

MODELITZACIÓ MATEMÀTICA DE LA DINÀMICA CARDÍACA

Escrit per

Blas Echebarria

Departament de Física Aplicada de la Universitat Politècnica de Catalunya

Entre els sistemes biològics susceptibles de ser estudiats mitjançant mètodes ja habituals en la física, un dels més prometedors és el cor. Un model dinàmic complet del cor hauria d'integrar la mecànica (contracció del múscul), el moviment del fluid (interacció fluid-estructura) i l'activitat elèctrica (variació del potencial de la membrana a causa del transport dels diversos ions), per fer possible la comparació amb les dades recollides sobre l'activitat cardíaca (electrocardiograma, imatge de l'activitat elèctrica, resonància magnètica del moviment mecànic, ecografies, etc.). Aquest fet ens permet reproduir models dinàmics del cor cada vegada més realistes, que ajuden a entendre l'origen de les diverses patologies cardíques.

Es calcula que el 85 % dels casos de mort sobtada té un origen cardíac; representa al voltant del 10 % dels casos de mort natural, o bé prop de 10.000 morts anuals a Espanya. D'aquestes, més del 80 % són secundàries a episodis de fibril·lació ventricular (FV), que és un trastorn del ritme cardíac caracteritzat per un ritme ventricular ràpid (> 250 batecs per minut), irregular, de morfologia caòtica i que, mancant ajuda d'emergència, duu irremissiblement a la pèrdua total de la contracció cardíaca, a l'absència de bombament sanguini i, per tant, a la mort del pacient. Clarament, una millor comprensió dels mecanismes que condueixen a la FV pot ser d'una gran ajuda, tant a l'hora d'establir una classificació de pacients de risc, com de desenvolupar mètodes de prevenció més eficients.

Un dels aspectes més estudiats de la dinàmica cardíaca és l'activitat elèctrica al cor. Aquesta

s'origina en el node sinusal, que és una col·lecció de cèl·lules a la part superior de l'atriu dret que genera impulsos elèctrics amb un període regular principalment pels sistemes nerviosos simpàtic i parasimpàtic. Aquesta activitat inicial es propaga al llarg de les aurícules, passa a través del node auriculoventricular, que l'alenteix, i prossegueix al llarg del feix de His a les fibres de Purkinje, i finalment a tot el miocardi ventricular. No obstant això, hi ha casos en els quals la propagació de l'ona elèctrica no és homogènia i apareixen ones reentrants (rotors) que imposen un ritme d'estimulació propi i més elevat que el natural del cor. Aquest és l'origen de la majoria dels casos de taquicàrdia ventricular.

Actualment, l'existència de rotors que emeten ones espirals i ones scroll (en dues i tres dimensions, respectivament) està ben establerta tant experimentalment com teòricament (Sa-

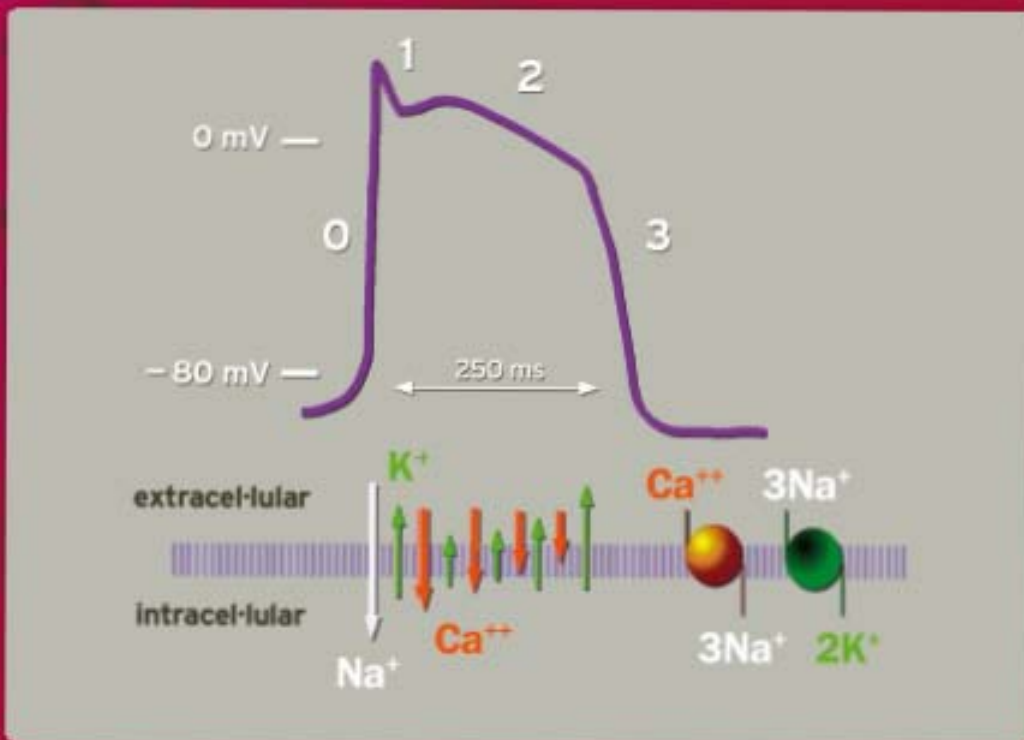
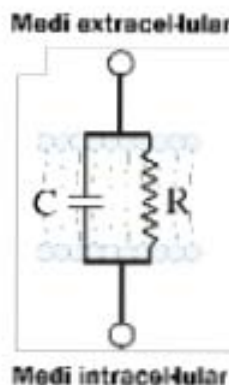


