



ALGUNOS ASPECTOS DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA EN EL
TEJIDO CARDIACO UTILIZANDO ELEMENTOS FINITOS

Edgard Rodríguez M

Fabio Castellanos M

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar el
título de Magíster en Matemáticas Aplicadas

Director

Jairo Villegas G

Universidad EAFIT
Departamento de Ciencias Básicas
Maestría en Matemáticas Aplicadas
Medellín

Índice general

Introducción	1
1. Fisiología del corazón	3
1.1. El sistema circulatorio	4
1.2. Fisiología del corazón	6
1.3. Sistema de estimulación y conducción	8
1.3.1. Tejido nodal	9
1.3.2. El sistema de conducción	10
1.3.3. Ritmo eléctrico de las fibras del nodo sinusal	10
1.4. Ciclo cardiaco	12
1.5. Algunas afecciones cardiacas	13
1.5.1. Infarto de miocardio	14
1.5.2. Taquicardia ventricular	16
1.5.3. Fibrilación	16
2. La dinámica de las células excitables	19
2.1. El modelo Hodgkin-Huxley	20
2.1.1. Canales iónicos	22
2.1.2. Conductancias del sodio y potasio	23
2.2. Las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo	25
2.3. Ecuaciones del cable y bidominio	27
2.3.1. Ecuación del cable	28

2.3.2. Ecuaciones de bidominio	32
3. La actividad eléctrica del tejido cardiaco	37
3.1. Descripción de la microestructura	38
3.2. Modelo de la actividad eléctrica	42
3.3. Sistema Reacción-difusión	47
3.4. Combinación del modelo celular electrofisiológico con los de flujo de corriente	51
3.4.1. El método de los elementos finitos	52
3.4.2. Formulación débil para la ecuación de bidominio	57
3.5. Implementación y resultados	60
3.5.1. Construcción de las matrices	60
3.5.2. Resultados	63
3.5.3. Códigos	66
3.6. Conclusiones y futuros trabajos	73
3.6.1. Conclusiones	73
3.6.2. Futuro trabajo	73
Bibliografía	75

Introducción

En el siglo pasado fueron muchos los avances que se dieron en las ciencias biológicas, en particular, en la fisiología humana con la utilización de los modelos matemáticos para acercarnos a la comprensión de su fenomenología fisiológica, en especial con las ecuaciones diferenciales tanto las ordinarias como las parciales. Sólo por mencionar algunos de los principales investigadores en este campo tenemos a Hodgkin y Huxley en (1952), [25, 26, 27, 29]; FitzHugh-Nagumo (1961), Hirota, Satsamo (1987), quienes han colaborado con una serie de modelos matemáticos de gran aplicabilidad en la fisiología humana, mostrando el acercamiento con otras disciplinas de las ciencias exactas para la interpretación y esclarecimiento del fenómeno afrontado. Los avances en la computación hace posible simulaciones en tiempo real de los fenómenos y esclarecer los procesos óptimos que utiliza la fisiología para completar sus procesos funcionales [19].

Desde los siglos XVIII y XIX se ha utilizado la terapia eléctrica para el tratamiento de diversas arritmias. Actualmente se considera el tratamiento de descargas eléctricas para algunas de ellas, por ejemplo, para la fibrilación. Carl y colaboradores describieron la inducción de la fibrilación ventricular al aplicar corriente galvánica en corazones de perro en 1850. Posteriormente, Jhon Mewilliam estudió que la electricidad podía inducir fibrilación ventricular en un modelo canino. Esta teoría fue utilizada posteriormente por Batelli y Prevost para demostrar que no sólo se inducía fibrilación ventricular, sino que además, usando la misma corriente se podía terminar esta arritmia. La teoría más usada en el mecanismo de la fibrilación

2 Introducción

auricular es la propuesta por Moe, quien proponía que la perturbación de la fibrilación auricular obedecía a múltiples frentes de onda viajando a través de la aurícula.

Para tratar ciertos desórdenes cardiacos se utilizan corrientes eléctricas externas como terapia, como es el caso de la fibrilación o Taquicardia Ventricular (TV) que se manifiesta como un ritmo acelerado y caótico del corazón, el cual impide el bombeo de la sangre al resto del organismo. En este caso, la víctima necesita una descarga eléctrica de desfibrilación para corregir el ritmo del corazón [11, 35, 40, 41, 67]. Este fenómeno ha permitido que se estudien modelos matemáticos para analizar la dinámica y el comportamiento de estas descargas eléctricas, en particular, la ecuación eléctrica del cable, los principios de Kirchhoff y Coulomb, son la base para comprender el fenómeno de la fibrilación, entendida como una cardiopatía originada por una producción desordenada de potenciales eléctricos en diferentes puntos del corazón [5, 20, 52, 53].

El objetivo del presente trabajo es conocer y describir el proceso eléctrico en el tejido cardiaco como un fenómeno que puede ser modelado matemáticamente. Esta monografía se apoya en el Trabajo de Investigación: *Estudio del modelo matemático en la desfibrilación cardiaca* de Walter Ciro y Gustavo Guevara y los apuntes del profesor Jairo Villegas. El estudio del modelo bidominio se basa en los artículos de Keener, [34, 35, 36, 37, 38, 39]. En ningún momento se pretende que el material expuesto en esta monografía sea completamente original, nuestro aporte está en presentar los desarrollos matemáticos, que por lo regular, en los artículos estudiados no se presentan, y la implementación computacional del modelo bidominio utilizando el método de los elementos finitos.

El trabajo está organizado en tres capítulos. En el primero se expone en forma general el funcionamiento del corazón como una bomba que distribuye a los diferentes órganos la sangre rica en oxígeno y recoger la sangre rica en dióxido de carbono (véase, p.e., [21]). En el segundo se presentan algunos modelos matemáticos que caracterizan la actividad eléctrica del tejido cardiaco, como el modelo de Hodgkin y Huxley, FitzHugh-Nagumo, la ecuación del cable y el modelo bidominio [25, 26, 27, 29, 22, 34, 35, 39]. En el tercero se describe la actividad eléctrica del tejido cardiaco y se utiliza el método de elementos finitos para resolver la ecuación del modelo bidominio [13, 50, 60, 67].

CAPÍTULO 1

Fisiología del corazón

El corazón es un órgano muscular situado en la cavidad torácica directamente detrás del esternón. Sus paredes están formadas por tejido muscular cardíaco, reforzado por bandas de tejidos conectivo. Todo el órgano está recubierto de una bolsa fibrosa resistente, de tejido conectivo que se llama *pericardio*. La superficie interna de este saco y la superficie externa del corazón están cubiertas de una capa lisa de células parecidas a las epiteliales, sobre las que se extiende un líquido que reduce la fricción al mínimo al latir el corazón.

Tanto el corazón como todos los vasos están revestidos de una capa de células lisas y aplanadas, el *endotelio*, el cual evita que la sangre se coagule en el interior del sistemas circulatorio. Toda enfermedad o lesión del endotelio que provoque en el mismo una superficie rugosa, puede ser motivo de un trombo en la cavidad.

El objetivo de este Capítulo es estudiar de manera breve la fisiología del corazón, con el propósito de conocer algunas de las propiedades especiales del músculo cardíaco y el funcionamiento del corazón en general. Para un estudio profundo sobre la fisiología del corazón, véase por ejemplo, [4, 16, 21, 33, 65].

1.1. El sistema circulatorio

El corazón, los vasos sanguíneos y la sangre en si misma son tres componentes esenciales que requiere el cuerpo para sobrevivir. El sistema circulatorio consiste en dos circuitos separados por los cuales viaja la sangre (el pulmonar y el sistémico). El circuito pulmonar lleva la sangre a los pulmones para ser oxigenada y la regresa al corazón. En los pulmones es removido el dióxido de carbono de la sangre y el oxígeno es tomado por la hemoglobina en los glóbulos rojos. El circuito sistémico lleva la sangre a través del cuerpo para distribuir el oxígeno y regresa la sangre desoxigenada al corazón. La sangre sin oxígeno llega a la aurícula derecha (AD) a través de las venas cavas superior e inferior (VCS y VCI); de la aurícula derecha pasa al ventrículo derecho (VD) a través de la válvula tricúspide. El ventrículo derecho se contrae y envía la sangre a la arteria pulmonar (AP) a través de otra válvula (la pulmonar) que evita que la sangre retroceda hacia el ventrículo. La arteria pulmonar se bifurca en dos arterias una para el pulmón derecho y otra para el izquierdo (en el esquema de la circulación normal, sólo se presenta una arteria pulmonar). En el pulmón se oxigena la sangre y regresa ya oxigenada a la aurícula izquierda (AI) a través de las venas pulmonares. De la aurícula izquierda pasa al ventrículo izquierdo (VI) a través de la válvula mitral y del ventrículo izquierdo a la aorta (AO) a través de otra válvula (aórtica). De la aorta nacen innumerables ramas que llevan la sangre a todos los órganos y tejidos. Las primeras de estas ramas son las arterias coronarias que llevan sangre oxigenada al propio corazón, a la masa muscular cardíaca o miocardio de la que extrae el oxígeno necesario para seguir latiendo. Los demás órganos también extraen el oxígeno. La sangre ya sin oxígeno regresa al corazón, a la aurícula derecha, a través de las venas cavas (VCS y VCI), cerrándose el ciclo.

Siguiendo el diagrama mostrado en la Figura 1.1 podemos describir el camino de la circulación tanto en el corazón como en nuestro cuerpo. El recorrido de la sangre se inicia en el ventrículo derecho (1) y se bombea la sangre por la vía (2), hacia las dos arterias pulmonares. Cuando la sangre fluye a través de los capilares pulmonares (3), estos descargan CO_2 y cargan O_2 a la sangre. La sangre rica en oxígeno fluye hacia atrás a la aurícula izquierda, por las venas pulmonares (4). La sangre rica en oxígeno fluye de la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo (5) (cuando el ventrículo se abre, la aurícula se contrae). La sangre del ventrículo izquierdo pasa a la aorta (6), que lleva la sangre rica en oxígeno al sistema superior (7) y tiene

también una ramificación de arterias hacia abajo (8), que abastece los órganos abdominales y a la parte más baja del cuerpo. Las arterias transportan la sangre a través de las arteriolas, las cuales por turnos la transporta hacia los capilares. Los capilares se reúnen en vénulas que drenan e intercambian la sangre rica en oxígeno por sangre pobre en él. La sangre pobre en oxígeno de la parte superior del cuerpo es llevada por una vena grande, la cava superior(9). Igualmente ocurre con la sangre pobre en oxígeno que es drenada y llevada desde la parte inferior por medio de la vena cava inferior (10). Las dos venas cavas llevan su sangre a la aurícula derecha (11). Cuando el flujo de sangre pasa de la aurícula derecha, al ventrículo derecho se completa el recorrido de la sangre por el cuerpo humano.

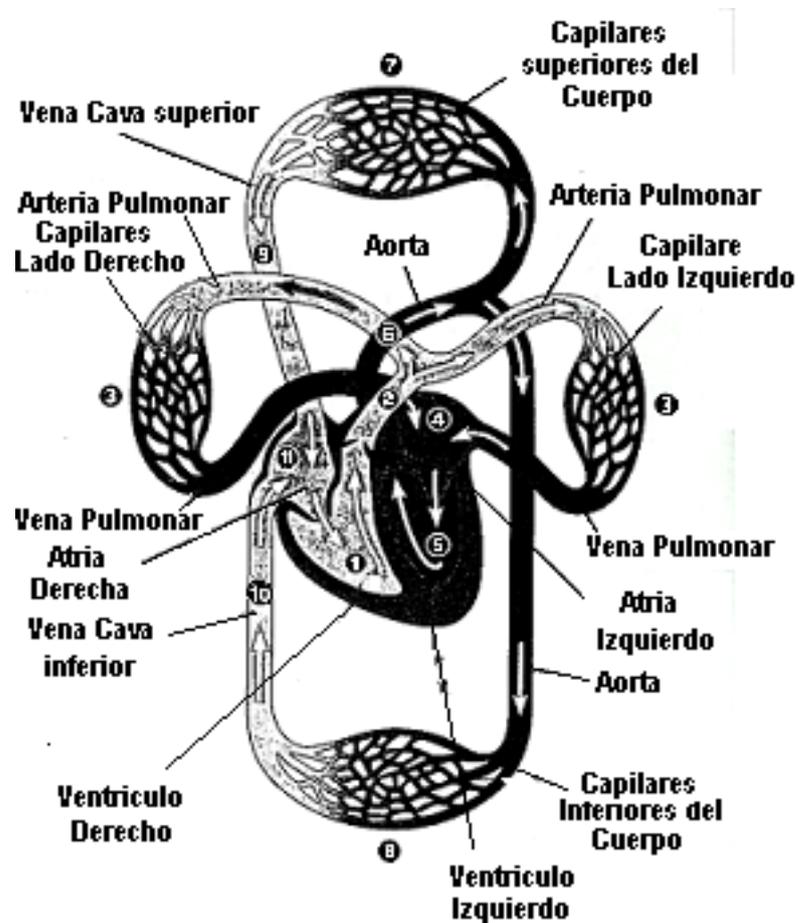


Figura 1.1. El sistema circulatorio.

1.2. Fisiología del corazón

El corazón está compuesto por tres tipos principales de músculo: el auricular, el ventricular y las fibras musculares excitadoras y conductoras especializadas. Los tipos de músculo auricular y ventricular se contraen muy rápidamente, comparado con el músculo esquelético. Las fibras excitadoras y conductoras especializadas se contraen sólo débilmente debido a que contienen pocas fibrillas contráctiles. El músculo cardíaco es una cavidad de muchas células miocárdicas, todas interconectadas, de tal forma que si se excita una de estas células, el potencial de acción se extiende a todas ellas. Para que la bomba funcione adecuadamente es necesario que las redes de fibras (miocitos) que conforman el músculo auricular y ventricular se contraigan uniforme y sincrónicamente, lo que dispone de una gran unión entre los miocitos dado por los discos intercalares, que es una membrana que permite el flujo libre de iones, entre células, para permitir que el estímulo eléctrico, potencial de acción, de un extremo se trasmite linealmente. El corazón se compone en realidad de dos sincitios [50], el auricular que constituye la pared de las dos aurículas y el ventricular que constituye las paredes de los ventrículos. Las aurículas están separadas de los ventrículos por el tejido fibroso que rodea las aberturas valvulares existentes entre las aurículas y los ventrículos. Los potenciales de acción pueden ser conducidos de las aurículas a los ventrículos a través de un sistema especializado de conducción, el haz auriculoventricular (AV), de varios milímetros de diámetro. Esta masa muscular cardíaca en dos sincitios funcionales permite que la aurícula se contraiga un poco antes que los ventrículos, lo que hace efectiva la bomba cardíaca.

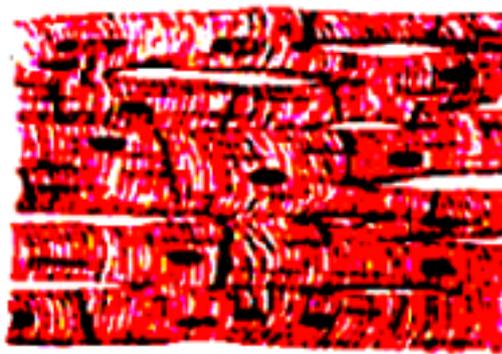


Figura 1.2. Naturaleza sincitial, entrelazada del músculo cardíaco

La Figura 1.2 muestra un cuadro histológico típico del miocardio, con fibras cardíacas entrelazadas, con fibras que se dividen, se reúnen y se separan nuevamente; por lo cual se ve que es un músculo estriado, con miofibrillas típicas que contienen filamentos de *actina* y *miosina*, estos filamentos se interdigitan y se desplazan unos a lo largo de los otros. Las áreas oscuras que atraviesan el músculo cardíaco se llaman *discos intercalares*. Además, membranas celulares que separan entre sí a las células musculares cardíacas. Se deduce que las fibras musculares cardíacas están compuestas por muchas células individuales conectadas en serie entre sí. Las membranas celulares se fusionan unas con otras de manera que forman uniones permeables (gap junctions). Los iones se mueven con facilidad a lo largo de los ejes longitudinales de las fibras musculares cardíacas, por lo que los potenciales de acción viajan de una célula cardíaca a otra, por intermedio de los discos intercalares, con reducida resistencia.

La Figura 1.3 ilustra las estructuras de las diferentes clases de vasos sanguíneos y como se conectan estos vasos. Si se mira los capilares en su centro, ahí se forma una capa de finas redes neuronales donde los materiales son intercambiados entre la sangre y los tejidos celulares. Para cumplir con este papel, los capilares tienen paredes muy delgadas formadas por una sola capa de células epiteliales, las cuales también están envueltas en una delgada capa de

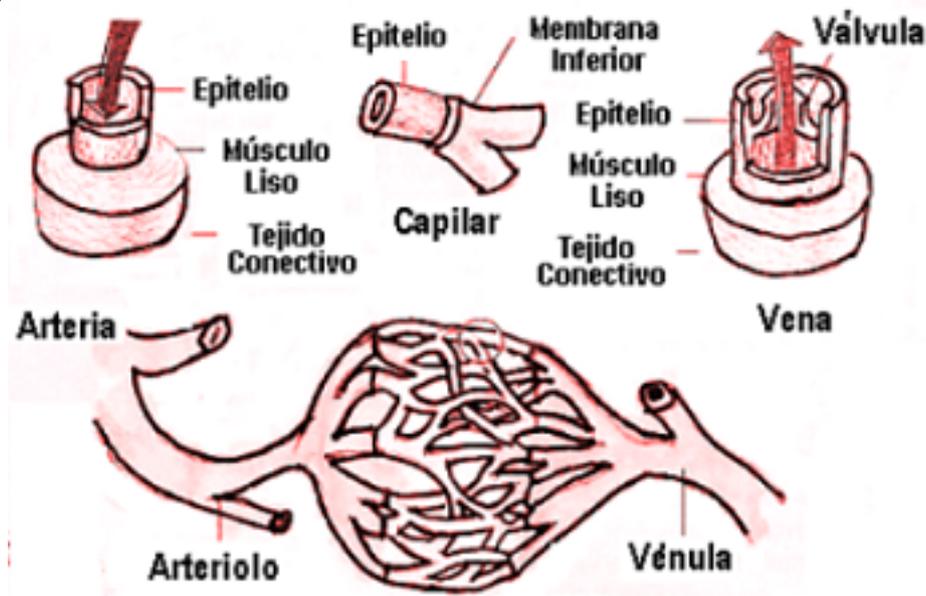


Figura 1.3. Relación de la estructura cardíaca

1.3. Sistema de estimulación y conducción

Latir es una función propia del corazón, manifiesta muy pronto durante el desarrollo embrionario y que continúa durante toda la vida. Todos los tejidos necesitan suministro constante del oxígeno conducido por la sangre circulante.

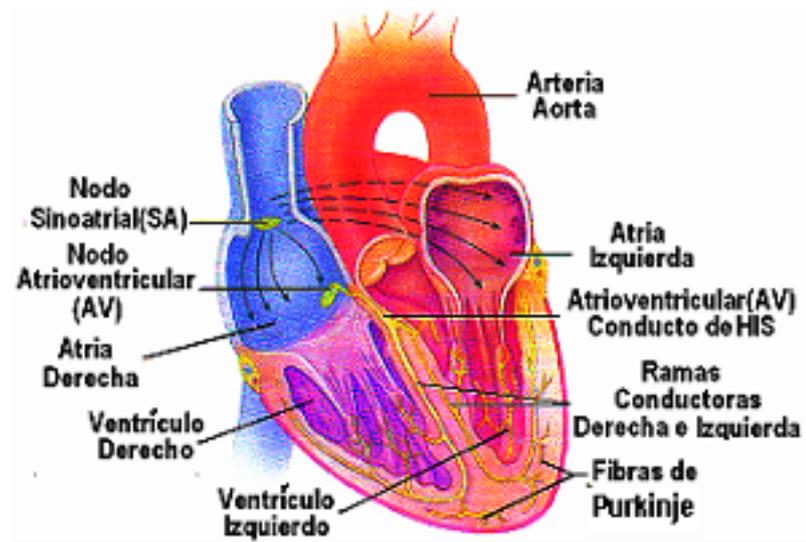


Figura 1.4. El nodo sinusal y el sistema de Purkinje del corazón.

En la Figura 1.4 se muestra el sistema especializado de estimulación y conducción del corazón que controla las contracciones cardiacas. El nodo sinusal, donde se genera el impulso rítmico normal. Las vías internodales que conducen el impulso desde el nodo sinusal hasta el auriculoventricular (AV). El nodo AV, en el cual el impulso procede de las aurículas se demora antes de pasar a los ventrículos. El haz AV, conduce el impulso de las aurículas a los ventrículos. Las ramas derecha e izquierda de las fibras de Purkinje, conducen el estímulo cardíaco a todas las partes de los ventrículos. Las fibras o tejido de Purkinje se localizan en las paredes internas ventriculares del corazón, por debajo del endocardio. Estas fibras son fibras especializadas miocárdicas que conducen un estímulo o impulso eléctrico que interviene

en el impulso nervioso del corazón haciendo que éste se contraiga de forma coordinada. Los estímulos celulares se dan por potenciales de acción, que no es más que el cambio brusco de la polaridad de la membrana celular (despolarización) originada por transferencia de iones, que ocasiona una señal y cambios celulares, después de esto, la membrana vuelve a su potencial basal o repolarización (véase p.e., [16, 21, 65]).

1.3.1. Tejido nodal

El latido del corazón es iniciado y regulado por el tejido nodal, formado por fibras musculares especializadas, los tejidos de Purkinje. Los vertebrados inferiores, como peces y ranas, presentan en el corazón una cavidad aparte, el seno venoso, en el cual desembocan las venas y que sucesivamente encaminan la sangre hacia la aurícula derecha. En las especies más evolucionadas esta disposición desaparece, excepto por un vestigio de tejido nodal que se llama nodo sinusal o sinoauricular situado en el punto en que la vena cava superior entra en la aurícula derecha, véase la Figura 1.4.

