

Trabalho Prático
Soluções Numéricas de Equações Diferenciais

Lucas Marins Ramalho de Lima

**Análise e Solução do Monodomínio da Eletrofisiologia
Cardíaca com o Modelo Mitchell-Shaeffer usando o
Método Implícito de Direções Alternadas**

Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora - Brasil 2023

INTRODUÇÃO

Para modelar estímulos eletrofisiológicos em um determinado tecido pode-se optar por diversas abordagens de acordo com o objetivo da modelagem. A escolha do modelo pode facilitar a implementação para fins didáticos, ou pode simular com mais precisão as dinâmicas dos canais iônicos de cada célula.

Desde a década de 1950, procura-se entender o funcionamento de células excitáveis observando e modelando o comportamento de seus potenciais de ação. O modelo pioneiro foi o chamado Hodgkin-Huxley (1952), que a partir da observação do comportamento de células do axônio gigante de lula foi possível modelar seu potencial de ação em células neurais levando em conta três correntes iônicas: a de sódio, de potássio e uma terceira corrente de fuga.

Com o passar do tempo, diferentes modelos foram desenvolvidos com objetivos e metodologias diversos. Alguns são chamados de fenomenológicos, que buscam reproduzir o fenômeno observado sem necessariamente reproduzir o comportamento real da célula, e os chamados de biofísicos, que representam os processos que ocorrem nas células excitáveis de acordo com o comportamento de seus canais iônicos e organelas especializadas e etc.

O interesse em simular diferentes tecidos e órgãos é baseado em compreender e demonstrar o comportamento eletrofisiológico em diferentes contextos. Um exemplo é entender a dissipação de estímulos em diferentes pacientes com miocardiopatia dilatada, condição ocasionada por formações de fibroses no tecido muscular do coração.

As fibroses são regiões onde ocorre uma formação e desenvolvimento de tecido conjuntivo como parte do processo de cicatrização. Essas regiões possuem condutividade elétrica inferior a do tecido saudável, causando irregularidades da propagação do estímulo no órgão.

Nesse caso em particular, é possível atestar a condição do tecido cardíaco, e a formação das fibroses, de maneira pouco invasiva a partir de uma ressonância

magnética cardíaca (RMC), porém esse exame não é suficiente para concluir o comportamento eletrofisiológico geral das células e tecido cardíacos de cada paciente a longo prazo e em diferentes situações.

Para isso, busca-se simular computacionalmente o comportamento do tecido cardíaco para que seja possível diagnosticar o risco de ocorrência de arritmias em cada paciente.

De modo geral, os modelos celulares são baseados em equações diferenciais que são discretizadas e aproximadas através de métodos numéricos para que seja possível implementá-las computacionalmente.

Além disso, para simular a interação de várias células em um tecido é necessário utilizar um modelo de difusão-reação. O mais comumente utilizado para descrever a atividade elétrica do tecido cardíaco é o chamado modelo do bidomínio (Plonsey, 1988), porém esse possui um custo computacional elevado levando ao desenvolvimento de uma simplificação chamada de modelo do monodomínio (Sundnes, 2006). A simplificação a medida de diminuir o custo computacional, diminui também o detalhamento da simulação. Por isso, é importante escolher entre o nível de detalhes e os recursos computacionais disponíveis.

O objetivo do presente trabalho é apresentar a aplicação do método de Direção Implícita Alternada (ADI) para simular o modelo do monodomínio em um tecido cardíaco, com suas células de acordo com o modelo Mitchell-Shaeffer (2003), em tecido bidimensional.

MODELO DO MONODOMÍNIO

A onda de excitação se difunde pelo tecido cardíaco através de sinapse elétrica, onde as células são fisicamente conectadas por proteínas que permitem a troca de íons. Esse fenômeno pode ser descrito matematicamente por uma equação reação-difusão denominada modelo monodomínio, dada por:

$$\beta C_m \frac{\delta v}{\delta t} = \nabla \sigma \nabla v - \beta I_{ion} \quad (1)$$

onde v representa o potencial transmembrânico, β é a razão superfície-volume das células cardíacas, C_m é a capacitância da membrana e o I_{ion} é a densidade total da corrente iônica que é calculada de acordo com o modelo celular selecionado. O coeficiente difusivo σ é uma matriz que representa a capacidade de difusão de cada célula em cada direção, levando em conta o formato das células e a distribuição de estruturas *gap junctions* (estruturas que facilitam a difusão de íons de uma célula diretamente para a outra através do auxílio de coenzimas).

Por simplicidade, no presente trabalho, será considerado um meio isotrópico, onde as correntes iônicas não possuem caminhos preferências partindo de cada célula. Dessa forma:

$$\nabla \sigma \nabla v = \sigma \Delta v \quad (2)$$

Para modelar o tecido cardíaco nesse trabalho, assume-se que o tecido é isolado nas fronteiras, isso é, condições de fluxo nulo impostas sobre v ao longo das bordas do domínio:

$$\vec{n} \cdot \sigma \nabla v = 0 \quad (3)$$

onde \vec{n} é um vetor unitário normal à superfície do tecido.

MODELO DE MITCHELL-SHAEFFER

Para completar a equação do monodomínio (1), é necessário calcular a densidade total da corrente iônica de cada célula. Para isso utiliza-se nesse trabalho o modelo de Mitchell-Shaeffer (2003).

Esse é um modelo fenomenológico simplificado, que através de duas variáveis calculadas através de equações diferenciais ordinárias busca reproduzir o comportamento das células cardíacas de maneira qualitativa.

