipicamente $2\mu m$ de comprimento, para se utilizar o modelo Microscópico em simulações da propagação elétrica no tecido cardíaco é necessário

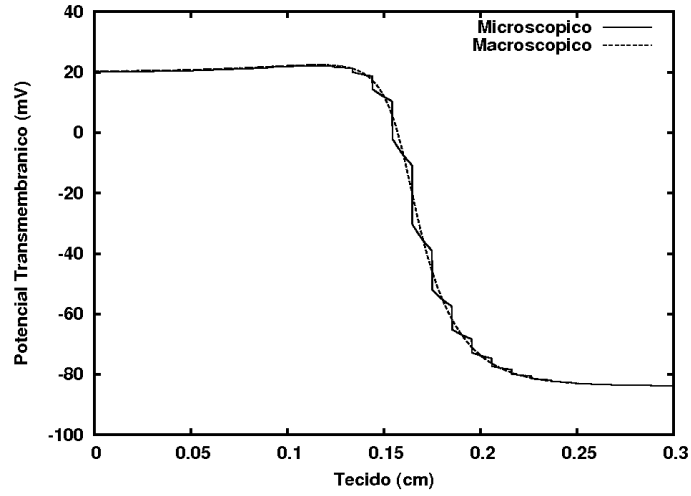


Figura 2.14: Propagação elétrica em um tecido sintético de uma dimensão.

utilizar um Δx muito pequeno, o que agrega um custo computacional elevado ao modelo. Para que se possa utilizar discretizações maiores geralmente é aplicada ao modelo Microscópico a técnica de homogeneização clássica para se obter um tecido com condutividade contínua e uma solução suave (Figura 2.14). Nesta técnica são utilizadas duas escalas espaciais, a escala microscópica e a escala macroscópica, tendo-se como objetivo observar o comportamento da solução do problema na escala macroscópica considerando as influências da escala microscópica sem que seja necessário calcular todos os detalhes da solução na escala microscópica.

Através do processo de expansão assintótica [4] chega-se a uma condutividade efetiva sem variação espacial dada por

$$\bar{\sigma} = \frac{L}{\int_0^L \frac{1}{\sigma(x)} dx} \quad (2.27)$$

onde L é o comprimento do citoplasma somado ao comprimento da junção gap.

2.12.3 O Modelo Monodomínio Macroscópico

Através da técnica de homogeneização descrita anteriormente é obtido o modelo Monodomínio Macroscópico, descrito pela equação

$$\begin{aligned} \beta \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}(V_m, \boldsymbol{\eta}) \right) &= \bar{\sigma} \frac{\partial^2 V_m(x)}{\partial x^2} \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} &= g(V_m, \boldsymbol{\eta}), \end{aligned} \quad (2.28)$$

onde $\bar{\sigma}$ é a condutividade efetiva do tecido dada pela Equação 2.27.

Em duas ou três dimensões a condutividade do tecido é representada por um tensor de condutividades associado à direção ou rotação das fibras cardíacas:

$$\begin{aligned} \beta \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}(V_m, \boldsymbol{\eta}) \right) &= \nabla \cdot \bar{\boldsymbol{\sigma}} \nabla V_m \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} &= g(V_m, \boldsymbol{\eta}), \end{aligned} \quad (2.29)$$

com

$$\bar{\boldsymbol{\sigma}} = R^\top \begin{pmatrix} \bar{\sigma}_l & 0 \\ 0 & \bar{\sigma}_t \end{pmatrix} R, \quad (2.30)$$

onde $\bar{\sigma}_l$ e $\bar{\sigma}_t$ são as condutividades efetivas longitudinal e transversal da fibra, respectivamente, com $\bar{\sigma}_l > \bar{\sigma}_t$ e R é a matriz de rotação que contém a orientação de cada fibra do tecido.

3 DESACOPLAMENTO PARCIAL

3.1 Introdução

O tecido cardíaco pode ser visto como uma rede tridimensional de elementos excitáveis, na qual a velocidade de propagação da excitação depende das propriedades ativas e passivas de cada elemento e da conectividade da rede. Dentre as propriedades passivas, as junções gap têm papel essencial por determinarem a quantidade de corrente despolarizante que irá passar de regiões excitadas para não excitadas, agindo então como fator determinante da velocidade de propagação.

Em condições normais, a condução em uma cadeia unidimensional de miócitos é saltatória, ou seja, ao passar uma região de junção a onda elétrica sofre uma desaceleração e ao passar novamente por um citoplasma sofre aceleração, causando portanto saltos na velocidade de propagação. Porém em uma lâmina de tecido bidimensional este efeito saltatório desaparece devido à presença de acoplamento intercelular lateral, que serve para balancear atrasos locais e estabilizar a condução. Este fato justifica o uso da técnica de homogeneização no modelo Monodomínio Macroscópico (Equação 2.28) no qual considera-se acoplamento intercelular normal e portanto a resistência da junção gap tem papel pouco acentuado. Por outro lado, em condições de acoplamento intercelular crítico como observado em tecidos isquêmicos ou infartados, a condução saltatória reaparece. Nestas condições a estrutura celular se torna mais evidente e induz uma condução lenta e com desvios, o que é tido como um fator determinante de arritmo-gênese [29].

Existem evidências experimentais e também de simulações de que durante o desacoplamento intercelular parcial a velocidade de condução é uma ordem de grandeza menor do que em condições normais e que os potenciais de ação têm a fase de despolarização mais rápida e ramificada [7, 12]. Um dos objetivos deste capítulo é avaliar a capacidade da técnica de homogeneização clássica de reproduzir os efeitos do desacoplamento intercelular parcial. Para isto serão utilizados dois modelos baseados na formulação do Monodomínio: o modelo Macroscópico, no qual é utilizada a técnica de homogeneização para o cálculo da condutividade intracelular efetiva e o modelo Microscópico, no qual a variação espacial da condutividade intracelular é considerada. Neste capítulo também será apresentado

um modelo discreto, baseado na hipótese de que a resistência das junções gap tem papel essencial na condução durante o acoplamento intercelular reduzido [8] e também algumas de suas limitações. O uso de modelos de duas equações para descrever o fluxo em meios heterogêneos é cada mais frequente na literatura [9, 30]. Neste capítulo, também serão apresentados dois modelos de duas equações que consideram o tecido cardíaco como um meio heterogêneo com condutividades diferentes.

3.2 Metodologia

3.2.1 Modelos para Propagação Elétrica

3.2.1.1 Modelos Macroscópico e Microscópico

Para mostrar as limitações da técnica de homogeneização clássica foram utilizados dois modelos: o Microscópico (Equação 2.26) e o Macroscópico (Equação 2.28). Ambos adotam o modelo celular Luo-Rudy apresentado no Capítulo 1.

No modelo Microscópico a variação espacial da condutividade intracelular σ é considerada:

$$I_m = \beta \left(C_m \frac{dV_m(x, t)}{dt} + I_{ion}(V_m(x, t), \boldsymbol{\eta}) \right) = \nabla \cdot (\sigma(x) \nabla V_m(x, t))$$

$$\frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} = g(V_m(x, t), \boldsymbol{\eta}) \quad (3.1)$$

A condutividade $\sigma(x)$ é periódica com período l e na célula n é dada por

$$\sigma(x) = \begin{cases} \sigma_c; & n < x \leq nl - l_g \\ \sigma_g; & nl - l_g < x \leq nl \end{cases} \quad (3.2)$$

onde $\sigma_c = 6.67 mS/cm$ e $\sigma_g = 0.069 mS/cm$. Estes valores foram calculados com base em [31].

No modelo Macroscópico é usada a técnica de homogeneização para se obter valores efetivos para a condutividade intracelular $\bar{\sigma}$ (Equação 2.27).

$$I_m = \beta \left(C_m \frac{dV_m(x, t)}{dt} + I_{ion}(V_m(x, t), \boldsymbol{\eta}) \right) = \bar{\sigma} \nabla \cdot (\nabla V_m(x, t))$$

$$\frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} = g(V_m(x, t), \boldsymbol{\eta}), \quad (3.3)$$

3.2.1.2 Modelo Discreto

Em [8] é apresentado um modelo discreto para a propagação elétrica, no qual assume-se que no caso de acoplamento intercelular reduzido as células são isopotenciais e a resistência do citoplasma é insignificante ($R_c = 0$) comparada à resistência da junção gap. Sendo assim, neste modelo cada ponto representa uma junção, sendo ignorada a influência do citoplasma. Esta hipótese possui respaldo eletrofisiológico, uma vez que em situações de acoplamento reduzido observa-se que a velocidade de condução no citoplasma é aumentada, devido ao confinamento de cargas que resulta em ativação quase instantânea de todo o citoplasma. Portanto o atraso na condução ocorrido nas junções é mais relevante ([31]).

O modelo é descrito pela equação abaixo

$$S \left(C_m \frac{\partial V_n}{\partial t} + I_{ion}(V_n, \boldsymbol{\eta}_n) \right) = \frac{1}{R_g} (V_{n+1} - 2V_n + V_{n-1})$$

$$\frac{\partial \boldsymbol{\eta}_n}{\partial t} = g(V_n, \boldsymbol{\eta}_n), \quad (3.4)$$

onde S é a área da superfície da membrana, V_n é a n -ésima junção gap e R_g é a resistência da junção gap.

Para que os parâmetros do modelo 3.4 sejam equivalentes aos dos modelos Macroscópico e Microscópico, considera-se a relação de proporcionalidade entre resistência e resistividade dada por

$$R_g = r_g \frac{l_g}{A_c}, \quad (3.5)$$

onde l_g é o comprimento e r_g é a resistividade da junção gap e A_c é a área do citoplasma.

Relembrando que β é a razão entre superfície e volume, tem-se

$$S = \beta A_c (l_c + l_g) \quad (3.6)$$

sendo l_c o comprimento do citoplasma.

Fazendo

$$V_{n+1} - 2V_n + V_{n-1} = \Delta^2 V \quad (3.7)$$

chega-se a

$$\begin{aligned} \beta \left(C_m \frac{\partial V_n}{\partial t} + I_{ion}(V_n, \boldsymbol{\eta}_n) \right) &= \frac{1}{r_g l_g l} \Delta^2 V \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}_n}{\partial t} &= g(V_n, \boldsymbol{\eta}_n) \end{aligned} \quad (3.8)$$

onde l é o comprimento da célula somado ao comprimento da junção ($lc + lg$).

3.2.1.3 Aproximações Contínuas do Modelo Discreto

Como veremos na seção de resultados o modelo discreto é adequado para descrever a atividade elétrica do tecido cardíaco durante o acoplamento reduzido, porém possui o inconveniente de funcionar apenas para discretização espacial de tamanho igual ao da célula somado ao tamanho da junção gap ($100\mu m$). Sendo assim, para se obter uma aproximação contínua do modelo 3.8 que possibilite a variação da discretização espacial considera-se que

$$\Delta^2 V = V(x+l) - 2V(x) + V(x-l) = V(x+h) - 2V(x) + V(x-h) + Q, \quad (3.9)$$

onde h é o intervalo entre os pontos ao redor de x e Q é um fator de correção da aproximação a ser encontrada.

Reorganizando os termos, tem-se

$$Q = V(x+l) - V(x+h) + V(x-l) - V(x-h) \quad (3.10)$$

Expandindo $V(x+l)$, $V(x+h)$, $V(x-l)$ e $V(x-h)$ em séries de Taylor e truncando no termo de quarta ordem, tem-se que

$$Q = (l^2 - h^2) \frac{\partial^2 V(x)}{\partial x^2} + \left(\frac{l^4 - h^4}{12} \right) \frac{\partial^4 V(x)}{\partial x^4} \quad (3.11)$$

E substituindo em 3.9

$$\Delta^2 V \approx V(x+h) - 2V(x) + V(x-h) + (l^2 - h^2) \frac{\partial^2 V(x)}{\partial x^2} + \left(\frac{l^2 - h^2}{12} \right) \frac{\partial^4 V(x)}{\partial x^4} \quad (3.12)$$

Dividindo os dois lados de 3.12 por h^2 e considerando que

$$\frac{V(x+h) - 2V(x) + V(x-h)}{h^2} \xrightarrow{h \rightarrow 0} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \quad (3.13)$$

Tem-se

$$\Delta^2 V \approx l^2 \frac{\partial^2 V(x)}{\partial x^2} + \left(\frac{l^4 - h^4}{12} \right) \frac{\partial^4 V(x)}{\partial x^4} \quad (3.14)$$

Substituindo em 3.8, chega-se à aproximação de quarta ordem dada por

$$\begin{aligned} \beta \left(C_m \frac{\partial V(x)}{\partial t} + I_{ion}(V(x), \boldsymbol{\eta}) \right) &= \frac{l}{r_g l_g} \frac{\partial^2 V(x)}{\partial x^2} + \frac{l^4 - h^4}{12 r_g l_g l} \frac{\partial^4 V(x)}{\partial x^4} \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} &= g(V(x), \boldsymbol{\eta}) \end{aligned} \quad (3.15)$$

Truncando as séries de Taylor de $V(x+l)$, $V(x+h)$, $V(x-l)$ e $V(x-h)$ nos termos de segunda ordem, chega-se a uma aproximação de segunda ordem dada por

$$\begin{aligned} \beta \left(C_m \frac{\partial V(x)}{\partial t} + I_{ion}(V(x), \boldsymbol{\eta}) \right) &= \frac{l}{r_g l_g} \frac{\partial^2 V(x)}{\partial x^2} \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} &= g(V(x), \boldsymbol{\eta}) \end{aligned} \quad (3.16)$$

3.2.1.4 Modelos de duas Equações

O tecido cardíaco pode ser visto como um meio heterogêneo de células conectadas através de junções gap, onde cada meio possui uma condutividade. Existem diversos estudos que descrevem o fluxo de fluidos, calor ou corrente em meios heterogêneos utilizando modelos de duas equações, onde cada meio é descrito por uma equação de difusão e estas são conectadas através de um termo de troca. Os primeiros modelos de duas equações foram deduzidos através de uma abordagem chamada “fenomenológica”, onde apenas observando o fenômeno e utilizando técnicas simples de modelagem, como volumes médios, chega-se a um modelo aproximado do fenômeno contendo algumas medidas empíricas, como a condutividade de interface [9, 10]. Posteriormente estes modelos foram formalizados utilizando-se a técnica de homogeneização para se obter as equações e condutividades

efetivas [30].

Um modelo típico para estas condições é o sistema de equações diferenciais parciais 3.17 que descreve o fluxo de calor em um meio de dupla condutividade térmica [30].

$$\begin{aligned} C_1 \frac{\partial T_1}{\partial t} &= \nabla \cdot (\lambda_{eff}^1 \nabla T_1) - H(T_1 - T_2) \\ C_2 \frac{\partial T_2}{\partial t} &= \nabla \cdot (\lambda_{eff}^2 \nabla T_2) + H(T_1 - T_2), \end{aligned} \quad (3.17)$$

onde C_1 e C_2 são as capacidades térmicas de cada meio, T_1 e T_2 a temperatura em cada meio, λ_{eff}^1 e λ_{eff}^2 as condutividades térmicas de cada meio e H a condutividade efetiva na interface entre os meios.

Baseando-se neste modelo, pode-se descrever o fluxo de corrente no tecido cardíaco, considerando o citoplasma e as junções como meios com condutividades diferentes:

$$\begin{aligned} \beta \left(C_m \frac{\partial V_g}{\partial t} + I_{ion}(V_g, \boldsymbol{\eta}_g) \right) &= \nabla \cdot (\sigma_g \nabla V_g) - H(V_g - V_c) \\ \beta \left(C_m \frac{\partial V_c}{\partial t} + I_{ion}(V_c, \boldsymbol{\eta}_c) \right) &= \nabla \cdot (\sigma_c \nabla V_c) + H(V_g - V_c) \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}_g}{\partial t} &= g(V_g, \boldsymbol{\eta}_g) \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}_c}{\partial t} &= g(V_c, \boldsymbol{\eta}_c) \end{aligned} \quad (3.18)$$

onde V_c e V_g são o potencial elétrico no citoplasma e nas junções gap, respectivamente, $\boldsymbol{\eta}_c$ e $\boldsymbol{\eta}_g$ representam as variáveis de estado do modelo celular calculadas no citoplasma e nas junções gap, respectivamente e H é a condutividade na interface entre o citoplasma e a junção.