Figura 1. Canvi en el potencial de membrana cel·lular, també conegut com a potencial d'acció. L'herement del potencial (fase zero del potencial d'acció o despolarització) es produeix en obrir-se els canals de sodi, amb l'entrada consegüent d'ions de sodi del medi extracel·lular a l'intracel·lular. Inmediatament després (fase 1) es produeix una sortida d'ions de potassi que ràpidament és contrarestatada per l'entrada d'ions de calci (fase 2). La repolarització es produeix quan les portes de calci es tanquen i el potencial torna al seu valor de repòs (aprox. -100 mV). En aquest moment, les bombes de sodi-calc i sodi-potassi comencen a actuar per recuperar les concentracions iòniques originals. Tot aquest procés es pot modelitzar matemàticament com un circuit RC, on les portes iòniques tenen certa dinàmica d'obertura i tancament.

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion} = 0$$



$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_{Ca} + \dots$$

$$I_x = g_x(V, m, h, \dots)(V - V_x)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m}{\alpha(V)} + \frac{(1-m)}{\beta(V)}$$

mie, 2001). El mecanisme clàssic que s'ha suggerit per explicar la transició de la taquicàrdia ventricular a la FV consisteix en la fragmentació dels fronts d'ona emesos pels rotors, que condueix a generar nous rotors i, finalment, a una activitat turbulenta. Des d'un punt de vista matemàtic, això s'entén com una inestabilitat de les ones espirals o de les ones *scroll*, que dóna lloc a un estat espaciotemporal desordenat i, possiblement, caòtic. Aquest tipus de comportament no és exclusiu del múscul cardíac: s'han observat ones espirals similars en la reacció química de Belusov-Zhabotinsky, en processos autocatalítics o en colònies de bacteris. Des d'un punt de vista matemàtic, el que tenen en comú tots aquests sistemes, a primera vista molt diferents, és que es tracta de sistemes excitables, és a dir, sistemes on un impuls per sobre d'un cert llindar inicia una ona d'activitat. Altres exemples biològics són les ones de despolarització al teixit cerebral o les ones de calci en oòcits de *Xenopus*. Tots són exemples de comportaments dinàmics en biologia que es poden arribar a entendre mitjançant la modelització matemàtica.

Per avançar en el coneixement i el control dels mecanismes que poden donar lloc a arítmies cardíques cal analitzar i integrar diversos nivells de descripció diferents. D'una banda, el nivell cel·lular: per això, es desenvolupen models per a la dinàmica del potencial de membrana cel·lular que tinguin en compte diverses patologies d'interès. De l'altra, el nivell orgànic: es tracta d'integrar els models a nivell cel·lular (amb patologies específiques) dins d'un model complet tridimensional dels ventricles i estudiar-ne la influència en la propagació de l'impuls elèctric. Això permet establir una connexió entre mecanismes cel·lulars (electrofisiologia) i propietats globals del cor (cardiologia), com ara els patrons d'excitació o l'electrocardiograma (ECG). Aquests models serveixen de banc de proves per a estudiar l'efecte de les disfuncions cardíques, i comparar-les amb resultats experimentals i clínics.