É descrito pelo seguinte conjunto de EDOs:

$$\frac{dv}{dt} = I_{in}(v, h) + I_{out}(v) + I_{stim}(t), \quad (4)$$

$$\frac{dh}{dt} = \begin{cases} \frac{1-h}{\tau_{open}} & \text{se } v < v_{gate} \\ \frac{-h}{\tau_{close}} & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (5)$$

onde τ_{in} , τ_{out} , τ_{close} e τ_{open} são constantes relacionadas a permeabilidade, abertura e fechamento de canais iônicos da célula. E as correntes I_{in} e I_{out} são calculadas por:

$$I_{in}(v, h) = \frac{h[v^2(1-v)]}{\tau_{in}} \quad (6)$$

$$I_{out}(v) = \frac{-v}{\tau_{out}} \quad (7)$$

Por fim, I_{stim} é uma corrente de estímulo aplicada para execução de experimentos. No presente trabalho, serão utilizadas as constantes dispostas na tabela abaixo:

Símbolo	Valor
v_{gate}	0.13
τ_{open}	120 ms
τ_{close}	180 ms
τ_{out}	6 ms
τ_{in}	0.3 ms
C_m	10^{-2}
β	$6.41025641 \cdot 10^5$

Table 1: Tabela com valores de constantes utilizadas para os experimentos do presente trabalho

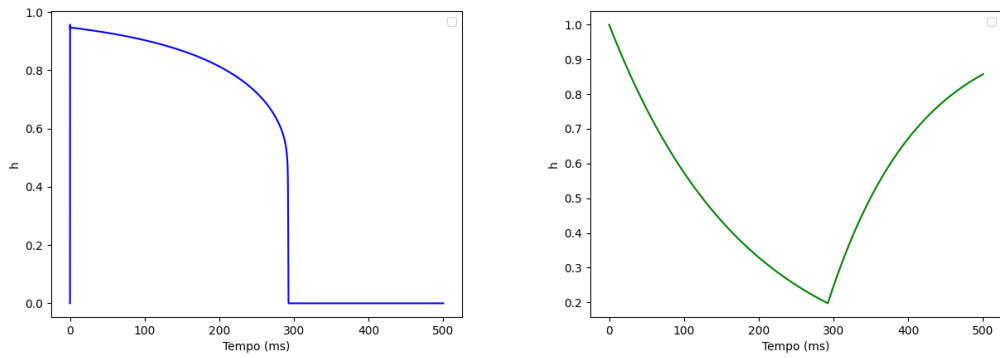


Figure 1: Potencial de ação (a esquerda) e variável h (a direita) ao longo do tempo em experimento de duração $t = 500ms$ em uma única célula, com estímulo aplicado $I_{stim} = 0.1$ entre $t_0 = 0.1ms$ e $t_1 = 0.2ms$

Os gráficos aprestados na figura (1), demonstram o comportamento de um potencial de ação de uma célula ventricular. Nos primeiros 10 milissegundos do potencial de ação apresentado, ocorre um rápido crescimento de potencial chamado de **polarização**. Após a polarização, até aproximadamente 250 milissegundos após o início do potencial de ação, ocorre a chamada fase de **platô**, onde o potencial decresce lentamente. Após os 250 milissegundos, ocorre a fase de **despolarização** com o rápido decrescimento do potencial, até alcançar o valor inicial de repouso da célula.

MODELO IMPLÍCITO DAS DIREÇÕES ALTERNADAS

O modelo do de diferenças finitas das direções alternadas (ADI), busca facilitar a solução de problemas em duas ou três dimensões através de equações diferenciais parciais através da geração de matrizes triangulares a cada passo de tempo.

Busca-se aplicar o ADI na expressão do monodomínio com Mitchell-Schaeffer:

$$\beta C_m \frac{\delta v}{\delta t} = \sigma \Delta v - \beta [I_{in}(v, h) + I_{out}(v) + I_{stim}(t)] \quad (8)$$

Chama-se de σ' , onde Δh é o tamanho de cada elemento no espaço:

$$\sigma' = \frac{\sigma \Delta t}{\Delta h \beta C_m} \quad (9)$$

Para a parte reativa, a aproximação utilizada foi explícita e da seguinte forma:

$$I_{ion} = -\frac{\beta \sigma'}{2} \left[\frac{h_{ij}^n (v_{ij}^n)^2 (1 - v_{ij}^n)}{\tau_{in}} - \frac{v_{ij}^n}{\tau_{out}} + I_{stim} \right] + v_{ij}^n \quad (10)$$

Aplicando o método do ADI, no primeiro passo, utiliza-se a seguinte discretização:

$$v_{ij}^{m+\frac{1}{2}} - \frac{\sigma'}{2} (v_{ij-1}^{m+\frac{1}{2}} - 2v_{ij}^{m+\frac{1}{2}} + v_{ij+1}^{m+\frac{1}{2}}) = \frac{\sigma'}{2} (v_{ij-1}^n - 2v_{ij}^n + v_{ij+1}^n) + I_{ionij}^n \quad (11)$$

E para o segundo passo, utilizando a matriz auxiliar v' calculada no primeiro passo de maneira explícita:

$$v_{ij}^{n+1} - \frac{\sigma'}{2} (v_{i-1j}^{n+1} - 2v_{ij}^{n+1} + v'_{i+1j}) = \frac{\sigma'}{2} (v_{i-1j}^{n+\frac{1}{2}} - 2v_{ij}^{n+\frac{1}{2}} + v_{i+1j}^{n+\frac{1}{2}}) + I_{ionij}^n \quad (12)$$