Como veremos a seguir neste capítulo, o modelo do Sistema 3.18 não apresentou resultados satisfatórios quanto à velocidade de propagação devido ao fato de este modelo ser utilizado em meios porosos heterogêneos onde os dois meios estão continuamente conectados. Nestes modelos é possível mover-se dentro de um meio sem a necessidade de se passar pelo outro. No caso do tecido cardíaco esta hipótese não é válida, uma vez que para se passar de uma célula para outra é obrigatório passar por uma junção. Sendo assim, um modelo mais adequado é apresentado em [32] e é dado por:

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V_g}{\partial t} + I_{ion}(V_g, \boldsymbol{\eta}_g) \right) = \frac{l}{l_g} \nabla \cdot (\sigma_g \nabla V_g) - \frac{l}{l_g} H_g(V_g - V_c) \quad (3.19)$$

$$\begin{aligned} \beta \left(C_m \frac{\partial V_c}{\partial t} + I_{ion}(V_c, \boldsymbol{\eta}_c) \right) &= \frac{l}{l_c} H_c(V_g - V_c) \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}_g}{\partial t} &= g(V_g, \boldsymbol{\eta}_g) \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}_c}{\partial t} &= g(V_c, \boldsymbol{\eta}_c) \end{aligned} \quad (3.20)$$

Neste modelo assume-se que as células estão isoladas umas das outras e portanto não há fluxo direto de uma célula para a outra, então $\sigma_c = 0$ [32]. Pode-se perceber que para $H_c = H_g = 0$ o modelo é igual ao modelo discreto, que descreve o fluxo apenas nas junções gap. Sendo assim, este modelo pode ser visto como uma tentativa de incluir-se o fluxo de corrente nas células pelo acoplamento entre os dois meios através da condutividade de interface.

O cálculo da condutividade de interface não é claro na literatura. Em muitos trabalhos são citados métodos empíricos para sua determinação [9, 10, 30]. Sendo assim, para se encontrar os valores de H , H_c e H_g os modelos de duas equações foram simulados com diferentes condutividades de interface durante acoplamento intercelular reduzido, até se obter o melhor resultado.

3.2.1.5 Sumário dos Modelos Utilizados

Neste capítulo serão utilizados então sete modelos para a propagação elétrica no tecido cardíaco:

1) o modelo Microscópico

$$\begin{aligned} I_m = \beta \left(C_m \frac{dV_m(x, t)}{dt} + I_{ion}(V_m(x, t), \boldsymbol{\eta}) \right) &= \nabla \cdot (\sigma(x) \nabla V_m(x, t)) \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} &= g(V_m(x, t), \boldsymbol{\eta}), \end{aligned} \quad (3.21)$$

onde $\sigma(x)$ é periódica com período l e na célula n é dada por

$$\sigma(x) = \begin{cases} \sigma_c; & n < x \leq nl - l_g \\ \sigma_g; & nl - l_g < x \leq nl \end{cases} \quad (3.22)$$

2) o modelo Macroscópico

$$I_m = \beta \left(C_m \frac{dV_m(x, t)}{dt} + I_{ion}(V_m(x, t), \boldsymbol{\eta}) \right) = \bar{\sigma} \nabla \cdot (\nabla V_m(x, t))$$

$$\frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} = g(V_m(x, t), \boldsymbol{\eta}), \quad (3.23)$$

com

$$\bar{\sigma} = \frac{L}{\int_0^L \frac{1}{\sigma(x)} dx} \quad (3.24)$$

3) o modelo Discreto

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V_n}{\partial t} + I_{ion}(V_n, \boldsymbol{\eta}_n) \right) = \frac{1}{r_g l_g l} \Delta^2 V$$

$$\frac{\partial \boldsymbol{\eta}_n}{\partial t} = g(V_n, \boldsymbol{\eta}_n) \quad (3.25)$$

4) a aproximação contínua de segunda ordem do modelo Discreto

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V(x)}{\partial t} + I_{ion}(V(x), \boldsymbol{\eta}) \right) = \frac{l}{r_g l_g} \frac{\partial^2 V(x)}{\partial x^2}$$

$$\frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} = g(V(x), \boldsymbol{\eta}) \quad (3.26)$$

5) a aproximação contínua de quarta ordem do modelo Discreto

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V(x)}{\partial t} + I_{ion}(V(x), \boldsymbol{\eta}) \right) = \frac{l}{r_g l_g} \frac{\partial^2 V(x)}{\partial x^2} + \frac{l^4 - h^4}{12 r_g l_g l} \frac{\partial^4 V(x)}{\partial x^4}$$

$$\frac{\partial \boldsymbol{\eta}}{\partial t} = g(V(x), \boldsymbol{\eta}) \quad (3.27)$$

6) o modelo de duas equações para meios conectados

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V_g}{\partial t} + I_{ion}(V_g, \boldsymbol{\eta}_g) \right) = \nabla \cdot (\sigma_g \nabla V_g) - H(V_g - V_c) \quad (3.28)$$

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V_c}{\partial t} + I_{ion}(V_c, \boldsymbol{\eta}_c) \right) = \nabla \cdot (\sigma_c \nabla V_c) + H(V_g - V_c)$$

$$\frac{\partial \boldsymbol{\eta}_g}{\partial t} = g(V_g, \boldsymbol{\eta}_g)$$

$$\frac{\partial \boldsymbol{\eta}_c}{\partial t} = g(V_c, \boldsymbol{\eta}_c) \quad (3.29)$$

7) o modelo de duas equações para células isoladas

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V_g}{\partial t} + I_{ion}(V_g, \boldsymbol{\eta}_g) \right) = \frac{l}{l_g} \nabla \cdot (\sigma_g \nabla V_g) - \frac{l}{l_g} H(V_g - V_c) \quad (3.30)$$

$$\begin{aligned} \beta \left(C_m \frac{\partial V_c}{\partial t} + I_{ion}(V_c, \boldsymbol{\eta}_c) \right) &= \frac{l}{l_c} H(V_g - V_c) \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}_g}{\partial t} &= g(V_g, \boldsymbol{\eta}_g) \\ \frac{\partial \boldsymbol{\eta}_c}{\partial t} &= g(V_c, \boldsymbol{\eta}_c) \end{aligned} \quad (3.31)$$

3.2.2 Métodos de Resolução

3.2.2.1 Operator Splitting

O modelo Monodomínio pode ser visto como um sistema de uma EDP parabólica e EDO's não lineares acopladas de difícil solução devido à dependências entre as variáveis. *Operator Splitting* é uma técnica que permite resolver uma expressão como uma sequência de expressões mais simples que a compõem, permitindo o uso de diferentes métodos numéricos a cada passo da sequência aumentando a eficiência computacional e eliminando dependências entre as variáveis. A desvantagem deste método é a perda de acurácia, uma vez que estas dependências não são simultaneamente impostas [33]. Esta técnica é aplicada, por exemplo, para se separar o sistema não-linear de EDO's, como mostrado abaixo, permitindo o uso de métodos semi-implícitos ou totalmente implícitos na resolução da EDP.

$$\begin{aligned} V^{k+\frac{1}{2}} &= \Delta t A V^{k+\frac{1}{2}} + \Delta t I_{ion}(V^k, \boldsymbol{\eta}^k) + V^k \\ \boldsymbol{\eta}^{k+1} &= \Delta t g(V^{k+\frac{1}{2}}, \boldsymbol{\eta}^k) + \boldsymbol{\eta}^k \end{aligned} \quad (3.32)$$

onde A é a discretização por volumes finitos do operador $\frac{\partial}{\partial x} \left(\sigma(x) \frac{\partial}{\partial x} \right)$ e $\boldsymbol{\eta}$ é o conjunto de variáveis de estado do modelo celular governadas por EDO's.

3.2.2.2 Discretização dos Modelos Macroscópico e Microscópico

Nos modelos Macroscópico e Microscópico foi utilizado o método dos Volumes Finitos para a discretização espacial e o método semi-implícito de Crank-Nicolson para a discretização

temporal, como é mostrado a seguir.

Nos pontos interiores do problema tem-se:

$$\frac{\partial V}{\partial t} \approx \frac{V_i^{n+1} - V_i^n}{\Delta t} \quad (3.33)$$

e

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial x} \left(\sigma(x) \frac{\partial V}{\partial x} \right) \approx \\ \frac{1}{2\Delta x^2} \left[\sigma_{i+\frac{1}{2}} (V_{i+1}^{n+1} - V_i^{n+1}) - \left(\sigma_{i+\frac{1}{2}} + \sigma_{i-\frac{1}{2}} \right) (V_i^{n+1} + V_i^n) + \sigma_{i-\frac{1}{2}} (V_{i-1}^{n+1} + V_{i-1}^n) \right] \end{aligned} \quad (3.34)$$

Substituindo na Equação 3.1 obtém-se o sistema tridiagonal

$$\begin{aligned} - r\sigma_{i-\frac{1}{2}}V_{i-1}^{n+1} + \left[r \left(\sigma_{i+\frac{1}{2}} + \sigma_{i-\frac{1}{2}} \right) + 1 \right] V_i^{n+1} - r\sigma_{i+\frac{1}{2}}V_{i+1}^{n+1} \\ = r\sigma_{i-\frac{1}{2}}V_{i-1}^n - r \left[r \left(\sigma_{i+\frac{1}{2}} + \sigma_{i-\frac{1}{2}} \right) - 1 \right] V_i^n + r\sigma_{i+\frac{1}{2}}V_{i+1}^n - \frac{\Delta t}{C_m} I_{ion}(V_i^n, \boldsymbol{\eta}_i^n), \end{aligned} \quad (3.35)$$

com $i = [1..n-1]$ e

$$r = \frac{\Delta t}{\chi C_m 2\Delta x^2}, \quad (3.36)$$

Utilizando a condição de contorno de Neumann homogênea, que assume fluxo de corrente nulo nas bordas do tecido

$$\frac{\partial V}{\partial x} = 0, \quad (3.37)$$

tem-se que para $i = 0$

$$\begin{aligned} - r\sigma_{i+\frac{1}{2}}V_{i+1}^{n+1} + \left[r \left(\sigma_{i+\frac{1}{2}} \right) + 1 \right] V_i^{n+1} = \\ r\sigma_{i+\frac{1}{2}}V_{i+1}^n + \left[1 - r \left(\sigma_{i+\frac{1}{2}} \right) \right] V_i^n - \frac{\Delta t}{C_m} I_{ion}(V_i^n, \boldsymbol{\eta}_i^n) \end{aligned} \quad (3.38)$$

e para $i = n$

$$\begin{aligned}
- r\sigma_{i-\frac{1}{2}}V_{i-1}^{n+1} + \left[r\left(\sigma_{i-\frac{1}{2}}\right) + 1 \right] V_i^{n+1} = \\
\left[1 - r\left(\sigma_{i-\frac{1}{2}}\right) \right] V_{i-1}^n + r\sigma_{i-\frac{1}{2}}V_i^n - \frac{\Delta t}{C_m}I_{ion}(V_i^n, \boldsymbol{\eta}_i^n)
\end{aligned} \tag{3.39}$$

Uma vez que o comprimento de uma junção gap é de aproximadamente $2\mu m$, para se observar a influência da variação microscópica de $\sigma(x)$ foi necessário utilizar uma discretização espacial muito fina, de apenas $0.5\mu m$.

3.2.2.3 Discretização dos Modelos Contínuos de Segunda e Quarta Ordem

No modelo contínuo de quarta ordem (Equação 3.15) a discretização espacial também foi feita pelo método dos Volumes Finitos e a discretização temporal pelo método de Euler Explícito. Seja:

$$\frac{\partial V}{\partial t} \approx \frac{V_i^{n+1} - V_i^n}{\Delta t} \tag{3.40}$$

$$\tag{3.41}$$

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \approx \frac{V_{i-1}^n - 2V_i^n + V_{i+1}^n}{\Delta x^2} \tag{3.42}$$

$$\tag{3.43}$$

$$\frac{\partial^4 V}{\partial x^4} \approx \frac{V_{i-2}^n - 4V_{i-1}^n + 6V_i^n - 4V_{i+1}^n + V_{i+2}^n}{\Delta x^4} \tag{3.44}$$

e substituindo na Equação 3.15, tem -se que

$$V_i^{n+1} = r(V_{i-1}^n - 2V_i^n + V_{i+1}^n) + s(V_{i-2}^n - 4V_{i-1}^n + 6V_i^n - 4V_{i+1}^n + V_{i+2}^n) + V_i^n - \frac{\Delta t}{C_m}I_{ion}(V_i^n, \boldsymbol{\eta}_i^n) \tag{3.45}$$

com

$$r = \frac{l\Delta t}{\beta C_m r_g l_g \Delta x^2} \tag{3.46}$$

$$\tag{3.47}$$

$$s = \frac{\Delta t(l^4 - h^4)}{\beta C_m r_g l_g 12l\Delta x^4}, \tag{3.48}$$

Utilizando a condição de contorno de Neumann homogênea, tem-se em $i = 0$

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \approx \frac{V_{i+1}^n - V_i^n}{\Delta x^2} \quad (3.49)$$

$$(3.50)$$

$$\frac{\partial^4 V}{\partial x^4} \approx \frac{2V_i^n - 3V_{i+1}^n + V_{i+2}^n}{\Delta x^4} \quad (3.51)$$

e então

$$V_i^{n+1} = r(V_{i+1}^n - V_i^n) + s(2V_i^n - 3V_{i+1}^n + V_{i+2}^n) + V_i^n - \frac{\Delta t}{C_m} I_{ion}(V_i^n, \boldsymbol{\eta}_i^n) \quad (3.52)$$

Para $i = 1$, tem-se

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \approx \frac{V_{i-1}^n - 2V_i^n + V_{i+1}^n}{\Delta x^2} \quad (3.53)$$

$$(3.54)$$

$$\frac{\partial^4 V}{\partial x^4} \approx \frac{-2V_{i-1}^n + 5V_i^n - 4V_{i+1}^n + V_{i+2}^n}{\Delta x^4} \quad (3.55)$$

e então

$$V_i^{n+1} = r(V_{i-1}^n - 2V_i^n + V_{i+1}^n) + s(-2V_{i-1}^n + 5V_i^n - 4V_{i+1}^n + V_{i+2}^n) + V_i^n - \frac{\Delta t}{C_m} I_{ion}(V_i^n, \boldsymbol{\eta}_i^n) \quad (3.56)$$

Para $i = n - 1$, tem-se

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \approx \frac{V_{i-1}^n - 2V_i^n + V_{i+1}^n}{\Delta x^2} \quad (3.57)$$

$$(3.58)$$

$$\frac{\partial^4 V}{\partial x^4} \approx \frac{-2V_{i+1}^n + 5V_i^n - 4V_{i-1}^n + V_{i-2}^n}{\Delta x^4} \quad (3.59)$$

e então

$$V_i^{n+1} = r(V_{i-1}^n - 2V_i^n + V_{i+1}^n) + s(-2V_{i+1}^n + 5V_i^n - 4V_{i-1}^n + V_{i-2}^n) + V_i^n - \frac{\Delta t}{C_m} I_{ion}(V_i^n, \boldsymbol{\eta}_i^n) \quad (3.60)$$

E para $i = n$, tem-se

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \approx \frac{V_{i-1}^n - V_i^n}{\Delta x^2} \quad (3.61)$$

$$(3.62)$$

$$\frac{\partial^4 V}{\partial x^4} \approx \frac{2V_i^n - 3V_{i-1}^n + V_{i-2}^n}{\Delta x^4} \quad (3.63)$$

e então

$$V_i^{n+1} = r(V_{i-1}^n - V_i^n) + s(2V_i^n - 3V_{i-1}^n + V_{i-2}^n) + V_i^n - \frac{\Delta t}{C_m} I_{ion}(V_i^n, \boldsymbol{\eta}_i^n) \quad (3.64)$$

Fazendo $s = 0$ chega-se à discretização da aproximação de segunda ordem (Equação 3.15)

$$V_i^{n+1} = r(V_{i-1}^n - 2V_i^n + V_{i+1}^n) + V_i^n - \frac{\Delta t}{C_m} I_{ion}(V_i^n, \boldsymbol{\eta}_i^n) \quad (3.65)$$

Novamente, pela condição de contorno de Neumann homogênea, tem-se para $i = 0$

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \approx \frac{V_{i+1}^n - V_i^n}{\Delta x^2} \quad (3.66)$$

e então

$$V_i^{n+1} = r(V_{i+1}^n - V_i^n) + V_i^n - \frac{\Delta t}{C_m} I_{ion}(V_i^n, \boldsymbol{\eta}_i^n) \quad (3.67)$$

E para $i = n$

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \approx \frac{V_{i-1}^n - V_i^n}{\Delta x^2} \quad (3.68)$$

e então

$$V_i^{n+1} = r(V_{i-1}^n - V_i^n) + V_i^n - \frac{\Delta t}{C_m} I_{ion}(V_i^n, \boldsymbol{\eta}_i^n) \quad (3.69)$$