Hay un segundo nodo, asentado entre las dos aurículas, inmediatamente por encima de los ventrículos, el nodo auriculoventricular (AV). Desde este último desciende un haz de fibras que se van arborizando a lo largo de los ventrículos. El nodo sinusal desencadena el latido cardiaco y regula la frecuencia de contracción. Por este motivo se llama *marcapaso*. A intervalos regulares se propaga una onda contráctil desde este nodo sinoauricular por la musculatura auricular; al llegar al nodo auriculoventricular, el impulso se propaga a los ventrículos por el haz de tejido nodal. No hay en realidad conexión muscular entre aurículas y ventrículos; la correlación entre sus respectivas contracciones se logra únicamente por el tejido nodal especializado, el cual propaga los impulsos con rapidez casi 10 veces mayor que la del músculo ordinario.

La terminación de las fibras del nodo sinusal se fusiona con las fibras del músculo auricular de alrededor, y los potenciales de acción que se originan en el nodo sinusal salen hacia estas fibras, diseminándose por la masa muscular auricular y finalmente por el nodo AV. Aquí la velocidad es más rápida 0.3 m/s, por la presencia de tres pequeños fascículos de músculo auricular: *fascículo interauricular anterior, medio y posterior*, su velocidad de transmisión se debe a la presencia de fibras especializadas similares a las de *Purkinje*.

1.3.2. El sistema de conducción

El sistema de conducción está organizado de tal forma que el estímulo cardíaco no pase con demasiada rapidez; este retraso de 0.16 segundos da tiempo para que las aurículas vacíen el contenido a los ventrículos antes de que comience la contracción ventricular. Son el nodo AV y las fibras de conducción adyacentes las responsables de este atraso del estímulo cardíaco. La causa inicial de la conducción lenta se debe al tamaño considerable, respecto de las fibras musculares auriculares. La otra causa y tal vez la más importante se debe a dos factores: (1) los potenciales de reposo de la membrana son mucho menos negativos que el resto del miocardio, (2) existen pocas uniones permeables laxas (gap junctions) entre las sucesivas células musculares. Estos dos fenómenos aumentan la resistencia al flujo de iones que estimulan a la célula siguiente.

Las fibras de Purkinje, las cuales se dirigen a los ventrículos desde el nodo AV, excepto en su parte inicial, es decir, en la parte que atraviesa la barrera fibrosa AV. Son fibras mayores que las musculares ventriculares y transmiten el potencial de acción de 1.5 a 4 m/s. Velocidad seis veces mayor a la del músculo cardíaco. Se cree que su rapidez de respuesta a los estímulos se debe a las uniones permeables de las paredes de sus células (gap junctions).

Por último, la característica del haz AV es la capacidad de no permitir que los potenciales de onda se devuelvan de los ventrículos a las aurículas por este conducto. En algunos casos aparecen puentes anormales en la barrera fibrosa en un lugar diferente al haz AV, permitiendo la devolución del estímulo y causando una grave arritmia.

1.3.3. Ritmo eléctrico de las fibras del nodo sinusal

Muchas fibras tienen la capacidad de autoexcitación, proceso que puede causar descargas y contracciones rítmicas automáticas. La porción de este sistema que muestra la mayor capacidad de autoexcitación es la formada por las fibras del nodo sinusal [13], [55]. La Figura 1.5 muestra los potenciales de acción registrados de una fibra del nodo sinusal durante tres latidos y, a título de comparación, un potencial de acción de una fibra muscular ventricular. El potencial de la fibra del nodo sinusal entre descargas tiene una negatividad de tan solo -55 a -66 mV, comparada con los -85 a -90 mV, de la fibra muscular ventricular. La causa de esta menor negatividad se debe a que las membranas celulares del nodo sinusal son permeables al sodio. Hay tres tipos

de canales iónicos de las membranas que desempeñan un papel importante en los cambios de voltaje del potencial de acción [22], [68]. Se conocen como: (1) los canales rápidos de sodio, (2) los canales lentos de calcio-sodio y (3) los canales de potasio. La apertura de los canales rápidos de sodio durante unas pocas diez milésimas de segundo es responsable del rápido comienzo del potencial de acción (en forma de punta) que se observa en el músculo ventricular, debido a la rápida penetración de iones positivos de sodio al interior de la fibra.

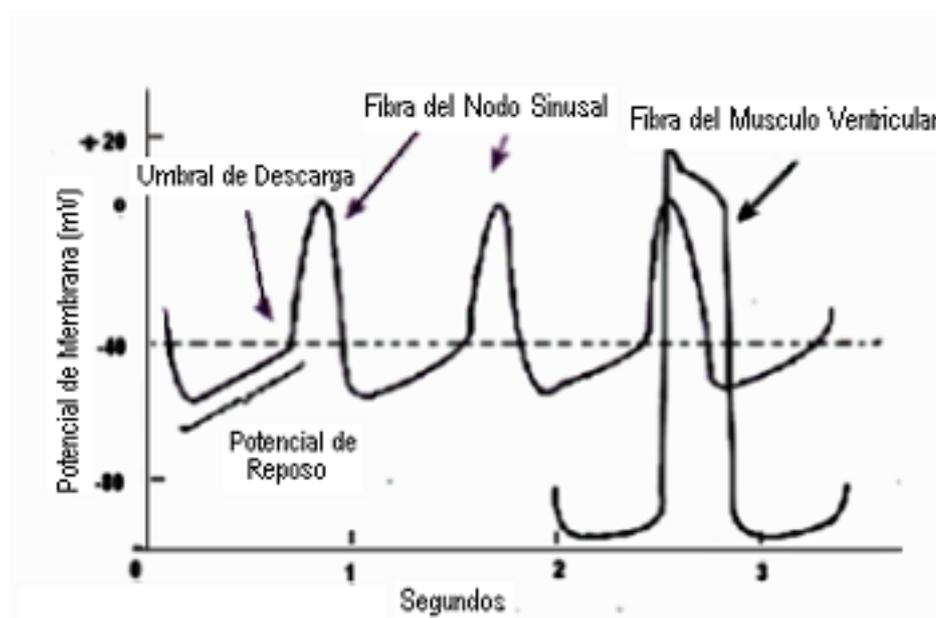


Figura 1.5. Descarga de una fibra del nodo sinusal.

La meseta del potencial de acción es causada por la apertura más lenta de los canales lentos de calcio y sodio que dura unas pocas décimas de segundo. La apertura de los canales de potasio y la difusión de grandes cantidades de iones positivos de potasio al exterior de las fibras devuelven el potencial de la membrana al nivel de reposo. Existe una diferencia de estos canales en la fibra nodo sinusal. Aquí la negatividad es mucho menor que el potencial de reposo (solo -50 mV), y a este grado de negatividad, los canales rápidos de sodio se han inactivado, lo que significa que se han bloqueado. Cuando el potencial de la membrana es menos negativo que unos -60 mV durante unos pocos milisegundos, las puertas de inactivación del lado interno se cierran y quedan así. Por lo tanto, solo pueden abrirse los canales lentos de calcio y

sodio y causar así el potencial de acción. Como consecuencia, el potencial de acción se desarrolla más lentamente que el músculo ventricular y se recupera con un descenso lento del potencial de acción, en vez de la recuperación brusca que ocurre en la fibra ventricular.

1.4. Ciclo cardiaco

Se conoce con el nombre de ciclo cardiaco a todos los fenómenos que ocurren desde el inicio de la sístole hasta que empieza nuevamente la otra sístole. El ciclo cardiaco está formado por una etapa de sístole, contracción muscular, y otra etapa de diástole, relajación muscular. Si el nodo sinusal queda inutilizado por alguna lesión o enfermedad, el nodo auriculoventricular toma su función como marcapaso. El ciclo cardiaco empieza por la despolarización automática que ocurre en el nodo sinusal (marcapasos cardiaco, más adelante se detallará), ubicado en la aurícula derecha cerca a la desembocadura de vena cava superior, el cual trasmite el impulso por toda la aurícula y por los haces internodales en busca de despolarizar el nodo AV, el cual retarda el impulso alrededor de 0,1 ms para luego enviar el impulso al ventrículo. Este retraso se hace para que primero se contraiga la aurícula que el ventrículo, bombeando sangre hacia el ventrículo antes de que este haga su gran sístole. Es por esto último que se conoce a las aurículas como las bombas cebadoras.

Cada latido cardiaco consta de una contracción o *sístole*, seguida de una relajación *diástole*. Al ritmo considerado normal de 70 latidos por minuto, cada uno de ellos completo dura 0,85 de segundo. Las aurículas y ventrículos no se contraen simultáneamente; la sístole auricular aparece primero, con duración aproximada de 0,15 de segundo, seguida de la sístole ventricular, con duración también aproximada de 0,30 de segundo. Durante la fracción restante de 0,40 de segundo, todas las cavidades descansaran en estado de relajación. De esta manera, la función impulsora de sangre del corazón sigue una sucesión cíclica. Las fases sucesivas del ciclo, a partir de la sístole auricular, son las siguientes:

- a) Sístole auricular: a lo largo de la aurícula se propaga la onda de contracción, estimulada por el nodo sinusal, con lo cual se obliga a que la sangre llene los ventrículos. Éstos están ya medio llenos, por el hecho que la presión es más baja que en las aurículas, y las válvulas tricúspide y mitral están abiertas. La conducción del impulso por el

nodo auriculoventricular es más lenta que a lo largo de otras porciones del tejido nodal, lo que explica la breve pausa después de la sístole auricular y antes de que comience la sístole ventricular.

- b) Comienzo de la sístole ventricular: se contrae el músculo de la pared ventricular, estimulado por el impulso propagado por el haz de tejido nodal y procedente del nodo auriculoventricular, con aumento rápido de la presión en los ventrículos. Al instante se cierran las válvulas mitral y tricúspide, lo que contribuye al primer tono de los ruidos cardiacos.
- c) El periodo de aumento de la presión: la presión en los ventrículos aumenta rápidamente, pero hasta que se equilibra con la de las arterias, las válvulas semilunares permanecen cerradas sin que entre ni salga sangre de los primeros. En el momento en que la presión intraventricular sobrepasa a la de las arterias, se abren las válvulas semilunares y la sangre brota en las arterias aorta y pulmonar.
- d) Comienzo de la diástole ventricular: al entrar en reposo los ventrículos, su presión interna desciende hasta ser menor a la de las arterias, motivo de que las válvulas semilunares se cierran de golpe y se perciba el segundo ruido cardiaco.
- e) Periodo de descenso de la presión: después del cierre de las válvulas semilunares, las paredes ventriculares siguen relajándose, con paralelo descenso de la presión. Las válvulas tricúspide y mitral siguen cerradas porque la presión ventricular, aún sigue siendo mayor que la auricular. La relajación de las paredes ventriculares da motivo a que al fin la presión intraventricular sea inferior a la de las aurículas, lo que abre las válvulas mitral y tricúspide, con el consiguiente descenso de sangre de aquéllas a los ventrículos.

1.5. Algunas afecciones cardiacas

Las alteraciones de cualquier parte del corazón, incluidas las aurículas, el sistema de Purkinje, o los ventrículos, puede causar una descarga rítmica de impulsos que se extienden a todas direcciones por la totalidad del corazón. La causa más frecuente está en las vías de reentrada que actúan como un circuito localizado que se autoexcita repentinamente, imponiéndose como un marcapaso del corazón.

1.5.1. Infarto de miocardio

En la mayoría de los casos, el infarto de miocardio se debe a la arteriosclerosis de las arterias coronarias. Otras causas pueden ser las embolias y las anomalías congénitas. Los estrechamientos de la luz (estenosis) de las arterias coronarias se forman a través de un proceso denominado aterogénesis, que consiste en el depósito de células, de tejido conectivo y de lípidos, tanto intracelulares como extracelulares, compuestos por colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Este depósito se realiza excéntricamente, formando la placa de ateroma que se calcifica con frecuencia, o bien hemorragia de los pequeños vasos que crecen dentro de la lesión. El aumento lento y progresivo de la placa va obstruyendo la luz intraarterial, lo que impide el paso de la sangre o crea turbulencias del flujo. De forma aguda, la obstrucción total puede deberse a la formación de un trombo en la superficie irregular de la placa ateromatosa, a la hemorragia en su interior, al desprendimiento de una placa o al espasmo arterial en una zona de por sí comprometida, véase la Figura 1.6.

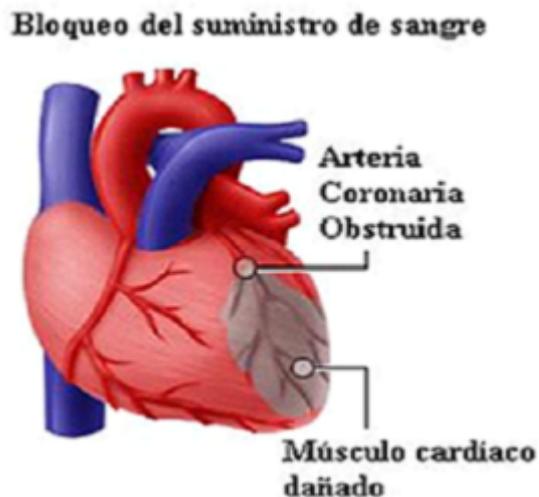


Figura 1.6. Región dañada por infarto al miocárdio.

El infarto del miocardio es consecuencia de la trombosis coronaria. El infarto subendocárdico (infarto incompleto), casi siempre obedece a la oclusión subtotal de una arteria coronaria (trombosis) y tiene buen pronóstico inmediato, pero tardíamente es causa de síndromes isquémicos agudos si no se corrige la isquemia residual.

La enfermedad coronaria empieza cuando en estos pequeños vasos se desarrollan las llamadas placas de ateroma, que son un cúmulo de colesterol, calcio y otras sustancias en las paredes de los vasos, véase la Figura 1.7.

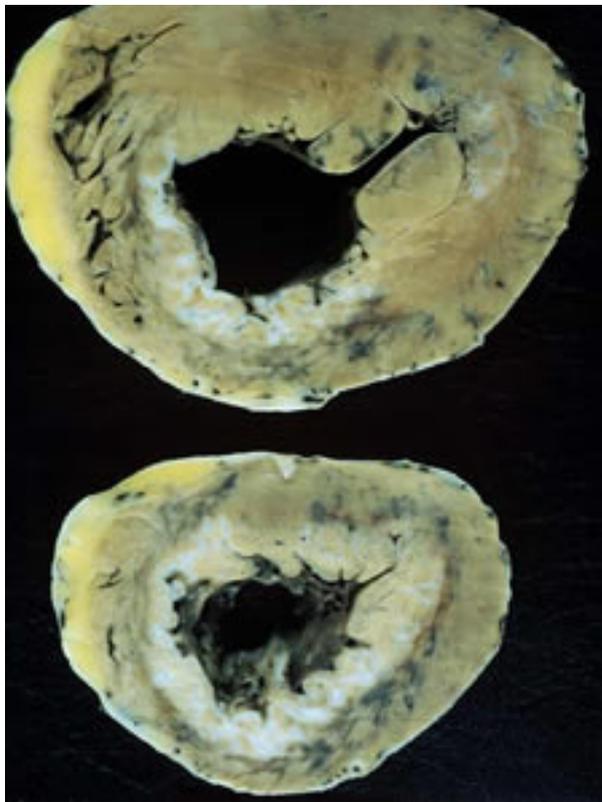


Figura 1.7. Arteria obstruida.

Entonces se compromete en mayor o menor grado el flujo de oxígeno y nutrientes al propio corazón, con efectos que varían desde una angina

de pecho o un infarto de miocardio, hasta una insuficiencia cardiaca. La arteriosclerosis en los distintos vasos ocurre de forma irregular, en unos mucho más que en otros. La presencia en un vaso dado de placas de ateroma hace que en dicho vaso existan estrechamientos y que en ellos se desarrolle más fácilmente un trombo, un coágulo de plaquetas, proteínas de la coagulación y desechos celulares que acaba taponando el vaso. Una embolia es un trombo que ha viajado por la sangre hasta llegar a un vaso pequeño donde se enclava como un émbolo. Trombosis y embolia son, pues, términos equivalentes. Los mismos factores que favorecen la arteriosclerosis son los factores que favorecen el desarrollo de enfermedad coronaria.

1.5.2. Taquicardia ventricular

Otro tipo de afección es la taquicardia ventricular, consiste que el corazón late demasiado rápido. Si el problema comienza en las cámaras inferiores del corazón, esto se llama taquicardia ventricular. Cuando el corazón hace una taquicardia ventricular no bombea sangre tan bien. Como consecuencia, éste bombea menos sangre hacia su cuerpo y hacia su cerebro. La víctima puede sentir que el corazón le late con fuerza o puede sentir vértigo o desmayarse. Si la taquicardia ventricular no se trata apropiadamente puede causar la muerte.

1.5.3. Fibrilación

Cuando un impulso penetra desde la aurícula se difunde hasta el final del ventrículo en aproximadamente 0,06 segundos. El ventrículo queda en estado refractario, y por tanto el impulso se interrumpe. En condiciones anormales el impulso puede continuar dando vueltas alrededor del corazón por largo tiempo, en un movimiento circular. En consecuencia, se suprime la acción de bomba del corazón, pues el bombeo requiere que el músculo se relaje y se contraiga. Durante un movimiento circular los músculos de todo el corazón ni se relajan ni se contraen simultáneamente. Los movimientos circulares alrededor de las aurículas causan el llamado aleteo auricular, con las aurículas aleteando rápidamente, pero incapaces de impulsar sangre. Sus movimientos circulares pueden pasar en formas irregulares alrededor de la aurícula provocando *fibrilación auricular*, pequeños movimientos de fibrilación del músculo. Los movimientos circulares que se desarrollan en el ventrículo produce *fibrilación ventricular*, en la cual el músculo se

contrae continuamente en movimientos fibrilantes finos ondulatorios. Tales ventrículos no son capaces de impulsar la sangre, y la persona muere rápidamente.

La fibrilación ventricular puede iniciarse con un choque de corriente alterna de 60 ciclos, haciendo que los impulsos vayan en muchas direcciones al mismo tiempo en el corazón, y establece tipos irregulares de transmisión del impulso. En la fibrilación ventricular podemos decir que el corazón simplemente tiembla y no bombea sangre hacia el cuerpo o hacia el cerebro. A menos que se de tratamiento en cinco a diez minutos la fibrilación ventricular causa la muerte. Este tratamiento se realiza con un *desfibrilador*, que es un dispositivo diseñado para detectar rápidamente un ritmo cardíaco anormal y potencialmente mortal, proveniente de la cámara inferior del corazón.

En una descarga desfibrilatoria pasa un gran flujo de electrones a través del corazón por un corto periodo de tiempo. El flujo de electrones se llama corriente, la cual se mide en amperes. La presión de empuje del flujo de electrones es denominada potencial eléctrico, y el potencial es medido en voltios. Siempre existe una resistencia al flujo de los electrones, el cual es denominado impedancia, y se mide en ohms. En otras palabras, una descarga desfibrilatoria es el flujo de electrones con cierta presión durante cierto período de tiempo (usualmente milisegundos) a través de una sustancia que genera resistencia, la impedancia transtorácica. La desfibrilación es realizada por el pasaje de una suficiente cantidad de corriente eléctrica (amperes) a través del corazón por breves periodos de tiempo. El flujo de corriente es determinado por la energía elegida (joules) y la impedancia transtorácica (ohms), o resistencia al flujo de la corriente.

En general, un desfibrilador consta de un mando que regula la intensidad de la corriente eléctrica (100, 200, 300, 400 julios); unos cables, que se colocan en el tórax del paciente y recogen la actividad eléctrica cardiaca (electrocardiograma o ECG); una pantalla donde puede observarse el registro ECG; una pequeña impresora de papel y dos paletas que administran la descarga eléctrica sobre la pared torácica del paciente. Este choque pasa por el corazón e interrumpe los latidos irregulares. Entonces el corazón vuelve a latir de manera regular. El desfibrilador sólo es eficaz en caso de fibrilación ventricular, cualquier otra arritmia (taquicardia ventricular, asistolia, disociación AV, fibrilación auricular, taponamiento cardiaco u otras causas de síncope) no responde a este tipo de maniobra.

CAPÍTULO 2

La dinámica de las células excitables

Los trabajos desarrollados por Hodgkin y Huxley, en el estudio de las corrientes iónicas de Sodio (Na^+) y Potasio (K^+) en el axón gigante de la neurona de un calamar al ser estimulada con una corriente externa [26, 27, 29], se puede aplicar en los modelos de células simples para simular los mecanismos básicos de la actividad eléctrica en el tejido cardiaco. Los modelos de células cardiacas se comenzaron a estudiar alrededor de 1960 con el trabajo de Noble que publicó el primer modelo matemático de célula cardiaca, en el que se describía el potencial de acción de las fibras de Purkinje, a partir de la adaptación de las ecuaciones del modelo de Hodgkin-Huxley [51]. El principal objetivo de estos modelos es describir el proceso de propagación de los potenciales de acción en el tejido excitable, como también describir el proceso de la despolarización del tejido cardiaco cuando se le aplica una estimulación externa [42]. Este tipo de modelo describe los potenciales de acción de diferentes células cardiacas basados en los resultados obtenidos experimentalmente a través de la técnica de fijación de voltaje.

Mencionemos también que en el caso de las células cardiacas, los capacitores usan como material aislante delgadas paredes de lípidos que aíslan el interior del exterior de cada célula. Este aislamiento se da por una fina membrana de unos pocos micrones de espesor, pero el aislamiento no es completo, debido a que la membrana tiene poros muy complejos que son selectivos al tipo de iones y al potencial interior - exterior de la membrana.