Observa-se que, para a atual aplicação, é necessário calcular a variável h antes da execução de cada passo de tempo. Pode-se utilizar, para aproximar essa EDO,

o método de Euler Explícito da seguinte forma:

$$h_{ij}^{n+1} = h_{ij}^n + \Delta t \begin{cases} \frac{1-h_{ij}^n}{\tau_{open}} & \text{se } v < v_{gate} \\ \frac{-h_{ij}^n}{\tau_{close}} & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (13)$$

Chapter 1

Experimentos e resultados

1.0.1 Tecido Saudável

Assumindo um tecido saudável onde σ , impõe um mesmo coeficiente de condutividade para todas as células do tecido. Podemos fazer o estudo da difusão do potencial de ação a partir de uma seção estimulada

Para fazer tal experimento, utilizou-se uma malha de 64x64 células, com condição inicial $v_0 = 0$, estímulo $I_{stim} = 0.1$ com duração de $0.1ms$ no tempo $t = 0.2ms$. O estímulo foi aplicado na borda esquerda do domínio conforme mostrado abaixo pelas figuras (1.1).

Nessa simulação, foram utilizados os valores descritos na tabela (1) para suas respectivas constantes. Além disso, para o coeficiente difusivo σ' , utilizou-se o valor $\sigma' = 0.0125$ para todas as células. Foi utilizada uma malha com 64x64 elementos, com condição inicial $v = 0$.

É observado a partir desse resultado a propagação linear da onda a partir da região que foi estimulada para a região em repouso. A partir desse resultado, analisando célula a célula, pode-se encontrar o mesmo resultado que o obtido nas Figuras (1).

Por fim, é interessante notar que essa aplicação do modelo do monodomínio em ADI respeita as propriedades eletrofisiológicas do tecido, isso é, as primeiras células a despolarizarem são as que foram primeiras polarizadas após o estímulo e assim por diante. Como observado nas últimas três imagens de (1.1).

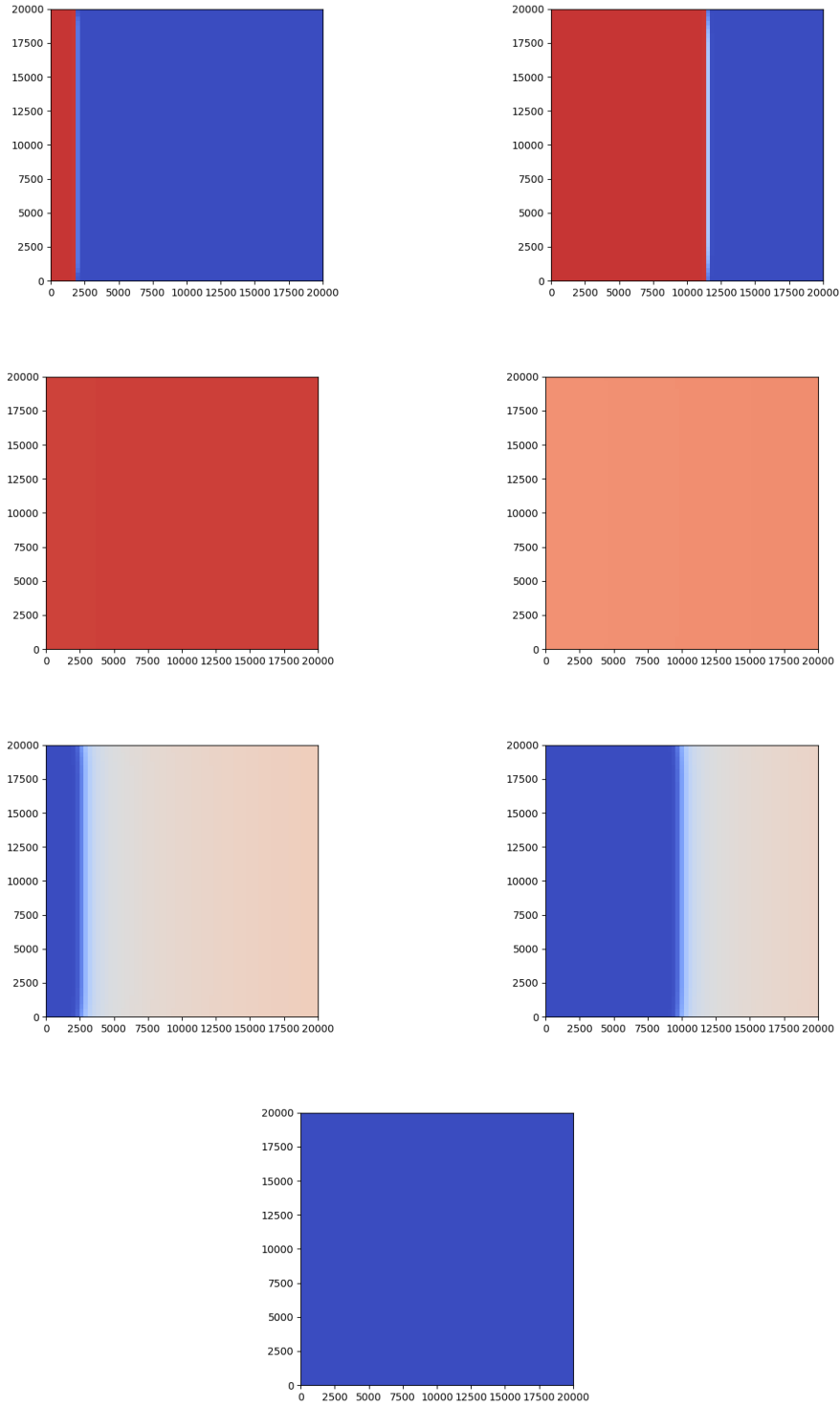


Figure 1.1: Único estímulo propagando-se por tecido saudável de malha 64×64 nos tempos $t = 0.5ms$, $t = 5.0ms$, $t = 50.0ms$, $t = 230.0ms$, $t = 293.0ms$, $t = 296.0ms$ e $t = 300.0ms$, respectivamente.