3.2.2.4 Discretização dos Modelos de duas Equações

No modelo de duas equações (Sistema 3.18) foi utilizada a técnica de *Operator Splitting* para separar as duas equações parabólicas, utilizando na equação do potencial no citoplasma o potencial das junções do passo anterior e vice-versa. Utilizando volumes finitos e o método de Crank-Nicolson, chega-se ao sistema

$$\begin{aligned}
& -r_1 V g_{i-1}^{n+1} + (2r_1 + r_2 + 1) V g_i^{n+1} - r_1 V g_{i+1}^{n+1} = \\
& r_1 V g_{i-1}^n - (2r_1 + r_2 - 1) V g_i^n + r_1 V g_{i+1}^n + r_3 V c_i^n - r_4 I_{ion}(V g_i^n, \boldsymbol{\eta} g_i^n)
\end{aligned} \tag{3.70}$$

$$\begin{aligned}
& -r_5 V c_{i-1}^{n+1} + (2r_5 + r_2 + 1) V c_i^{n+1} - r_5 V c_{i+1}^{n+1} = \\
& r_5 V c_{i-1}^n - (2r_5 + r_2 - 1) V c_i^n + r_5 V c_{i+1}^n + r_3 V g_i^n - r_4 I_{ion}(V c_i^n, \boldsymbol{\eta} c_i^n),
\end{aligned} \tag{3.71}$$

com

$$r_1 = \frac{\sigma_g \Delta t}{2\Delta x^2 \beta C_m}, \quad r_5 = \frac{\sigma_c \Delta t}{2\Delta x^2 \beta C_m}, \quad r_2 = \frac{H \Delta t}{2\beta C_m}, \quad r_3 = \frac{H \Delta t}{\beta C_m}, \quad r_4 = \frac{\Delta t}{C_m} \tag{3.72}$$

Utilizando a condição de contorno de Neumann homogênea tem-se em $i = 0$

$$\begin{aligned}
& (r_1 + r_2 + 1) V g_i^{n+1} - r_1 V g_{i+1}^{n+1} = \\
& - (r_1 + r_2 - 1) V g_i^n + r_1 V g_{i+1}^n + r_3 V c_i^n - r_4 I_{ion}(V g_i^n, \boldsymbol{\eta} g_i^n)
\end{aligned} \tag{3.73}$$

$$\begin{aligned}
& (r_5 + r_2 + 1) V c_i^{n+1} - r_5 V c_{i+1}^{n+1} = \\
& - (r_5 + r_2 - 1) V c_i^n + r_5 V c_{i+1}^n + r_3 V g_i^n - r_4 I_{ion}(V c_i^n, \boldsymbol{\eta} c_i^n),
\end{aligned} \tag{3.74}$$

E em $i = n$

$$\begin{aligned}
& -r_1 V g_{i-1}^{n+1} + (r_1 + r_2 + 1) V g_i^{n+1} = \\
& r_1 V g_{i-1}^n - (r_1 + r_2 - 1) V g_i^n + r_3 V c_i^n - r_4 I_{ion}(V g_i^n, \boldsymbol{\eta} g_i^n)
\end{aligned} \tag{3.75}$$

$$\begin{aligned}
& -r_5 V c_{i-1}^{n+1} + (r_5 + r_2 + 1) V c_i^{n+1} = \\
& r_5 V c_{i-1}^n - (r_5 + r_2 - 1) V c_i^n + r_3 V g_i^n - r_4 I_{ion}(V c_i^n, \boldsymbol{\eta} c_i^n),
\end{aligned} \tag{3.76}$$

No modelo de duas equações (Sistema 3.20) também foi utilizada a técnica de *Operator Splitting* para separar as duas equações. Utilizando volumes finitos, o método de Crank-Nicolson na primeira equação e o método de Euler Explícito na segunda, chega-se ao sistema

$$\begin{aligned}
& -r_1 V g_{i-1}^{n+1} + (2r_1 + r_2 + 1) V g_i^{n+1} - r_1 V g_{i+1}^{n+1} = \\
& r_1 V g_{i-1}^n - (2r_1 + r_2 - 1) V g_i^n + r_1 V g_{i+1}^n + r_3 V c_i^n - r_4 I_{ion}(V g_i^n, \boldsymbol{\eta} g_i^n)
\end{aligned} \tag{3.77}$$

$$V c_i^{n+1} = (1 - r_5) V c_i^n + r_5 V g_i^n - r_4 I_{ion}(V c_i^n, \boldsymbol{\eta} c_i^n), \tag{3.78}$$

com

$$r_1 = \frac{l \sigma_g \Delta t}{l_g 2 \Delta x^2 \beta C_m}, \quad r_2 = \frac{l H_g \Delta t}{l_g 2 \beta C_m}, \quad r_3 = \frac{l H_g \Delta t}{l_g \beta C_m}, \quad r_4 = \frac{\Delta t}{C_m}, \quad r_5 = \frac{l H_c \Delta t}{l_c \beta C_m}, \tag{3.79}$$

Utilizando a condição de contorno de Neumann homogênea tem-se em $i = 0$

$$\begin{aligned}
& (r_1 + r_2 + 1) V g_i^{n+1} - r_1 V g_{i+1}^{n+1} = \\
& - (r_1 + r_2 - 1) V g_i^n + r_1 V g_{i+1}^n + r_3 V c_i^n - r_4 I_{ion}(V g_i^n, \boldsymbol{\eta} g_i^n)
\end{aligned} \tag{3.80}$$

$$V c_i^{n+1} = (1 - r_5) V c_i^n + r_5 V g_i^n - r_4 I_{ion}(V c_i^n, \boldsymbol{\eta} c_i^n), \tag{3.81}$$

E em $i = n$

$$\begin{aligned}
& -r_1 V g_{i-1}^{n+1} + (r_1 + r_2 + 1) V g_i^{n+1} = \\
& r_1 V g_{i-1}^n - (r_1 + r_2 - 1) V g_i^n + r_3 V c_i^n - r_4 I_{ion}(V g_i^n, \boldsymbol{\eta} g_i^n)
\end{aligned} \tag{3.82}$$

$$V c_i^{n+1} = (1 - r_5) V c_i^n + r_5 V g_i^n - r_4 I_{ion}(V c_i^n, \boldsymbol{\eta} c_i^n), \tag{3.83}$$

3.2.2.5 Discretização do Modelo Celular

As equações diferenciais ordinárias que compõem o modelo celular Luo-Rudy foram discretizadas pelo método de Euler Explícito. Seja a Equação 3.84 um exemplo típico de EDO que compõe o modelo celular

$$\frac{\partial m}{\partial t} = f(m, t) \tag{3.84}$$

a discretização com Euler Explícito fica

$$\frac{m^{n+1} - m^n}{\Delta t} = f(m^n, t^n) \quad (3.85)$$

3.2.2.6 Resolução de Sistemas Tridiagonais

Os sistemas resultantes da discretização dos modelos são todos tridiagonais, podendo portanto serem resolvidos pelo algoritmo TDMA (TriDiagonal Matrix Algorithm), que é uma forma simplificada da Eliminação de Gauss.

Um sistema tridiagonal, como visto anteriormente, pode ser escrito como

$$a_i x_{i-1} + b_i x_i + c_i x_{i+1} = d_i, \quad (3.86)$$

onde $i = [1..n]$, $a_1 = 0$ e $d_n = 0$. Em forma de matriz, o sistema fica

$$\begin{bmatrix} b_1 & c_1 & & & 0 \\ a_2 & b_2 & c_2 & & \\ & a_3 & b_3 & \ddots & \\ & & \ddots & \ddots & c_{n-1} \\ 0 & & & a_n & b_n \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \\ d_3 \\ \vdots \\ d_n \end{bmatrix} \quad (3.87)$$

O primeiro passo do algoritmo consiste em modificar os coeficientes como se segue

$$c'_i = \begin{cases} \frac{c_1}{b_1} \\ \frac{c_i}{b_i - c'_{i-1}a_i}; \quad i = 2, 3, \dots, n-1 \end{cases} \quad (3.88)$$

e

$$d'_i = \begin{cases} \frac{d_1}{b_1} \\ \frac{d_i - d'_{i-1}a_i}{b_i - c'_{i-1}a_i}; \quad i = 2, 3, \dots, n \end{cases} \quad (3.89)$$

A solução é então obtida por substituição-para-frente

$$\begin{aligned}
x_n &= d'_n \\
x_i &= d'_i - c'_i x_{i+1}; i = n-1, n-2, \dots, 1
\end{aligned} \tag{3.90}$$

3.2.3 Simulação dos Modelos

Os modelos Macroscópico (Equação 3.3), Microscópico (Equação 3.1) e Discreto (Equação 3.8) foram simulados considerando um cabo de sessenta e quatro células de $100\mu m$ acopladas por junções gap de $2\mu m$. Os modelos foram simulados para diferentes níveis de acoplamento variando de 100% a 0.1%. Como as correntes dos modelos são ôhmicas ($V = RI$), para se evitar variar a corrente de estímulo a cada vez que se modifica a condutividade intracelular, foi modificada a condição inicial das variáveis de estado do modelo celular nas quatro primeiras células do cabo, utilizando valores correspondentes à célula já excitada ao invés de valores de repouso (Figura 3.1).

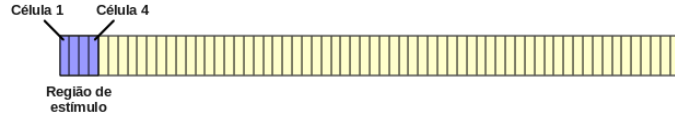


Figura 3.1: Cabo com sessenta e quatro células acopladas por junções gap e região de estímulo.

Os modelos foram avaliados em relação à velocidade de propagação e forma do potencial de ação, da onda de despolarização e também da corrente de sódio, que é a principal corrente durante a fase de despolarização influenciando diretamente a velocidade de propagação, cujo cálculo será mostrado a seguir. Para simular o modelo de duas equações (Sistemas 3.18 e 3.20) foram utilizados dois cabos de sessenta e quatro células, iguais ao da Figura 3.1. Cada um destes cabos corresponde a um meio, citoplasma ou junções. Os modelos foram simulados para valores das condutividades de interface H , H_c e H_g variando de 10^{-5} a 10^5 , sendo calculada a velocidade e avaliada a forma do potencial de ação em cada cabo. As aproximações contínuas do modelo discreto (Equações 3.16 e 3.15) foram avaliadas em relação ao erro relativo ao modelo discreto, cujo cálculo também será mostrado a seguir. Os modelos foram simulados para diferentes discretizações e níveis de acoplamento.

3.2.4 Cálculo da Velocidade

A velocidade de condução no tecido foi calculada nas quatro células centrais do cabo (Figura 3.2) pela seguinte fórmula:

$$\frac{(p_2 - p_1) \Delta x}{(t_2 - t_1) \Delta t}, \quad (3.91)$$

onde p_1 e p_2 são os pontos no tecido contendo os PA's entre os quais se deseja medir a velocidade de propagação e t_1 e t_2 são os instantes de tempo da derivada máxima dos PA's em p_1 e p_2 .

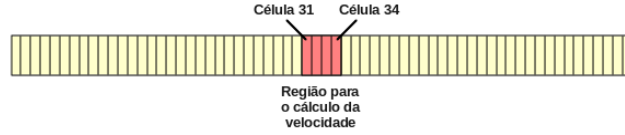


Figura 3.2: Cabo com sessenta e quatro células acopladas por junções gap e região onde é calculada a velocidade.

3.2.5 Cálculo de Erro

Para as aproximações contínuas do modelo discreto foi calculado o erro relativo ao modelo discreto utilizando norma euclidiana:

$$\left(\frac{|v_d - v_c|^2}{|v_d|^2} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (3.92)$$

onde v_d é a velocidade de propagação do modelo discreto e v_c é a velocidade de propagação das aproximações contínuas do modelo discreto.

3.3 Resultados

3.3.1 Modelos Macroscópico e Microscópico

A seguir são apresentados os resultados obtidos na comparação entre os modelos Microscópico e Macroscópico para a velocidade de condução, forma do potencial de ação para diferentes níveis de acoplamento intercelular, a fim de se avaliar a influência da variação microscópica da condutividade intracelular na propagação elétrica. Como a cor-

rente de sódio é determinante na fase de despolarização possuindo influência na velocidade de propagação também é avaliada a forma desta corrente em cada modelo.

A Figura 3.3 mostra a velocidade de condução *versus* o grau de acoplamento intercelular para os dois modelos. Pode-se notar que para acoplamento reduzido ($< 50\%$) o modelo Macroscópico não consegue reproduzir a influência das variações microscópicas de $\sigma(x)$ na velocidade de condução no tecido descritas pelo modelo Microscópico, tendo para 1% de acoplamento uma velocidade 50% maior que a do Microscópico. Também pode-se perceber que para o modelo Macroscópico a condução elétrica no tecido é possível mesmo para níveis muito baixos de acoplamento, enquanto no modelo Microscópico a condução se torna impossível abaixo de 0.6% de acoplamento.

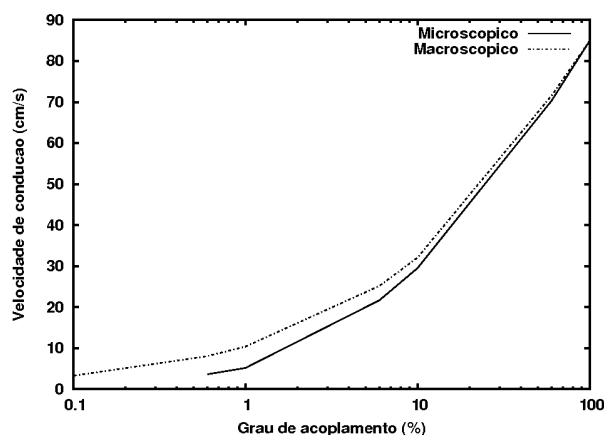


Figura 3.3: Velocidade de condução em relação ao nível de acoplamento intercelular para os modelos Macroscópico e Microscópico.

A Figura 3.4 mostra potenciais de ação e correntes de sódio para os modelos Macroscópico e Microscópico para acoplamento intercelular normal. Pode-se perceber que tanto os potenciais de ação quanto as correntes de sódio dos dois modelos possuem forma e instante de ativação muito semelhantes. O que está de acordo com o resultado anterior que mostra que para o caso de acoplamento normal o modelo Macroscópico é capaz de reproduzir as características do Microscópico. Por outro lado, a Figura 3.5 mostra que quando o nível de acoplamento intercelular é dramaticamente reduzido (1%) tanto o potencial de ação quanto a corrente de sódio do modelo Macroscópico não se assemelham aos mesmos do modelo Microscópico nem em forma nem em instante de ativação, estando também de acordo com a Figura 3.3 que mostra que neste caso os modelos também diferem quanto à velocidade de condução.

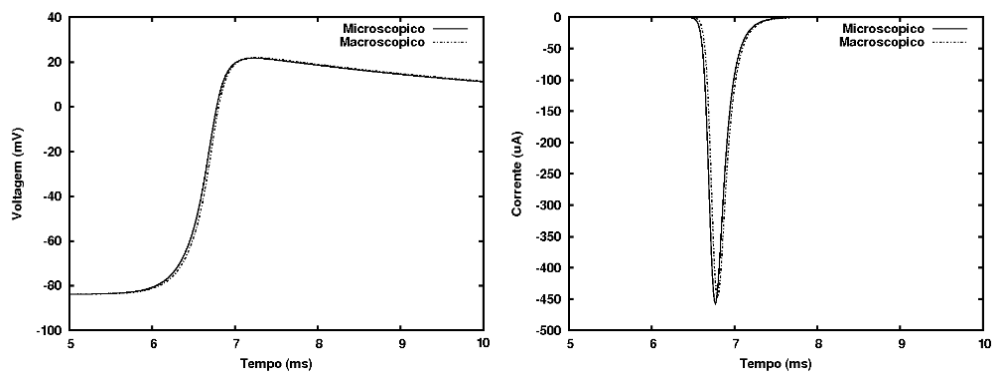


Figura 3.4: Potenciais de ação e correntes de sódio dos modelos Microscópico e Macroscópico para acoplamento intercelular normal.