Nivell cel·lular: models electrofisiològics

Des d'un punt de vista elèctric, la membrana cel·lular es pot considerar un circuit elèctric compost per un condensador (la membrana lípida) que emmagatzema càrrega, acoblat a una resistència, per on passa el corrent —en física es coneix per circuit RC— (fig. 1). La resistència són els canals iònics de la membrana, conjunts de proteïnes que deixen passar certs ions de manera selectiva. En general, la intensitat del corrent de cada ió és proporcional a la conductància del

canal, multiplicada per la diferència entre el potencial de membrana i el potencial d'equilibri de Nerst per aquest ió. La complexitat apareix perquè la conductància no és constant (com en un model senzill de circuit RC), sinó que varia en el temps depenent del valor del potencial de membrana, la concentració de diversos ions, etc. Aquest fet fa necessari incloure equacions addicionals que donin compte de la dinàmica d'activació i d'inactivació del canal, seguint el treball pioner de Hodgkin i Huxley, que van formular per primera vegada un model d'aquest estil per estudiar la propagació de l'excitació elèctrica en l'axó del calamar gegant (Hodgkin, 1952), treball pel qual van rebre el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina el 1963. Els models actualment en ús van des de models senzills, que tenen en compte únicament la dinàmica dels ions més importants (el sodi, el potassi i el calci), fins a models realistes que inclouen la dinàmica de multitud de canals, ajustada mitjançant experiments de pinçament de membrana (*patch-clamp*). Hi ha també models de nova generació que tracten la dinàmica dels canals a un nivell més bàsic, amb equacions que donen compte de la probabilitat de transició entre les distintes configuracions de les proteïnes que componen els canals iònics, que permet posar en contacte directe els models matemàtics amb mutacions responsables de diverses patologies.

Nivell orgànic: cap a un model tridimensional del cor

Per a poder fer simulacions de propagació d'ones en teixit, cal considerar l'acoblament cel·lular, que es considera de tipus resistiu, mitjançant unions gap. El resultat és un sistema complex d'equacions de reacció-difusió, de manera que el múscul cardíac es pot descriure com un medi excitable. En una primera etapa és útil simular aquests models iònics en una i dues dimensions per a estudiar la possibilitat d'aparició d'ones reentrants. No convé oblidar, no obstant això, que el múscul cardíac és tridimensional i presenta una geometria complexa. Utilitzant els mètodes actuals de visualització de l'activitat cardíaca (mitjançant marcatge de calci o voltatge) només es pot observar l'activitat a la superfície del cor. Aquest dèficit de dades experimentals comporta la dificultat de determinar el mecanisme desencadenant de l'arítmia. Per conèixer l'efecte proarítmic real de diverses disfuncions cardíques, és d'una gran ajuda disposar d'un model realista de la propagació de l'ona d'excitació en tot el cor que inclogui dades, tant de la geometria del cor com de les fibres cardíques (Vetter, 1998) (fig. 2), que permet salvar l'espai

que va del nivell cel·lular a la cardiologia clínica (Noble, 2002). Una integració dels diferents mecanismes proarítmics cel·lulars en un model numèric tridimensional del cor pot ajudar a determinar quin tipus de modificació fisiològica correspon a cada disfunció cardíaca.

Aplicació a l'estudi de les patologies cardíques

Un dels mecanismes que pot induir a crear rotors és l'aparició d'un gradient en els temps de

repolarització en una regió del múscul cardíac, de manera que es crea un bloqueig localitzat de la propagació i es genera una ona reentrant. En alguns casos, l'heterogeneïtat en la repolarització pot aparèixer per problemes en l'acoblament intercel·lular (isquèmia i necrosi) o bé per disfuncions dels canals iònics. Aquest és l'origen de la síndrome de Brugada (Antzelevitch *et al.*, 2003), una malaltia d'origen genètic descoberta el 1992 a l'Hospital Clínic de Barcelona pels germans Brugada, i responsable de prop del 10 %