Além do estudo da propagação de um único estímulo, é interessante a aplicação do protocolo S1-S2. Esse protocolo, é constituído por vários estímulos seguidos em dois períodos distintos. Primeiro aplica-se vários estímulos com uma determinada frequência, e em seguida aplica-se um estímulo depois de um intervalo inferior ao período dos primeiros estímulos.

No primeiro experimento com o protocolo, foram aplicados oito estímulos S1 com intervalos de $T_1 = 360ms$ entre si, e o S2 foi aplicado $T_2 = 280ms$ depois do último estímulo do S1. Todos os estímulos foram idênticos com valor $v_{stim} = 0.1$ e com duração de $t = 0.2ms$. Foram utilizadas as contantes e seus respectivos valores descritos na tabela (1) e para o coeficiente difusivo $\sigma' = 0.0125$ para todas as células. Foi utilizada uma malha com 64×64 elementos, com condição inicial $v = 0$.

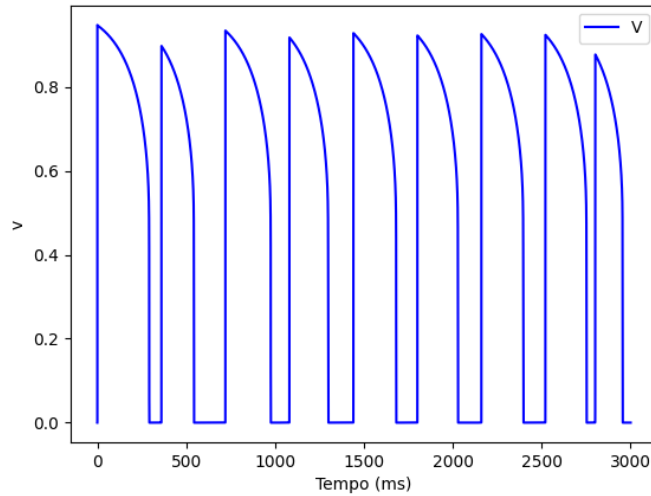


Figure 1.2: Gráfico do potencial transmembrânico de uma única célula transiente no tempo ao ser aplicado o protocolo S1-S2 com intervalo entre S1 e S2 de $t = 280ms$

Um dos interesses ao aplicar o protocolo S1-S2 é averiguar o comportamento do período refratário do potencial de ação. Durante esse período, mesmo que seja aplicado um estímulo de determinado valor, a célula não produz um potencial de ação. No protocolo, chama-se essa ocorrência de bloqueio. Para alcançar um bloqueio, a partir do protocolo, diminui-se sucessivamente o intervalo entre o S1

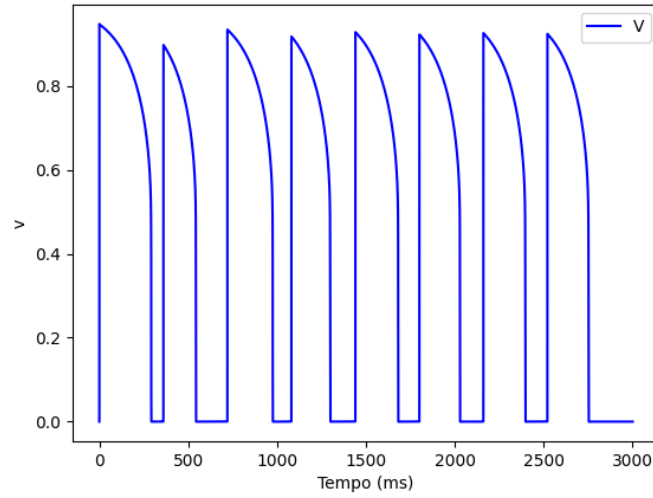


Figure 1.3: Gráfico do potencial de ação de uma única célula, demonstrando um bloqueio ao se aplicar o estímulo S2.

e o S2, até que não ocorra a formação de um novo potencial de ação. Dessa forma, ao aplicar oito estímulos S1 em intervalos de $T_1 = 360ms$ e aplicando o S2 após $T_2 = 250ms$, todos com valor igual a $I_{stim} = 0.1$ com duração de $t = 0.2ms$, mantendo todas as demais características utilizadas no estudo apresentado no Gráfico (1.2), obtem-se o bloqueio demonstrado no gráfico (1.3).

No estudo do comportamento do músculo cardíaco, chama-se de *Alternans* a alteração batida-a-batida na duração dos potenciais de ação de cada célula. O Alternans pode ser tanto elétrico quanto mecânico, porém, esse estudo foca na reprodução apenas do fenômeno elétrico. Os alternans geralmente precedem arritmias perigosas como a fibrilação ventricular, que impossibilita o funcionamento do ventrículo e pode ocasionar o óbito.

A duração do potencial de ação é o tempo decorrido entre a polarização de uma célula até a sua despolarização. No experimento em questão, será utilizada uma malha de 64x64 elementos, valores para as constantes do modelo celular de acordo com a tabela (1) e nove estímulos com intervalos constantes de $T = 360ms$.

É possível observar, tanto na figura (1.4) quanto na (1.5), a alternância entre potenciais de ação curtos e longos. Isso tem como consequência a existência de intervalos entre potenciais de ação com durações distintas.