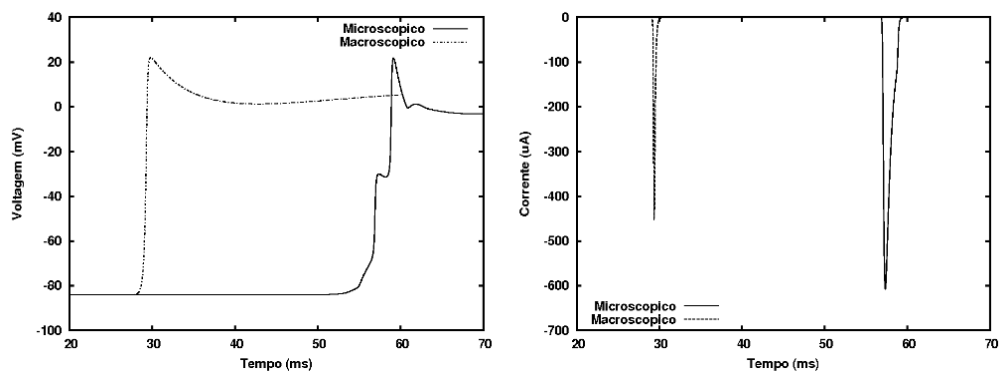


Figura 3.5: Potenciais de ação e correntes de sódio dos modelos Microscópico e Macroscópico para acoplamento intercelular reduzido.

As Figuras 3.6 e 3.7 mostram as ondas de despolarização dos modelos Macroscópico e Microscópico para acoplamento normal e reduzido, respectivamente. Pode-se notar que para acoplamento normal as ondas dos dois modelos são muito semelhantes, enquanto para acoplamento reduzido a onda do Macroscópico é significativamente mais rápida que a do Microscópico e também possui formato ligeiramente diferente, confirmando que para acoplamento reduzido o modelo Macroscópico não reproduz os efeitos da variação espacial da condutividade intracelular.

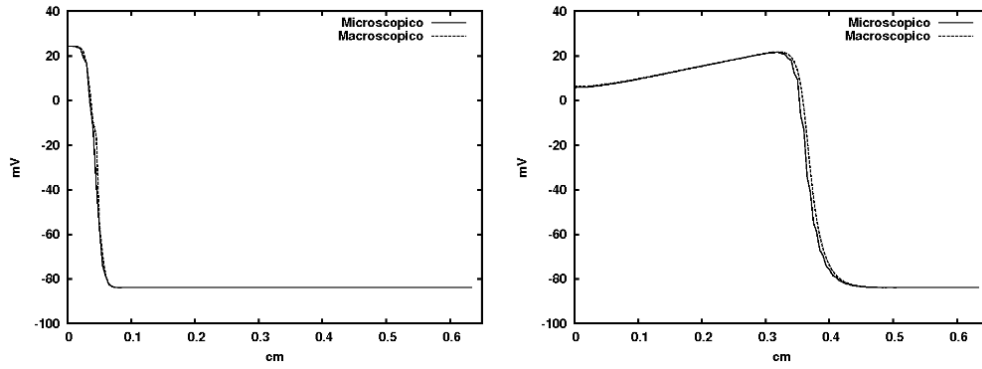


Figura 3.6: Onda de despolarização dos modelos Macroscópico e Microscópico para acoplamento normal nos instantes de tempo $0.04ms$ (esquerda) e $4ms$ (direita).

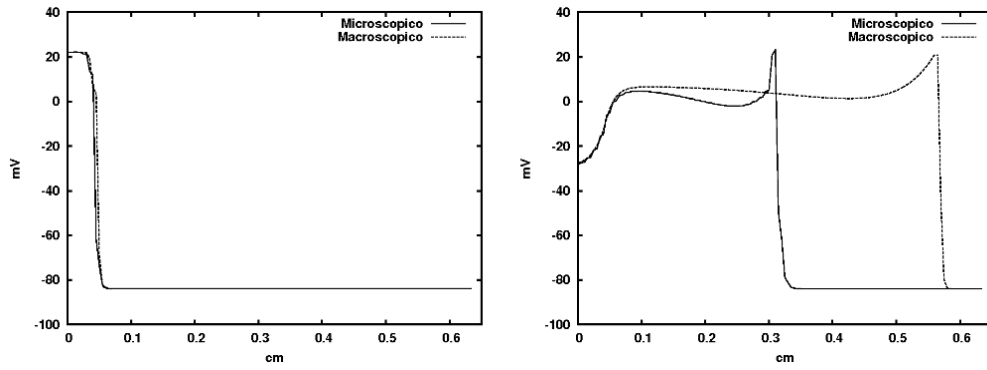


Figura 3.7: Onda de despolarização dos modelos Macroscópico e Microscópico para acoplamento reduzido nos instantes de tempo $0.5ms$ (esquerda) e $50ms$ (direita).

3.3.2 Modelo Discreto

A seguir são apresentados os resultados obtidos na comparação entre os modelos Microscópico, Macroscópico e Discreto para a velocidade de condução, forma do potencial de ação e corrente de sódio para diferentes níveis de acoplamento intercelular, a fim de se avaliar a influência da variação microscópica da condutividade intracelular na propagação elétrica.

A Figura 3.8 mostra as curvas de velocidade em relação ao nível de acoplamento intercelular para os modelos Macroscópico e Microscópico e o modelo Discreto. Podemos ver que o modelo Discreto é o que melhor se aproxima do modelo Microscópico para níveis de acoplamento inferiores a 10%, também parando a condução no mesmo ponto (0.6% de acoplamento). Por outro lado, para níveis de acoplamento superiores a 10% o modelo Discreto se distancia dos outros modelos.

O resultado anterior é confirmado pelas Figuras 3.9 e 3.10 que mostram que os PA's do

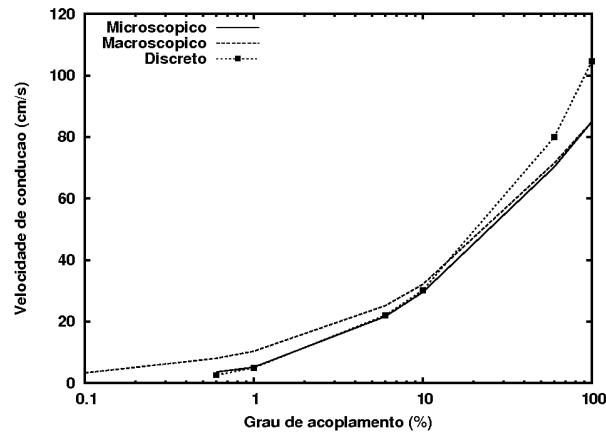


Figura 3.8: Velocidade de condução em relação ao nível de acoplamento intercelular para o modelo Discreto.

modelo discreto e do modelo Macroscópico são muito próximos para 1% de acoplamento intercelular e diferem significativamente em relação ao tempo de ativação para acoplamento celular de 100%. No entanto, podemos notar que as correntes de sódio dos dois modelos para os dois níveis de acoplamento diferem dramaticamente quanto a forma e tempo de ativação.

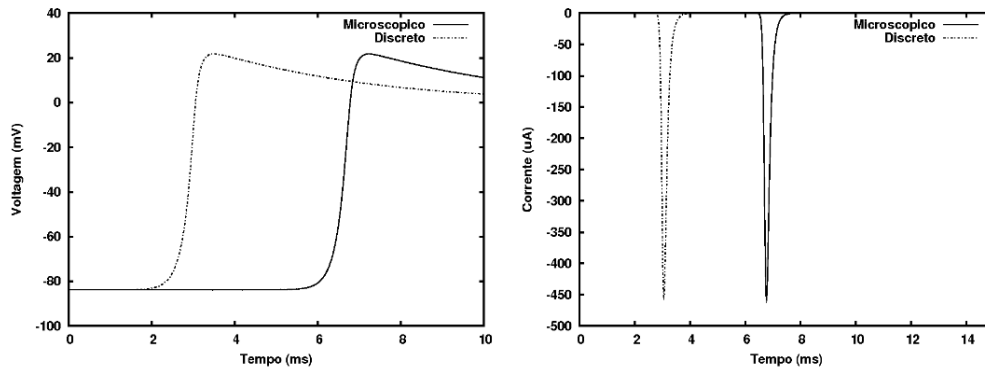


Figura 3.9: Potenciais de ação e correntes de sódio do modelo Discreto para acoplamento intercelular normal.

As Figuras 3.12 e 3.11 mostram as ondas de despolarização dos modelos Discreto e Microscópico para acoplamento normal e reduzido, respectivamente. Pode-se notar que para acoplamento normal a onda do Discreto é significativamente mais rápida que a do Microscópico, porém durante acoplamento reduzido esta diferença é menos acentuada, o que está de acordo com os resultados anteriores que mostram que o modelo Discreto não reproduz as características da propagação no tecido durante acoplamento intercelular normal.

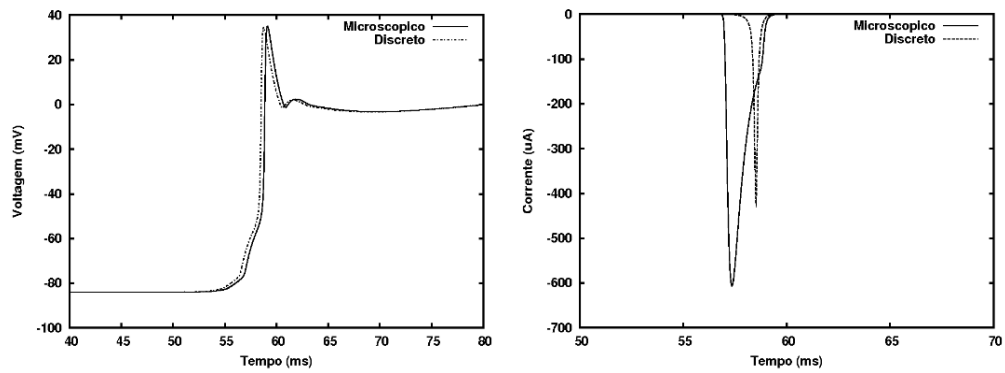


Figura 3.10: Potenciais de ação e correntes de sódio do modelo Discreto para acoplamento intercelular reduzido.

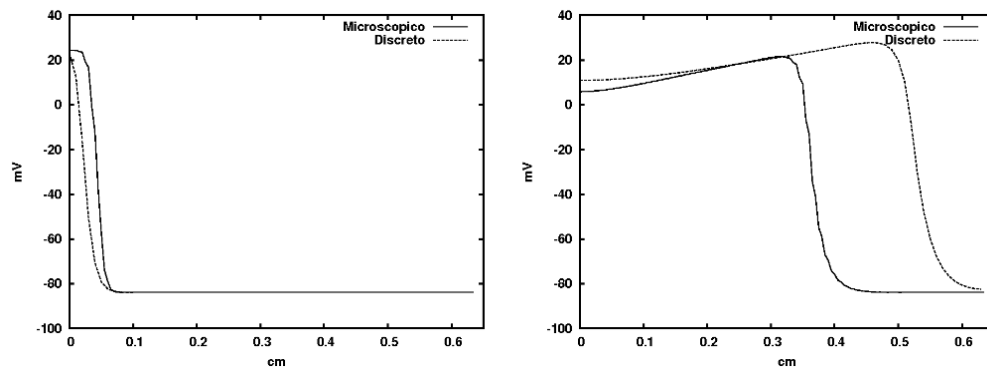


Figura 3.11: Onda de despolarização dos modelos Discreto e Microscópico para acoplamento normal nos instantes de tempo 0.04ms (esquerda) e 4ms (direita).

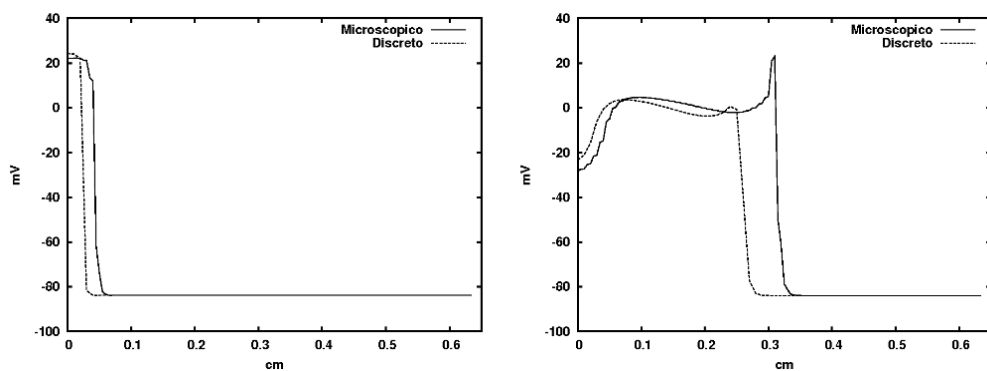


Figura 3.12: Onda de despolarização dos modelos Discreto e Microscópico para acoplamento reduzido nos instantes de tempo 0.5ms (esquerda) e 50ms (direita).

3.3.3 Aproximações Contínuas do Modelo Discreto

A Figura 3.13 mostra o erro cometido pelos modelos contínuos de segunda e quarta ordem em relação ao modelo discreto ao se refinar a discretização espacial durante acoplamento

normal e reduzido. Pode-se notar que o modelo de quarta ordem sempre comete erros menores como esperado, porém o esquema explícito adotado se mostra mais instável no modelo de quarta ordem e não permite discretizações mais finas como o modelo de segunda ordem.

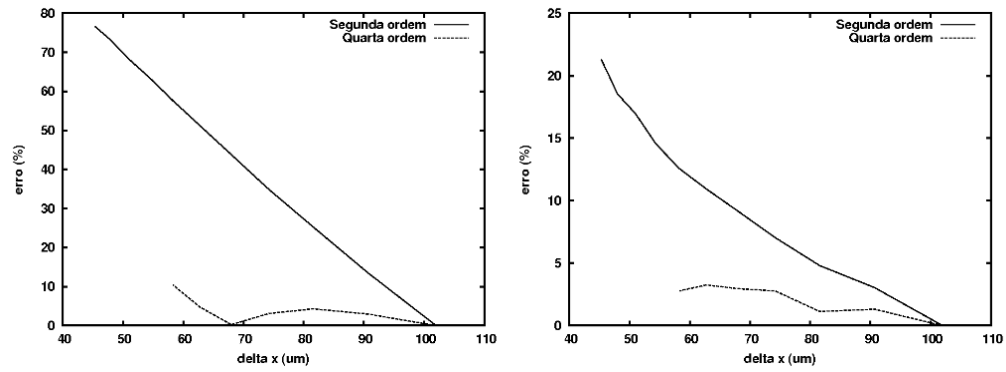


Figura 3.13: Erro produzido pelos modelos contínuos durante acoplamento normal (esquerda) e reduzido (direita).

3.3.4 Modelos de duas Equações

Os modelos de duas equações descritos pelos Sistemas 3.18 e 3.20 foram simulados para diferentes valores de H , H_c e H_g . O melhor resultado do primeiro modelo foi obtido com $H \approx 338$. A Figura 3.14 mostra o potencial de ação do citoplasma (V_c) e das junções (V_g) deste modelo. Pode-se perceber que comparado às Figuras 3.5 e 3.4 o PA das junções do modelo de duas equações se assemelha razoavelmente ao PA do modelo Discreto para acoplamento reduzido e o PA do citoplasma se assemelha ao PA do Discreto e do Microscópico para acoplamento normal. Por outro lado, a velocidade de propagação nos dois meios foi de $\approx 140cm/s$, estando muito distante da velocidade de propagação do modelo Microscópico para acoplamento reduzido, que é de $\approx 5cm/s$.

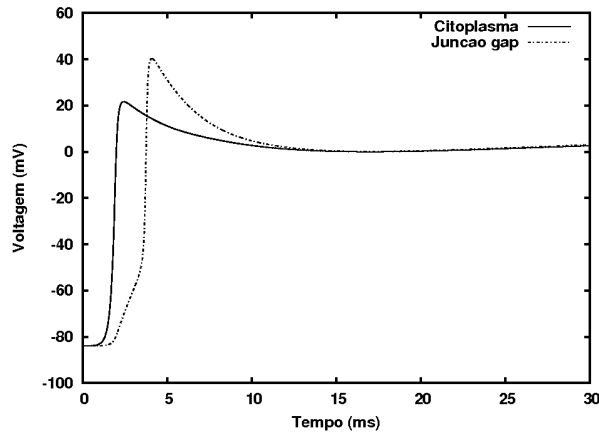


Figura 3.14: Potenciais de ação do modelo de duas equações para o citoplasma e a junção gap.

O melhor resultado do segundo modelo de duas equações (3.20) com $H_c = H_g$ foi obtido com $H_c = H_g \approx 0.5$. A Figura 3.15 mostra os potenciais de ação deste modelo. Pode-se perceber que o potencial de ação de V_g é muito semelhante ao modelo discreto, mas com o tempo de ativação um pouco adiantado. Por outro lado, em V_c a quantidade de corrente não é suficiente para gerar um potencial de ação completo. Neste modelo a velocidade de propagação nos dois meios, V_c e V_g , foi de $\approx 4.9cm/s$, sendo bem próxima à velocidade de propagação do modelo discreto para acoplamento reduzido ($5cm/s$).