2.1. El modelo Hodgkin-Huxley

El modelo de Hodgkin y Huxley, que describe la dinámica del potencial de membrana de una neurona ante la acción de una corriente aplicada, consta de un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales no lineales que reproducen la mayoría de las propiedades electrofisiológicas de la neurona. Sin embargo, por su dimensión y su no linealidad dificulta su análisis cualitativo. Por lo anterior, los estudios que se han realizado con el modelo se apoyan solamente en simulaciones computacionales basadas en la solución numérica, véase por ejemplo, [7, 33]. La desigual concentración iónica entre el interior y el exterior de la membrana celular genera una diferencia de potencial eléctrico entre el espacio intracelular y el espacio extracelular. Más concretamente, el exterior de la membrana contiene grandes cantidades de sodio (Na^+) y en menor medida cloro (Cl^-), y un bajo contenido en potasio (K^+). En el interior sucede lo contrario, los iones de K^+ se hallan en grandes cantidades mientras que el Cl^- y el Na^+ apenas tienen presencia. El resultado de esta distribución de cargas es una clara electronegatividad del medio interno con respecto al externo, lo que se conoce como *potencial de membrana* y está dado por $V = \phi_i - \phi_e$, donde ϕ_i y ϕ_e son los potenciales intracelular y extracelular, respectivamente [7, 25, 33, 58, 59].

Si el voltaje no excede un valor particular denominado umbral (respuesta a una estimulación eléctrica de cierta magnitud mínima), no se iniciará ninguna espiga (señal) y el potencial regresará a su nivel de reposo. Si el umbral es excedido, la membrana realizará una trayectoria del voltaje que refleja las propiedades de la membrana, pero no las del impulso. Por otro lado, al aplicar sucesivamente estímulos breves que estén suficientemente espaciados en el tiempo, la membrana responde cada vez produciendo idénticos potenciales de acción. Si el intervalo de tiempo entre los estímulos se reduce, es imposible excitar la membrana por segunda vez. Este lapso crítico se llama período refractario y se divide en período refractario absoluto y relativo. En el primero, a pesar de la intensidad del estímulo, no es posible desencadenar una señal, mientras que en el segundo se puede provocar una espiga de menor tamaño con una despolarización mayor que la del umbral [7, 29, 33, 49, 58].

El modelo Hodgkin-Huxley separa las corrientes iónicas en tres componentes. La corriente para el sodio, I_{Na} , potasio, I_{K} , y de fuga o escape, I_{L} , la cual es transportada por otros iones no especificados [7, 25, 26, 28, 33, 59]. Por lo tanto,

$$I_{\text{ion}} = I_{\text{Na}} + I_{\text{K}} + I_{\text{L}}. \quad (2.1.1)$$

Además, cada corriente iónica se puede escribir como

$$\begin{aligned} I_{Na} &= g_{Na}(V - E_{Na}) \\ I_K &= g_K(V - E_K) \\ I_L &= g_L(V - E_L), \end{aligned} \tag{2.1.2}$$

donde g_{Na} , g_K y g_L son las conductancias asociadas con el sodio, potasio y escape, respectivamente, V es el potencial de membrana, E_{Na} , E_K y E_L son los potenciales de equilibrio de sodio, potasio y de escape.

En el caso de un canal que sea permeable solamente por una especie particular de iones, entonces el potencial de equilibrio es igual al potencial de Nernst para cada ion, es decir, el potencial entre su interior y exterior queda determinado por la temperatura T y la concentración iónica tanto en el exterior como en el interior de la célula y su valor está dado por la ecuación de Nernst [7, 58, 59],

$$E_x = \frac{RT}{z_x F} \ln\left(\frac{[x]_{ex}}{[x]_{in}}\right),$$

donde E_x es el potencial del ion x , R es la constante de los gases, T es la temperatura, F es la constante de Faraday, z_x la valencia del ion, $[x]_{in}$ y $[x]_{ex}$ son las concentraciones interior y exterior de los iones. Por ejemplo, el potencial de Nernst para el sodio es: $E_{Na} = 70$ mV, con $R = 8,314$ J mol⁻¹K⁻¹, $T = 37^\circ\text{C}$, $F = 96,485$ C mol⁻¹, $[Na^+]_{in} = 10$ y $[Na^+]_{ex} = 140$.

La dirección del flujo de corriente que cruza la membrana celular a través de cada canal iónico, es gobernado por la diferencia de potenciales entre el de la membrana y el de Nernst. En consecuencia, la corriente I_x a través de un canal arbitrario está dada por la expresión

$$I_x = g_x(V - E_x), \tag{2.1.3}$$

donde E_x es el potencial de equilibrio para el ion x y g_x es la conductancia del canal. Nótese que la conductancia es el inverso de la resistencia. Así, si la resistencia es R_x , entonces $g_x = 1/R_x$. Desde el punto de vista eléctrico, la membrana celular actúa como un capacitor en paralelo con una serie de resistencias que representan los canales iónicos en la membrana, como se muestra en la Figura 2.1 del circuito equivalente. Si consideramos que el voltaje está cambiando, habrá flujo de corriente a través de la rama capacitiva del circuito equivalente. La capacitancia se debe al hecho de que la membrana es un aislante, y está rodeada a ambos lados por fluidos conductores, el

22 La dinámica de las células excitables

citoplasma y el líquido intersticial (líquido contenido en el intersticio o espacio entre las células). La ecuación de estado para el capacitor es entonces

$$Q = -CV, \quad (2.1.4)$$

donde Q es la carga del capacitor, C es la capacitancia y V es el voltaje.

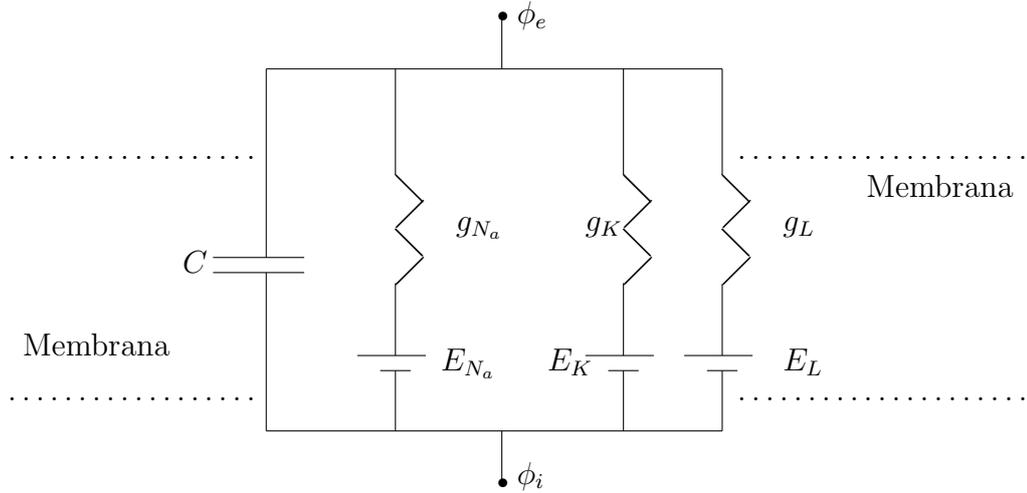


Figura 2.1 Circuito equivalente.

Ahora bien, teniendo en cuenta que la corriente I está dada por $I = dQ/dt$, entonces al derivar a ambos miembros de (2.1.4) con respecto a t , se obtiene

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_x}{C} = -\frac{g_x}{C}(V - E_x) = -\frac{V - E_x}{\tau}, \quad (2.1.5)$$

donde $\tau = C/g_x = R_x C$ es la constante del tiempo de la membrana (tiempo en el cual se presenta el cambio de potencial de membrana en respuesta a las variaciones de corriente). La solución de la ecuación diferencial ordinaria (2.1.5) es (véase por ejemplo [17])

$$V(t) = E_x - (E_x - V(0))e^{-t/\tau}.$$

2.1.1. Canales iónicos

El comportamiento de un sólo canal iónico se puede modelar con ecuaciones de estados y funciones que describen la transición entre éstos.

En el caso más simple supondremos dos estados, abierto y cerrado. La formulación de un mecanismo de este tipo, describe la probabilidad que una “compuerta” se abra permitiendo el flujo de iones bajo condiciones diferentes [7, 10, 23, 32]. Para un ion arbitrario x , la formulación general para la conductancia es $g_x = \bar{g}_x y$, donde \bar{g}_x es la conductancia maximal de la membrana celular para este ion y y es la variable del estado, cuya dependencia del tiempo se describe por

$$\frac{dy}{dt} = \alpha_y(1 - y) - \beta_y y, \quad (2.1.6)$$

donde α_y y β_y son funciones constantes positivas (en general dependen del voltaje, pero son constantes para cualquier voltaje dado) que controlan la transición entre los estados cerrado y abierto. En otras palabras, el término $\alpha_y(1 - y)$ es la probabilidad de transición de la partícula del estado cerrado al estado abierto, mientras que $\beta_y y$ es la probabilidad de transición de la partícula del estado abierto al estado cerrado. La ecuación (2.1.6) se puede reescribir de forma alterna como sigue

$$\frac{dy}{dt} = \alpha_y - (\alpha_y + \beta_y)y = (\alpha_y + \beta_y) \left[\frac{\alpha_y}{\alpha_y + \beta_y} - y \right] = \frac{y_\infty - y}{\tau_y} \quad (2.1.7)$$

donde

$$y_\infty = \frac{\alpha_y}{\alpha_y + \beta_y}, \quad \tau_y = \frac{1}{\alpha_y + \beta_y}.$$

Aquí y_∞ representa el comportamiento en estado estable de la compuerta y τ_y es la constante de tiempo asociada con la activación o inactivación del proceso [7, 10, 23, 33, 58].

2.1.2. Conductancias del sodio y potasio

Hodgkin-Huxley dedujeron que la conductancia del sodio involucra dos compuertas que dependen del voltaje, una de activación y otra de inactivación, mientras que la conductancia del potasio sólo contiene una compuerta, la de activación [7, 23, 33]. Si m es la variable de activación y h es la de inactivación, para iones de sodio, entonces la conductancia está dada por

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h \quad (2.1.8)$$

24 La dinámica de las células excitables

donde \bar{g}_{Na} es la conductancia maximal del sodio ($\bar{g}_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2$). Esas variables están gobernadas por las siguientes ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1 - h) - \beta_h h.\end{aligned}\tag{2.1.9}$$

Recuerde que estas ecuaciones se pueden escribir de la forma (2.1.7), esto es,

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= \frac{m_\infty - m}{\tau_m} \\ \frac{dh}{dt} &= \frac{h_\infty - h}{\tau_h}\end{aligned}\tag{2.1.10}$$

donde

$$\begin{aligned}m_\infty &= \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}, & \tau_m &= \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}, \\ h_\infty &= \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}, & \tau_h &= \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}.\end{aligned}$$

La función $h_\infty = h_\infty(V)$ indica cuantos canales de sodio están disponibles para cada valor del potencial de la membrana y por tanto cuando $V \rightarrow \infty$, $h_\infty \rightarrow 0$, de igual manera, la función $m_\infty = m_\infty(V)$ dice cuantos canales de sodio se abren para cada valor del potencial de la membrana y por tanto, cuando $V \rightarrow \infty$, $m_\infty \rightarrow 1$.

De otro lado, la conductancia a través del canal de potasio está dada por

$$g_K = \bar{g}_K n^4\tag{2.1.11}$$

donde \bar{g}_K es la conductancia maximal del potasio y n es la variable de activación. La variación con el tiempo está gobernada por la ecuación diferencial

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n.\tag{2.1.12}$$

Los exponentes sobre m y n en las ecuaciones (2.1.8) y (2.1.11) son elegidos para mejorar el ajuste de los datos experimentales [25, 26, 28].

Agrupando estas ecuaciones obtenemos el sistema acoplado no lineal de Hodgkin-Huxley de cuatro ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{aligned}
 \frac{dV}{dt} &= -\frac{1}{C} \left[\bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V - E_K) \right. \\
 &\quad \left. + \bar{g}_L (V - E_L) + I_{est} \right] \\
 \frac{dm}{dt} &= \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \\
 \frac{dh}{dt} &= \alpha_h (1 - h) - \beta_h h \\
 \frac{dn}{dt} &= \alpha_n (1 - n) - \beta_n n
 \end{aligned} \tag{2.1.13}$$

donde $\bar{g}_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2$, $\bar{g}_K = 36 \text{ mS/cm}^2$, $\bar{g}_L = 0,3 \text{ mS/cm}^2$ y $E_{Na} = +115 \text{ mV}$, $E_K = -12 \text{ mV}$, $E_L = 10,6 \text{ mV}$, $C = 1 \mu\text{F/cm}^2$, los potenciales de Nernst están escritos respecto del potencial de reposo $\approx 65 \text{ mV}$. I_{est} es la corriente total de estímulo.

Las razones constantes que dependen del voltaje son:

$$\begin{aligned}
 \alpha_m &= \frac{0,1(V + 25)}{e^{0,1(V+25)} - 1}, \quad \beta_m = 4e^{V/18}, \quad \alpha_h = 0,07e^{V/20} \\
 \beta_h &= \frac{1}{e^{0,1(V+30)} + 1}, \quad \alpha_n = \frac{0,02(V + 10)}{e^{0,1(V+10)} - 1}, \quad \beta_n = 0,125e^{V/80}.
 \end{aligned}$$

2.2. Las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo

Es bien conocido que un pulso viajero es una onda que aparece frecuentemente en la naturaleza y se caracteriza porque se desplaza en el espacio a velocidad constante sin perder su forma. Desde el punto de vista matemático corresponde a una solución particular de una ecuación de reacción y difusión, que cumple ciertas condiciones de frontera. La difusión es un fenómeno por medio del cual un grupo de partículas se mueven como grupo de acuerdo a la trayectoria irregular de cada una de las partículas. Así los movimientos particulares irregulares dan como resultado un movimiento regular como grupo, a este fenómeno se le conoce como proceso de difusión [8, 12, 45, 63]. En el proceso de reacción las partículas pueden cambiar su estado, debido por ejemplo a acciones de manera espontánea; en este caso se está hablando de reacciones químicas o procesos biológicos. Existen

26 La dinámica de las células excitables

fundamentalmente en biología dos tipos de ondas viajeras, una es la que se estudia en epidemiología, que se basa en la forma en que se transmiten algunas enfermedades, y la otra es la que corresponde a los modelos de conducción nerviosa, respecto a esta, se sabe que una forma básica de comunicación entre las células del sistema nervioso es mediante señales eléctricas [23, 59, 58]. Un proceso que permite la comprensión de un pulso viajero es el análisis que se realiza con las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo

$$\begin{aligned}\frac{\partial v}{\partial t} &= \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + f(v) - w \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= \epsilon(v - \gamma w)\end{aligned}\tag{2.2.1}$$

donde $f(v) = v(1-v)(v-a) = -v^3 + (1+a)v^2 - av$, $0 < a < 1/2$, ϵ y γ parámetros positivos. Este modelo no proporciona una descripción muy exacta de la realidad biofísica de las células nerviosas, más bien proporciona una idea matemática del mecanismo de excitabilidad de la neurona.

Para solucionar este sistema de ecuaciones en derivadas parciales se realiza una reducción a ecuaciones diferenciales ordinarias, mediante el siguiente proceso: supongamos soluciones en forma de ondas viajeras o frentes de onda $v(\xi)$ y $w(\xi)$ donde $\xi = x + ct$, con c la velocidad de la onda [33, 45, 63]. Al aplicar la regla de la cadena obtenemos

$$\begin{aligned}v_t &= v_\xi \xi_t = cv_\xi \\ v_x &= v_\xi \xi_x = v_\xi \\ w_t &= w_\xi \xi_t = cw_\xi\end{aligned}$$

entonces el sistema de (2.2.1) se transforma en

$$\begin{aligned}cv_\xi &= v_{\xi\xi} + f(v) - w \\ cw_\xi &= \epsilon(v - \gamma w).\end{aligned}$$

Ahora bien, si hacemos $u = dv/d\xi = v'$, dicho sistema se reduce a

$$\begin{aligned}v' &= u \\ u' &= cu - f(v) + w \\ w' &= \frac{\epsilon}{c}(v - \gamma w)\end{aligned}\tag{2.2.2}$$

es un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que se resuelve adecuadamente según las condiciones iniciales dadas para cada situación.

Además, sólo interesa soluciones que sean acotadas, puesto que éstas representan frentes de onda en la ecuación diferencial parcial con energía finita. Las soluciones de interés son las órbitas periódicas y las órbitas homoclínicas entre otras, es decir, soluciones que son doblemente asintóticas al origen del sistema (2.2.2) cuando $\xi \rightarrow \pm\infty$. Estas últimas representan frentes de onda cuyo perfil decae exponencialmente a cero hacia adelante y hacia atrás, véase la Figura 2.2.

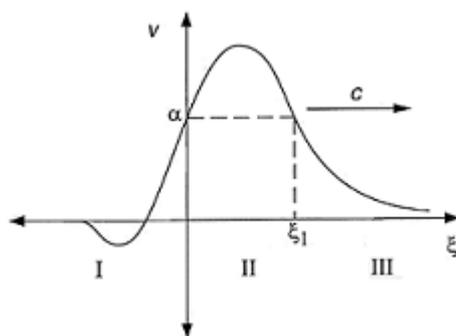


Figura 2.2 Diagrama de un pulso viajero

2.3. Ecuaciones del cable y bidominio

Entre los modelos, uno de los más estudiados, es el *modelo bidominio* [10, 22, 23, 33], en donde el tejido cardiaco está compuesto por dos medios continuos separados, uno intracelular y otro extracelular. En este sistema cuando se aplica una corriente eléctrica en el medio intracelular, parte de la energía se emplea para descargar el condensador y fluye al medio extracelular, mientras que otra parte se propaga a través de las uniones comunicantes a las células vecinas que, a su vez, reparten de nuevo la energía con sus células adyacentes. Con el propósito de entender el mecanismo de la actividad eléctrica del tejido cardiaco, el modelo de propagación en una dimensión es la ecuación del cable, que se describirá a continuación.

2.3.1. Ecuación del cable

Las células cardiacas se pueden considerar como un cilindro cuyo eje mide aproximadamente 0,1 mm y un radio de 10 a 30 μm . Por otro lado, la fibra de Purkinje es una fibra delgada que se puede mirar como un cilindro circular recto y uniforme. Tales estructuras se pueden modelar por un cable semi-infinito, con una superficie membranal que tiene propiedades resistivas, capacitivas y una conductividad axial óhmica. También se conoce que el potencial de la membrana, en general, no es el mismo en cada punto de la estructura de la neurona, esto se debe a que las ramificaciones intrincadas generan gradientes de diferente potencial en la membrana. La uniformidad en el potencial se puede alcanzar experimentalmente introduciendo un alambre de plata por el axón de una neurona como lo realizó Hodgkin y Huxley [29].

Para entender este fenómeno se utiliza el modelo de la ecuación del cable. Para tal efecto, se considera la célula como una pieza cilíndrica larga con una membrana que envuelve el citoplasma. Se supone que el potencial a lo largo de su extensión depende solamente de la variable de longitud, y no de las variables radiales o angulares. Esto permite que el cable pueda ser analizado en una sola dimensión, esta suposición se conoce como hipótesis, de núcleo de conducción.

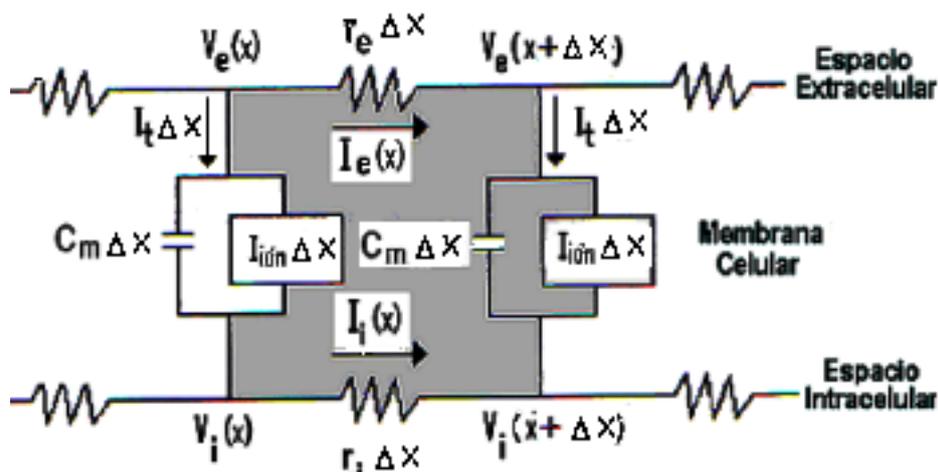


Figura 2.3. Circuito para la ecuación del cable.

Para la formulación del modelo se divide el cable en un número finito de trozos cortos de longitud Δx , todos de igual potencial. En cada sección

del cable se balancean todas las corrientes y sólo aparecen dos tipos de corrientes, la corriente axial y la corriente a través de la membrana (corriente transmembrana). La corriente axial tiene dos componentes, una intracelular y otra extracelular, en ambos casos se consideran óhmicas.

Por la Ley de Ohm, véase la Figura 2.3, el voltaje está dado por

$$V_i(x, t) - V_i(x + \Delta x, t) = r_i I_i(x, t) \Delta x,$$

donde r_i es la resistencia intracelular del cable por unidad de longitud, I_i y V_i son la corriente y el voltaje intracelular, respectivamente. Al dividir por Δx y haciendo $\Delta x \rightarrow 0$ se tiene

$$I_i = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x}. \quad (2.3.1)$$

De igual manera se tiene para la corriente axial extracelular I_e ,

$$V_e(x, t) - V_e(x + \Delta x, t) = r_e I_e(x, t) \Delta x$$

donde r_e es la resistencia extracelular por unidad de longitud y V_e es el voltaje extracelular, y así, al dividir por Δx y al hacer $\Delta x \rightarrow 0$ se tiene

$$I_e = -\frac{1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x}. \quad (2.3.2)$$

Como se mencionó más arriba, la membrana tiene propiedades resistivas y capacitivas por lo que puede representarse como un circuito compuesto de una resistencia y un capacitor conectados en paralelo (véase la Figura 2.3), por lo cual I_a , la corriente axial, puede escribirse como

$$I_a = I_i + I_e, \quad (2.3.3)$$

en un cable donde no hay fuentes de corrientes adicionales.