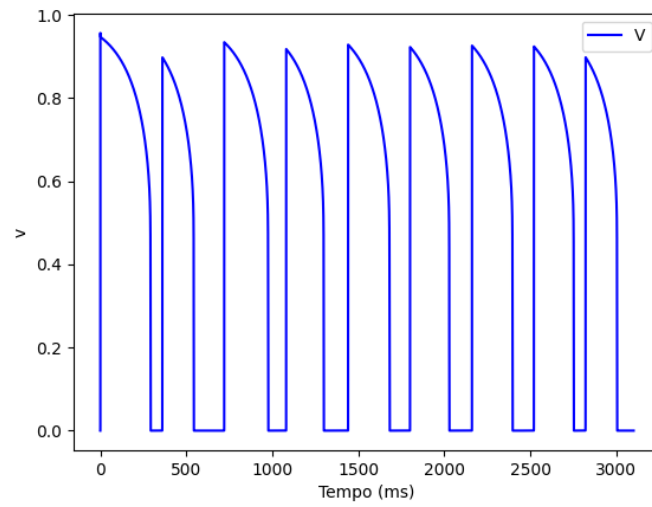


Figure 1.4: Potências de ação de uma única célula demonstrando a ocorrência do fenômeno Alternans.

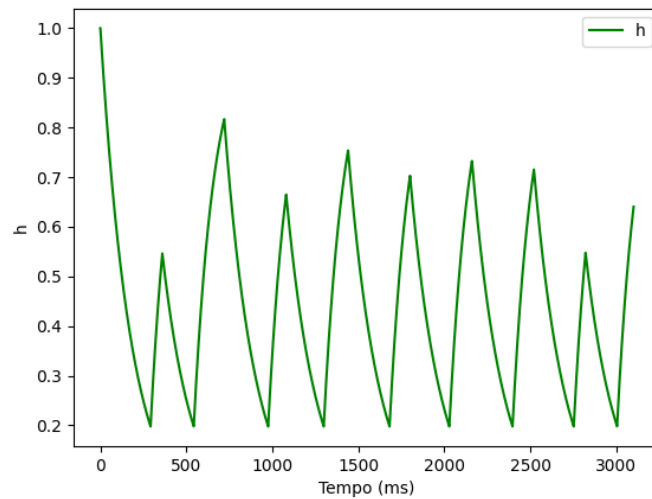


Figure 1.5: Variável de abertura de canais iônicos h da mesma célula analisada na Figura (1.4) ao longo do tempo

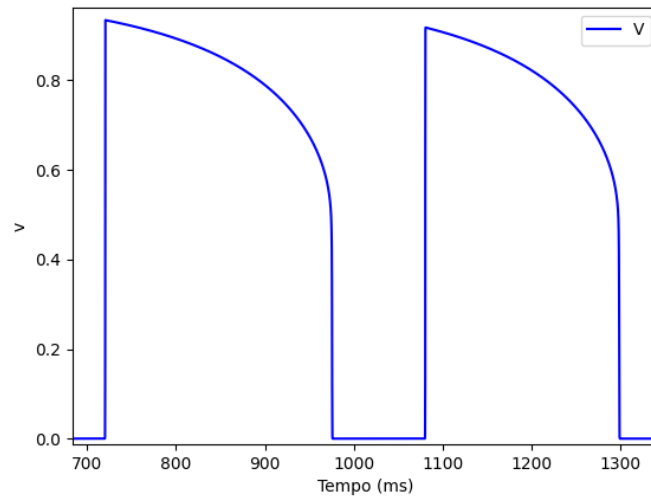


Figure 1.6: Potenciais de ação no intervalo de tempo $[700, 1320]$ em destaque, evidenciando a diferença de suas durações.

Se o intervalo entre estímulos diminuir, observa-se a intensificação do fenômeno de alternans. Como pode ser observado no gráfico abaixo, onde os estímulos são aplicados em intervalos de $T = 350ms$

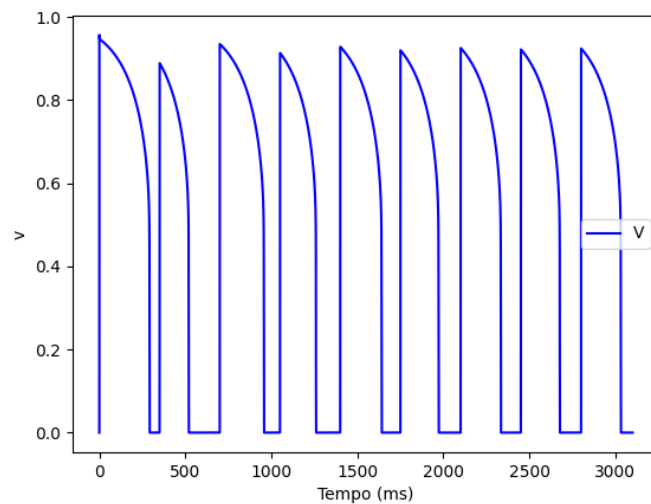


Figure 1.7: Potenciais de ação de uma única célula demonstrando a intensificação do fenômeno de Alternans ao diminuir o intervalo entre os estímulos

Uma propriedade importante do tecido cardíaco é a restituição do ADP, onde à medida que a frequência de estimulação é aumentada, a duração do potencial é reduzida para manter a relação de resposta um para um com o estímulo. Dessa

forma, utiliza-se a curva de restituição para descrever a relação entre o ADP e a frequência de estimulação.