O melhor resultado do segundo modelo de duas equações (3.20) com $H_c \neq H_g$ foi obtido com $H_c \approx 101000$ e $H_g \approx 0.01$, ou seja $H_c \gg H_g$. A Figura 3.15 mostra os potenciais de ação deste modelo. Pode-se perceber que os potenciais de ação de V_c e V_g são muito semelhantes ao potencial do modelo Discreto, apenas com o tempo de ativação

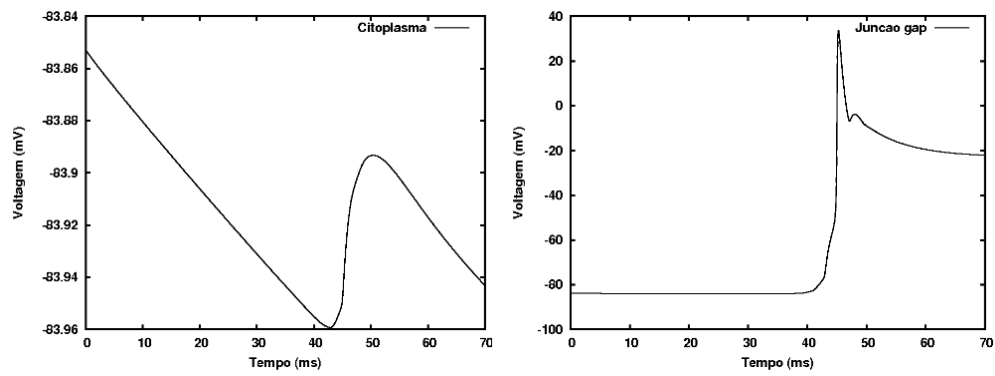


Figura 3.15: Potenciais de ação do modelo de duas equações para células isoladas com H' s iguais.

um pouco adiantado. Neste modelo a velocidade de propagação nos dois meios, V_c e V_g , foi de $\approx 5.2cm/s$, sendo também bem próxima à velocidade de propagação dos modelos Microscópico e Discreto para acoplamento reduzido ($5cm/s$).

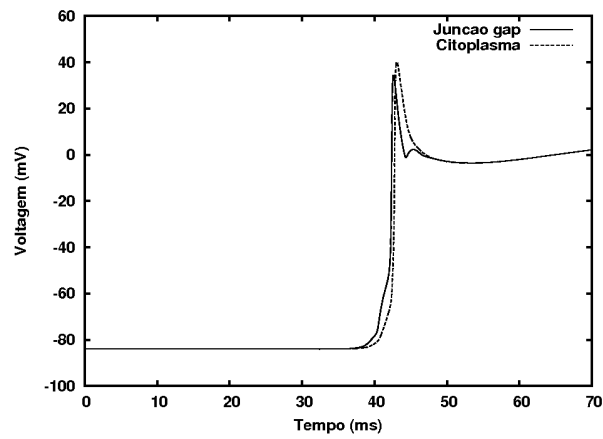


Figura 3.16: Potenciais de ação do modelo de duas equações para células isoladas com H' s diferentes.

3.3.5 *Custo Computacional*

Para simular o modelo Microscópico e capturar a variação espacial de σ foi necessário utilizar uma discretização muito fina de apenas $0.5\mu m$ com 13056 pontos. Por outro lado, os modelos Macroscópico e as aproximações contínuas do modelo Discreto permitem que se utilize discretizações mais grosseiras, como $102\mu m$ com 64 pontos, diminuindo o custo computacional em até 46 vezes, como mostra a Tabela 3.1abaixo.

Nºde Pontos	Tempo de simulação (segundos)
13056	140
64	3

Tabela 3.1: Custo computacional de simulação dos modelos Microscópico e Discreto.

3.4 Discussão e Trabalhos Futuros

Como dito anteriormente, estudos mostram que o modelo Monodomínio macroscópico não é adequado para descrever a atividade elétrica no tecido cardíaco em casos de desacoplamento intercelular parcial. Nestes casos se faz necessário o uso de descrições microscópicas que possuem elevado custo computacional de simulação por exigirem discretizações muito finas. Sendo assim, neste capítulo foram mostrados algumas descrições macroscópicas alternativas para o caso de acoplamento reduzido. Primeiramente foram comparados dois modelos baseados na formulação do Monodomínio, os modelos Macroscópico e Microscópico, para demonstrar limitações da técnica de homogeneização clássica. Nos dois modelos foi utilizada uma discretização muito fina de $0.5\mu m$ para que se pudesse capturar os efeitos microscópicos da variação das resistências ao longo de um cabo de 64 células conectadas por junções gap. No modelo Macroscópico foi utilizada a técnica de homogeneização para o cálculo de condutividades efetivas, enquanto no modelo Microscópico a variação espacial da condutividade intracelular foi mantida. Como alternativa à formulação macroscópica clássica foi apresentado um modelo discreto que descreve a propagação elétrica no tecido para o caso de acoplamento intercelular reduzido. Este modelo foi aproximado por duas formulações contínuas, uma de segunda ordem e a outra de quarta ordem. Este modelo foi comparado com os modelos Macroscópico e Microscópico em relação à velocidade de propagação e forma do potencial de ação, da onda de despolarização e da corrente de sódio, que é a corrente mais importante durante

a fase de despolarização e influencia a velocidade de propagação. Também foram apresentados dois modelos macroscópicos de duas equações baseados em modelos para meios porosos heterogêneos. No primeiro deles considera-se que os dois meios estão continuamente conectados e no segundo considera-se que as células estão isoladas umas das outras. Estes modelos foram avaliados quanto à velocidade de propagação e forma dos potenciais de ação em cada meio.

Os resultados mostram que a técnica de homogeneização utilizada no modelo Macroscópico não é adequada para o caso de acoplamento intercelular reduzido, uma vez que neste caso os resultados deste modelo diferem significativamente dos resultados do modelo Microscópico. Para que a técnica de homogeneização possa ser aplicada assume-se que a resistência das junções é da ordem da resistência do citoplasma e que portanto pode ser realizada uma média das resistências ao longo do cabo. Sendo assim, é razoável que a técnica falhe nos casos em que a resistência nas junções passa a ser maior e mais significativa que a resistência do citoplasma.

No modelo discreto assume-se que a resistência nas junções é mais importante que a resistência no citoplasma. Os resultados obtidos confirmam esta hipótese e mostram que este modelo é mais adequado para o caso de acoplamento reduzido. Porém, no caso de acoplamento intercelular normal não se pode afirmar que a resistência do citoplasma é insignificante em relação à resistência nas junções. Então é razoável que o modelo falhe neste caso. Por ser discreto este modelo não permite variação na discretização. Desta forma, foram apresentadas duas aproximações contínuas a fim de se permitir uma variação na discretização dos modelos. Os resultados mostram que a aproximação de quarta ordem produz erros menores ao se diminuir o intervalo entre os pontos. Porém, o esquema explícito adotado não convergiu para discretizações espaciais menores que $60\mu m$, provavelmente devido à condição de estabilidade CFL. O esquema explícito foi utilizado neste trabalho devido à complexidade de implementação de esquemas implícitos para aproximações de quarta ordem. Sendo assim, em uma próxima etapa do trabalho pretende-se implementar a aproximação Padé que gera esquemas implícitos baseados em sistemas tridiagonais de fácil resolução [34].

As limitações impostas pelo modelo discreto quanto à discretização podem tornar sua aplicação inadequada em algumas situações. Sendo assim, um modelo contínuo macroscópico que fosse adequado pelo menos para os casos de acoplamento reduzido

permitiria maior flexibilidade de implementação. O primeiro modelo contínuo de duas equações apresentado neste trabalho não produziu resultados satisfatórios quanto à velocidade de propagação no citoplasma e nas junções. Acredita-se que este resultado se deva ao fato do modelo apresentado assumir que os dois meios estão continuamente conectados, sendo possível atravessar diferentes volumes de um mesmo meio sem a necessidade de se passar pelo outro. Tal hipótese não está de acordo com a estrutura do tecido cardíaco, uma vez que para se passar de uma célula para outra é necessário passar por uma junção e vice-versa. Desta forma, foi apresentado um segundo modelo de duas equações no qual considera-se que as células estão isoladas umas das outras, sendo portanto mais adequado para esta situação. De fato, ao considerar-se duas condutividades de interface, sendo a da equação do citoplasma muito maior do que a da junção o modelo produziu resultados bastante satisfatórios quanto à velocidade de propagação e forma dos potenciais de ação. Embora muito comum em modelos deste tipo encontrados na literatura, não há uma explicação eletrofisiológica razoável para a existência de duas condutividades de interface. Além disto, assim como as aproximações contínuas do modelo discreto este modelo também não permitiu grande variação da discretização. Com isto, em um futuro próximo pretende-se realizar um estudo mais detalhado das técnicas de homogeneização utilizadas na dedução de modelos de duas equações para meios heterogêneos a fim de se obter um modelo mais adequado para descrever o fluxo de corrente no tecido cardíaco.

O uso de diferentes modelos celulares para as diferentes regiões do coração como átrios, ventrículos e nodo sinoatrial é de aplicação tradicional em simulações de coração inteiro. Desta forma, um modelo adequado apenas para o caso de acoplamento reduzido poderia ser utilizado em regiões que sofreram, por exemplo, infarto ou isquemia e o modelo Monodomínio clássico poderia ser utilizado nas regiões saudáveis do tecido. Sendo assim, existe grande motivação para se estudar diferentes técnicas de modelagem e homogeneização para se chegar a um modelo contínuo para os casos de acoplamento reduzido, incluindo o potencial extracelular, baseando-se no modelo Bidomínio [35], e também o mecanismo de geração de potenciais extracelulares nas fissuras entre as células [31]. Também é de grande interesse expandir os estudos unidimensionais realizados para duas e até três dimensões para que se possa avaliar o efeito de regiões de baixa condutividade em todo o coração.

4 DESACOPLAMENTO TOTAL

4.1 Introdução

Ao contrário do que se pensava no passado, o tecido cardíaco não consiste em um contínuo uniformemente conectado. Estudos microscópicos revelaram que o miocárdio ventricular está arranjado em distintas camadas com extensas fissuras [36]. Tal estrutura laminar é observada em corações de diversas espécies e é caracterizada como um sistema ordenado de camadas de músculo interconectadas [37] e também pela presença de tecido conjuntivo entrelaçado ao tecido cardíaco. A Figura 4.1 mostra uma imagem histológica de alta resolução obtida durante experimentos com átrio direito de coelhos, na qual pode-se observar a complexidade da microestrutura do miocárdio com extensos espaços extracelulares e tecido conjuntivo.

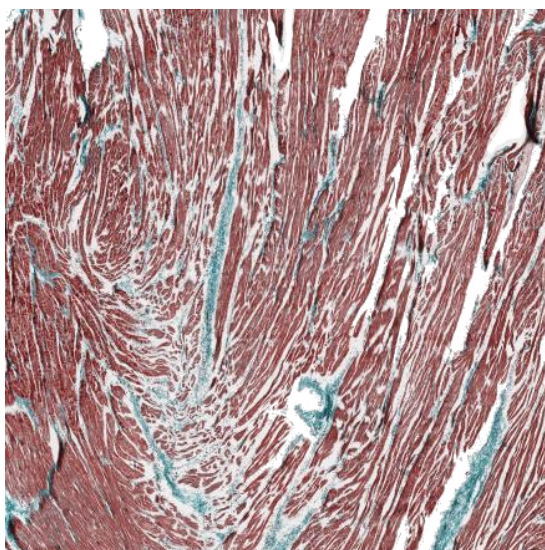


Figura 4.1: Exemplo de imagem histológica de ventrículo de coelho, com os miócitos representados em vermelho, o tecido conjuntivo em azul e em branco, os espaços extracelulares.

Os efeitos de estruturas descontínuas na velocidade de propagação tem sido estudados em diversas preparações de tecido bidimensional [3, 13, 12], tais estudos revelam que a presença destas estruturas leva a um padrão complexo de propagação em uma escala microscópica, com desvios e bloqueios representados por eletrogramas fracionados [13]. Os efeitos destas estruturas se tornam ainda mais evidentes em tecidos com fibrose, que é o

aumento do tecido conjuntivo no coração causado por algumas doenças ou por um processo natural de envelhecimento, que pode levar à ocorrência de fibrilação atrial [11, 38].

Uma abordagem muito utilizada no estudo dos efeitos de tais discontinuidades na propagação elétrica do coração é a modelagem da estrutura geométrica do tecido baseada no método dos Elementos Finitos [39, 40, 41] e em imagens histológicas. Nesta técnica, a imagem histológica é processada a fim de se gerar uma malha geométrica do tecido contendo informações sobre sua microestrutura. Esta malha geométrica é então utilizada na geração de uma malha de elementos finitos detalhada [16].

Para que se possa gerar malhas que capturem a microestrutura do tecido é necessário utilizar elementos muito pequenos ($\sim 10\mu m$ de largura) resultando em malhas extensas com elevado custo computacional de simulação. O uso de elementos maiores para reduzir o custo computacional resulta em perda de informação sobre a estrutura do tecido e portanto em um padrão de propagação pouco realista. Para que se possa utilizar malhas com elementos maiores que ainda assim sejam capazes de reproduzir o efeito de barreira causado pela presença destas estruturas descontínuas será apresentada neste capítulo uma nova técnica numérica baseada no método dos Elementos Finitos para a geração de malhas mais grosseiras que descrevem a microestrutura do tecido. A técnica consiste em representar tal efeito de barreira renumerando-se nós da malha forçando desvios na propagação. Este trabalho foi desenvolvido em parceria com os professores Gernot Plank e Ernst Hofer do Instituto de Biofísica da Universidade Médica de Graz, Áustria.

4.2 Metodologia

4.2.1 *Formulação Variacional do Monodomínio*

Para utilizar o método dos elementos finitos é necessário primeiramente escrever a formulação variacional do Monodomínio, dado pela equação abaixo

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}(V, \boldsymbol{\lambda}) \right) = \nabla \cdot \sigma \nabla V, \quad (4.1)$$

Multiplicando por uma função teste u e integrando no domínio Ω , tem-se

$$\int_{\Omega} u \beta C_m \frac{\partial V}{\partial t} d\Omega = \int_{\Omega} u \nabla \cdot \sigma \nabla V d\Omega - \beta \int_{\Omega} u I_{ion}(V, \boldsymbol{\lambda}) d\Omega \quad (4.2)$$

Integrando por partes, tem-se

$$\int_{\Omega} u \nabla \cdot \sigma \nabla V d\Omega = \int_{\Gamma} u \sigma \nabla V \cdot \mathbf{n} d\Gamma - \int_{\Omega} \sigma \nabla V \cdot \nabla u d\Omega \quad (4.3)$$

Pela condição de Neumann homogênea, que estabelece que o fluxo no contorno Γ é nulo, ou seja, $\sigma \nabla V \cdot \mathbf{n} = 0$ tem-se

$$\int_{\Gamma} u \sigma \nabla V \cdot \boldsymbol{\eta} d\Gamma = 0 \quad (4.4)$$

Sendo assim, a formulação variacional do Monodomínio é dada por

$$\beta C_m \int_{\Omega} u \frac{\partial V}{\partial t} d\Omega + \int_{\Omega} u \nabla V \cdot \nabla u d\Omega = \beta \int_{\Omega} u I_{ion}(V, \boldsymbol{\lambda}) d\Omega \quad (4.5)$$

Utilizando esta formulação na aproximação por elementos finitos obtém-se um problema da forma

$$M\dot{V} + KV = b, \quad (4.6)$$

onde M é a matriz de massa, K é a matriz de rigidez e b é o vetor de carga.

4.2.2 Geração da Malha de Elementos Finitos

As malhas de elementos finitos utilizadas neste trabalho foram geradas a partir do gerador de malhas desenvolvido por [16], que se baseia em imagens histológicas de alta resolução adquiridas de fatias finas de tecido cardíaco utilizado em experimentos (Figura 4.2).

Tais imagens são segmentadas a fim de se identificar tecido cardíaco e espaços extracelulares e tecido conjuntivo, que são representados em preto e branco, respectivamente

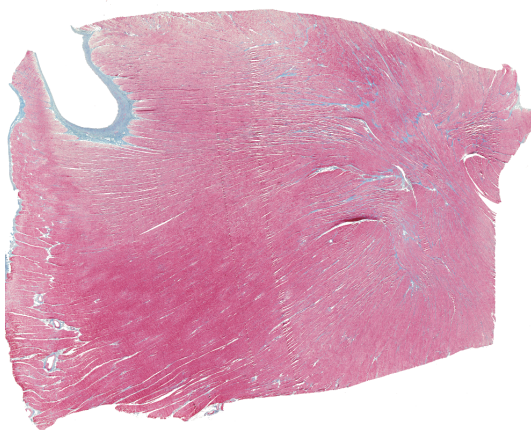


Figura 4.2: Imagem histológica do ventrículo esquerdo de coelho.