De otro lado, por la Ley de Kirchhoff, los cambios de corriente axial extracelular o intracelular se deben a la corriente de transmembrana, en consecuencia,

$$I_i(x, t) - I_i(x + \Delta x, t) = I_m \Delta x = I_e(x + \Delta x, t) - I_e(x, t),$$

donde I_m es la corriente transmembrana por unidad de longitud de la membrana. En el límite cuando $\Delta x \rightarrow 0$ se llega nuevamente a

$$I_m = -\frac{\partial I_i}{\partial x} = \frac{\partial I_e}{\partial x}. \quad (2.3.4)$$

30 La dinámica de las células excitables

Al reemplazar (3.4.7) y (2.3.2) en (2.3.3) se obtiene

$$I_a = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x}. \quad (2.3.5)$$

Ahora bien, si $V = V_i - V_e$, es el potencial de la membrana, entonces al despejar V_e y derivar respecto a x se tiene

$$\frac{\partial V_e}{\partial x} = \frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{\partial V}{\partial x} \quad (2.3.6)$$

y reemplazando en (2.3.5) se tiene

$$\begin{aligned} I_a &= -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{1}{r_e} \frac{\partial V_i}{\partial x} + \frac{1}{r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \\ &= -\frac{\partial V_i}{\partial x} \left[\frac{1}{r_i} + \frac{1}{r_e} \right] + \frac{1}{r_e} \frac{\partial V}{\partial x}, \end{aligned}$$

de donde

$$\frac{\partial V_i}{\partial x} = \frac{r_i r_e}{r_i + r_e} \left[\frac{1}{r_e} \frac{\partial V}{\partial x} - I_a \right]$$

o de manera equivalente

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} = \left[\frac{1}{r_i + r_e} \right] \frac{\partial V}{\partial x} - \left[\frac{r_e}{r_i + r_e} \right] I_a. \quad (2.3.7)$$

Pero de (2.3.4) y (3.4.7) se tiene

$$I_m = -\frac{\partial I_i}{\partial x} = -\frac{\partial}{\partial x} \left[-\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} \right],$$

reemplazando (2.3.7) en esta última expresión se obtiene

$$I_m = -\frac{\partial}{\partial x} \left[-\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{r_e}{r_i + r_e} I_a \right].$$

Como I_a es constante, debido a que no hay variación en el potencial, entonces

$$I_m = \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right]. \quad (2.3.8)$$

Ahora bien, la corriente de transmembrana se puede expresar como la suma de la corriente que circula por el capacitor y la corriente iónica. La corriente que circula por el capacitor es

$$I_m = \frac{V}{r_m} + C_m \frac{\partial V}{\partial t},$$

donde r_m es la resistencia de la membrana y C_m es la capacitancia. Por tanto, al igualar (2.3.8) con esta última expresión, y suponiendo que r_i y r_e son constantes, se tiene

$$I_m = p \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{r_m} \right) = \frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2},$$

donde p es el perímetro del axón.

La anterior ecuación también se puede escribir como

$$r_m C_m \frac{\partial V}{\partial t} + r_m I_{ión} = \frac{r_m}{p(r_i + r_e)} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2},$$

donde $I_{ión} = V/r_m$ es la corriente iónica. Ahora, haciendo $\tau_m = r_m C_m$ y $\lambda_m^2 = \frac{r_m}{p(r_i + r_e)}$ se tiene otra forma de la ecuación del cable

$$\tau_m \frac{\partial V}{\partial t} + r_m I_{ión} = \lambda_m^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}. \quad (2.3.9)$$

Nótese que $\lambda_m = \sqrt{\frac{r_m}{p(r_i + r_e)}}$ tiene unidades de distancia, y se llama la constante espacial del cable, mientras que τ_m tiene unidades de tiempo y se conoce como la constante de tiempo en la membrana.

Si se reescala la corriente iónica definiendo

$$I_{ión} = -\frac{f(V, t)}{r_m},$$

para alguna función f (en general, depende del voltaje y el tiempo y tiene unidades de voltaje) e introduciendo las variables adimensionales

$$T = \frac{t}{\tau_m} \quad \text{y} \quad X = \frac{x}{\lambda_m},$$

32 La dinámica de las células excitables

entonces la ecuación del cable (2.3.9) en las nuevas variables es

$$\frac{\partial V}{\partial T} = \frac{\partial^2 V}{\partial X^2} + f(V, T). \quad (2.3.10)$$

Las condiciones de frontera para esta ecuación pueden ser de Dirichlet, que corresponden a un cable cortado, con $V = 0$ en sus fronteras, o de Neumann, que corresponden a un cable que termina con una membrana donde $\frac{\partial V}{\partial T} = 0$ en las fronteras.

2.3.2. Ecuaciones de bidominio

El bidominio es una estructura que define un modelo del tejido cardiaco consistiendo de dos dominios que se interpenetran representando las células cardiacas y el espacio que las rodea [33, 34, 38, 50]. El dominio intracelular representa las regiones dentro de las células y el dominio extracelular representa el espacio entre las células. Una tercera región (o colección de regiones) que se puede incluir en el bidominio es la región extramiocardial (por ejemplo, los fluidos que bañan al corazón). Los dominios intracelular y extracelular ocupan el mismo espacio físico. Bajo condiciones normales la región extramiocardial atrae flujo de corriente desde la región cardiaca, este flujo se puede revertir, por ejemplo, cuando se aplica una descarga de desfibrilación. El tejido cardiaco difiere de otros tejidos en su estructura (véase la Figura 1.2). Cada célula se puede conectar con otras células. De esto resulta que la geometría tridimensional para representar el tejido cardiaco es bastante complicada. El espacio intracelular es continuo, en el sentido que un ion puede viajar desde el interior de una célula al interior de otra a través de las uniones vacías (gap junctions), sin tener que entrar al espacio extracelular. Similarmente, un ion viajando extracelularmente no necesita entrar a la célula. Los dos espacios tienen diferentes propiedades eléctricas, por tanto se forma un medio anisótropo.

Las ecuaciones de bidominio se pueden deducir de varias maneras, según las variables dependientes que sean objeto de estudio. En este trabajo se obtienen dos ecuaciones, la primera describe el potencial extracelular, y la segunda, es una ecuación reacción difusión en términos del potencial de transmembrana.

Para obtener estas ecuaciones se definen los potenciales de dominio intracelular y extracelular como ϕ_i y ϕ_e , respectivamente. El potencial de

transmembrana, V , es la diferencia entre los dos potenciales a través de la membrana

$$V = \phi_i - \phi_e. \quad (2.3.11)$$

Por tanto, los potenciales intracelular ϕ_i y extracelular ϕ_e , como también el potencial transmembrana V , se definen siempre en el dominio cardiaco H . Nótese también que la expresión (2.3.11) es idéntica a la utilizada en la ecuación del cable, excepto que ahora la membrana separa ϕ_i y ϕ_e en todos los puntos del dominio cardiaco H .

Ahora, la ley de Ohm establece que

$$\mathbf{J} = \frac{1}{R}\mathbf{E}, \quad (2.3.12)$$

donde \mathbf{E} es la fuerza del campo eléctrico, \mathbf{J} es la densidad de corriente y R es la resistencia. Al suponer que el campo eléctrico es cuasi estático, entonces existe un campo escalar ϕ que es el potencial de \mathbf{E} , es decir, $\mathbf{E} = -\nabla\phi$. Sustituyendo esta ecuación en (2.3.12) y expresando la resistencia como una conductividad ($\sigma = 1/R$) se obtiene

$$\mathbf{J}_i = -\sigma_i\nabla\phi_i \quad (2.3.13)$$

$$\mathbf{J}_e = -\sigma_e\nabla\phi_e. \quad (2.3.14)$$

Si el dominio cardiaco se considera aislado, cualquier flujo de corriente que salga de un dominio debe alcanzar el otro cruzando la membrana de la célula. Además, el cambio en la densidad de corriente en cada dominio también es igual al flujo de corriente a través de la membrana

$$-\nabla \cdot \mathbf{J}_i = \nabla \cdot \mathbf{J}_e = A_m I_m, \quad (2.3.15)$$

donde I_m es la corriente transmembrana por unidad de área y A_m es la razón entre el área de la superficie y el volumen de la célula. Combinando las ecuaciones (2.3.13) y (2.3.14) con la ecuación (2.3.15) se obtienen dos nuevas ecuaciones

$$\nabla \cdot (\sigma_i\nabla\phi_i) = A_m I_m \quad (2.3.16)$$

$$\nabla \cdot (\sigma_e\nabla\phi_e) = -A_m I_m. \quad (2.3.17)$$

De donde

$$\nabla \cdot (\sigma_i\nabla\phi_i) = -\nabla \cdot (\sigma_e\nabla\phi_e). \quad (2.3.18)$$

34 La dinámica de las células excitables

Restando a ambos miembros $\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e)$ se tiene

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) = -\nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) \quad (2.3.19)$$

y, usando (2.3.11) se obtiene

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) = -\nabla \cdot [(\sigma_i + \sigma_e) \nabla \phi_e]. \quad (2.3.20)$$

Esta ecuación se conoce como la primera ecuación de bidominio y se utiliza para calcular el potencial extracelular dado una distribución de potencial transmembrana.

El flujo de corriente a través de la membrana, I_m , se puede describir por la corriente de capacitancia y la corriente iónica, esto es,

$$I_m = C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \quad (2.3.21)$$

donde C_m es la capacitancia de la membrana por unidad de área e I_{ion} es la corriente iónica. Combinando las ecuaciones (2.3.16) y (2.3.21) se tiene

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) = A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right). \quad (2.3.22)$$

Esta última ecuación se puede escribir de manera equivalente como

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) + \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) = A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right), \quad (2.3.23)$$

basta sumar y restar $\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e)$. La ecuación (2.3.23) es la segunda ecuación de bidominio y se usa para calcular el potencial transmembrana en cada paso del tiempo.

Si el dominio extracelular es altamente conductivo ($\sigma_e \sim \infty$) o los dominios son igualmente anisótropos, es decir, $\sigma_i = a\sigma_e$ para alguna constante a , entonces el modelo bidominio se reduce a la ecuación monodominio

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V) = A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right). \quad (2.3.24)$$

Las condiciones de frontera para el bidominio, usualmente supone que no hay flujo de corriente entre los dominios intracelular y extramiocardial, mientras si se inyecta una corriente, ésta entra al tejido a través del dominio extracelular [50]. Luego para el modelo bidominio, las condiciones de frontera

homogéneas de Neumann reflejan el hecho que el tejido está rodeado por un aislante,

$$\begin{aligned}\mathbf{n} \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) &= 0 \\ \mathbf{n} \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) &= 0, \quad \text{en } \partial H,\end{aligned}\tag{2.3.25}$$

donde \mathbf{n} es el vector normal unitario exterior a la superficie miocárdial. La simulación de la activación en estructuras bidimensionales tiene antecedentes en las aplicaciones de Moe efectuadas a mediados del pasado siglo para estudiar los procesos fibrilatorios [47]. Recientemente, simulaciones bidimensionales como las desarrolladas por Panfilov y Pertsov han proporcionado información útil sobre las características de la activación reentrante en medios excitables y en modelos biofísicos del tejido cardíaco en situaciones normales y patológicas [52, 53].

CAPÍTULO 3

La actividad eléctrica del tejido cardiaco

En los últimos años, los modelos y simulaciones matemáticas [61], junto con los estudios experimentales y clínicos adecuados, son instrumentos necesarios y complementarios para el estudio de este tipo de fenómenos. Los conceptos de la teoría de propagación de ondas en medios no lineales, han cambiado de manera radical la visión global de la fibrilación ventricular. Se ha demostrado que la fibrilación está mediada por reentradas funcionales con forma helicoidal que rotan siguiendo una dinámica determinada por su pivote organizativo o rotor [68]. Winfree definió como “rotor” a la rotación estable de reacción y difusión que rodea a un pivote. Estos pivotes o “singularidades de fase” se crean tras la rotura de un frente de onda al encontrarse en su propagación con tejido refractario o un obstáculo anatómico. Estos rotores se comportarían como el centro que genera los múltiples frentes de activación eléctricos [48]. Los rotores, a su vez, están condicionados por las propiedades electrofisiológicas del miocardio, determinadas por la dinámica de las diferentes corrientes iónicas [20, 62].

Entre los trabajos pioneros con este enfoque se encuentran los de Hodgkin y Huxley [26, 27, 29], ellos utilizaron sistemas de ecuaciones diferenciales para cuantificar los flujos de corriente a través de la membrana. Describieron el comportamiento de los canales iónicos de sodio y potasio en función del potencial de membrana [14, 25, 62], se desarrollaron modelos celulares de fibras de Purkinje y células musculares [33, 51]. Paralelamente al desarrollo

de modelos matemáticos, en los que se estudia la formación del potencial de acción de las células cardíacas, se ha planteado la descripción del proceso de propagación de la activación cardíaca en modelos multicelulares que permiten aproximarse de una manera más precisa a los fenómenos reales [13, 36, 61].

El modelo bidominio es esencialmente macroscópico. Esto no es de importancia para la estructura celular discreta del tejido cardiaco. Matemáticamente esto significa que el sistema (2.3.15) está escrito en la escala espacial macroscópica de $0,3 - 1\text{mm}$ [50]. Pero el modelo bidominio cuando se generaliza, permite la descripción de los eventos eléctricos a nivel microscópico. A continuación se describirá la microestructura del tejido cardiaco con el fin de entender el modelado y las propiedades eléctricas anisótropas de dicho tejido mirado como una fibra. La generalización se obtiene a través de un proceso de homogeneización descrito por Keener en [33].

3.1. Descripción de la microestructura

Dentro del modelo bidominio se tiene la capacidad de describir la microestructura del miocardio a través del tensor de conductividad. Las propiedades eléctricas anisótropas del miocardio se pueden definir asignando valores diferentes de conductividad en las tres direcciones del modelo microestructural. El tensor de conductividad entra al modelo como un tensor diagonal que representa la conductividad del tejido en la fibra. Cuando el modelo bidominio es homogéneo, las conductividades de una fibra permanecen constantes.

En el caso de dos dimensiones, si las fibras son rectas los tensores de conductividad se representan por las siguientes matrices diagonales

$$\sigma_i = \begin{pmatrix} \sigma_l^i & 0 \\ 0 & \sigma_\tau^i \end{pmatrix}, \quad \sigma_e = \begin{pmatrix} \sigma_l^e & 0 \\ 0 & \sigma_\tau^e \end{pmatrix},$$

donde los subíndices l y τ denotan las conductividades longitudinal y transversal en la fibra respectivamente. El operador diferencial $\nabla \cdot (\sigma \nabla f)$, se puede escribir como

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla f) = \sigma_l \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + \sigma_\tau \frac{\partial^2 f}{\partial y^2}, \quad (3.1.1)$$

donde σ representa σ_i , σ_e o $\sigma_i + \sigma_e$ y f puede ser ϕ_e o V .

Si las fibras cambian su orientación en el espacio, la conductividad global en el tejido (con respecto a un sistema global de coordenadas fijo $x; y$, Figura 3.1) cambia de punto a punto. Mientras que en un sistema local de coordenadas $\xi; \eta$, asociado con cada punto del tejido, ésta permanece invariante [33].

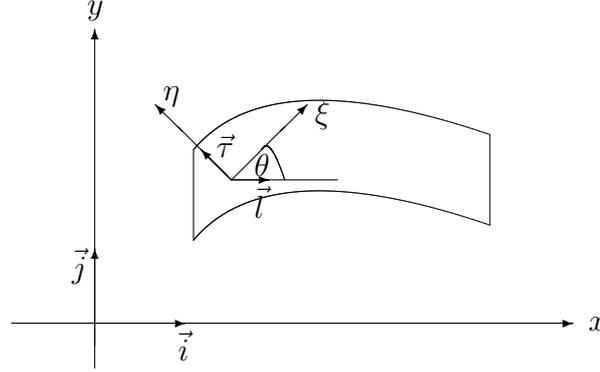


Figura 3.1 Sistema de coordenadas, global $x; y$ y local $\xi; \eta$ en un tejido de fibra curvada.

Para obtener la expresión que representa el tensor de conductividad en el sistema global de coordenadas, se expresan los vectores unitarios del sistema local en términos del sistema global de coordenadas

$$\begin{aligned}\vec{l} &= \vec{i} \cos \theta + \vec{j} \sin \theta \\ \vec{r} &= -\vec{i} \sin \theta + \vec{j} \cos \theta,\end{aligned}$$

donde θ es el ángulo local entre la dirección de la fibra y el eje x . Ahora se escribirá el tensor de conductividad $\sigma = \begin{pmatrix} \sigma_l & 0 \\ 0 & \sigma_r \end{pmatrix}$ en el sistema $\xi; \eta$, en las coordenadas $x; y$.

$$\begin{aligned}\sigma &= \vec{l}(\vec{l}\sigma_l + \vec{r}0) + \vec{r}(\vec{l}0 + \vec{r}\sigma_r) \\ &= (\vec{i} \cos \theta + \vec{j} \sin \theta)(\vec{i} \cos \theta + \vec{j} \sin \theta)\sigma_l \\ &+ (-\vec{i} \sin \theta + \vec{j} \cos \theta)(-\vec{i} \sin \theta + \vec{j} \cos \theta)\sigma_r \\ &= \vec{i}\vec{i}(\sigma_l \cos^2 \theta + \sigma_r \sin^2 \theta) + \vec{i}\vec{j}[(\sigma_l - \sigma_r) \cos \theta \sin \theta] \\ &+ \vec{j}\vec{i}[(\sigma_l - \sigma_r) \cos \theta \sin \theta] + \vec{j}\vec{j}(\sigma_l \sin^2 \theta + \sigma_r \cos^2 \theta),\end{aligned}$$

luego σ está dada por la matriz

$$\begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} \\ \sigma_{xy} & \sigma_{yy} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma_l \cos^2 \theta + \sigma_\tau \sin^2 \theta & (\sigma_l - \sigma_\tau) \cos \theta \sin \theta \\ (\sigma_l - \sigma_\tau) \cos \theta \sin \theta & \sigma_l \sin^2 \theta + \sigma_\tau \cos^2 \theta \end{pmatrix} \quad (3.1.2)$$

o de manera equivalente

$$\begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} \\ \sigma_{xy} & \sigma_{yy} \end{pmatrix} = R \begin{pmatrix} \sigma_l & 0 \\ 0 & \sigma_\tau \end{pmatrix} R^{-1},$$

donde $R = \begin{pmatrix} \cos \theta & -\sin \theta \\ \sin \theta & \cos \theta \end{pmatrix}$ es la matriz de rotación. Observe que en (3.1.2)

se utilizó la notación diádica $\vec{a}\vec{b} = \begin{pmatrix} a_x b_x & a_x b_y \\ a_y b_x & a_y b_y \end{pmatrix}$ para el producto externo

de cualquier par de vectores \vec{a} y \vec{b} . Por ejemplo, $\vec{i}\vec{i} + \vec{j}\vec{j} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$.

El operador diferencial en el caso general de $\theta = \theta(x, y)$ está dado por

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (\sigma \nabla f) &= \frac{\partial}{\partial x} \left[\sigma_{xx} \frac{\partial f}{\partial x} + \sigma_{xy} \frac{\partial f}{\partial y} \right] + \frac{\partial}{\partial y} \left[\sigma_{xy} \frac{\partial f}{\partial x} + \sigma_{yy} \frac{\partial f}{\partial y} \right] \\ &= \sigma_{xx} \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + 2\sigma_{xy} \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial y} + \sigma_{yy} \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \\ &\quad + \left[\frac{\partial \sigma_{xx}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{xy}}{\partial y} \right] \frac{\partial f}{\partial x} + \left[\frac{\partial \sigma_{xy}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{yy}}{\partial y} \right] \frac{\partial f}{\partial y}. \end{aligned}$$

Con el operador ya escrito en coordenadas x, y , se puede utilizar el método de diferencias finitas para encontrar una aproximación (véase p.e., [9, 64, 66]).

A continuación se describirá el método de diferencias finitas para una fibra recta.

Sea $\bar{\Omega}_h = \Omega_h \cup \partial\Omega_h$, $\Delta x = a/N_x$ y $\Delta y = b/N_y$,

$$\bar{\Omega}_h = \{(x_i, y_j) : x_i = i\Delta x, i = 0 \dots N_x, y_j = j\Delta y, j = 0 \dots N_y\}$$

es la malla en Ω , cada célula se representa por un rectángulo de tamaño $\Delta x \times \Delta y$. El operador diferencial se aproxima por diferencias finitas en Ω_h .

$$\left(\frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \right)_{i,j} = \frac{f_{i+1,j} - 2f_{i,j} + f_{i-1,j}}{\Delta x^2} + O(\Delta x^2)$$

$$\left(\frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \right)_{i,j} = \frac{f_{i,j+1} - 2f_{i,j} + f_{i,j-1}}{\Delta y^2} + O(\Delta y^2)$$

sobre Ω_h , acá $f_{i,j} = f(x_i, y_j)$.