Para fazer o estudo da restituição do ADP, aplica-se várias vezes o protocolo S1-S2, variando o intervalo entre o último estímulo do S1 para o estímulo S2. Para a criação do gráfico 1.8, o S1 foi aplicado oito vezes em intervalos iguais de $T = 350ms$, e o intervalo entre o último estímulo S1 e o estímulo S2 variou de $5ms$ em $5ms$ de $350ms$ até $300ms$.

O ADP calculado para a curva de restituição, é justamente do último potencial de ação, gerado pelo estímulo S2.

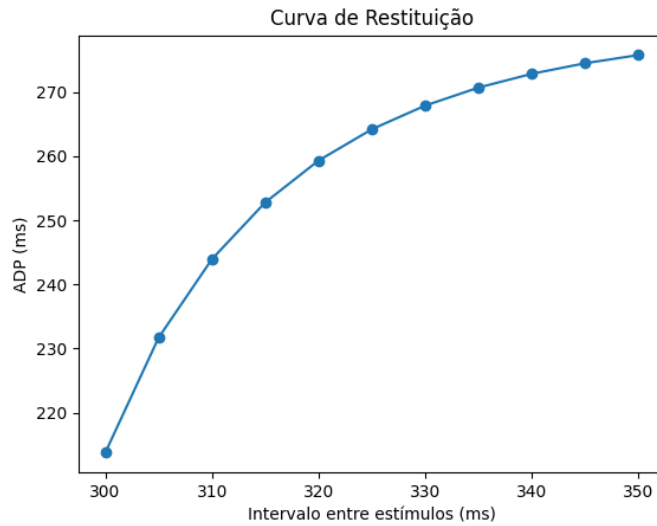


Figure 1.8: Curva de restituição de uma única célula do tecido, demonstrando a diminuição do ADP conforme ocorre a diminuição do intervalo entre os estímulos

Conforme dito anteriormente, a intensificação do alternans está relacionada com a ocorrência de arritmias. Dessa forma, uma análise que pode ser feita para medir o aumento do risco de arritmias, é o cálculo da derivada dos pontos da curva de restituição.

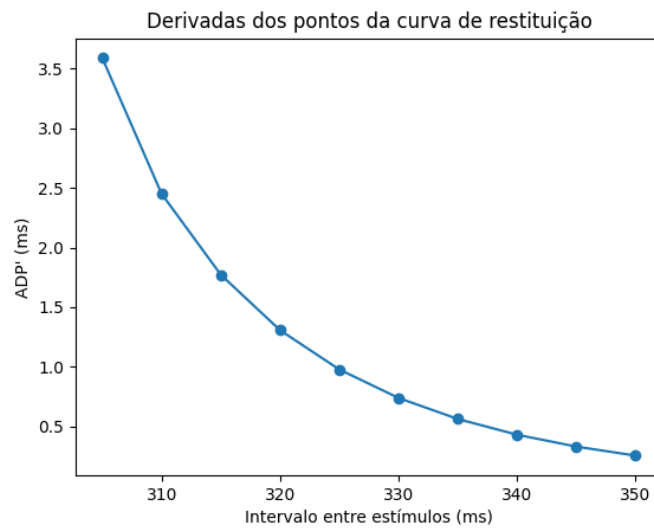


Figure 1.9: Derivadas dos pontos da curva de restituição, demonstrando crescimento exponencial conforme ocorre a diminuição do intervalo entre estímulos

1.0.2 Tecido com Fibroses

Como dito anteriormente, a fibrose é uma região com um acúmulo de tecido conjuntivo e proteínas provocado pelo processo de cicatrização do tecido muscular cardíaco. Essas regiões são de interesse para o estudo da eletrofisiologia, porque possuem uma condutividade menor que o restante do tecido, causando irregularidades na propagação de estímulos e podendo provocar arritmias e bloqueios inesperados na dissipação de correntes iônicas.

Observe um exemplo abaixo (Figura 1.10) da ocorrência de uma fibrose quadrada no centro do domínio. O coeficiente de condutividade do tecido saudável em volta da fibrose é $\sigma' = 0.0125$ enquanto a fibrose possui condutividade igual a $\sigma' = 0.00416$ (um terço da condutividade no tecido saudável). As demais constantes e seus valores são os mesmos da Tabela (1). O domínio é discretizado em uma malha de 64x64 elementos, e é aplicado um único estímulo na borda esquerda de duração $t = 0.2ms$ com intensidade $I_{stim} = 0.1$.

Na região da fibrose, observa-se uma desaceleração da propagação do estímulo causando uma provável irregularidade na resposta muscular da região em sua volta. Tanto na fase de polarização quanto na fase de despolarização, observa-se que a onda de estímulo (que no tecido saudável seria reta, conforme apresentado na Figura 1.1) apresenta uma curvatura no seu centro.

Grandes regiões fibrosas, como a demonstrada (1.10), podem ocorrer devido a um infarto ou doenças vasculares que impeçam a boa oxigenação do tecido cardíaco. Porém, também é possível a ocorrência de várias fibroses menores ocasionadas, por exemplo, por ocorrência da apnéia do sono.

