

Modelos Basados en Autómatas - Miocardio

Guía de Trabajos Prácticos Nro. 7

Una aplicación directa de los autómatas, es la simulación de tejidos excitables dada su estructura “celular”. En términos generales las células interactúan a través de medios eléctricos, químicos y nutricios.

En el caso particular las células constitutivas del tejido miocárdico se cumplen ciertas características fundamentales:

- **Excitabilidad:** es la capacidad de las células de transmitir un potencial de acción.
- **Automatismo:** el corazón genera los impulsos que producen su contracción, es una propiedad intrínseca de las células del corazón, que está modulada por factores extrínsecos como la innervación vegetativa, hormonas, iones, temperatura.
- **Conducción de impulsos:** los impulsos generados son conducidos a través del miocardio entre células vecinas a través de los discos intercalares.
- **Contractilidad:** permite efectivamente cumplir la función principal del miocardio de vencer la resistencia vascular.
- **Relajación:** es otra propiedad intrínseca que se realiza de forma activa y automática.

Si bien estas son propiedades comunes de todas las células del miocardio hay distintos tipos especializados en diferentes tareas. La despolarización de una célula miocárdica ventricular típica se separa en 5 fases diferentes, como puede observarse en la Figura 1. La fase 0 corresponde a la despolarización rápida y se debe a la apertura de los canales rápidos de Na^+ . La fase 1 del potencial de acción tiene lugar con la inactivación de los canales rápidos de sodio. La fase 2 se caracteriza por una meseta de potencial causada por un equilibrio entre las corrientes de entrada y de salida de la célula. Durante la fase 3, la repolarización se acelera debido a la inactivación de las corrientes de entrada de Na^+ y Ca^{2+} y el consiguiente predominio de las corrientes repolarizantes de K^+ activadas durante la fase 2. Una vez repolarizada la célula, esta permanece en estado quiescente y su potencial transmembrana permanece estable hasta que la célula es despolarizada de nuevo. A esta fase entre dos potenciales de acción se denomina fase 4 y se corresponde con la diástole.

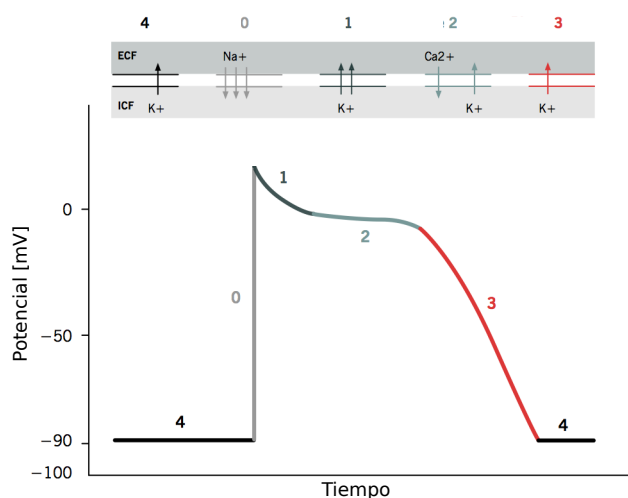


Figura 1: Despolarización típica de célula miocárdica.¹

¹ Adaptado de <http://www.pathophys.org/physiology-of-cardiac-conduction-and-contractility/>

Para el correcto funcionamiento del corazón las células del tejido cardíaco deben funcionar en forma coordinada. Esto se consigue a través de la propagación del potencial de acción cardíaco entre las células vecinas.

En el presente trabajo práctico se propone implementar un modelo de excitación ventricular espacialmente explícito. Esto podría llevarse adelante utilizando ecuaciones diferenciales parciales, pero en este caso se utilizará la técnica de autómatas celulares que se adapta naturalmente al problema presentado y permite introducir en forma sencilla modificaciones en las características de células individuales.

Dado el foco de este modelo está en reproducir el comportamiento del micardio no se simularán aspectos internos de cada célula, como los cambios en la conductancia de los canales o las corrientes iónicas que inducen los cambios de potencial. En este sentido el modelo de cada célula individual está determinado por un autómata de estados finitos con 3 estados:

1. *Reposo*: Esta asociado al estado quiescente o a la fase 4.
2. *Excitado*: Corresponde al aumento rápido de potencial y se asocia a la fase 0.
3. *Periodo refractario absoluto*: corresponde a una pequeña disminución del potencial seguida de una meseta. Está asociada a las fases 1 y 2. Durante este periodo la célula no puede iniciar otra despolarización.
4. *Periodo refractario relativo*: corresponde a la disminución del potencial transmembrana al potencial de reposo. En este estado si es posible despolarizar nuevamente la célula siempre y cuando el estímulo sea lo suficientemente intenso. Esta asociado a la fase 3.