(Figura 4.3).

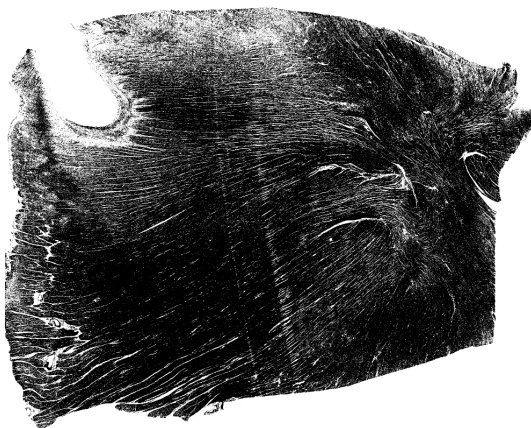


Figura 4.3: Imagem histológica segmentada.

A partir da imagem segmentada é então gerada uma malha de elementos finitos com largura, altura e tamanho dos elementos iguais aos da imagem, na qual cada elemento representa um único *pixel* da imagem. A Figura 4.4 mostra um exemplo de malha com elementos quadrilaterais, sendo um elemento (em branco) identificado como espaço extracelular. É importante perceber que a corrente elétrica flui livremente entre os elementos, como é indicado pela linha tracejada.

As malhas utilizadas neste trabalho são representadas por a) uma lista de elementos contendo o número total de elementos (primeira linha), o tipo do elemento (Qd) e a lista nós conectados a este; b) uma lista de coordenadas contendo o número total de nós e a coordenada de cada nó da malha e c) uma lista de fibras contendo a orientação da fibra cardíaca em um plano, na qual os elementos que não representam tecido cardíaco

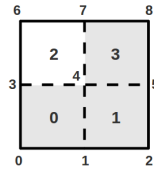


Figura 4.4: Exemplo de malha de elementos finitos

possuem orientação $(0,0,0)$. Neste trabalho o tecido é considerado anisotrópico, com fibras orientadas em uma única direção $(1,0,0)$. Estas listas servem de entrada para o simulador cardíaco CARP (Cardiac Arrhythmias Research Package) [42] para a resolução do problema na forma 4.6. A Figura 4.5 mostra as listas resultantes da malha da Figura 4.4.

A)	B)	C)
<pre> 4 Qd 0 1 3 4 Qd 1 2 4 5 Qd 3 4 6 7 Qd 4 5 7 8 </pre>	<pre> 9 0 0 0 10 0 0 20 0 0 0 10 0 10 10 0 20 10 0 0 20 0 10 20 0 20 20 0 </pre>	<pre> 4 1 0 0 1 0 0 0 0 0 1 0 0 </pre>

Figura 4.5: Listas que descrevem a malha de elementos finitos: A) Lista de elementos, B) Lista de coordenadas dos nós e C) lista de direções das fibras.

4.2.3 Inclusão de Barreiras na Malha de Elementos Finitos

É importante lembrar que na formulação variacional do Monodomínio mostrada anteriormente a condição de fluxo nulo é implicitamente satisfeita nas fronteiras. A técnica desenvolvida neste trabalho para a inclusão de descontinuidades na malha de elementos finitos consiste em criar “bordas” em alguns elementos, fazendo com que o fluxo de corrente seja nulo nesta borda e represente então uma barreira à propagação elétrica. Para criar uma borda entre dois elementos basta renumerar nós desta borda. A Figura 4.6 mostra o caso de uma barreira parcial entre os elementos 0 e 1, representada pela linha contínua entre estes elementos. Para implementar esta barreira o nó 1 é renumerado no elemento 1.

A renumeração de um nó na malha é feita através da renumeração deste nó na lista de elementos, como mostra a Figura 4.7 A e da criação de um novo nó na lista de coordenadas

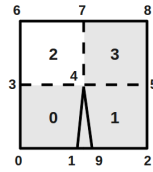


Figura 4.6: Exemplo de malha de elementos finitos com um nó renumerado.

dos nós com o mesma coordenada do nó que está sendo renumerado, como mostra a Figura 4.7 B.

A)	B)	C)
4	10	4
Qd 0 1 3 4	0 0 0	1 0 0
Qd 9 2 4 5	10 0 0	1 0 0
Qd 3 4 6 7	20 0 0	0 0 0
Qd 4 5 7 8	0 10 0	1 0 0
	10 10 0	
	20 10 0	
	0 20 0	
	10 20 0	
	20 20 0	
	10 0 0	

Figura 4.7: Listas que descrevem a malha de elementos finitos com um nó renumerado: A) Lista de elementos, B) Lista de coordenadas dos nós e C) lista de direções das fibras.

Serão apresentados a seguir os métodos utilizados para a renumeração de nós da malha de elementos finitos para representação de barreiras via o processamento de imagens histológicas.

4.2.3.1 Processamento das Imagens

Para a geração de uma malha com elementos maiores que possua menor custo computacional de simulação e ainda assim consiga capturar efeitos microscópicos na propagação elétrica o primeiro passo é modificar a imagem histológica de alta resolução removendo pequenas estruturas e reduzindo sua resolução e número de *pixels* (Figura 4.8).

O segundo passo é a criação de um “esqueleto” da microestrutura do tecido utilizando um algoritmo de Esqueletonização. Esta técnica de processamento de imagens consiste em remover *pixels* do plano de fundo de uma imagem binária através da técnica de afinamento [43] a fim de se representar as estruturas originais da imagem binária como linhas finas de um *pixel* de espessura [44]. O resultado da aplicação deste algoritmo na imagem apresentada na Figura 4.8 é mostrado na Figura 4.9.

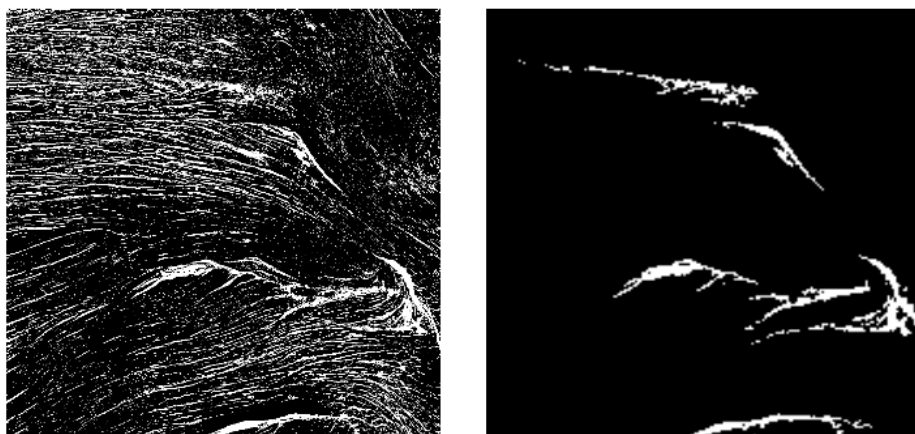


Figura 4.8: À esquerda tem-se uma imagem histológica de alta resolução (1000000 de *pixels*) e à direita, a imagem equivalente com resolução reduzida (40000 *pixels*).

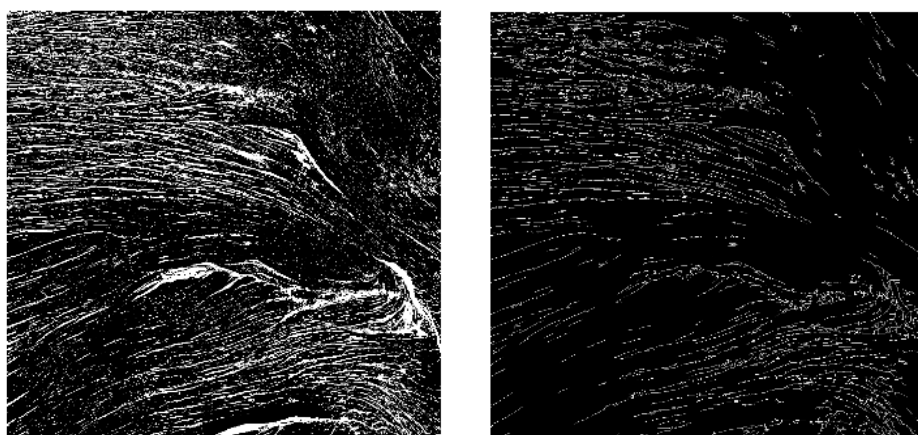


Figura 4.9: A imagem à direita mostra o esqueleto obtido a partir da imagem histológica exibida à esquerda.

O último passo é a representação do esqueleto obtido no passo anterior como coordenadas de pontos em um plano. Baseados em informações sobre o tamanho da imagem, como resolução e número de *pixels*, são calculados pontos indicando o centro de cada *pixel* na imagem que são então conectados através de retas discretas. A Figura 4.10 mostra esses pontos conectados, em preto, para um pequeno exemplo de esqueleto, representado em branco.

4.2.3.2 Algoritmo para renumeração de nós da malha

Para renumerar nós da malha e simular o efeito de barreira causado pela presença de espaços extracelulares e tecido conjuntivo foi desenvolvido um algoritmo que se baseia

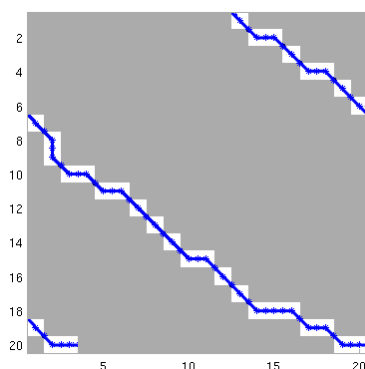


Figura 4.10: Representação do esqueleto como pontos coordenados em um plano.

na lista de coordenadas que representam o esqueleto da microestrutura. Em resumo, o algoritmo possui sete passos básicos exemplificados no fluxograma da Figura 4.11

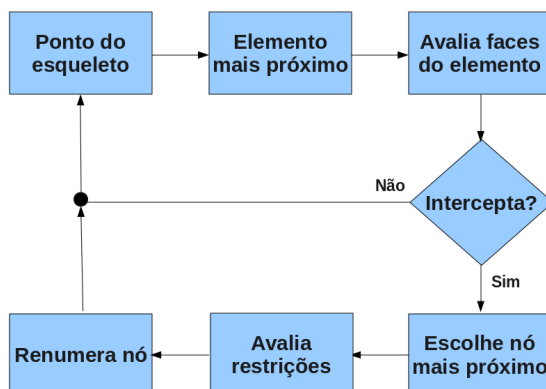


Figura 4.11: Fluxograma do algoritmo para renumeração de nós da malha.

A Figura 4.12 mostra um exemplo de execução deste algoritmo. Dada uma malha de elementos finitos e uma lista de coordenadas de pontos representando o esqueleto da microestrutura do tecido, a) para cada ponto da lista de coordenadas do esqueleto (ponto em vermelho) b) é encontrado o elemento mais próximo a este e todas as faces deste elemento são avaliadas (linhas em verde) para verificar se este ponto da lista de coordenadas intercepta alguma de suas faces; c) em caso positivo, seleciona-se o nó da face de interseção (linha em vermelho) mais próximo ao ponto da lista, que é o nó 5 (em roxo) e d) de acordo com algumas condições apresentadas a seguir que garantem a consistência da malha, o nó é então renumerado de 5 para 16 para criar uma descontinuidade na malha. O algoritmo continua sua execução até o fim da lista de coordenadas do esqueleto.

À medida que o algoritmo prossegue é necessário tomar algumas medidas para garantir

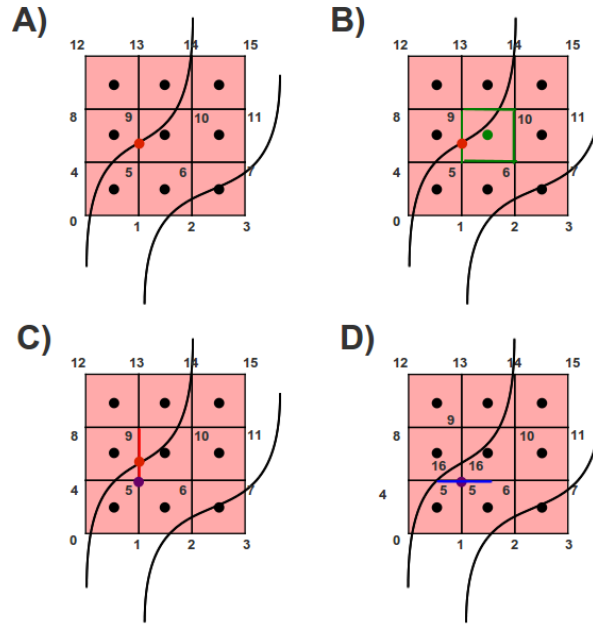


Figura 4.12: Exemplificação do algoritmo para desconexão de nós em uma malha com nove elementos e dezesseis nós. As curvas em preto representam espaços extracelulares presentes na imagem.

a consistência da malha e evitar que um determinado nó seja renumerado diversas vezes e acabe desaparecendo da lista de elementos. Desconectar um nó da face de um elemento significa criar uma barreira na direção x , se a face de interseção for vertical, ou na direção y , se a face de interseção for horizontal. Para garantir a consistência da malha é imposta a restrição 1) de que um nó que já foi renumerado em um determinado elemento só pode ser renumerado novamente no mesmo elemento se a face de interseção deste elemento com o ponto do esqueleto em questão for diferente da face de interseção que causou a renumeração anterior, ou seja, um nó só pode ser renumerado em uma direção uma única vez. Esta condição ainda não é suficiente para garantir a consistência, uma vez que assim um nó ainda pode ser renumerado em todos os elementos conectados a ele. Para evitar que isto aconteça impõe-se a restrição 2) de que um nó só pode ser renumerado $n - 1$ vezes, com n igual ao número de elementos conectados ao nó.

A Figura 4.13 mostra um exemplo em que se faz necessário o uso destas restrições. Partindo do estado final da malha na Figura 4.12 D e executando o algoritmo para outro ponto da lista de coordenadas do esqueleto (ponto em vermelho) o nó da malha escolhido para ser renumerado será novamente o nó 5, embora a face de interseção (linha em vermelho) seja outra (Figura 4.13 A). Observando o exemplo, nota-se que a face de interseção

agora possui orientação horizontal, satisfazendo a restrição 1 e permitindo que este nó seja renumerado novamente de 5 para 17. Como o nó continua tendo sido renumerado em apenas dois elementos, a restrição 2 é satisfeita, permitindo que o nó seja renumerado mais um vez de 5 para 18, resultando em uma nova barreira, agora na direção vertical (Figura 4.13 B).

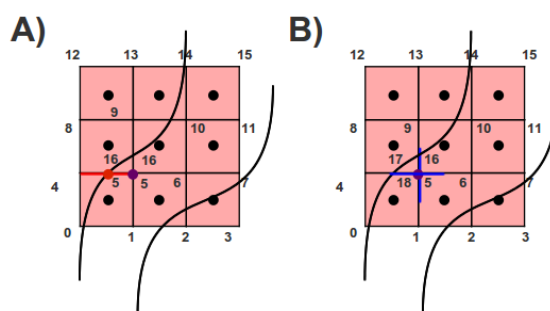


Figura 4.13: Exemplificação do algoritmo para desconexão de nós em uma malha com nove elementos e dezesseis nós. As curvas em preto representam espaços extracelulares presentes na imagem.

Este algoritmo tem como saída uma lista contendo os nós a serem renumerados. Para o exemplo apresentado a lista de renumeração seria como na Figura 4.14, onde a primeira coluna contém o número do nó a ser renumerado, a segunda, o número do elemento onde este deve ser renumerado e a terceira o número do novo nó criado. Também é indicado o número de nós a serem criados na primeira linha da lista.

3
5 4 16
5 3 17
5 0 18

Figura 4.14: Lista de renumeração de nós da malha de elementos finitos.

Na Figura 4.15 pode-se ver que para esta malha (em azul) o algoritmo escolheu corretamente os nós que deveriam ser renumerados (em vermelho) de acordo com a informação sobre o esqueleto da microestrutura (em verde).