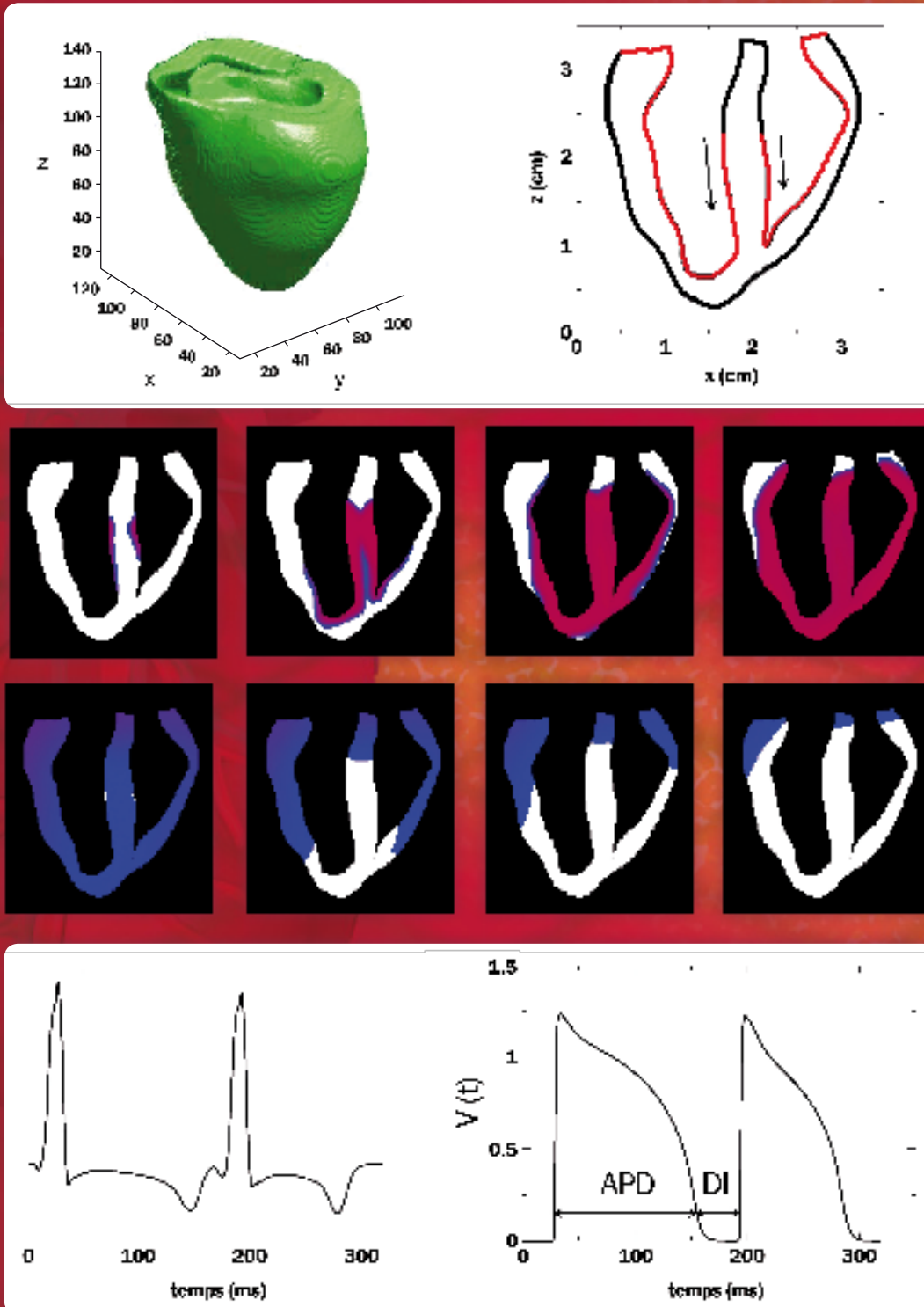


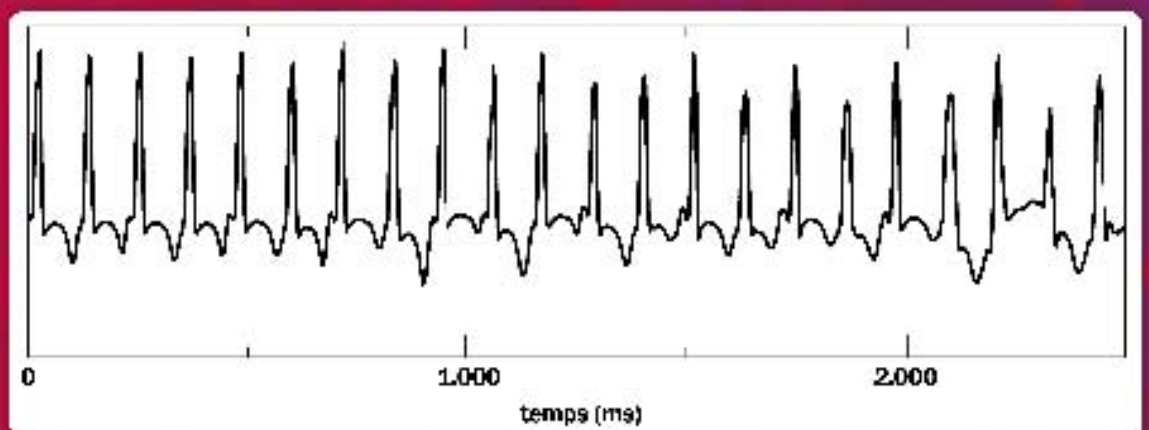
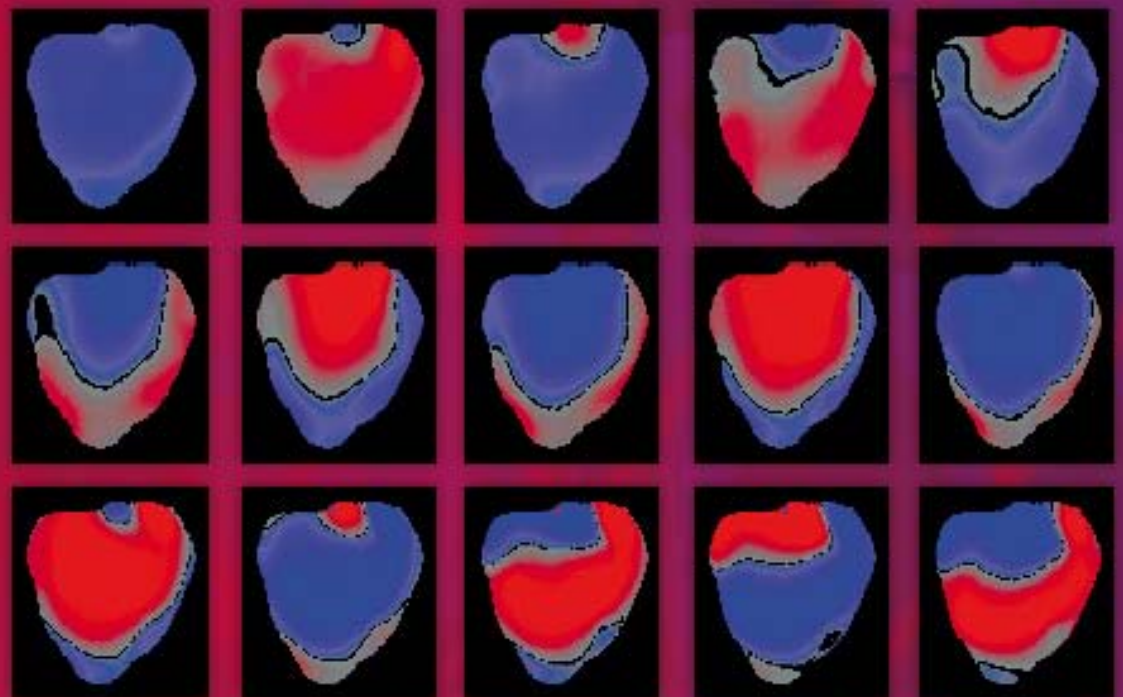
Figura 2. Model numèric tridimensional dels ventricles de conill, basat en les dades de Vetter *et al.* (1998). Per simular les fibres de Purkinje s'estimulen punts successius (en vermell, en el panell superior) amb un retard corresponent a una velocitat de propagació de 300 cm/s. En el panell central es mostra el potencial de membrana durant la despolarització i la repolarització en un tall dels ventricles. En el panell inferior, el potencial d'acció que correspon a dos batecs, juntament amb una reconstrucció de l'ECG. L'ona T apareix invertida perquè el model no té en compte la diferència en les propietats electrofisiològiques de l'epicardi i l'endocardi.

del total de casos de mort cardíaca sobtada. Aquesta síndrome es caracteritza per una accentuació en la part de l'ECG coneguda per ona J, que sovint va unida a una inversió de l'ona T. Fisiològicament, la síndrome és deguda a una inactivació accelerada dels canals de sodi en l'epicardi (Antzelevitch, 2002), causada per una mutació en un dels gens que regulen aquest canal. Recentment s'han proposat models iònics que incorporen aquesta mutació (Clancy, 2002), i s'han basat en una descripció detallada de la dinàmica de les portes de sodi, que permet dur a terme experiments numèrics per estudiar-ne el caràcter proarítmic.