La aproximación de las primeras derivadas involucra la condiciones de frontera de Neumann

$$\begin{aligned} \sigma_l^e \frac{\partial \phi_e}{\partial x} \Big|_{x=0,a} &= 0, & \sigma_\tau^e \frac{\partial \phi_e}{\partial y} \Big|_{y=0,b} &= 0, \\ \sigma_l^i \frac{\partial V}{\partial x} \Big|_{x=0,a} &= 0, & \sigma_\tau^i \frac{\partial V}{\partial y} \Big|_{y=0,b} &= 0. \end{aligned}$$

En $\partial\Omega_h$ se utiliza la fórmula de diferencias finitas en tres puntos (Figura 3.2)

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial f}{\partial x} \right)_{i,j} &= \frac{4f_{i+1,j} - 3f_{i,j} - f_{i+2,j}}{2\Delta x} + O(\Delta x^2), \quad i = 0, \quad j = 0 \dots N_y, \\ \left(\frac{\partial f}{\partial x} \right)_{i,j} &= \frac{-4f_{i-1,j} + 3f_{i,j} + f_{i-2,j}}{2\Delta x} + O(\Delta x^2), \quad i = N_x, \quad j = 0 \dots N_y, \\ \left(\frac{\partial f}{\partial y} \right)_{i,j} &= \frac{4f_{i,j+1} - 3f_{i,j} - f_{i,j+2}}{2\Delta y} + O(\Delta y^2), \quad i = 0 \dots N_x \quad j = 0, \\ \left(\frac{\partial f}{\partial y} \right)_{i,j} &= \frac{-4f_{i,j-1} + 3f_{i,j} + f_{i,j-2}}{2\Delta y} + O(\Delta y^2), \quad i = 0 \dots N_x \quad j = N_y, \end{aligned}$$

donde $f = \phi_e$ o V , respectivamente. Esto permite mantener una precisión de segundo orden en la solución tanto sobre la frontera como también dentro del dominio.

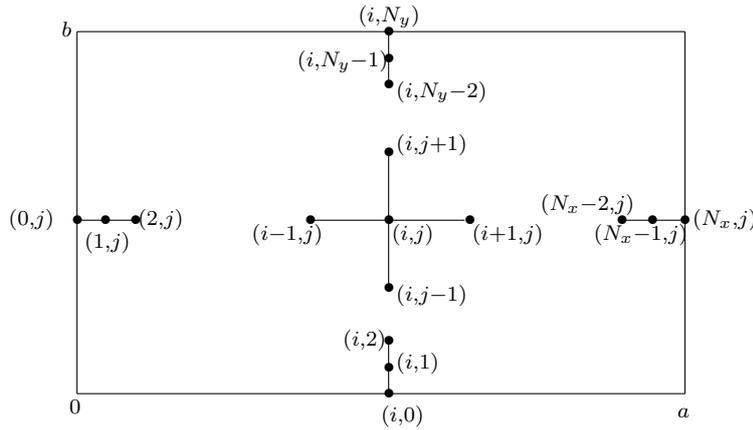


Figura 3.2 Caja para diferencias finita.

3.2. Modelo de la actividad eléctrica

Los modelos de la actividad cardiaca comúnmente combina dos ingredientes, un modelo de comportamiento celular con un modelo de acoplamiento espacial. En Keener [34], el modelo de acoplamiento espacial es el bidominio, pues éste tiene la ventaja que permite la simulación del estímulo extracelular de dos maneras diferentes. Primera, la cantidad de corriente que se inyecta al espacio extracelular se hace introduciendo una densidad de corriente I_0 en la ecuación (2.3.17), esto es,

$$\nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) = -I_m - I_0, \quad (3.2.1)$$

donde I_0 es una función del espacio y el tiempo, que simula descargas de distinta intensidad y duración en cualquier parte del tejido. Con este método se modela el punto fuente de estimulación en el tejido a través de una varilla o electrodo.

La segunda opción consiste en cambiar la condición de frontera (2.3.25) para el potencial extracelular ϕ_e en la localización del electrodo estímulo. En este caso, el valor de ϕ_e se pone igual al voltaje de la descarga en la parte de la frontera que ocupa el electrodo. Este método conlleva a la simulación de un campo eléctrico uniforme.

Para entender como las corrientes aplicadas externamente afectan el tejido cardiaco, recuérdese la descripción del modelo bidominio que se presentó en la Sección 2.3.2.

En cada punto del dominio cardiaco H , existen los potenciales, extracelular ϕ_e , intracelular ϕ_i y el potencial transmembrana $V = \phi_i - \phi_e$. Estos potenciales conducen corrientes

$$i_e = -\sigma_e \nabla \phi_e, \quad i_i = -\sigma_i \nabla \phi_i \quad (3.2.2)$$

y una corriente transmembrana a través de la membrana celular que divide las dos regiones. Las conductividades de los dos medios se representan por los tensores de conductividad σ_i y σ_e . Las leyes de Kirchhoff implican que

$$A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) \quad (3.2.3)$$

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i + \sigma_e \nabla \phi_e) = 0. \quad (3.2.4)$$

La primera de estas dos ecuaciones implica que la corriente puede salir del espacio intracelular, sólo como una corriente de transmembrana. De otro

lado, la corriente de transmembra tiene dos componentes, la corriente de capacitancia $C_m \frac{\partial V}{\partial t}$ y la corriente iónica I_{ion} . La ecuación (3.2.4) muestra que las corrientes intracelular y extracelular se pueden redistribuir pero conservando la carga, puesto que no hay fuentes de corriente intracardiaca. En la ecuación (3.2.3) C_m es la capacitancia de la membrana y A_m es la razón entre el área de la superficie y el volumen de la célula.

Por ejemplo, durante una descarga de desfibrilación los flujos de corriente sólo pueden pasar a través de la frontera del espacio extracelular, mientras que por la frontera del espacio intracelular no hay ningún flujo de corriente [67]. Esto significa que la corriente puede entrar al espacio intracelular a través de la membrana de la célula, como una corriente transmembra. Por tanto, las condiciones de frontera para este modelo bidominio son

$$\begin{aligned} \mathbf{n} \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) &= 0 \\ \mathbf{n} \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) &= I(t, x) \quad \text{sobre } \partial H, \end{aligned} \quad (3.2.5)$$

donde \mathbf{n} es el vector normal unitario exterior a la frontera ∂H . La corriente que entra no necesita que sea la misma en todo punto de la frontera, pero el flujo de corriente neta debe ser cero, esto es,

$$\int_{\partial H} I(t, x) dS = 0.$$

En otras palabras, no puede existir una acumulación de carga porque cualquier corriente que se inyecte debe salir en alguna parte.

Recuerde que el modelo bidominio es esencialmente macroscópico (0,3 – 1mm). No es apropiado para la estructura celular discreta (pequeña escala) del tejido cardiaco, pero cuando se utiliza el proceso de homogeneización descrito por Keener en [33], éste permite la descripción de eventos eléctricos a nivel microscópico. Por tanto, la inclusión de no homogeneidad a pequeña escala requiere de un modelo diferente [35].

Se tendrá una idea del comportamiento de este modelo, examinando el modelo del cable unidimensional. En este caso, la ecuación de conservación de flujo de corriente (3.2.4) se puede escribir como

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} + \sigma_e \frac{\partial \phi_e}{\partial x} \right] = 0.$$

Integrando con respecto a x se obtiene

$$\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} + \sigma_e \frac{\partial \phi_e}{\partial x} = G(t),$$

44 La actividad eléctrica del tejido cardiaco

donde $G(t)$ es una función arbitraria. Al usar la condición de frontera (3.2.5), se llega a que $G(t) = I(t)$, luego

$$\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} + \sigma_e \frac{\partial \phi_e}{\partial x} = I(t).$$

Esta última ecuación se puede escribir como

$$\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} = I(t) - \sigma_e \frac{\partial \phi_e}{\partial x}. \quad (3.2.6)$$

Por otro lado, $\phi_e = \phi_i - V$ y diferenciando parcialmente respecto a x , se tiene

$$\frac{\partial \phi_e}{\partial x} = \frac{\partial \phi_i}{\partial x} - \frac{\partial V}{\partial x}. \quad (3.2.7)$$

Reemplazando (3.2.7) en (3.2.6) se obtiene

$$\begin{aligned} \sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} &= I(t) - \sigma_e \left[\frac{\partial \phi_i}{\partial x} - \frac{\partial V}{\partial x} \right] \\ &= \sigma_e \frac{\partial V}{\partial x} - \sigma_e \frac{\partial \phi_i}{\partial x} + I(t), \end{aligned}$$

o de manera equivalente,

$$(\sigma_i + \sigma_e) \frac{\partial \phi_i}{\partial x} = \sigma_e \frac{\partial V}{\partial x} + I(t).$$

De donde,

$$\frac{\partial \phi_i}{\partial x} = \frac{\sigma_e}{\sigma_i + \sigma_e} \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{1}{\sigma_i + \sigma_e} I(t)$$

de forma equivalente,

$$\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} = \frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e} \left[\sigma_e \frac{\partial V}{\partial x} + I(t) \right].$$

Al derivar con respecto a x esta última expresión se tiene

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} \right] = \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{\sigma_i \sigma_e}{\sigma_i + \sigma_e} \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e} I(t) \right].$$

Luego al reemplazar en la ecuación (3.2.3) se obtiene

$$A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \frac{\partial}{\partial x} \left[\sigma \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e} I(t) \right], \quad (3.2.8)$$

donde $\sigma = \frac{\sigma_i \sigma_e}{\sigma_i + \sigma_e}$, con la condición de frontera

$$\frac{\partial V}{\partial x} = -\frac{I}{\sigma_e}, \quad \text{en } x = 0, L,$$

donde L es la longitud del cable.

Para un cable homogéneo, la fuente de corriente solamente influye en las fronteras, mientras que en el interior la fuente es idénticamente cero, esto es,

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e} I(t) \right] = 0$$

En el caso (no fisiológico) que la corriente iónica sea lineal, es decir, $I_{ion} = V/R$ y se aplique una corriente constante I , la ecuación (3.2.8) se transforma en una ecuación diferencial homogénea de segundo orden con coeficientes constantes,

$$\sigma \frac{d^2 V}{dx^2} = \frac{A_m V}{R}. \quad (3.2.9)$$

La solución general de esta ecuación es

$$V(x) = c_1 e^{-\lambda x} + c_2 e^{\lambda x}, \quad (3.2.10)$$

donde $\lambda^2 = \frac{A_m}{\sigma R}$. Utilizando las condiciones de frontera se llega al sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} -\lambda c_1 + \lambda c_2 &= -\frac{I}{\sigma_e} \\ -\lambda c_1 e^{-\lambda L} + \lambda c_2 e^{\lambda L} &= -\frac{I}{\sigma_e}. \end{aligned}$$

Al resolver dicho sistema se obtiene

$$\begin{aligned} c_1 &= \frac{I}{\lambda \sigma_e} e^{\lambda L/2} \frac{\sinh(\lambda L/2)}{\sinh(\lambda L)}, \\ c_2 &= -\frac{I}{\lambda \sigma_e} e^{-\lambda L/2} \frac{\sinh(\lambda L/2)}{\sinh(\lambda L)}. \end{aligned}$$

Reemplazando estos valores en la solución general (3.2.10) se obtiene

$$\begin{aligned} V(x) &= -2 \frac{I}{\lambda \sigma_e} \frac{\sinh(\lambda L/2)}{\sinh(\lambda L)} \sinh \lambda(x - L/2) \\ &= -2 \frac{I}{\lambda \sigma_e} \frac{\sinh(\lambda L/2)}{2 \sinh(\lambda L/2) \cosh(\lambda L/2)} \sinh \lambda(x - L/2) \\ &= -\frac{I}{\lambda \sigma_e} \frac{\sinh \lambda(x - L/2)}{\cosh(\lambda L/2)}, \end{aligned}$$

donde $\lambda^2 = \frac{A_m}{\sigma R}$. Para un dominio grande comparado con la constante de espacio λ , esta solución muestra decaimiento exponencial a partir de cada frontera, y es esencialmente cero en el interior del dominio. Esto corresponde al hecho de que la respuesta a un estímulo es la despolarización cerca a una de las fronteras e hiperpolarización cerca de la frontera opuesta, con un pequeño efecto al interior del dominio.

En el caso que $\frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e}$ no es constante (no hay homogeneidad resistiva), la no homogeneidad proporciona fuentes adicionales y sumideros a la corriente de transmembrana en puntos a través del interior del medio. Esta distribución de fuentes y sumideros es la responsable de la desfibrilación.

En el primer renglón de la siguiente cadena de igualdades se suma y resta la cantidad $\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e)$ con el fin de obtener $\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V)$, con dichos cálculos se generaliza el procedimiento anterior a dimensiones superiores.

$$\begin{aligned}
 \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) - \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V] &= \nabla \cdot [\sigma_i \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e] \\
 &\quad - \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V] \\
 &= \nabla \cdot [\sigma_i \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e - \sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V] \\
 &= \nabla \cdot \left[\sigma_i \left(I - (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \right) \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e \right], \quad (I \text{ es la matriz identidad}) \\
 &= \nabla \cdot \left[\sigma_i \left((\sigma_i + \sigma_e)(\sigma_i + \sigma_e)^{-1} - (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \right) \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e \right] \\
 &= \nabla \cdot \left[\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} (\sigma_i + \sigma_e - \sigma_e) \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e \right] \\
 &= \nabla \cdot \left[\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_i \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e \right] \\
 &= \nabla \cdot \sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} [\sigma_i \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e] = \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} I_T],
 \end{aligned}$$

donde $I_T = \sigma_i \nabla V + \sigma_i \nabla \phi_e$ es la corriente total. Por tanto,

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) = \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V] + \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} I_T]$$

en consecuencia, la ecuación (3.2.3) queda

$$A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V] + \nabla \cdot [\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} I_T].$$

De esto se tiene que si $\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1}$ es no homogéneo en el espacio, entonces cuando I_T es diferente de cero, existen fuentes y sumideros

de corriente de transmembrana en el interior del tejido. Nótese que si $\sigma_i(\sigma_i + \sigma_e)^{-1}$ es proporcional a la matriz identidad, no hay ánodos y cátodos virtuales y la desfibrilación es imposible. Sin embargo, esto ocurre solamente si $\sigma_i = a\sigma_e$ (iguales proporciones anisótropas), y es conocido que esto no ocurre para el tejido cardiaco [38, 67].

No hay ninguna duda que estos términos fuentes existen. En efecto, los electrodos virtuales se han encontrado para ser inducidos aprovechando la anisotropía desigual de los espacios intracelular y extracelular [60], la curvatura de la fibra del miocardio [67], la no homogeneidad espacial de la fracción de volumen intracelular y la discontinuidad asociada con las uniones intercelulares [13, 67]. La no homogeneidad espacial se puede considerar del efecto que produce una breve pero gran corriente cuando se aplica a un hilo unidimensional no homogéneo de tejido cardiaco. La no homogeneidad viene del hecho que muchas de las resistencias intracelulares se concentran en las uniones vacías.

Una pregunta de interés en este análisis es, cómo las diferentes distribuciones espaciales de fuentes y sumideros afectan el resultado de la descarga, este análisis se hará en la próxima sección utilizando modelos como el bidominio o con los modelos tipo FitzHugh-Nagumo en conjunción con el bidominio [38, 39].

3.3. Sistema Reacción-difusión

Los sistemas Reacción-difusión, también conocidos como ecuaciones dinámicas excitables, están conformados por un sistema no lineal de ecuaciones en derivadas parciales que describe la excitación y propagación de procesos en medios excitables. Este sistema tiene la forma

$$\frac{\partial u_i}{\partial t} = f_i(u_1, \dots, u_n) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla u_i), \quad i = 1, \dots, n$$

donde u_i es la variable de estado, f_i es el término de excitación y \mathbf{D}_i es el tensor de difusión. En el contexto de la propagación de la excitación cardiaca, la variable de estado u_i corresponde al status (estado o posición de algo dentro de un marco de referencia dado) celular, es decir, voltaje transmembrana, conductividad de canales iónicos y concentración iónica [33, 46, 58]. El cambio de variable de estado se determina por los términos de excitación f_i y el de difusión $\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla u_i)$.

Se pueden distinguir diferentes tipos de modelos, dependiendo de los términos de excitación, de difusión, como también de la dimensión n del sistema de ecuaciones. Entre éstos mencionemos el modelo de Métodos Simplificados (FitzHugh-Nagumo) y combinaciones de modelos celulares electrofisiológicos con los modelos de flujo de corriente eléctrica como el modelo bidominio o monodominio con ecuación de Poisson.

Entre los métodos simplificados se puede incluir el de FitzHugh-Nagumo de dos estados

$$\begin{aligned}\frac{\partial v}{\partial t} &= \frac{1}{\epsilon}(v - v^3/3 - w) + D\Delta v \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= \epsilon(v + \beta - \gamma w)\end{aligned}\tag{3.3.1}$$

con variables de estado, v para el potencial transmembrana, y w para la recuperación. El término difusión se formula para medios isotrópicos con coeficiente de difusión D un escalar. Acá los parámetros son: $0 < |\beta| < \sqrt{3}$, $0 < \gamma < 1$ y $\epsilon \ll 1$, $\Delta v = \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 v}{\partial x_i^2}$ es el Laplaciano de v . El tensor de difusión y los parámetros son constantes en el tiempo, pero no necesariamente en la variable espacial. Una formulación alterna y más general al sistema (3.3.1) es la siguiente

$$\begin{aligned}\frac{\partial v}{\partial t} &= \nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla v) + c_1 v(v - a)(1 - v) - c_2 w \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= b(v - cw)\end{aligned}\tag{3.3.2}$$

Nótese que la propagación pasiva de la corriente es gobernada por el término difusivo de la primera ecuación, mientras las corrientes iónicas son descritas por la segunda ecuación y los dos últimos términos de la primera. El término cúbico se encarga de la activación. Ahora bien, en este sistema (3.3.2) se tienen tres puntos fijos, $v = 0$, $v = a$ y $v = 1$. Los puntos $v = 0$ y $v = 1$ son estables y representan el estado en reposo y excitación respectivamente, mientras que el umbral de excitación está representado por el punto inestable $v = a$ (véase p.e., [7, 10, 14, 33]). Así, un punto en el dominio tiende a $v = 0$, excepto las fluctuaciones del potencial que excedan a a . En este caso, el punto se excita y tiende a 1. La variable de recuperación w trae el sistema nuevamente al estado en reposo y previene la reexcitación para cierto periodo refractario. La presencia de v en la segunda ecuación, hace que la recuperación sea dependiente del potencial de las regiones vecinas, mientras la dependencia

lineal de w hace que la recuperación en el tiempo sea de primer orden. Por lo tanto, una elección adecuada de los parámetros hace que el estado local oscile entre el reposo, la excitación y el estado refractario. Luego este sistema parabólico de ecuaciones en derivadas parciales, admite una solución del tipo onda viajera [12, 31, 45, 63].

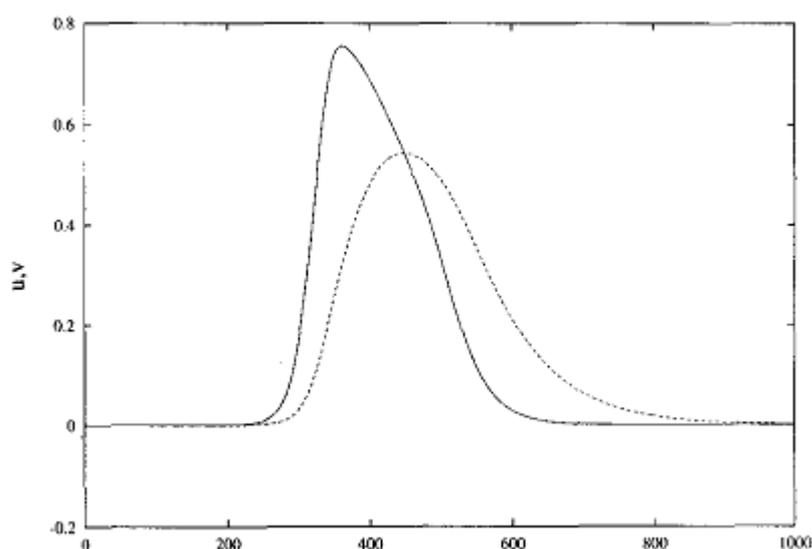


Figura 3.3 Forma de onda para el sistema FHN modificado.

Una modificación de las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo permite una descripción más real de la propagación de la acción cardíaca. Para tal fin, se debe eliminar la hiperpolarización (Figura 3.3) que se presenta cuando la onda solución del sistema FitzHugh-Nagumo muestra una excursión negativa de v durante la parte refractaria de la onda, cuando v está próximo a 0, pero w es grande (Figura 3.4). Este modelo modificado es el de Rogers-McCulloch [57] y está dado por

$$\begin{aligned} \frac{\partial v}{\partial t} &= c_1 v(v - a)(1 - v) - c_2 vw + \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla v) \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= b(v - cw) \end{aligned} \quad (3.3.3)$$

con tensor de difusión \mathbf{D} , y los parámetros de membrana a , b , c_1 , c_2 , c . Las variables de estado v y w definidas como en las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo (3.3.1). En este modelo agregamos una condición de frontera tipo Neumann

$$\frac{\partial v}{\partial \mathbf{n}} = 0$$

la cual permite definir la derivada del voltaje transmembrana en los bordes con normal \mathbf{n} .

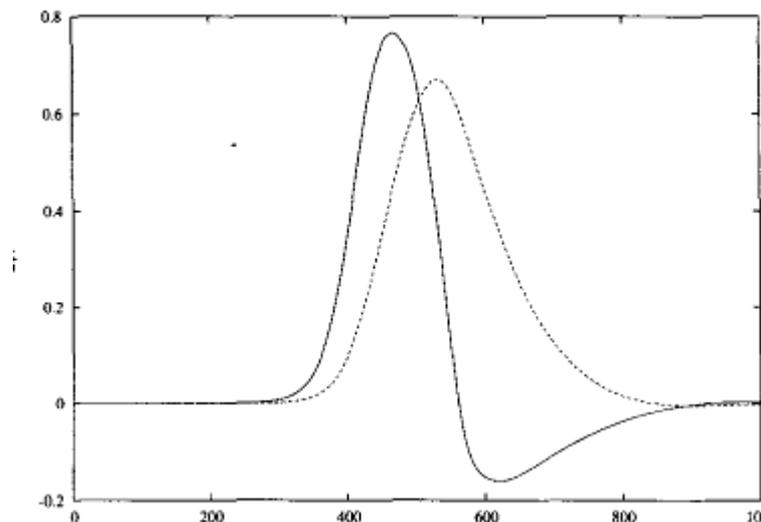


Figura 3.4 Forma de onda para el sistema FHN estándar.