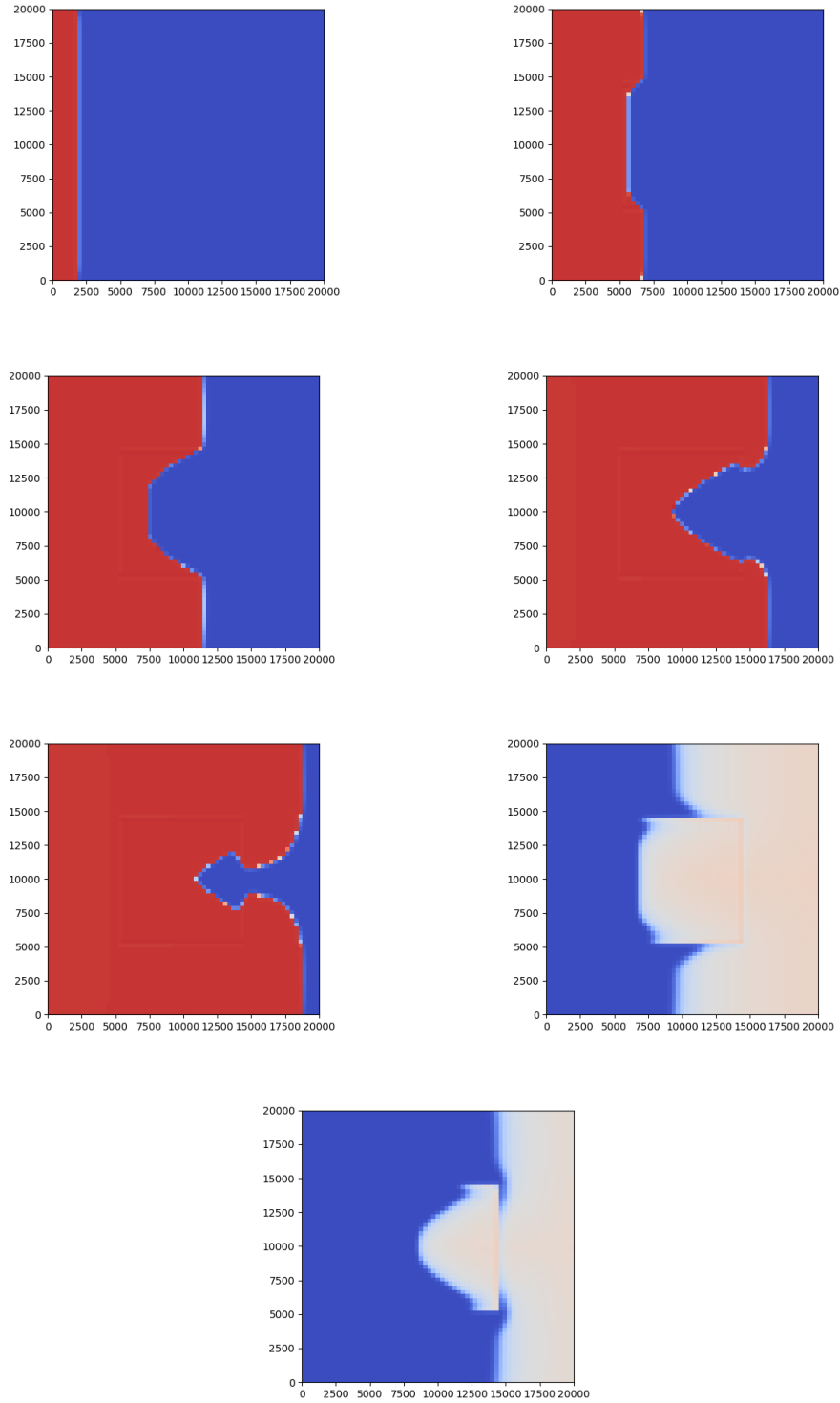


Figure 1.10: Único estímulo propagando-se por tecido com fibrose quadrada no centro do domínio, com uma malha de 64×64 células nos tempos $t = 1ms$, $t = 3.0ms$, $t = 5.0ms$, $t = 7.0ms$, $t = 8.0ms$, $t = 296.0ms$ e $t = 297.0ms$, respectivamente.

Para modelar um tecido fibroso, utilizou-se valores inferiores a $\sigma' = 0.0125$ de maneira distribuída pelo tecido de maneira aleatória. Utilizando uma malha de 64×64 , valores para as variáveis do modelo Mitchell Shaeffer conforme a Tabela (1) e domínio temporal de $[0, 320]$ ms, obtem-se o seguinte resultado:

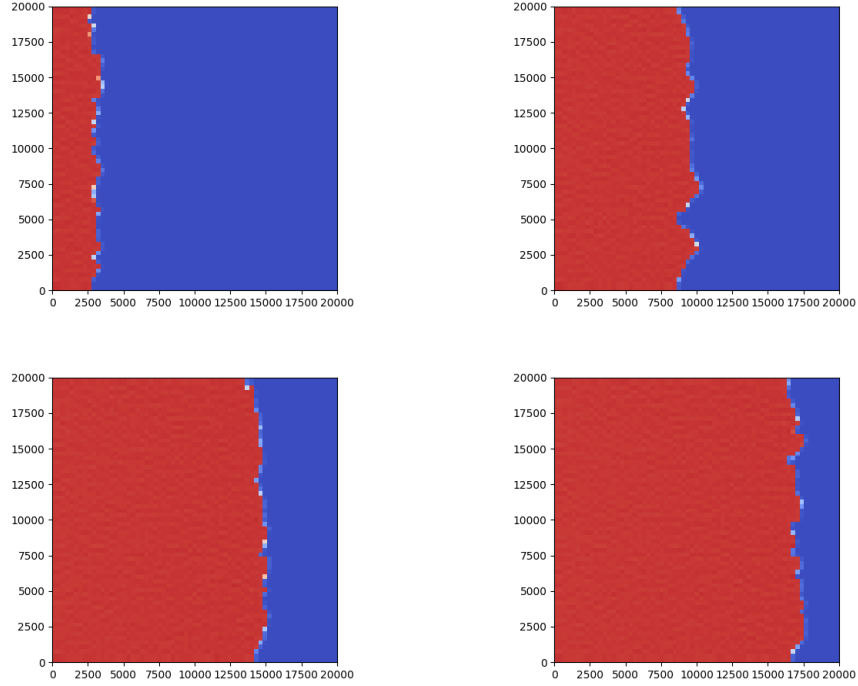


Figure 1.11: Polarização de tecido com várias pequenas fibroses nos tempos $t = 2.0\text{ms}$, $t = 7.0\text{ms}$, 10.0ms e $t = 12.5\text{ms}$ respectivamente