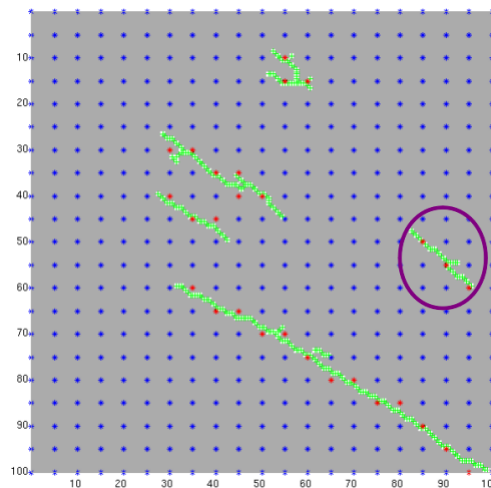


Figura 4.15: Exemplo de uma malha de elementos finitos (azul) com nós desconectados (vermelho) e a representação do esqueleto (verde).

4.2.3.3 Partição de elementos

Após a execução do algoritmo para renumeração de nós da malha e a simulação da malha resultante foi observado que em alguns elementos os nós renumerados estão diagonalmente opostos, como pode-se notar na área demarcada em roxo na Figura 4.15. Nestes casos, foi verificado que a propagação ainda pode continuar através destes elementos, demonstrando que a renumeração dos nós com este algoritmo não é suficiente para criar todo o efeito de barreira desejado. A Figura 4.16 A exemplifica esta situação, onde a barreira criada é representada em verde e a direção da propagação é representada pelas setas em azul. A solução adotada neste caso foi, além de renumerar o nós com o algoritmo desenvolvido, particionar estes elementos quadriláteros em dois elementos triangulares e renumerar os nós nestes novos elementos de forma que a diagonal que divide o elemento quadrático represente uma barreira à propagação (Figura 4.16 B)

4.2.4 Simulações

Nas simulações realizadas nesse trabalho foram utilizadas três malhas de elementos finitos. A primeira malha foi gerada a partir de uma imagem histológica de alta resolução e possui

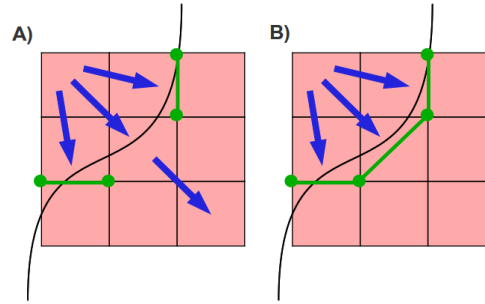


Figura 4.16: Exemplo de partição de um elemento quadrático em dois elementos triangulares em uma malha de elementos finitos com nós desconectados. As setas em azul representam a propagação elétrica na malha, as linhas em verde representam a barreira criada.

1000000 de elementos. Esta malha será considerada como referência nas comparações realizadas. As demais malhas foram geradas a partir da imagem modificada como descrito na Seção 4.2.3.1 e possuem 40000 elementos, sendo uma destas com nós renumerados através do algoritmo para renumeração de nós da malha. Em todas as simulações foi utilizado o simulador cardíaco CARP, que oferece um ambiente de simulação da atividade elétrica em tecidos cardíacos [42]. O simulador possibilita a escolha dos modelos celulares e também para o tecido a serem utilizados nas simulações. Nos resultados apresentados na próxima seção foram utilizados o modelo Monodomínio Macroscópico (Equação 2.28) para o cálculo do potencial transmembrânico V_m e o modelo celular Beeler-Reuter-Drouhard-Roberge [27] para o cálculo das correntes iônicas. Os tempos de ativação utilizados na geração dos mapas de ativação apresentados na seção de resultados deste capítulo foram calculados a partir de rotinas oferecidas pelo simulador, onde o tempo de ativação de um nó é calculado como o instante de tempo em que ocorre a derivada máxima do potencial de ação neste nó.

4.3 Resultados

A seguir serão apresentados os resultados obtidos nas simulações das malhas fina, grosseira e grosseira com nós desconectados. É feita uma comparação entre as malhas de alta e baixa resolução sem nós desconectados e de alta e baixa resolução com nós desconectados em relação ao padrão de propagação elétrica, mostrado através de imagens da propagação do estímulo elétrico em diferentes instantes de tempo; aos tempos de ativação dos nós,

mostrados através de mapas de cores e custo computacional relativo ao tempo de simulação.

4.3.1 Propagação do Estímulo Elétrico

A Figura 4.17 mostra os resultados da simulação das malhas fina e grosseira sem nós desconectados. Pode-se perceber que, como esperado, o padrão de propagação das duas malhas difere significativamente, uma vez que a malha grosseira não possui informação suficiente sobre a localização de pequenos espaços extracelulares. Por outro lado, pode-se perceber na Figura 4.18, que mostra os resultados da simulação das malhas fina e grosseira com nós desconectados, que o padrão de propagação das duas malhas é bastante parecido, sendo possível perceber na malha grosseira a influência da microestrutura no padrão da frente de onda.

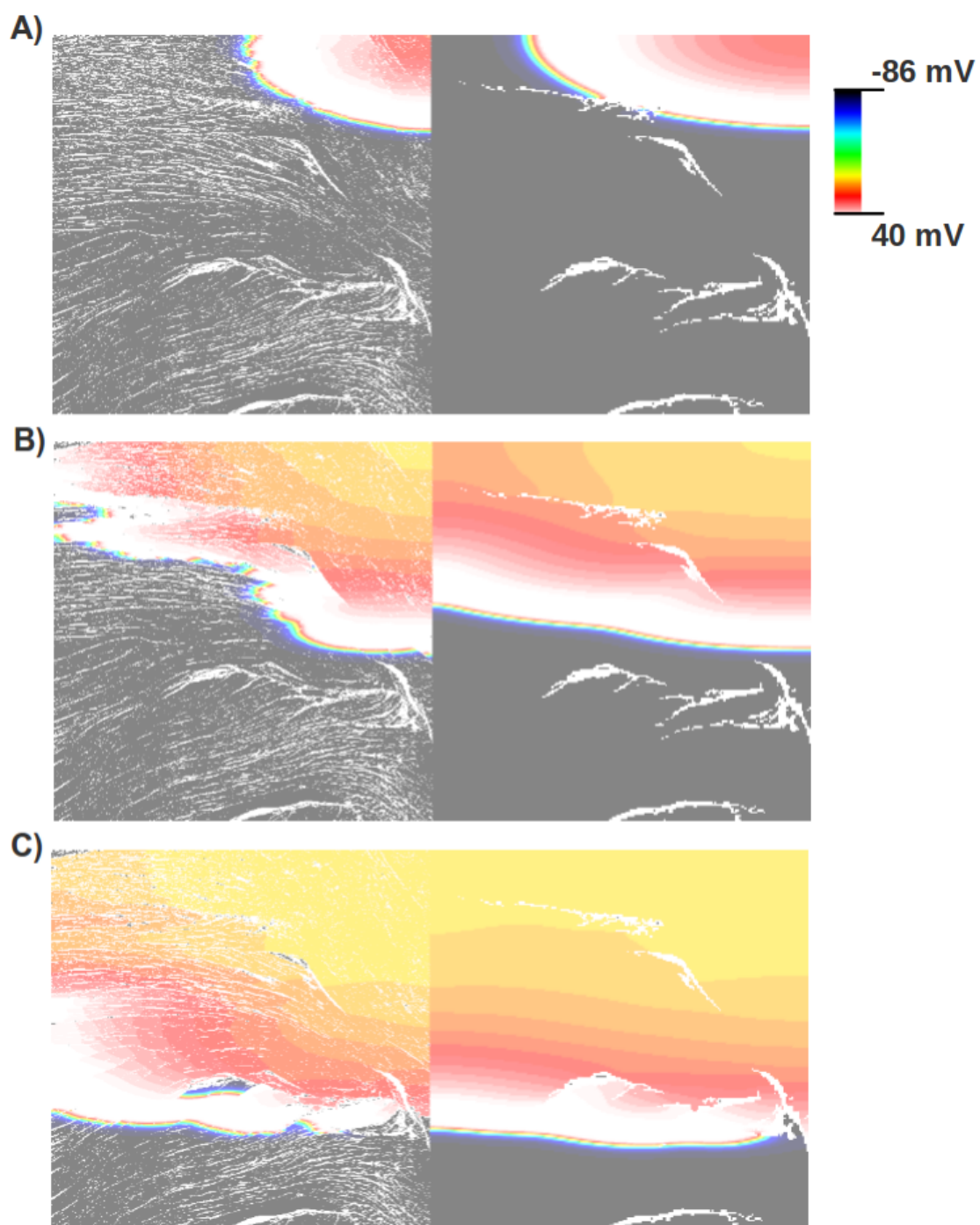


Figura 4.17: Comparação da propagação elétrica entre as malhas de alta (esquerda) e baixa (direita) resolução nos instantes de tempo $100ms$ (A), $230ms$ (B) e $345ms$ (C).

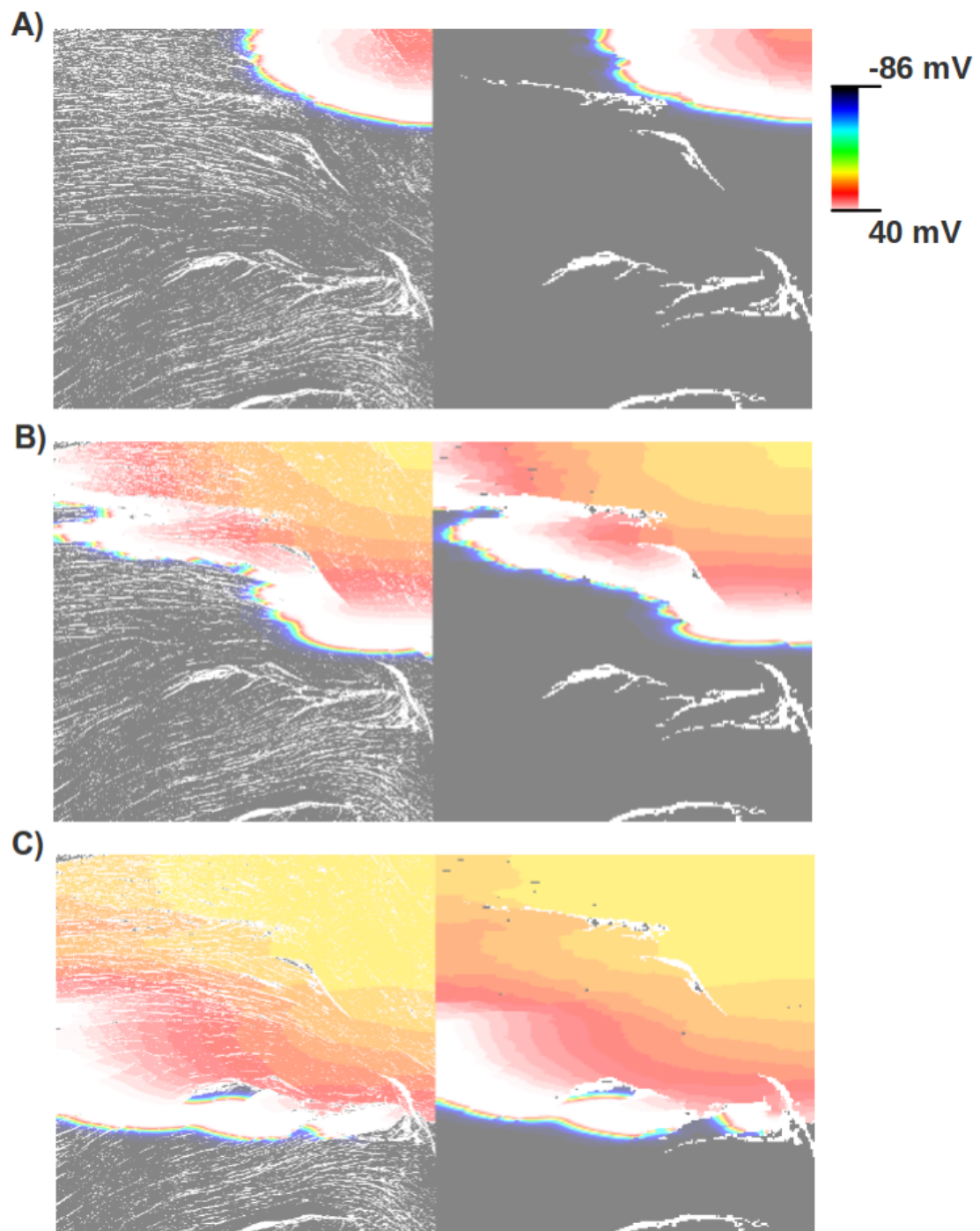


Figura 4.18: Comparação da propagação elétrica entre as malhas de alta resolução (esquerda) e baixa resolução com elementos desconectados (direita) nos instantes de tempo $100ms$ (A), $230ms$ (B) e $345ms$ (C).

4.3.2 Mapas de ativação

Os instantes de ativação de cada nó das malhas são representados pelos mapas de cores mostrados nas Figuras 4.19 e 4.20 variando do azul ao vermelho indicando o menor e o maior tempo de ativação, respectivamente. Estes resultados também mostram que o padrão de ativação nas malhas de alta resolução e baixa resolução sem nós desconectados é bastante diferente, enquanto a malha grosseira é capaz de reproduzir qualitativamente os atrasos na condução causados pela presença de pequenos espaços extracelulares.

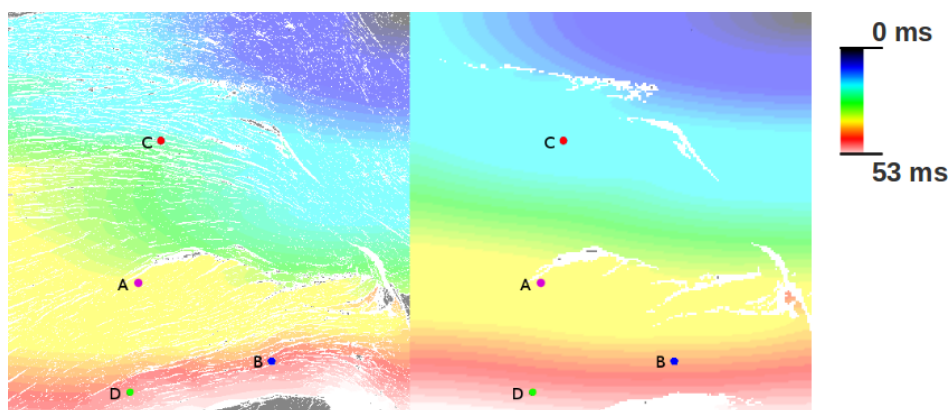


Figura 4.19: Mapas de ativação das malhas de alta resolução e baixa resolução com nós desconectados.

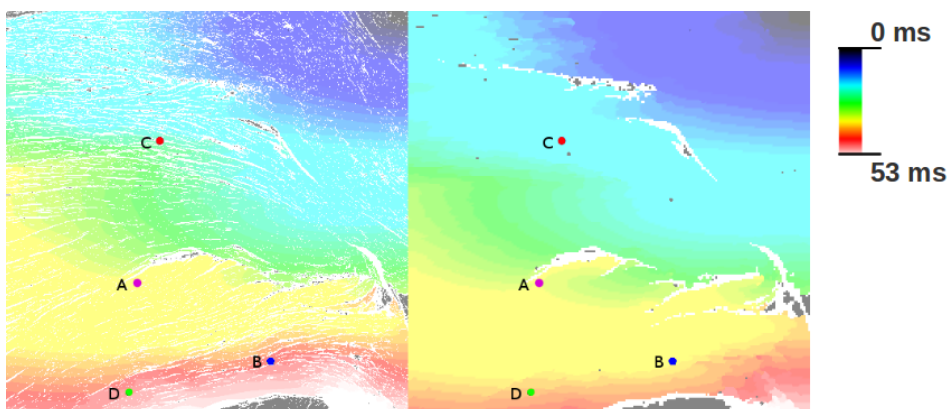


Figura 4.20: Mapas de ativação das malhas de alta resolução e baixa resolução sem nós desconectados.

4.3.3 *Custo computacional*

Foram medidos os tempos de simulação das fina e grosseira. De acordo com a tabela abaixo, pode ser ver que o tempo de simulação da malha fina com 1000000 de elementos é de aproximadamente 5 horas, enquanto da malha grosseira, com 40000 elementos, foi aproximadamente 4 minutos, ou seja, aproximadamente 70 vezes mais rápido.

Nºde Elementos	Tempo de simulação (minutos)
1000000	290
40000	4

Tabela 4.1: Custo computacional de simulação das malhas fina e grosseira.