Desde el punto de vista de los sistemas dinámicos, en ambos sistemas la trayectoria a través del ciclo excitación/recuperación comienza en un punto en la fase plana, en donde dv/dt y dw/dt son ambas positivas. La excitación v se incrementa rápidamente hasta que cruza su isoclina de crecimiento cero. En este punto dv/dt es negativa, comienza la recuperación y v disminuye hasta que la trayectoria nuevamente cruza la isoclina de crecimiento cero de v y empieza el trayecto final al origen (Figura 3.5). En el sistema FitzHugh-Nagumo no modificado, la trayectoria encuentra la segunda rama de la

3.4 Combinación del modelo celular electrofisiológico con los de flujo de corriente 51

isoclina de crecimiento cero en la mitad izquierda de la fase plana (véase por ejemplo, [10, 14, 15, 19, 33]). La ubicación de esta isoclina es responsable de que v no alcance el valor deseado, sin embargo, en el sistema FitzHugh-Nagumo modificado, existe una isoclina de crecimiento cero en $v = 0$ que previene que v no alcance el valor deseado, véase [57, 58].

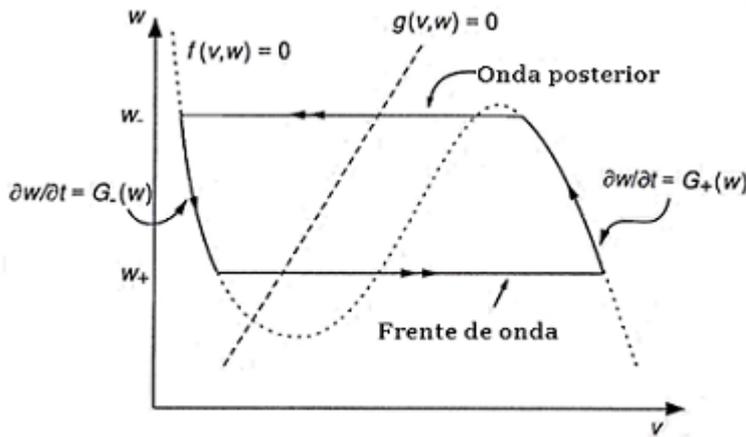


Figura 3.5 Dinámica para el sistema FitzHugh-Nagumo.

3.4. Combinación del modelo celular electrofisiológico con los de flujo de corriente

Un enfoque bien conocido en biofísica consiste en combinar modelos electrofisiológicos de las células cardiacas con modelos de flujo de corriente eléctrica a través del espacio intra y extracelular, así como también por las uniones vacías (gap junctions). El modelo que describe la concentración y el flujo de iones, como la conductividad de las células y el voltaje transmembrana, es determinado por un conjunto de ecuaciones diferenciales acopladas. Los dos principales representantes de estos modelos combinados son los modelos bidominio y monodominio, recordemos estas ecuaciones

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) = -\nabla \cdot [(\sigma_i + \sigma_e) \nabla \phi_e] \quad (3.4.1)$$

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) + \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) = A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right), \quad (3.4.2)$$

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V) = A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) \quad (3.4.3)$$

las dos primeras ecuaciones son las del modelo bidominio y la tercera es la del modelo monodominio.

Como se vio al final de la Sección 3.1, el método de las diferencias finitas es una técnica para resolver las ecuaciones de bidominio. Una alternativa interesante con el mismo propósito es el *método de los elementos finitos* [1, 2, 6, 8, 30, 46, 56], en virtud de que este método permite ser utilizado en geometrías de deformación irregular (véase p. e., [2, 8, 30, 56, 69]). A continuación se bosquejará la aproximación de elementos finitos para luego aplicarlo a las ecuaciones bidominio.

3.4.1. El método de los elementos finitos

Desde el punto de vista matemático, el Método de los Elementos finitos (MEF) puede entenderse como un procedimiento para resolver numéricamente problemas planteados mediante ecuaciones diferenciales con condiciones de frontera o contorno. La filosofía del método se basa en dividir el dominio o cuerpo sobre el que se trabaja en subdivisiones más pequeñas (elementos), y formular el problema en cada uno de estos elementos en términos de ecuaciones más sencillas. Seguidamente se ensambla la información proveniente de cada elemento, obteniéndose un sistema de ecuaciones algebraicas cuya solución proporciona la aproximación buscada.

Una característica importante de este método, consiste en reformular la ecuación diferencial parcial en una forma equivalente, conocida como formulación débil, es decir, el uso de derivadas débiles permite plantear las ecuaciones diferenciales de una forma particular. Un estudio más completo sobre derivadas débiles se encuentra en [2, 6, 12, 45].

Para realizar una explicación mas ilustrativa del método se considera la ecuación de Poisson

$$\begin{aligned} -\Delta u &= f \quad \text{en } \Omega, \\ u &= 0 \quad \text{sobre } \partial\Omega. \end{aligned} \quad (3.4.4)$$

Para obtener la formulación débil de la ecuación diferencial, multiplicamos por una función arbitraria v de soporte compacto y de clase C^∞ , que además

3.4 Combinación del modelo celular electrofisiológico con los de flujo de corriente 53

cumpla la condición de frontera. Esta función se conoce como función de peso o ponderación. En consecuencia tenemos, $-v\Delta u = fv$.

Ahora bien, usando la identidad $\nabla \cdot (v\nabla u) = \nabla v \cdot \nabla u + v\Delta u$ e integrando en Ω se obtiene

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot (v\nabla u) d\Omega - \int_{\Omega} \nabla v \cdot \nabla u d\Omega = \int_{\Omega} fv d\Omega \quad (3.4.5)$$

Al aplicar el teorema de Gauss y utilizando las condiciones de fronteras obtenemos

$$- \int_{\Omega} \nabla v \cdot \nabla u d\Omega = \int_{\Omega} fv d\Omega, \quad (3.4.6)$$

para cada $v \in C_0^\infty(\Omega)$.

Como se mencionó más arriba, al dividir el dominio Ω en pequeñas partes en las cuales se llevará a cabo la aproximación, entonces podemos aproximar u para toda la geometría de cualquier forma. El problema en el cual estamos trabajando se encuentra en el plano, en la Figura 3.6, se muestra una malla del dominio Ω particionado en triángulos.

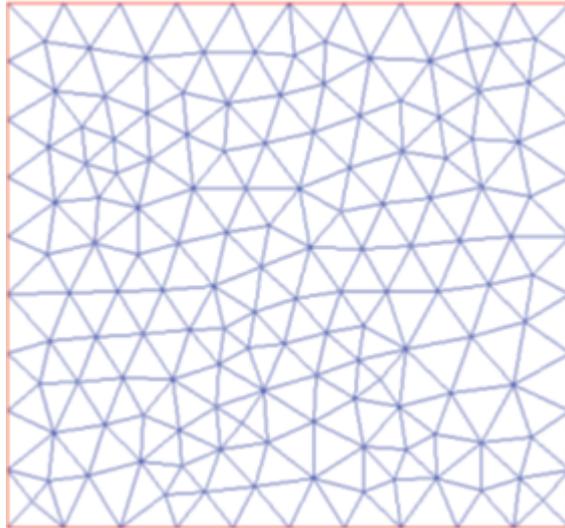


Figura 3.6 Ω particionado en elementos triangulares finitos.

54 La actividad eléctrica del tejido cardiaco

El dominio es inicialmente discretizado en nodos, luego se realiza la triangulación entre nodos. También es posible utilizar elementos de cuatro o más nodos, sin embargo, los elementos triangulares pueden aproximar un gran rango de geometrías. Los elementos cuadráticos tienen dificultades con las esquinas.

Se definen funciones base para el dominio en \mathbb{R}^2 , cada nodo tiene una función base y estas se denotarán por $\phi_i(x, y)$ para el nodo i . Cada $\phi_i(x, y)$ es no nula, sólo en los elementos que comparten el nodo i . Las Figuras 3.7 y 3.8 muestran dos funciones de este tipo, una completamente interna y otra que tiene interface con la frontera.

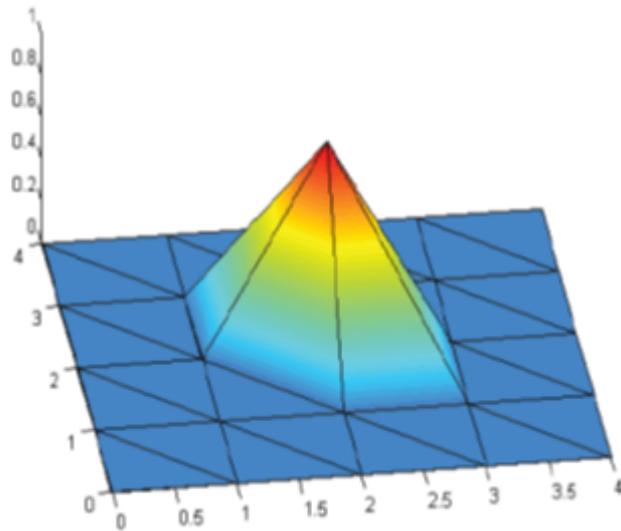


Figura 3.7 Función ϕ_i , no nula en elementos que comparten este nodo.

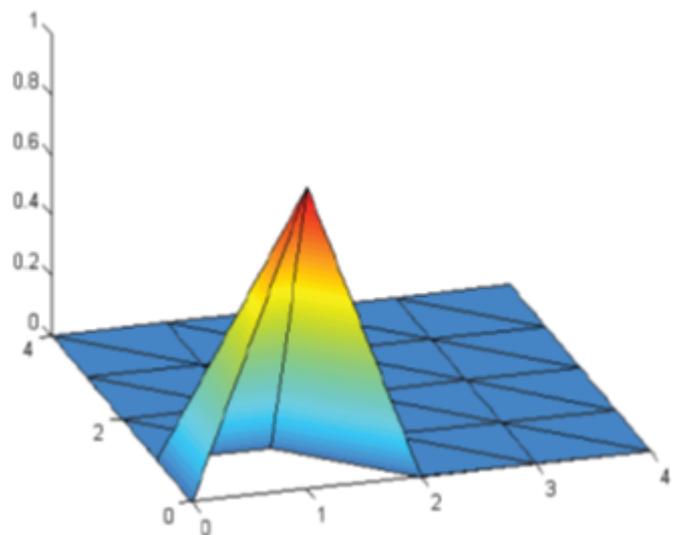


Figura 3.8 Función ϕ_i , no nula en elementos que comparten este nodo.

A partir de la formulación débil se busca una función $u(x, y)$ continuamente diferenciable utilizando el método de Galerkin, por ejemplo, el cual consiste que a partir del conocimiento de una base se construye una sucesión de espacios funcionales $\{H_m\}$ de dimensión finita generado por $\{\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_m\}$ de manera que $H_1 \subset H_2 \subset \dots \subset H$, y

$$\lim_{m \rightarrow \infty} d(v, H_m) = 0,$$

donde $d(v, H_m)$ es la distancia de v a H_m , para todo $v \in H$. Esta sucesión de espacios $\{H_m\}$ permite construir la sucesión $\{v_m\}$ siendo v_m la solución única del problema variacional aproximado: hallar $v_m \in H_m$ tal que,

$$a(v_m, v) = l(v) \quad \text{para todo } v \in H. \quad (3.4.7)$$

Esta es la esencia del método de Galerkin. Acá $a(\cdot, \cdot)$ es una forma bilineal y l es un funcional lineal. Nótese que (3.4.7) no es más que un sistema lineal

56 La actividad eléctrica del tejido cardiaco

de m ecuaciones algebraicas con m incógnitas, y por tanto para determinar v_m basta calcular $c_j \in \mathbb{R}$ tal que

$$\begin{aligned} a\left(\sum_{j=1}^m c_j \phi_j, \phi_i\right) &= l(\phi_i) \\ \sum_{j=1}^m a(\phi_j, \phi_i) c_j &= l(\phi_i), \quad i = 1, 2, \dots, m \end{aligned}$$

cuyo sistema homogéneo asociado tiene como solución única la trivial. Luego existe y es única $c_j \in \mathbb{R}$, como también lo es v_m , donde

$$v_m = \sum_{j=1}^m c_j \phi_j.$$

La solución aproximada v_m es, en general, diferente de la solución exacta v . Al incrementar la precisión, es natural buscar la solución aproximada en un subespacio más grande H_m . Por tanto, para una sucesión de subespacios $H_1 \subset H_2 \subset \dots \subset H$, calculamos la correspondiente sucesión de soluciones aproximadas $v_m \in H_m$, $m = 1, 2, \dots$. El procedimiento para encontrar esta solución, se conoce como *método de Galerkin* [1, 2, 6, 30, 31, 56].

Mencionemos también que bajo ciertas condiciones sobre la forma bilineal $a(\cdot, \cdot)$, y si además, $H_1 \subset H_2 \subset \dots$ es una sucesión de subespacios de un espacio de Hilbert H con la propiedad

$$\overline{\bigcup_{m \geq 1} H_m} = H,$$

entonces el método de Galerkin converge

$$\|v - v_m\|_H \rightarrow 0 \quad \text{cuando} \quad m \rightarrow \infty.$$

En consecuencia, el problema (3.4.7) se reduce a resolver el sistema de ecuaciones lineales

$$Kc = F,$$

en donde $K = (k_{ij})$ es la matriz de rigidez, siendo $k_{ij} = a(\phi_i, \phi_j)$, el vector $l(\phi_i)$ se llama vector de carga y el vector de componentes c_j es el vector de desplazamientos nodales.

Si llamamos

$$a(u, v) = \int_{\Omega} \nabla v \cdot \nabla u d\Omega \quad \text{y} \quad l(v) = \int_{\Omega} f v d\Omega$$

y reemplazamos en la formulación débil se obtiene

$$\sum_{j=1}^n v_j \sum_{i=1}^n a(\phi_i, \phi_j) c_i = \sum_{j=1}^n v_j l(\phi_j)$$

Esto se puede escribir de forma mas compacta como $v^t K c = v^t F \Rightarrow K c = F$
donde $v = [v_1, v_2, \dots, v_n]^t$ y $c = [c_1, c_2, \dots, c_n]^t$

$$K = \begin{pmatrix} a(\phi_1, \phi_1) & a(\phi_1, \phi_2) & \dots & a(\phi_1, \phi_n) \\ a(\phi_2, \phi_1) & a(\phi_2, \phi_2) & \dots & a(\phi_2, \phi_n) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a(\phi_n, \phi_1) & a(\phi_n, \phi_2) & \dots & a(\phi_n, \phi_n) \end{pmatrix}$$

$$F = [l(\phi_1), l(\phi_2), \dots, l(\phi_n)]^t$$

3.4.2. Formulación débil para la ecuación de bidominio

La ecuación de bidominio que se resolverá utilizando elementos finitos es la ecuación (3.4.2). Esto es, si Ω es el dominio solución entonces la ecuación (3.4.2) se puede escribir como

$$\int_{\Omega} \left[\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) + \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) - A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) \right] \omega d\Omega = 0,$$

donde ω es una función peso escogida apropiadamente de clase $C^\infty(\Omega)$ y de soporte compacto. Considerando el potencial extracelular ϕ_e y la suma de corrientes iónicas en un tiempo t como parámetros conocidos, esta última expresión se puede escribir como

$$\int_{\Omega} \left[A_m C_m \frac{\partial V}{\partial t} - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) \right] \omega d\Omega = \int_{\Omega} f \omega d\Omega, \quad (3.4.8)$$

donde $f = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) - A_m I_{ion}$. Aplicando la primera identidad de Green (véase p.e., [12, 45, 63])

$$- \int_{\Omega} w \Delta u d\Omega = \int_{\Omega} \nabla u \cdot \nabla w d\Omega - \int_{\Gamma} \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} w dS$$

a la ecuación (3.4.8) al término Laplaciano (ver p. e., [2, 6, 30]), se obtiene

$$\int_{\Omega} A_m C_m \frac{\partial V}{\partial t} \omega d\Omega + \int_{\Omega} (\sigma_i \nabla V) \cdot \nabla \omega d\Omega - \int_{\Gamma} (\sigma_i \nabla V) \cdot \mathbf{n} \omega dS = \int_{\Omega} f \omega d\Omega, \quad (3.4.9)$$

donde \mathbf{n} es el vector unitario normal exterior a Γ , la frontera de Ω . Recuerde que $\frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = \nabla u \cdot \mathbf{n}$ es la derivada direccional de u en dirección del vector normal unitario \mathbf{n} .

De otro lado, el dominio solución se divide en L elementos con subdominios Ω_l y fronteras Γ_l . Así, la ecuación (3.4.9) se puede escribir como

$$\begin{aligned} \sum_{l=1}^L \int_{\Omega_l} A_m C_m \frac{\partial V}{\partial t} \omega d\Omega_l + \sum_{l=1}^L \int_{\Omega_l} (\sigma_i \nabla V) \cdot \nabla \omega d\Omega_l & \quad (3.4.10) \\ = \sum_{l=1}^L \int_{\Gamma_l} (\sigma_i \nabla V) \cdot \mathbf{n} \omega dS_l + \sum_{l=1}^L \int_{\Omega_l} f \omega d\Omega_l. \end{aligned}$$

El trabajo que sigue es entonces describir las funciones base, el cálculo de las integrales que aparecen en la ecuación (3.4.10).

En efecto, podemos escribir la ecuación (3.4.9) de la siguiente forma

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} A_m C_m \frac{\partial V}{\partial t} \omega d\Omega + \int_{\Omega} \sigma_i \left(\frac{\partial V}{\partial x} \frac{\partial \omega}{\partial x} + \frac{\partial V}{\partial y} \frac{\partial \omega}{\partial y} \right) d\Omega \\ = \int_{\Omega} f \omega d\Omega - \int_{\Gamma} (\sigma_i \nabla V) \cdot \mathbf{n} \omega dS. \end{aligned}$$

Ahora bien, la función V se puede escribir como

$$V(x, y, t) = \sum_{j=1}^{n+1} N_j(x, y) V_j(t)$$

y haciendo $\omega = N_i$, se obtiene la formulación débil

$$\begin{aligned} \left(\int_{\Omega} A_m C_m N_j N_i d\Omega \right) \dot{V}_j + \int_{\Omega} \sigma_i \left(\frac{\partial N_i}{\partial x} \frac{\partial N_j}{\partial x} + \frac{\partial N_i}{\partial y} \frac{\partial N_j}{\partial y} \right) d\Omega V_j \\ = \int_{\Omega} f N_i d\Omega - \int_{\Gamma} (\sigma_i \nabla V) \cdot \mathbf{n} N_i dS \quad (3.4.11) \end{aligned}$$

3.4 Combinación del modelo celular electrofisiológico con los de flujo de corriente 59

Realizando la discretización de V en el tiempo en la ecuación (3.4.11), por medio del método θ (véase p.e.,[56]), se obtiene

$$\begin{aligned}
 \int_{\Omega} f N_i d\Omega - \int_{\Gamma} (\sigma_i \nabla V) \cdot \mathbf{n} N_i dS \\
 &= \left(\int_{\Omega} A_m C_m N_j N_i d\Omega \right) \frac{V_j^{n+1} - V_j^n}{\Delta t} \\
 &+ \int_{\Omega} \sigma_i \left(\frac{\partial N_i}{\partial x} \frac{\partial N_j}{\partial x} + \frac{\partial N_i}{\partial y} \frac{\partial N_j}{\partial y} \right) d\Omega \cdot (\theta V_j^{n+1} + (1 - \theta) V_j^n)
 \end{aligned} \tag{3.4.12}$$

En éste método la derivada en el tiempo se reemplaza por la diferencia $\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{V^{n+1} - V^n}{\Delta t}$ donde $V^n = V(x, t_n)$ denota el valor de la variable en un tiempo $t = t_n$, Δt es el incremento del tiempo y $t_{n+1} = t_n + \Delta t$. En general, se supone que $V(x, t_n)$ es conocida y se utiliza como una condición inicial para avanzar la solución al nivel de tiempo t_{n+1} , donde aún no se conoce. Se introduce ahora un parámetro de relajación θ y se escribe la solución V en la forma $V = \theta V^{n+1} + (1 - \theta) V^n$, $t_n \leq t \leq t_{n+1}$. El parámetro θ es especificado dentro del rango $[0, 1]$ y es utilizado para controlar la exactitud y la estabilidad del algoritmo. Al simplificar la ecuación (3.4.12) se obtiene

$$\begin{aligned}
 \left[\int_{\Omega} A_m C_m N_j N_i d\Omega + \theta \Delta t \int_{\Omega} \sigma_i \left(\frac{\partial N_i}{\partial x} \frac{\partial N_j}{\partial x} + \frac{\partial N_i}{\partial y} \frac{\partial N_j}{\partial y} \right) d\Omega \right] V_j^{n+1} \\
 &= \Delta t \int_{\Omega} f N_i d\Omega - \Delta t \int_{\Gamma} \sigma_i \frac{\partial V}{\partial t} N_i dS \\
 &- \left[(1 - \theta) \Delta t \int_{\Omega} \sigma_i \left(\frac{\partial N_i}{\partial x} \frac{\partial N_j}{\partial x} + \frac{\partial N_i}{\partial y} \frac{\partial N_j}{\partial y} \right) d\Omega \right. \\
 &\left. - \int_{\Omega} A_m C_m N_j N_i d\Omega \right] V_j^n
 \end{aligned}$$

en el modelo bidominio se considera que el tejido está rodeado por un aislante y ésto conduce a que $\int_{\Gamma} \sigma_i \frac{\partial V}{\partial t} N_i dS = 0$. En consecuencia, la expresión anterior se reduce a

$$\begin{aligned}
 \left[\int_{\Omega} A_m C_m N_j N_i d\Omega + \theta \Delta t \int_{\Omega} \sigma_i \left(\frac{\partial N_i}{\partial x} \frac{\partial N_j}{\partial x} + \frac{\partial N_i}{\partial y} \frac{\partial N_j}{\partial y} \right) d\Omega \right] V_j^{n+1} \\
 &= \Delta t \int_{\Omega} f N_i d\Omega - \left[(1 - \theta) \Delta t \int_{\Omega} \sigma_i \left(\frac{\partial N_i}{\partial x} \frac{\partial N_j}{\partial x} + \frac{\partial N_i}{\partial y} \frac{\partial N_j}{\partial y} \right) d\Omega \right. \\
 &\quad \left. - \int_{\Omega} A_m C_m N_j N_i d\Omega \right] V_j^n.
 \end{aligned}$$

3.5. Implementación y resultados

Se utilizó el método de Elementos Finitos usando funciones bases del tipo lineal para resolver el problema de la ecuación Bi-Dominio para la región 2D que comprendería la sección transversal del torso (Figura 3.9)

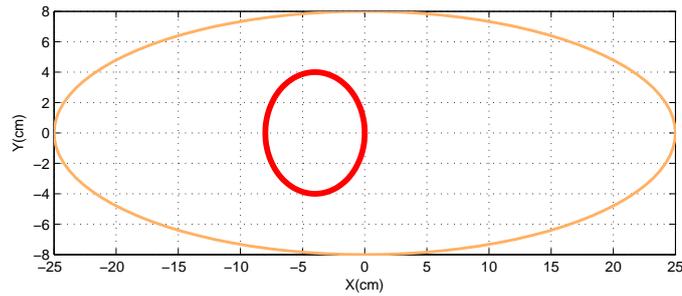


Figura 3.9 Región en la cual se va a aplicar el método de elementos Finitos

Se realizó una malla triangular usando el método “DistMesh” de Matlab realizado por Per-Olof Persson y Gilbert Strang del departamento de Matemáticas del MIT (Figura 3.10).