É observado que durante a polarização, demonstrada na figura (1.12), ocorre uma perturbação na onda de estímulo (que no tecido saudável, é linear) causada por diferentes condutividades em cada célula. Célula com maior condutividade, acelera a propagação do estímulo, enquanto a célula com menor condutividade retarda a propagação.

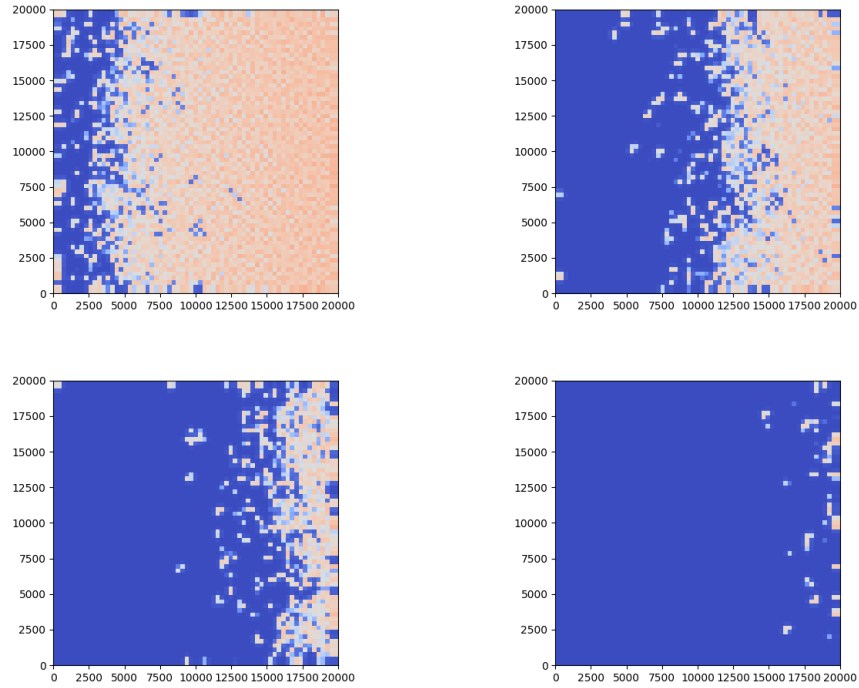


Figure 1.12: Despolarização de tecido com várias pequenas fibroses nos tempos $t = 292.0ms$, $t = 298.0ms$, $301.0ms$ e $t = 306.5ms$ respectivamente

Durante a despolarização, é observado um comportamento muito mais desorganizado, onde cada célula apresenta diferente duração de potencial de ação. As células com menor condutividade, demoram mais para despolarizar e portanto, causam um atraso no processo de despolarização do tecido, que no tecido saudável já estava completamente despolarizado em $t = 300ms$.

Chapter 2

Conclusão

No presente trabalho, foi implementado o método implícito de direções alternadas para a solução de modelo matemático que busca descrever o comportamento eletrofisiológico do coração.

Os resultados obtidos, demonstram a adequação do método ADI para a resolução do monodomínio, visto que reproduz as propriedades observadas no estudo da eletrofisiologia cardíaca. Sendo possível reproduzir fibroses, alternans e bloqueios.

Apesar de resultados promissores, a utilização da linguagem Python foi inadequada visto sua lenta ação em rotinas de repetição. Portanto, acredita-se que seja possível alcançar um melhor tempo de execução na aplicação desse mesmo método em outra linguagem como o C++ ou C.

Além disso, o modelo de Mitchell-Shaeffer é um modelo extremamente simples que conta apenas com uma única EDO. Porém, para analisar modelos mais complexos é interessante aplicar métodos de aceleração em GPU e métodos de aproximação mais rápidos para as EDOS do tipo Hodgkin-Huxley como o método de Rush-Larsen.

Somando essa aceleração estimada pelas mudanças citadas acima, acredita-se que seja possível simular malhas mais refinadas, domínios maiores e domínios temporais maiores. Dessa forma, espera-se que seja possível recriar, com mais facilidade, ondas espirais autosustentáveis (arritmias).

Essas otimizações serão aplicadas e analisadas em trabalhos futuros, assim como a aplicação do método para resolução do mesmo problema em três dimensões.

CAMPOS, Joventino de Oliveira; SANTOS, Rodrigo Weber; ROCHA, Bernardo Martins. Modelagem da Eletrofisiologia Cardíaca Usando o Método de Lattice Boltzmann. 2013. Artigo, 2013.

MITCHELL, COLLEEN C.; SCHAEFFER, DAVID G. A Two-Current Model for the Dynamics of Cardiac Membrane. 2003. Artigo, 2003.

BOURGAULT, Yves; PIERRE, Charles. Comparing the bidomain and monodomain models in electro-cardiology through convergence analysis. 2010. Artigo, 2010.

MARSH, Megan E.; ZIARATGAHI, Saeed Torabi; SPITERI, Raymond J. The secrets to the success of the Rush–Larsen method and its generalizations. 2013. IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING JOURNAL, 2013.