En altres casos, l'origen fisiològic de la malaltia no és clar i l'aparició d'ones reentrants, cal buscar-la en les propietats globals de la propagació de l'ona elèctrica. Una inestabilitat d'aquest estil és deguda a *alteracions* cardíacs

(Karma, 1994), en què a ritmes d'estimulació elevats apareix una alternança de la durada del potencial d'acció (en anglès, *action potential duration [APD]*). Aquesta alternança deixa la seva traça en l'ECG (oscil·lacions en el segment conegut com a *ona T*), i clínicament s'ha demostrat que està relacionada amb la propensió a patir FV (Rosenbaum et al., 1994). A causa de la seva importància, aquesta inestabilitat s'ha estudiat extensament des d'un punt de vista tant experimental (Pastore et al., 1999) com numèric (Yu et al., 2000), i s'ha posat de manifest que hi ha *alteracions* discordants, és a dir, estats en els quals la variació de la durada del potencial d'acció oscil·la en oposició de fase en diferents zones del teixit (Fig. 3). Aquest desfasament es crea de manera dinàmica, a causa de la dependència de la velocitat de conducció de les ones al ritme d'estimulació (Echeburria, 2007). Si l'oscil·lació supera un determinat valor límit, el

Figura 3. Vista frontal dels ventricles, estimulats amb un període de $T = 116$ ms. En colors apareixen les diferències amb la durada del potencial d'acció en dos llocs característics d'alternança canílica. En blau es representa una diferència positiva, mentre que el vermell denota una diferència negativa. La línia negra es dibuixa quan la diferència de la durada del potencial d'acció és menor d'1 ms. En aquestes simulacions els *alteracions* discordants apareixen de manera espontània, a causa de la dependència de la velocitat de conducció amb l'interval d'interval (en anglès, *diastole interval [DI]*), és a dir, amb el temps que passa entre la repolarització de la cèl·lula i la següent despol·lització. En aquest cas, es representa una reconstrucció de l'ECG en el panell inferior.



període refractari disminueix tant que impedeix localment la propagació de les ones, ja que es genera un bloqueig i la possibilitat de recentrada.

Acoblament amb la contracció

En tot el que s'ha exposat anteriorment, s'ha assumit que el teixit és inextensible. Això també és habitual en preparacions experimentals de teixit, on s'administren drogues que eviten la contracció cel·lular. No obstant això, en un cor *in vivo* la contracció té un paper important i l'efecte que té va més enllà del simple canvi de geometria, ja que induïx una retroacció sobre les propietats elèctriques dels canals iònics. Els efectes de la propagació elèctrica en les propietats elàstiques de les cèl·lules són ben conegudes. Durant el pas del potencial d'acció, els canals específics de calci s'obren i permeten l'entrada de calci a la cèl·lula, fet que engega un mecanisme que desbloqueja la connexió entre les proteïnes d'actina i miosina presents en el sarcòmer de la cèl·lula, de manera que canvien les propietats viscoelàstiques de la cèl·lula i induïxen la contracció mecànica. Diverses raons fan que sigui difícil traslladar aquest coneixement de la dinàmica cel·lular a un model a nivell macroscòpic. Primer, les propietats passives del cor com a material viscoelàstic quan no hi ha activitat elèctrica no són ben conegudes, a causa de l'alta anisotropia del teixit i a la dificultat per a mesurar les constants viscoelàstiques en els tres eixos al mateix temps. Segon, la dificultat per a determinar aquestes propietats viscoelàstiques en l'estat actiu, i relacionar-les amb les propietats cel·lulars, és encara més gran a causa de la combinació del material que roman passiu