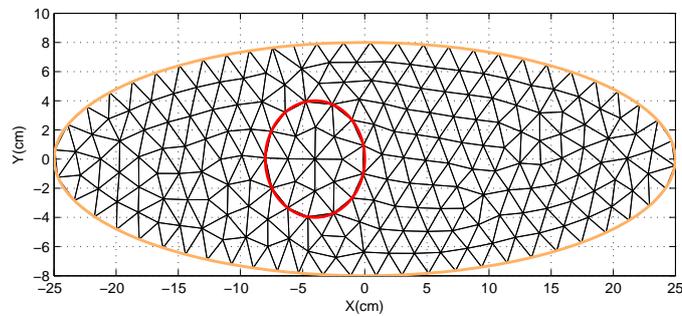


Figura 3.10 Malla triangular

3.5.1. Construcción de las matrices

Para poder construir las matrices necesarias para realizar el método de elementos finitos, se deben resolver los siguientes tipos de integrales (véase p. e., [30, 56] o [69]):

$$\int_{\Omega_e} N_i^e N_j^e d\Omega_e \quad (3.5.1)$$

$$\int_{\Omega_e} \partial N_i^e x \partial N_j^e x + \partial N_i^e y \partial N_j^e y d\Omega_e \quad (3.5.2)$$

$$\int_{\Omega} N_i f d\Omega \quad (3.5.3)$$

Si el vértice i y j no son adyacentes entonces (3.5.1), (3.5.2) y (3.5.3) son 0, en caso de serlo, procedemos para (3.5.1) de la siguiente manera: Creamos un biyección del elemento triangular Ω_e con vertices en (x_1, y_1) , (x_2, y_2) y (x_3, y_3) hacia el triángulo unitario Ω'_U con vértices $(0,0)$, $(1,0)$ y $(0,1)$, de tal manera que $(0,0) \rightarrow (x_1, y_1)$, $(1,0) \rightarrow (x_2, y_2)$ y $(0,1) \rightarrow (x_3, y_3)$ tomando la siguiente forma:

$$\begin{bmatrix} m_{11} & m_{12} \\ m_{21} & m_{22} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x' \\ y' \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} \quad (3.5.4)$$

Reemplazando la primera pareja de valores en 3.5.4

$$\begin{bmatrix} m_{11} & m_{12} \\ m_{21} & m_{22} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_1 \\ y_1 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_1 \\ y_1 \end{bmatrix}$$

Reemplazando la segunda pareja de valores en (3.5.4)

$$\begin{bmatrix} m_{11} & m_{12} \\ m_{21} & m_{22} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} x_1 \\ y_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_2 \\ y_2 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} m_{11} \\ m_{21} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_2 - x_1 \\ y_2 - y_1 \end{bmatrix}$$

Reemplazando la tercera pareja de valores en (3.5.4)

$$\begin{bmatrix} x_2 - x_1 & m_{12} \\ y_2 - y_1 & m_{22} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} x_1 \\ y_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_3 \\ y_3 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} m_{12} \\ m_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_3 - x_1 \\ y_3 - y_1 \end{bmatrix}$$

62 La actividad eléctrica del tejido cardiaco

Finalmente se obtiene

$$\begin{bmatrix} x_2 - x_1 & x_3 - x_1 \\ y_2 - y_1 & y_3 - y_1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x' \\ y' \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} x_1 \\ y_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} \quad (3.5.5)$$

Se puede ver que las funciones bases N_i^e en el nuevo sistema de referencia toma la forma de:

$$\begin{aligned} N_1^U &= 1 - x - y \\ N_2^U &= x' \\ N_3^U &= y' \end{aligned} \quad (3.5.6)$$

Usando el teorema de cambio de variable tenemos que

$$\int_{\Omega_e} N_i^e N_j^e d\Omega_e = \int_0^1 \int_0^{1-x'} N_i^U N_j^U |J| dx' dy' \quad (3.5.7)$$

donde el determinante del Jacobiano $|J|$ de transformación, viene a ser dado por:

$$|J| = \begin{vmatrix} x_2 - x_1 & x_3 - x_1 \\ y_2 - y_1 & y_3 - y_1 \end{vmatrix}$$

Finalmente realizando los cálculos manualmente, se obtiene:

$$\int_0^1 \int_0^{1-x'} N_i^U N_j^U |J| dx' dy' = \begin{cases} 0 & \text{de otro modo;} \\ \frac{1}{24}|J| & \text{si } i \neq j \text{ y son adyacentes;} \\ \frac{1}{12}|J| & \text{si } i = j. \end{cases} \quad (3.5.8)$$

Para la integral (3.5.2) sabiendo que $N_i^e(x, y) = \frac{a_i + b_i x + c_i y}{2A^e}$ donde A^e es el área del elemento, se puede ver que

$$\nabla N_i^e = (\partial N_i^e x, \partial N_i^e y) = \frac{1}{2A^e} (b_i, c_i)$$

Por lo tanto el producto punto de $\nabla N_i^e \cdot \nabla N_j^e$ es igual a un valor constante ($\frac{K}{4A^{e^2}}$) por lo tanto

$$\int_{\Omega_e} \partial N_i^e x \partial N_j^e x + \partial N_i^e y \partial N_j^e y d\Omega_e = \frac{K}{4A^{e^2}} \int_{\Omega_e} d\Omega_e = \frac{K}{4A^e} \quad (3.5.9)$$

Por último para (3.5.3) se separa la integral sobre Ω en la sumatoria de cada elemento triangular Ω_e . Fuera de eso se puede interpolar linealmente

a f sobre cada elemento usando de las funciones base de tal forma que $f(x, y) = f_1^e N_1^e + f_2^e N_2^e + f_3^e N_3^e$ donde f_i^e es el valor de la función en cada vértice del triángulo, de tal forma que:

$$\int_{\Omega} N_i f d\Omega = \sum_e \int_{\Omega_e} N_i^e f d\Omega_e = \sum_e \sum_{j=1}^3 f_j^e \int_{\Omega_e} N_j^e N_i^e d\Omega_e \quad (3.5.10)$$

La integral que queda en (3.5.10) se resuelve como se realizó con (3.5.1).

$$\int_{\Gamma} w(\sigma_i \nabla \phi_e) \cdot d\Gamma - \int_{\Omega} \sigma_i \nabla \phi_e \nabla w d\Omega - \int_{\Omega} A_m I_{ion} w d\Omega \quad (3.5.11)$$

Para poder representar la corriente iónica, se usó el modelo de Hodgkin-Huxley (2.1.13), de tal manera que usando el método de Runge-Kutta de orden 4, se aproximó el valor de m, h y n , en un tiempo $t + 1$ a partir de del potencial eléctrico y sus valores correspondiente en un tiempo t , y posteriormente se reemplazaba para tener el valor de la corriente iónica en un tiempo $t + 1$.

3.5.2. Resultados

A continuación se muestra los diferentes resultados obtenidos al ejecutar los códigos realizados en Matlab.

En la Figura 3.11 se ven las imágenes de la simulación cuando $f = 0$, se realizó ésta para poder comprobar si los códigos se ejecutaban de forma correcta, dado que el problema al ser muy similar a un problema de difusión debería comportarse como éste. A partir de las figuras se puede ver que precisamente se cumple lo anteriormente dicho, dado que empezando con una concentración muy alta en una determinada zona, a través del tiempo esta poco a poco se dispersa sobre el medio en el que está.

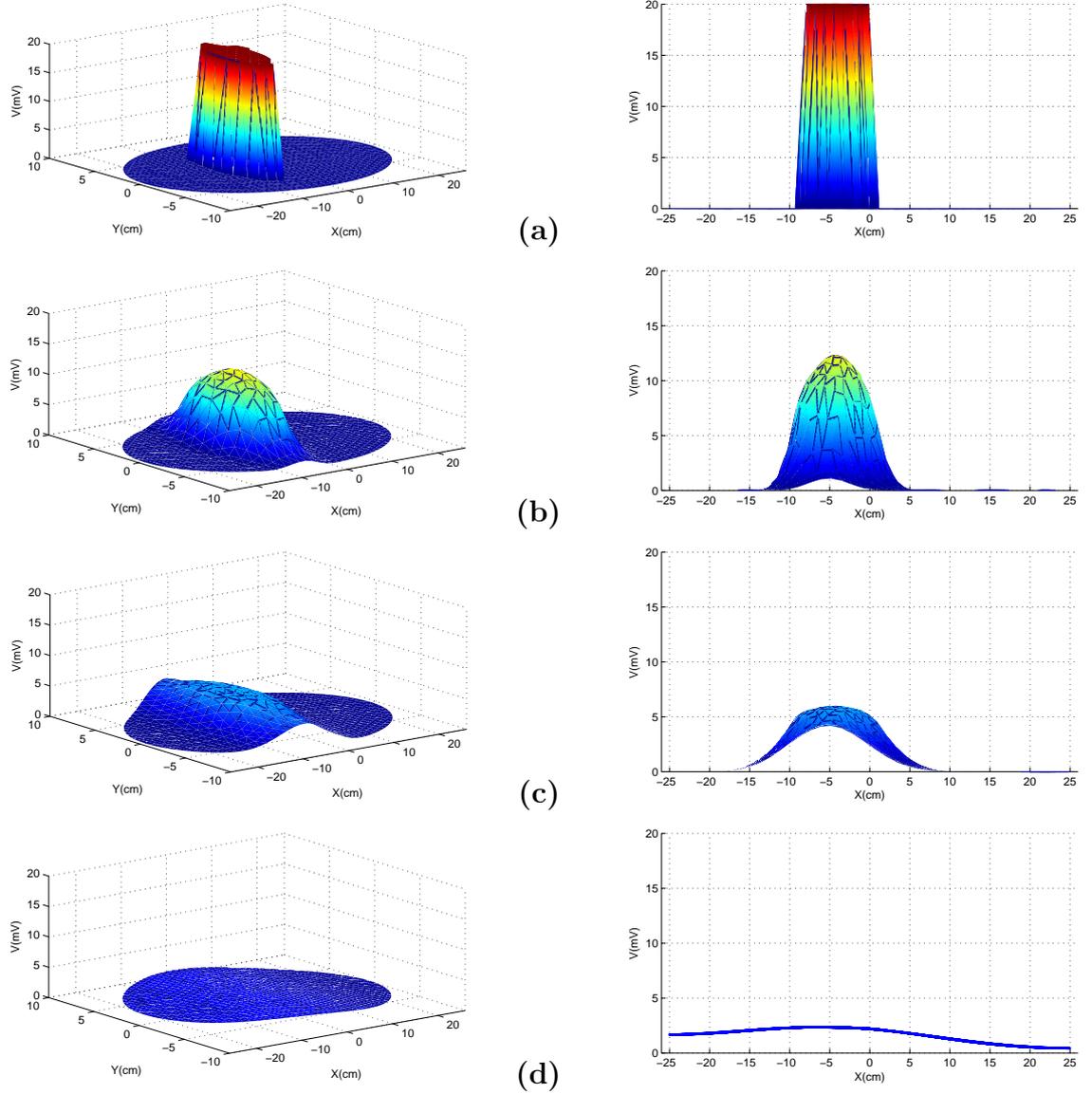


Figura 3.11 Solución al problema usando elementos finitos y siendo f igual a 0; (a) $t = 0ms$, (b) $t = 1ms$, (c) $t = 3ms$ y (d) $t = 38ms$

En la Figura 3.12 y la Tabla 3.1 se aprecia el comportamiento del problema cuando f se modela a partir de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley. Como se puede ver el modelo exhibe un comportamiento muy similar al modelo en una dimensión dado que iniciando en condiciones iniciales para que se llegue

al umbral de excitación del tejido neuronal, se llega a una excitación que genera un pico aproximadamente ($40mV$) y posteriormente se relaja y queda en su estado reposo (estacionario).

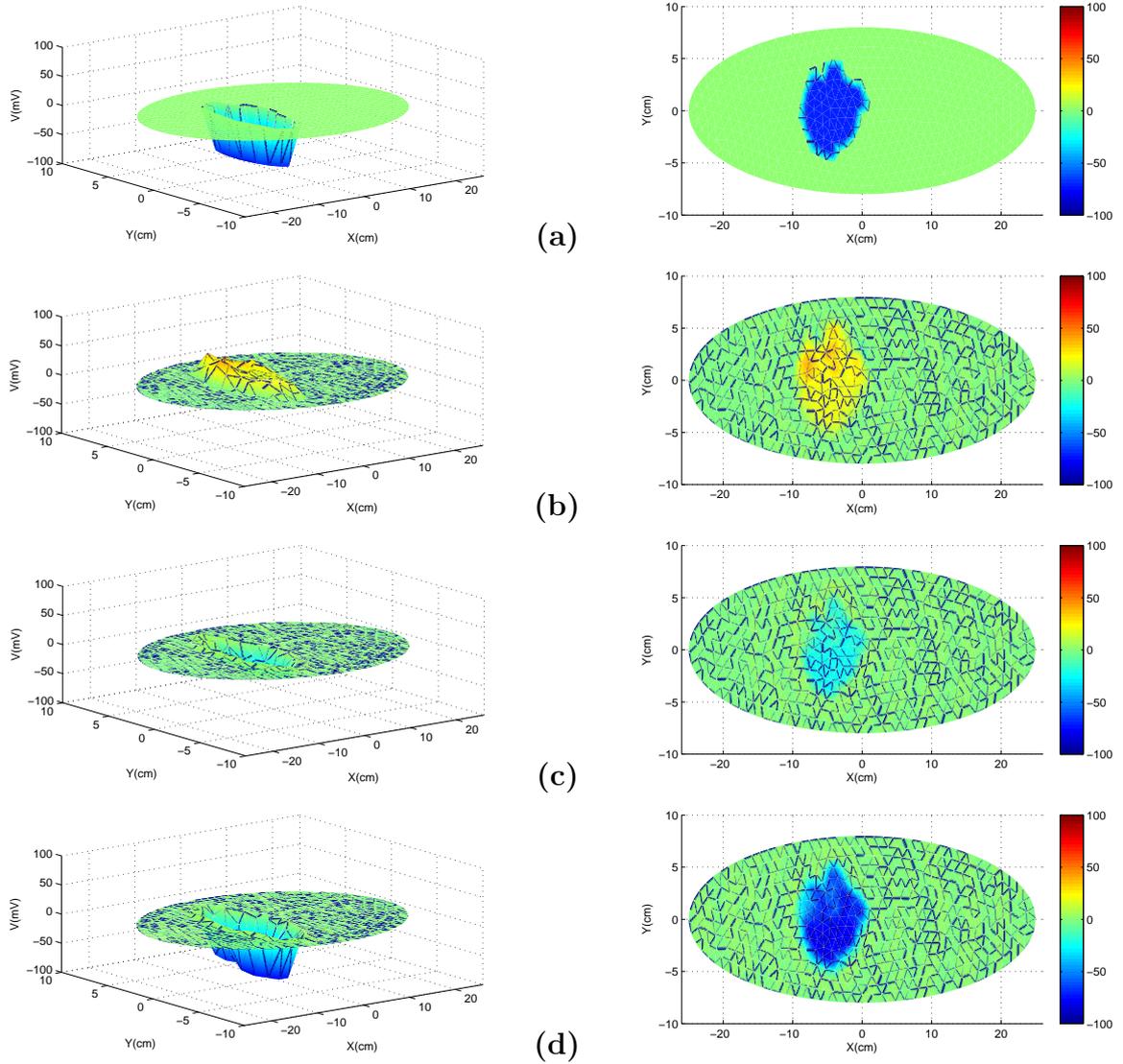


Figura 3.12 Solución al problema usando elementos finitos y siendo f a la corriente iónica representada por la ecuación de Hodgkin-Huxley; (a) $t = 0ms$, (b) $t = 0,8ms$, (c) $t = 1,6ms$ y (d) $t = 2,4ms$

X(cm)	Y(cm)	V(mV)			
		t=0	t=0.8	t=1.6	t=2.4
21.287	-4.196	0	1.11E-10	1.62E-09	-2.58E-09
20.298	-3.5235	0	2.76E-10	-3.46E-09	1.86E-09
-7.8766	-6.4217	0	0.015473	-0.27779	-0.17443
2.6534	-3.2117	0	-0.013705	0.036806	-0.02276
1.4626	-3.3715	0	0.080648	-0.078286	-0.13026
3.8612	-0.97971	0	0.0078515	0.032404	-0.047191
4.3814	0.11552	0	-0.011786	0.021813	-0.0014353
0.56013	1.9727	0	5.2271	6.8454	-0.80731
0.48972	4.1321	0	-0.26384	-0.84357	0.26137
-2.8509	4.9594	0	9.3774	2.2559	-12.297
-0.27478	5.1342	0	0.2578	-0.56323	-0.23688
-2.3472	6.0427	0	-0.70323	1.1377	2.03
-4.3975	6.8763	0	-1.0466	0.059181	1.0268
-14.777	6.4532	0	-0.00035324	0.00023761	0.0013885
-13.63	6.7067	0	-0.0024943	0.0038974	-0.0049106
-7.9616	-0.55313	-10	17.948	-25.044	-74.819
-1.3724	3.0159	0	16.299	4.2471	-18.425
-5.7353	-0.26231	-10	18.42	-24.857	-74.638
-5.809	0.73587	-10	18.385	-24.813	-74.249
-6.8151	1.207	-10	20.287	-23.36	-67.38
-5.2984	2.7151	-10	21.911	-21.166	-59.794
-6.8193	-0.88399	-10	17.246	-25.886	-79.08
-6.9138	0.14633	-10	18.65	-24.722	-73.292
-6.1085	2.0038	-10	18.033	-25.616	-76.371

Tabla 3.1 Resultados numéricos para ciertos puntos en la malla al problema usando elemento finitos y siendo f a la corriente iónica representada por la ecuación de Hodgkin-Huxley.