4.4 **Discussão e Trabalhos Futuros**

Descrições microscópicas que capturem a influência de barreiras, como tecido conectivo e espaços extracelulares, à propagação elétrica possuem elevado custo computacional de simulação. Sendo assim, neste capítulo foi apresentada uma nova técnica baseada no método de elementos finitos, cujo objetivo é permitir o uso de malhas com elementos maiores que sejam capazes de representar as características da microestrutura do tecido cardíaco. Os resultados apresentados na seção anterior demonstram que o método proposto é bastante promissor e pode ser implementado sem perda significativa de características da propagação elétrica no tecido. O método se mostrou capaz de reproduzir qualitativamente os atrasos na propagação causados pela presença de espaços extracelulares no tecido, obtendo tempos de ativação mais próximos aos da malha fina do que os obtidos pela malha grosseira sem nós desconectados.

Embora os resultados obtidos sejam satisfatórios para uma primeira etapa de implementação da técnica proposta, esta ainda requer aperfeiçoamentos. Para diminuir a discrepância entre os tempos de ativação dos nós da malha fina e a de baixa resolução com nós desconectados é necessário rever a etapa de processamento de imagens. O algoritmo para geração do esqueleto da microestrutura do tecido pode ser refinado aumentando-se a quantidade de estruturas a serem representadas como linhas. Como pode-se notar na Figura 4.9, apenas as estruturas maiores da imagem de alta resolução foram representadas no esqueleto. Embora aumente consideravelmente o custo computacional para analisar cada ponto da lista de coordenadas do esqueleto a inclusão de mais estruturas neste es-

queleto pode melhorar a qualidade dos resultados. Uma outra possibilidade para o aperfeiçoamento desta etapa é a implementação de um outro método de pré-processamento que utiliza diretamente o mapa de cores da imagem histológica de alta resolução para desconectar os nós, não sendo necessária a criação de um esqueleto da microestrutura do tecido. Maiores detalhes sobre esse método podem ser vistos no Apêndice A.

O modelo Monodomínio, embora apresente uma aproximação razoável da atividade elétrica no tecido cardíaco, limita-se a descrever o fluxo de corrente no meio intracelular. Um modelo mais completo da atividade elétrica no tecido cardíaco é o modelo Bidomínio [35], que descreve o fluxo de corrente tanto no meio intracelular como no extracelular. Este modelo, embora mais completo, possui alto grau de complexidade por conter duas equações diferenciais parciais, uma parabólica e outra elíptica, acrescentando diversas complicações à sua implementação e aumentando consideravelmente o custo computacional das simulações. O simulador CARP utilizado neste trabalho oferece a opção de execução de simulações utilizando o modelo Bidomínio. Porém para que se possa utilizar a técnica proposta é necessário modificar o esquema de mapeamento entre os meios intra e extracelular utilizado pelo simulador.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O modelo Monodomínio é um dos modelos mais utilizados para descrever a atividade elétrica em tecidos cardíacos de forma macroscópica. Como mostrado neste trabalho, este modelo não é adequado para descrever a atividade elétrica em casos de condições patológicas que modificam a conectividade do tecido cardíaco, como isquemia, infarto e fibrose. Nestes casos, as limitações deste modelo impõem a necessidade de descrições microscópicas dos fenômenos cardíacos. Tais modelos microscópicos exigem discretizações muito refinadas que implicam em elevado custo computacional de simulação, impedindo a realização de simulações em grande escala.

Para evitar o uso de modelos microscópicos para descrever a atividade elétrica no coração em situações de desacoplamento intercelular parcial foram apresentados no Capítulo 3 deste trabalho alguns modelos macroscópicos. Os resultados do modelo discreto apresentado são promissores, porém este modelo possui algumas limitações por ser discreto. Sendo assim, também foram apresentadas duas aproximações contínuas deste modelo, que permitem uma variação na discretização mas introduzem erros à simulação. Foram apresentados dois modelos de duas equações baseados em modelos de meios porosos heterogêneos. Infelizmente, o primeiro modelo de duas equações apresentado não foi satisfatório para reproduzir a atividade elétrica cardíaca em casos de acoplamento intercelular reduzido. Por outro lado, o segundo modelo de duas equações produziu resultados satisfatórios. Embora possuam algumas limitações foi mostrado neste mesmo capítulo que o uso de descrições macroscópicas pode diminuir o custo computacional de simulação em até 46 vezes.

Com o mesmo objetivo de evitar o uso de descrições microscópicas em situações de desacoplamento intercelular total, foi apresentada no Capítulo 4 uma nova técnica numérica baseada no método dos elementos finitos. O objetivo da técnica é introduzir barreiras em malhas geradas a partir de imagens histológicas através da renumeração de nós da malha para simular descontinuidades na propagação elétrica causadas pela presença de tecido conectivo e espaços extracelulares. Os primeiros resultados são bastante promissores quanto à capacidade da técnica de reproduzir tais descontinuidades e principalmente quanto ao custo computacional de simulação das malhas que chega a ser até 70 vezes menor

com a aplicação desta técnica.

Este trabalho representa os primeiros passos em direção ao desenvolvimento de modelos macroscópicos para simular situações de desacoplamento intercelular parcial ou total. Em um futuro próximo pretende-se estudar diferentes técnicas de homogeneização e aproximações contínuas para modelos discretos para que se chegue a um modelo contínuo que seja capaz de reproduzir a atividade elétrica em tecidos cardíacos em condições de desacoplamento parcial. Também pretende-se estudar novos métodos de processamento de imagens e geração de malhas de elementos finitos para aperfeiçoar a técnica numérica apresentada neste trabalho para o caso de desacoplamento total. Para os dois casos estudados pretende-se estender os trabalhos para modelos tridimensionais incluindo também o potencial extracelular através do uso do modelo Bidomínio nas simulações.

REFERÊNCIAS

- [1] HILL, M., “Cell Biology”, Disponível em: <http://cellbiology.med.unsw.edu.au/units/science/lecture0808.htm>, Acesso em 02/02/2011.
- [2] LHOEW, L. C., “The American Heritage® Medical Dictionary”, Disponível em: <http://medical.yourdictionary.com/muscle>, Acesso em 04/02/2011.
- [3] HOOKS, A. D., TOMLINSON, A. K., MARSDEN, G. S., LEGRICE, I. J., SMAILL, B. H., PULLAN, A. J., HUNTER, P. J., “Cardiac microstructure: implications for electrical propagation and defibrillation in the heart.” *Circulation Research*, v. 91, pp. 331–338, 2002.
- [4] KEENER, J., SNEYD, J., *Mathematical Physiology*. Springer-Verlag: New York Inc., 175 Fifth Avenue, New York, Ny 10010, USA, 1998.
- [5] KOSTIN, S., RIEGER, M., DAMMER, S., HEIN, S., RICHTER, M., KLAUVEKORN, W., BAUER, E., SCHAPER, J., “Gap junction remodeling and altered connexin43 expression in the failing human heart”, *Prog Biophys Mol Biol.*, v. 242, pp. 135–144, 2003.
- [6] MATSUSHITA, T., OYAMADA, M., FUJIMOTO, K., YASUDA, Y., MASUDA, S., WADA, Y., OKA, T., TAKAMATSU, T., “Remodeling of cell-cell and cell–extracellular matrix interactions at the border zone of rat myocardial infarcts”, *Circ Res*, v. 85, pp. 1046–1055, 1999.
- [7] COSTA, C. M., DOS SANTOS, R. W., “Limitations of the homogenized cardiac Monodomain model for the case of low gap junctional coupling.” In: *IEEE Eng Med Biol Soc*, v. 1, pp. 228–31, 2010.
- [8] KEENER, J. P., “The effects of gap junctions on propagation in myocardium: a modified cable theory.” *Ann N Y Acad Sci.*, v. 591, pp. 257–77, 1990.
- [9] GERKE, H., VAN GENUCHTEN, M., “A dual-porosity model for simulatating the preferential movement of water and solutes in structured porous media.” *Water Resources Research*, v. 29, pp. 305–319, 1993.

- [10] MOENCH, A., “Double porosity models for a fissured groundwater reservoir with fractured skin.” *Water Resources Research*, v. 20, pp. 831–846, 1984.
- [11] KLAUSNER, S. C., SCHWARTZ, A. B., “The aging heart.” *Clin Geriatr Med*, v. 1, pp. 119–141, 1985.
- [12] KUCERA, J., KEBLER, A., ROHR, S., “Slow conduction in cardiac tissue, II: effects of branching tissue geometry.” *Circulation Research*., v. 83, pp. 795–805, 1998.
- [13] CAMPOS, F. O., WIENER, T., PRASSL, A. J., AHAMMER, H., PLANK, G., DOS SANTOS, R. W., SÁNCHEZ-QUINTANA, D., HOFER, E., “A 2D-computer model of atrial tissue based on histograms describes the electro-anatomical impact of microstructure on endocardiac potentials and electric near-fields.” In: *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, v. 1, pp. 2541–4, 2010.
- [14] BATHE, K. J., *Finite element procedures*. Prentice Hall, 1996.
- [15] ODEN, J. T., *Finite elements of nonlinear continua*. Dover Publications Inc., 1972.
- [16] SANTOS, R. W., STEINHOFF, U., HOFER, E., SANCHEZ-QUINTANA, D., KOCH, H., “Modelling the electrical propagation in cardiac tissue using detailed histological data”, *Biomedizinische Technik. Biomedical Engineering*, v. 48, pp. 476–479, 2003.
- [17] ANTZELEVITCH, C., “Basic mechanisms of reentrant arrhythmias.” *Current Opinion in Cardiology*., v. 16, pp. 1–7, 2001.
- [18] GUYTON, A., *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Saunders, 2005.
- [19] CONSTANZO, L., *Fisiologia*. 3rd ed. Elsevier, 2007.
- [20] SUNDNES, J., LINES, G., CAI, X., NIELSEN, B., MARDAL, K., TVEITO, A., *Computing the electrical activity in the heart*. Springer-Verlag Heidelberg, New York, 2006.
- [21] SUNDNES, J., LINES, G., “Numerical methods and software for modeling the electrical activity in the human heart”, *Technical report, Simula Research Laboratory*, 2004.

- [22] KEENER, J., SNEYD, J., *Patch Clamping: An Introductory Guide to Patch Clamp Electrophysiology*. 2002.
- [23] NEHER, E., SAKMANN, B., STEINBACH, J., “The extracellular patch-clamp: a method for resolving currents through individual open channels in biological membranes.” *Pflugers Arch*, v. 375, pp. 219–28, 1978.
- [24] BEAR, M., CONNORS, B., PARADISO, M., *Neuroscience: Exploring the Brain*. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
- [25] HODGKIN, A., HUXLEY, A., “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation.” *The Journal of Physiology*, v. 117, pp. 500–557, 1952.
- [26] G.W., B., H., R., “Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres.” *Journal of Physiology*, v. 268, pp. 177–210, 1977.
- [27] J.P., D., F.A., R., “Revised formulation of the Hodgkin-Huxley representation of the sodium current in cardiac cells.” *Comput Biomed Res.*, v. 20, pp. 333–50, 1987.
- [28] LUO, C., RUDY, Y., “A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction.” *Circ Res*, v. 68, n. 6, pp. 1501–26, 1991.
- [29] ROHR, S., “Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential.” *Cardiovascular Research*, v. 62, pp. 309–322, 2004.
- [30] AURIAULT1, J. L., “Upscaling heterogeneous media by asymptotic expansions”, *J. Engrg. Mech*, v. 128, pp. 817–822, 2002.
- [31] KUCERA, J., ROHR, S., RUDY, Y., “Localization of sodium channels in intercalated disks modulates cardiac conduction”, *Circ Res*, v. 91(12), pp. 1176–1182, 2002.
- [32] SHOWALTER, R. E., “Distributed microstructure models of porous media.” 2003.
- [33] VIGMOND, E. J., SANTOS, R. W., PRASSL, A. J., DEO, M., PLANK, G., “Solvers for the cardiac bidomain equations”, *Prog Biophys Mol Biol.*, v. 96, n. 1-3, pp. 3–18, 2008.

- [34] MOLLEER, J., RUNBORG, O., KEVREKIDIS, P., LUST, K., KEVREKIDIS, I.,
 “Effective equations for discrete systems: a time stepper based approach.”
Mathematical Subject Classification., 2003.
- [35] GESELOWITZ, D. B., MILLER, W. T., “A bidomain model for anisotropic cardiac
 muscle”, *Ann Biomed Eng*, v. 11, pp. 191–206, 1983.
- [36] CAULFIELD, J., BORG, T., “The collagen network of the heart”, *Lab Invest.*, v. 40,
 pp. 364–372, 1979.
- [37] ROBIBSON, T., COHEN-GOULD, L., FACTOR, S., “Skeletal framework of mam-
 malian heart muscle”, *Lab Invest.*, v. 49, pp. 482–498, 1983.
- [38] FEINBERG, W. M., BLACKSHEAR, J. L., LAUPACIS, A., KRONMAL, R., HART,
 R. G., “Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrilla-
 tion. Analysis and implications.” *Arch Intern Med*, v. 13, pp. 469–73, 1995.
- [39] ODEN, J. T., BECKER, E. B., CAREY, G. F., *Finite Elements: An Introduction.*
 v. 1. Prentice Hall, 1981.
- [40] ODEN, J. T., BECKER, E. B., CAREY, G. F., *Finite Elements: An Introduction.*
 v. 2. Prentice Hall, 1981.
- [41] ODEN, J. T., BECKER, E. B., CAREY, G. F., *Finite Elements: An Introduction.*
 v. 3. Prentice Hall, 1981.
- [42] VIGMOND, E., HUGHES, M., PLANK, G., JOSHUA LEON, L., “Computational
 tools for modeling electrical activity in cardiac tissue”, *Journal of Electrocardi-
 ology*, v. 36, 2003.
- [43] JI, L., PIPER, J., TANG, J., “Erosion and dilation of binary images by arbitrary
 structuring elements using interval coding”, *Pattern Recognition Letters*, v. 9,
 n. 3, pp. 201–209, 1989.
- [44] RAKESH, G., RAJPREET, K., “Skeletonization algorithm for numeral patterns”,
*International Journal of Signal Processing, Image Processing and Pattern
 Recognition*, v. 1, pp. 63–72, 2008.

APÊNDICE A - UTILIZANDO MAPA DE CORES PARA RENUMERAR NÓS DA MALHA

O algoritmo de Esqueletonização impõe algumas limitações à técnica proposta no Capítulo 4. Para contornar tais limitações é proposto um outro método de pré-processamento, no qual, em vez de se usar o algoritmo de Esqueletonização para mapear a microestrutura de uma imagem histológica de alta resolução em uma malha com elementos maiores, é utilizada a própria imagem e seu mapa de cores, que é o conjunto de cores de cada *pixel* da imagem. Como os *pixels* possuem valor 0, para tecido conectivo e espaços extracelulares e 1, para tecido cardíaco, o objetivo deste método é integrar áreas da imagem para determinar a quantidade destes espaços nestas áreas e usar tal informação para renumerar nós da malha.

O algoritmo para renumeração de nós baseado neste método consiste em visitar cada elemento da malha grosseira e a) traçar uma linha entre o centro deste elemento e cada elemento vizinho. Esta linha é então b) discretizada em linhas ortogonais a esta, ao longo das quais o mapa de cores será integrado, ou seja, o valor de cada pixel ao longo destas linhas será somado. Com isto, quanto menor for o valor resultante desta integração, maior será a quantidade de espaços extracelulares entre estes elementos. Utilizando este valor e um parâmetro que define um limiar pode-se decidir por c) renumerar os nós entre esses elementos ou não.

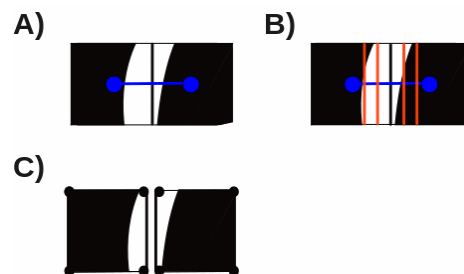


Figura A.1: Algoritmo para renumeração de nós utilizando o mapa de cores da imagem histológica.

Este método é de certa forma mais geral que o método que utiliza Esqueletonização, uma vez que não requer o uso de uma representação da imagem de alta resolução, podendo ser utilizado para qualquer imagem. Por outro lado, este método talvez não seja confiável para aplicação uma malha irregular, com elementos de tamanhos e formas diferentes, uma vez que as linhas traçadas podem cruzar mais de um elemento e tomar a integração do mapa de cores entre os elementos subjetiva. Este método ainda não foi testado e requer um estudo mais aprofundado de suas características para que se possa determinar suas reais vantagens entre o método que utiliza Esqueletonização.