Cuando el autómata se encuentra en el estado de *Reposo* (R) la célula se mantiene en los -90 mV. En este estado si la entrada del autómata supera el umbral UR la célula pasará al estado *Excitado* (E).

En el estado E el potencial transmembrana aumenta linealmente a una tasa de 60 mV/mSeg hasta alcanzar los 30 mV. Alcanzado o superado este valor el autómata pasa al estado de *Periodo refractario absoluto* (PRA).

En el estado PRA el potencial transmembrana disminuye en forma exponencial en un 4% por mSeg. Cuando su valor alcanza 1 μ V el autómata pasa al estado de *Periodo refractario relativo* (PRR).

En el estado PRR el potencial transmembrana disminuye linealmente a una tasa de 1 mV/mSeg. Cuando dicho potencial alcanza un valor menor o igual a -90 mV entonces el autómata para nuevamente al estado R y el valor del potencial transmembrana se fija en -90 mV. En el estado PRR la célula también puede iniciar una nueva despolarización si la entrada supera el valor de umbral UP.

Hasta ahora hemos descrito el comportamiento de cada automata individual. Para poder simular el miocardio ventricular completo deben conectarse las diferentes células entre si. Esto se consigue suponiendo una conexión resistiva entre cada autómata y sus vecinos. De este modo la entrada al i -ésimo autómata se calcula como $X_i = \sum_{j \in V_i} G_{ji}(P_j - P_i)$ donde G_{ji} es la conductividad de la conexión entre los autómatas j e i , es la P_i es el potencial del i -ésimo autómata y V_i el conjunto de índices de sus vecinos. Para definir dicha vecindad se plantea la utilización de vecindades de Von Newman.

Para el modelo se simplifica la morfología del ventrículo aproximándolo como un cilindro sin espesor. Por lo tanto los autómatas de límites laterales del medio se conectan entre si en forma periódica y los límites superior e inferior se fijan como reflexivos.

Por último, es importante notar que la propiedad de automatismo de las células miocárdicas no está representada en el autómata propuesto, por lo que no se desencadenará la excitación del tejido simulado. Para simular en forma simplificada la conducción del potencial de acción proveniente de las aurículas, se propone modificar uno de los autómatas del límite superior, de modo que en el estado de reposo no se mantenga esperando el estímulo, sino que se despolarice en forma autónoma. Este autómata modificado se denominará *marcapasos*.

1. Actividades

1.1. Obligatorias

Escriba el grafo de estados correspondiente al autómata de estados finitos propuesto en este modelo.

Implemente el autómata celular propuesto para modelar el ventrículo. Para ello utilice una vecindad de radio unitario y un paso temporal entre iteraciones de 1 mSeg y fije $G_{ji} = 1 \forall j, i$, UR = 90 y UP = 120. La frecuencia de despolarización de la célula marcapasos debe ser de 60 latidos por minuto.

Obtenga la evolución en el tiempo del potencial cardíaco tomando la diferencia de potencial total a lo largo de un vector en sentido vertical. Este se puede obtener como la suma vectorial de todos los dipolos del medio, que se generan por cada par de autómatas vecinos. Este potencial total es equivalente a la segunda derivación bipolar estándar del electrocardiograma.

1.2. Optativas

La reentrada es un fenómeno que consiste en la persistencia y reexcitación del miocardio, dos o más veces, mediante un único estímulo. Una de las posibles causas es la presencia de una zona de bloqueo unidireccional en un punto, que solo permite la propagación del estímulo en una única dirección. Modifique el modelo de modo de poder observar reentrada en alguna región del ventrículo simulado.

En el modelo planteado se supone que todas las células del miocardio tienen el mismo periodo refractario. Esto constituye una simplificación y no se condice con los datos observados. Modifique el modelo de modo de que el periodo refractario absoluto de las células tenga una media aproximada de 250 mSeg, con un desvío estándar de 50 mSeg. Evalúe si hay modificaciones en los resultados obtenidos.

Referencias

- [1] Haefner, J. W. "Modeling Biological Systems: Principles and Applications". Springer Science & Business Media, 2005.
- [2] Rocha, L. F. "Dinámica de una Red de Autómatas Celulares". Instituto de Ingeniería Biomédica, Universidad Nacional de Buenos Aires, 1991.