(el col·lagen, que és un toixit connectiu), mentre que altres parts del teixit presenten un canvi amb memòria (propietat característica dels materials viscoelàstics). Per a fer encara més complicada la modelització correcta de la contracció del múscul cardíac, estudis recents han mostrat que existeix un acoblament electromecànic (Kohl, 2003). En efecte, les propietats elàstiques i, específicament, l'estirament del múscul cardíac poden afectar la propagació del senyal elèctric, perquè hi ha portes a la membrana cel·lular que depenen de l'estirament (stretch-dependent) (Kohl et al., 1999). És a dir, la probabilitat que els ions travessin aquestes portes depèn del nivell d'estirament de la membrana cel·lular. Aquest corrent iònic pot tenir conseqüències importants en la dinàmica cardíaca, i pot originar oscil·lacions espontànies en el teixit auricular o una inestabilitat de les espirals en el teixit ventricular (Nash, 2004).

Conclusió

L'estudi de la dinàmica cardíaca ha atret nombrosos grups de físics i matemàtics de tot el món. Actualment hi ha models iònics detallats que donen compte de la dinàmica del potencial de membrana en diversos tipus de cèl·lules cardíques. Hi ha també dades de la geometria del cor que han servit per a desenvolupar models realistes de la propagació d'ones tant en els ventricles com en les aurícules. Tot i que encara estem lluny de poder construir un model numèric complet del cor, les simulacions en teixit o en models estàtics dels ventricles han estat d'una gran ajuda per a elucidar els mecanismes responsables de diverses arítmies cardíques. |

Referències bibliogràfiques

- ANTZELMICH, C. (2001). «The Brugada syndrome: Ionic basis and arrhythmia mechanisms». *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 12, p. 268-272.
- ANTZELMICH, C. [et al.] (2003). «Brugada syndrome: 1992-2002. A historical perspective». *J. Am. Coll. Cardiol.*, 41, p. 1663-1671.
- CLANCY, C. B.; BURN, Y. (2002). «Na⁺ channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes. A simulation study of mechanism». *Circulation*, 105, p. 1208-1213.
- ECHEBARRIA, B.; KAVN, A. (2007). «Mechanisms for initiation of cardiac discordant alternans». *European Physical Journal Special Topics*, 146, p. 217-231.
- HODGKIN, A.; HUXLEY, A. (1952). «A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve». *J. Physiol.*, 117, p. 500-544.
- KAVN, A. (1994). «Electrical alternans and spiral wave breakup in cardiac tissue». *Chaos*, 4, p. 461-472.
- KOHL, P. [et al.] (1999). «Stretch-induced changes in heart rate and rhythm: clinical observations, experiments and mathematical models». *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 74, p. 91-108.
- KOHL, P.; BURNETT, U. [ed.] (2003). «Special issue on Mechano-Electric Feedback and Cardiac Arrhythmias». *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 82, p. 1-3.
- NOON, M. P.; PANDOLFO, A. W. (2004). «Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias». *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 85, p. 501-522.
- NOON, D. (2002). «Modelling the heart: from genes to cells to the whole organ». *Science*, 295, p. 1678-1682.
- PARSONS, J. M. [et al.] (1999). «Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation». *Circulation*, 99, p. 1393-1394.
- QIN, Z. [et al.] (2000). «Mechanisms of discordant alternans and induction of reentry in simulated cardiac tissues». *Circulation*, 102, p. 1664-1670.
- ROSENBLUTH, D. S. [et al.] (1994). «Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias». *N. Engl. J. Med.*, 330, p. 238-244.
- SAVITSKY, P. H.; JENNIS, J. (2003). «Mechanisms underlying ventricular torsades and its transition to ventricular fibrillation in the structurally normal heart». *Cardiovascular Research*, 50, p. 242-250.
- WATSON, P. J.; MCCLOSKEY, A. D. (1998). «Three-dimensional analysis of regional cardiac function: a model of rabbit ventricular anatomy». *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 69, p. 157-166.

Bias Echebarria

(Éibar, Guipúscoa 1971)



És llicenciat en ciències físiques per la Universitat del País Basc (1994) i va obtenir el grau de doctor en ciències físiques el 1998 a

la Universitat de Navarra. Ha fet estades postdoctorals de recerca als Estats Units i a França. Des del 2003 és investigador Ramón y Cajal al Departament de Física Aplicada de la Universitat Politècnica de Catalunya. El seu camp d'interès és la física no lineal i la formació d'estructures en fluids, ciència de materials i biologia, incloent-hi la modelització matemàtica de la dinàmica cardíaca.