3.5.3. Códigos

A continuación se muestran los códigos con los que se hizo la simulación realizados en Matlab, para dar arranque al programa se ejecuta el script “main.” que se muestra a continuación.

```
-----
%% Programa de Elemento Finitos para resolver el problema de
```

```

    la ecuación de Bidominio
% Realizado por:
%   Edgar Rodriguez
%   Fabio Castellanos
% Asesorados por:
%   Andrus Giraldo

clc                                %Limpia el Workspace
clear all                          %Limpia las Variables

load('malla.mat')                  %Carga el archivo que tiene los puntos que
                                    conforman la malla

cant_coef=length(puntos);          %Mira cuantos coeficientes se deben sacar.
x=puntos(:,1);                     %Coordenada x de los puntos que conforman la malla.
y=puntos(:,2);                     %Coordenada y de los puntos que conforman la malla.

a_m=[100 100];                     %Valor Am del problema la primera componente es por fuera
                                    % la segunda es dentro del corazón
c_m=[1 1];                          %Valor Cm del problema la primera componente es por fuera
                                    % la segunda es dentro del corazón
sigma_i=[20 60];                   %Valor SigmaI del problema la primera componente es por fuera
                                    % la segunda es dentro del corazón

theta=1/2;                          %Valor theta para el paso método.
f=@(x,y,V,W) función F( x,y,V,W); %Función de carga
delta_t=0.01;                       %Ancho del paso del Tiempo

phi=zeros(cant_coef,1/delta_t);     %Matriz que va almacenar los coeficientes a
                                    través del tiempo
DT = DelaunayTri(puntos);           %Realiza la triangulación a la Malla
tri = DT(:,:);

for i=1:cant_coef
    if (x(i)+4)^2+y(i)^2<16
        phi(i,1)=-70;
    end
end

% Valores iniciales y parámetros del modelo de Hodgin-Huxley
W=ones(cant_coef,3); W(:,1)=0.3553; W(:,2)=0.4824; W(:,3)=0.3787;

eNa=55; eK=-82; eL=-59; gNabar=70.7; gKbar=24.34; gL=0.3; vR=-70;

```

68 La actividad eléctrica del tejido cardiaco

```
cM=0.1;

% Funciones de las derivadas con respecto al tiempo de m,h y n
% respectivamente del modelo de Hodgin-Huxley
h1=@(V,W)
((0.1*(25-(V-vR))./(exp(0.1*(25-(V-vR)))-1)).*(1-W(:,1))-4*exp(-(V-vR)/18).*W(:,1));
h2=@(V,W)
(-1*(1./(exp(0.1*(30-(V-vR)))+1)).*W(:,2)+0.07*exp(-0.05*(V-vR)).*(1-W(:,2)));
h3=@(V,W)
((0.01*(10-(V-vR))./(exp(1-0.1*(V-vR))-1)).*(1-W(:,3))-0.125.*exp(-(V-vR)/80).*W(:,3));

M1 = createM1( x,y,DT,cant_coef,a_m,c_m ); %Crea las matrices y vectores
                                         para el método.
M2 = createM2( x,y,DT,cant_coef,sigma_i ); F = createF(
x,y,DT,cant_coef,f,phi(:,1),W);

M=M1+theta*delta_t*M2; N=M1-(1-theta)*delta_t*M2;

view(90, 90); Frames = moviein(1/delta_t);
trisurf(tri,x,y,phi(:,1)); axis([-26 26 -10 10 -100 100 -100 100])
Frames(:,1)=getframe; for i=2:1/delta_t*1000
    % Soluciona iterativamente el problema usando el método del
    % gradiente bi-conjugado
    [phi(:,i) flag] = bicgstabl(M,N*phi(:,i-1)+delta_t*F);

    % Se realiza el método de Runge-Kutta de 4 orden, para actualizar los
    % valores de m,h y n en la proxima iteración
    F1W(:,1)=delta_t*h1(phi(:,i),W);
    F1W(:,2)=delta_t*h2(phi(:,i),W);
    F1W(:,3)=delta_t*h3(phi(:,i),W);

    auxW(:,1)=W(:,1)+0.5*F1W(:,1);
    auxW(:,2)=W(:,2)+0.5*F1W(:,2);
    auxW(:,3)=W(:,3)+0.5*F1W(:,3);

    F2W(:,1)=delta_t*h1(phi(:,i),auxW);
    F2W(:,2)=delta_t*h2(phi(:,i),auxW);
    F2W(:,3)=delta_t*h3(phi(:,i),auxW);

    auxW(:,1)=W(:,1)+0.5*F2W(:,1);
    auxW(:,2)=W(:,2)+0.5*F2W(:,2);
    auxW(:,3)=W(:,3)+0.5*F2W(:,3);
```

```

F3W(:,1)=delta_t*h1(phi(:,i),auxW);
F3W(:,2)=delta_t*h2(phi(:,i),auxW);
F3W(:,3)=delta_t*h3(phi(:,i),auxW);

auxW(:,1)=W(:,1)+F3W(:,1);
auxW(:,2)=W(:,2)+F3W(:,2);
auxW(:,3)=W(:,3)+F3W(:,3);

F4W(:,1)=delta_t*h1(phi(:,i),auxW);
F4W(:,2)=delta_t*h2(phi(:,i),auxW);
F4W(:,3)=delta_t*h3(phi(:,i),auxW);

W=W+(F1W+2*F2W+2*F3W+F4W)/6;

%Actualizo el valor del vector de carga F
F = createF( x,y,DT,cant_coef,f,phi(:,i),W);

%Va graficando y guarda en frames para después ejecutar la animación
trisurf(tri,x,y,phi(:,i));
axis([-26 26 -10 10 -100 100 -100 100])
shading interp
Frames(:,i)=getframe;
disp(i*delta_t)
end

```

Los siguientes códigos muestran las construcciones de las matrices y las diferentes funciones que usaran para la realización de éstas.

```

-----
function [ M1 ] = createM1( x,y,DT,cant_coef,am,cm )
%CREATEM1 Crea la matriz M1 (Mira Tesis para mayor información)
% M1: Matriz a calcular
% x: Componente x de los puntos que conforman la malla
% y: Componente y de los puntos que conforman la malla
% DT: Triangulación
% cant_coef: Cantidad de Coeficientes a calcular
% am: Parámetro del modelo
% cm: Parámetro del modelo

[m n]=size(DT.Triangulation); M1=zeros(cant_coef); for
i=1:cant_coef
    for j=1:m
        [ pos, esta ] = findPos( DT.Triangulation(j,:), i );
        aux_pos=zeros(3,1);

```

70 La actividad eléctrica del tejido cardiaco

```
if esta==1
    for k=1:3
        aux_pos(k)=DT.Triangulation(j,k);
        if((x(aux_pos(k))+4)^2+(y(aux_pos(k)))^2)<16
            am_trab=am(2);
            cm_trab=cm(2);
        else
            am_trab=am(1);
            cm_trab=cm(1);
        end
    end
    end
    deter=(x(aux_pos(2))-x(aux_pos(1)))*(y(aux_pos(3))-y(aux_pos(1)))-...
        (y(aux_pos(2))-y(aux_pos(1)))*(x(aux_pos(3))-x(aux_pos(1)));

    for k=1:3
        if(k==pos)
            M1(i,aux_pos(k))=M1(i,aux_pos(k))+1/12*deter*am_trab*cm_trab;
        else
            M1(i,aux_pos(k))=M1(i,aux_pos(k))+1/24*deter*am_trab*cm_trab;
        end
    end
end
end
end
end
```

```
-----
function [ M2 ] = createM2( x,y,DT,cant_coef,sigmam )
%CREATEM2 Crea la matriz M2 (Mira Tesis para mayor información)
% M2: Matriz a calcular
% x: Componente x de los puntos que conforman la malla
% y: Componente y de los puntos que conforman la malla
% DT: Triangulación
% cant_coef: Cantidad de Coeficientes a calcular
% sigmam: Parámetro del modelo
```

```
[m n]=size(DT.Triangulation); M2=zeros(cant_coef); for
i=1:cant_coef
    for j=1:m
        [ pos, esta ] = findPos( DT.Triangulation(j,:), i );
        diff_N=zeros(3,2);
        aux_pos=zeros(3,1);
        if esta==1
            for k=1:3
```

```

        aux_pos(k)=DT.Triangulation(j,k);
        if((x(aux_pos(k))+4)^2+(y(aux_pos(k)))^2)<16
            sigmam_trab=sigmam(2);
        else
            sigmam_trab=sigmam(1);
        end
    end
    diff_N(1,:)=[y(aux_pos(2))-y(aux_pos(3)) x(aux_pos(3))-x(aux_pos(2))];
    diff_N(2,:)=[y(aux_pos(3))-y(aux_pos(1)) x(aux_pos(1))-x(aux_pos(3))];
    diff_N(3,:)=[y(aux_pos(1))-y(aux_pos(2)) x(aux_pos(2))-x(aux_pos(1))];
    area=((x(aux_pos(1))*y(aux_pos(2)))-(x(aux_pos(2))*y(aux_pos(1)))+...
        (x(aux_pos(3))*y(aux_pos(1)))-(x(aux_pos(1))*y(aux_pos(3)))+...
        (x(aux_pos(2))*y(aux_pos(3)))-(x(aux_pos(3))*y(aux_pos(2))))/2;

        for k=1:3
M2(i,aux_pos(k))=M2(i,aux_pos(k))+1/(4*area)*dot(diff_N(k,:),diff_N(pos,:))*
                                                    sigmam_trab;
        end
    end
end
end

```

```

-----
function [ pos, esta ] = findPos( vec, enc )
%FINDPOS Encuentra en un vector si se encuentra un valor y retorna su
%posición
% pos: Posición donde se encuentra el valor encontrado dentro del vector
% esta: 1 si logro encontrar el valor, 0 si no lo hizo
esta=0; pos=0; for i=1:length(vec)
    if(vec(i)==enc)
        esta=1;
        pos=i;
        break
    end
end
end

```

```

-----
function F = createF( x,y,DT,cant_coef,f,phi,W)
%CREATEF Crea el vector F (Mira Tesis para mayor información)
% F: Vector a calcular
% x: Componente x de los puntos que conforman la malla

```

72 La actividad eléctrica del tejido cardiaco

```
% y: Componente y de los puntos que conforman la malla
% DT: Triangulación
% cant_coef: Cantidad de Coeficientes a calcular
% f: Función que calcula la corriente iónica a partir del modelo de
%     Hodgkin-Huxley
% phi: Vector con el potencial (coeficientes) en cada punto de la malla
% W: Vector con los parámetros m,n y h de cada punto de la malla
F=zeros(cant_coef,1); for i=1:cant_coef
    aux_pos=zeros(3,1);
    for k=1:3
        aux_pos(k)=DT.Triangulation(i,k);
    end
    deter=(x(aux_pos(2))-x(aux_pos(1)))*(y(aux_pos(3))-...
        y(aux_pos(1)))-(y(aux_pos(2))-y(aux_pos(1)))*(x(aux_pos(3))-x(aux_pos(1)));

    for q=1:3
        for k=1:3
            if(k==q)
                F(aux_pos(q))=F(aux_pos(q))+1/12*...
                    deter*f(x(aux_pos(k)),y(aux_pos(k)),phi(aux_pos(k)),W(aux_pos(k),:));
            else
                F(aux_pos(q))=F(aux_pos(q))+1/24*...
                    deter*f(x(aux_pos(k)),y(aux_pos(k)),phi(aux_pos(k)),W(aux_pos(k),:));
            end
        end
    end
end
end
```

```
-----

function [ val ] = funcionF( x,y,V,W)
%FUNCIONF Función que cácula la corriente iónica en un determinado momento
% según el modelo de Hudgey-Huxley
% x: Componente x del punto a evaluar
% y: Componente y del punto a evaluar
% V: Potencial en el punto
% W: Vector que posee los valores de m,n y h en el punto a evaluar
val=0; eNa=55; eK=-82; eL=-59; gNabar=70.7; gKbar=24.34; gL=0.3;
vR=-70; cM=0.1; if ((x+4)^2+(y)^2<16)
    val=-100*(gNabar*W(1)^3*W(2)*(V-eNa)+gKbar*W(3)^4*(V-eK)+gL*(V-eL))/cM;
end
-----
```

3.6. Conclusiones y futuros trabajos

Se termina este Capítulo presentando algunas conclusiones que recogen aspectos importantes de esta monografía; como también unos comentarios sobre futuros trabajos en esta dirección de la biomedicina o bioingeniería.

3.6.1. Conclusiones

- La actividad eléctrica en el tejido cardiaco es un fenómeno bastante complicado y como tal, en este trabajo, sólo se dio un primer paso en el estudio del mencionado fenómeno, utilizando para ello el método de los elementos finitos y analizado la ecuación de bidominio para tal fin.
- En las Figuras 3.11 y 3.12 y en la Tabla 3.1 se muestran los resultados que se obtuvieron de las distintas simulaciones que se realizaron utilizando el programa Matlab. Claramente que estos resultados son susceptibles de mejorar considerando otras condiciones de frontera y/o datos iniciales.
- Todas las corrientes que estimulan el corazón muestran cambios en el potencial eléctrico de éste. Además, el sistema eléctrico que rige el corazón es muy variable, ya que depende de las corrientes externas que influyen sobre dicho sistema.

3.6.2. Futuro trabajo

- Es de interés estudiar como las diferentes distribuciones espaciales de fuentes y sumideros afectan el resultado de la descarga eléctrica, utilizando modelos diferentes al bidominio o el mismo bidominio en conjunción con los modelos tipo FitzHugh - Nagumo [38, 39] o través de los sistemas dinámicos que permitan explicar y analizar cualitativa o cuantitativamente dicho fenómeno.
- La no homogeneidad del tejido cardíaco hace necesario que el modelo de difusión tenga una caracterización especial que implica un análisis desde la visión de FitzHugh-Nagumo modificado, por ejemplo, este estudio requiere de análisis numérico avanzado o sistemas dinámicos.

Bibliografía

- [1] Braess, D. Finite Elements: Theory, Fast Solvers, and Applications in Solid Mechanics 3^a edition. Cambridge University Press. New York, Inc 2007.
- [2] Brenner, S.C., Scott, L.R. The Mathematical Theory of Finite Element Methods 3^a edition. Springer-Verlag: Texts in Applied Mathematics 15. New York, Inc 2008.
- [3] Buchanan, G.B. Theory and Problems of Finite Element Analysis. Schaum's Outline Series. McGraw-Hill, New York, 1994.
- [4] Campbell, N.A., Mitchell, L.G., Reece, J.B. Biology: Concepts and Connections 3^a edition. Addison Wesley, Inc. New York, 2000.
- [5] Choi, B.R., Nho, W., Liu, T., Salamanca, G. *Life span of ventricular fibrillation frequencies*. Circ. Res. **91** (2002), 339-345.
- [6] Ciarlet, P. G. The Finite Element Method for Elliptic Problems. 2nd edition. SIAM: Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, 2002.
- [7] Cronin, J. Mathematical aspects of Hodgkin y Huxley neural theory. Cambridge-University Press, New York, 1987.
- [8] Donea, J., Huerta, A. Finite Element Methods for Flow Problems. John Wiley & Sons, Inc. New York, 2003.

-
- [9] DuChateau, P., & Zachmann, D. Applied Partial Differential Equations. Dover Publications, Inc. New York, 2002.
- [10] Edelstein-Keshet, L. Mathematical Models in Biology. McGraw-Hill, New York, 1988.
- [11] Efimov, I.R., Gray, R.A. *Virtual electrodes and deexcitation: New insights into fibrillation induction and defibrillation*. J. Cardiovasc. Electrophysiol. **11** (2000), 339-353.
- [12] Evans, L. C. Partial Differential Equations. AMS, vol. 19, Providence, RI, 1998.
- [13] Fast, V.G., Rhor, S., Gillis, A.M., Kleber, A.G. *Activation of cardiac tissue by extracellular electrical shocks*. Res. **82** (1998), 375-385.
- [14] FitzHugh, R. *Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane*. Bull. Math. Biophysics. **17** (1955), 257-278.
- [15] FitzHugh, R. *Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane*. Biophysical J. **1** (1961), 445-466.
- [16] Fox, S.I. Human Physiology, 10 edition. McGraw-Hill Science. New York, 2007.
- [17] García, O., Villegas, J., Castaño, J., Sánchez, J. Ecuaciones diferenciales, Fondo Editorial Universidad EAFIT, Medellín, 2010.
- [18] Goldstein, N.E, Lampert, R., Bradley, E., Lynn, J., Krumholz, H.M. *Management of implantable cardioverter defibrillators in end-of-life care*. Ann Intern Med. **141(11)** (2004), 835-838.
- [19] Georgiev, N.V. *Identifying generalized Fitzhugh-Nagumo equation from a numerical solution of Hodgkin-Huxley model*. Journal of Applied Mathematics. Vol. **2003 8** (2003), 397-407.
- [20] Gray, R.A., Panfilov, A.V., Baxter, W.T., Cabo, C., Davidenko, J.M., Pertsov, A. M. *Mechanisms of cardiac fibrillation*. Science **270** (1995), 1222-1223.
- [21] Guyton, A.C., Hall, J.E. Tratado de Fisiología Médica. Interamericana. McGraw-Hill. México, 1998.

-
- [22] Henriquez, C.S. *Simulating the electrical behavior of cardiac tissue using the bidomain model*. Critical Reviews in Biomedical Engineering. **21** (1993), 1-77.
- [23] Hille, B. *Ionic Channels of Excitable Membrane*. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, 3rd edition, 2001.
- [24] Hodgkin A.L., and Katz, B. *The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid*. J. Physiol. **109** (1949), 240-249.
- [25] Hodgkin, A.L, Huxley A.F. *Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo*. J. Physiol. **116** (1952), 449-472.
- [26] Hodgkin, A.L., Huxley A.F. *The components of the membrane conductance in the giant axon of Loligo* J. Physiol. **116** (1952), 473-496.
- [27] Hodgkin, A.L., Huxley A.F. *The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo* J. Physiol. **116** (1952), 497-506.
- [28] Hodgkin, A.L., Huxley, A.F., and Katz, B. *Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo*. Journal of Physiology. **116** (1952), 424-448.
- [29] Hodgkin, A.L., Huxley, A.F. *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. J. Physiol. **117** (1952), 500-544.
- [30] Hughes, T.J.R. *The Finite Element Method: Linear Static and Dynamic Finite Element Analysis*. Dover Publications, Inc. New York, 2000.
- [31] Johnson, C. *Numerical Solution of Partial Differential Equations by the Finite Element Method*. Dover Publications, Inc. New York, 2009.
- [32] Johnston, D., Wu, S. *Foundations of Cellular Neurophysiology*. MIT Press, Cambridge, 1995.
- [33] Keener, J.P., and Sneyd, J. *Mathematical Physiology*. Springer-Verlag. New York, 1998.

-
- [34] Keener, J.P. *Direct Activation and Debrillation of Cardiac Tissue*. J. theor. Biol. **178** (1996), 313-324.
- [35] Keener, J.P., Panfilov, A.V. *A biophysical model for defibrillation of cardiac tissue*. Biophys. J. **71** (1996), 1335-1345.
- [36] Keener, J.P. *The effect of gap junctional distribution on defibrillation*. Chaos **8** (1998), 175-187.
- [37] Keener, J.P., Lewis, T.J. *The biphasic mystery: Why a biphasic shock is more effective than a monophasic shock for defibrillation*. J. Theor. Biol. **200** (1999), 1-17.
- [38] Keener, J.P., Cytrynbaum, E. *The effect of spatial scale of resistive inhomogeneity on defibrillation of cardiac tissue*. Journal of Theoretical Biology **223** (2003) 233-248.
- [39] Keener, J.P. *The topology of defibrillation*. Journal of Theoretical Biology **230** (2004) 459-473.
- [40] Krassowska, W., Pilkington, T.C., Ideker, R.E. *Periodic conductivity as a mechanism for cardiac stimulation and defibrillation*. IEEE Trans. Biomed. Eng. **34** (1987), 555-559.
- [41] Krinsky, V.I., Pumir, A. *Models of defibrillation of cardiac tissue*. Chaos **8** (1998), 188-203.
- [42] Luo, C.H., Rudy, Y. *A dynamic model of the ventricular cardiac action potential: depolarization, repolarization and their interaction*. Circ Res. **68** (1991), 1501-1526.
- [43] Luo, C.H., Rudy, Y. *A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes*. Circ Res. **74** (1994), 1071-1096.
- [44] Luo, C.H., Rudy, Y. *A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation*. Circ Res. **74** (1994), 1097-1113.
- [45] McOwen, R. C. *Partial Differential Equations: Methods and Applications*. Second Edition. Pearson Education, Inc., Upper Saddle River, New Jersey, 2003.

- [46] Miller, C.E., & Henriquez, C.S. *Finite Element Analysis of Bioelectric Phenomena*. Crit. Rev. Biomed. Eng. **18**(3) (1990), 207-233.
- [47] Moe, G.K., Rheinboldt, W.C., Abildskov, J.A. *A computer model of atrial fibrillation*. Am Heart J. **67** (1964), 200-220.
- [48] Nash, M.P., Panfilov, A.V. *Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias*. Prog Biophys Mol Biol. **85** (2004), 501-522.
- [49] Nagumo, J., Arimoto, S., and Yoshizawa, S. *An active pulse transmission line simulating nerve axon*. Proc IRE. **50** (1962), 2061-2070.
- [50] Neu, J.C., Krassowska, W. *Homogenization of syncytial tissues*. Crit.Rev. Biomed. Eng. **21** (1993), 137-199.
- [51] Noble, D. *A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials*. J Physiol. **160** (1962), 317-352.
- [52] Panfilov, A.V. *Spiral breakup as a model of ventricular fibrillation*. Chaos **8** (1998), 57-64.
- [53] Panfilov, A.V. *Three-dimensional organization of electrical turbulence in the heart*. Phys. Rev. Lett. **59** (1999), R6251-R6254.
- [54] Pennacchio, M. *The Mortar Finite Element Method for the Cardiac "Bidomain" Model of Extracellular Potencial*. Journal of Scientific Computing. **20**, No 2 (2004), 191-210.
- [55] Pumir, A., Romey, G., Krinsky, V.I. *Deexcitation of cardiac cells*. Biophys. J. **74** (1998), 2850-2861.
- [56] Reddy, J.N., Gartling, D.K. *The Finite Element Method in Heat Transfer and Fluid Dynamics*. Third Edition. CRC Press. Boca Raton, Fl., 2010.
- [57] Rogers, J.M., McCulloch, A.D. *A Collocation-Galerkin Finite Element Model of Cardiac Action Potential Propagation*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. **41** No. 8 (1994), 743-757.

-
- [58] Sachse, F. Computational Cardiology: Modeling of Anatomy, Electrophysiology and Mechanics. LNCS 2966. Springer, Berlin, 2004.
- [59] Segel, L. Modeling dynamic phenomena in molecular and cellular biology. Cambridge-University Press, New York, 1984.
- [60] Sepulveda, N.G., Wikswo, J.P. *Electric and magnetic fields from two-dimensional anisotropic bisyncytia*. Biophys. J. **51** (1987), 557-568.
- [61] Smye, S.W., Clayton, R.H. *Mathematical modelling for the new millennium: medicine by numbers*. Med Eng Phys. **24** (2002), 565-574.
- [62] Starmer, C.F., Lastra, A.A., Nesterenko, V.V., Grant, A.O. *Proarrhythmic response to sodium channel blockade. Theoretical model and numerical experiments*. Circulation. **84** (1991), 1364-1377.
- [63] Strauss, W. A. Partial Differential Equations: An Introduction, 2nd Edition. John Wiley & Sons, Inc. New York, 2008.
- [64] Thomas, J.W. Numerical Partial Differential Equations: Finite Difference Methods. Springer-Verlag: Texts in Applied Mathematics 22. New York, Inc 1995.
- [65] Tortora, G.J., Derrickson, B.H. Principles of Anatomy and Physiology, 11 edition. Wiley. USA, 2005.
- [66] Trew, M., Smaill, B.H., Bullivant, D.P., Hunter, P., Pullan, A.J. *A generalized finite difference method for modeling cardiac electrical activation on arbitrary, irregular computational meshes*. Mathematical Biosciences. **198** (2005), 169-189.
- [67] Trayanova, N., Skouibine, L. *Modelling defibrillation effects of fiber curvature*. J. Electrophysiol. **31** (1998), 29-32.
- [68] Winfree, A.T. *Electrical instability in cardiac muscle: phase singularities and rotors*. J. Theor. Biol. **138** (1989), 353-405.
- [69] Zienkiewicz, O.C., Taylor, R.L., Nithiarasu, P. The Finite Element Method for Fluid Dynamics. 6th Edition. Elsevier. Amsterdam, 2005.