



ESTUDO DA PROPAGAÇÃO ELÉTRICA EM FIBRAS DE PURKINJE

Lucas Arantes Berg

Rodrigo Weber dos Santos

berg@ice.ufjf.br

rwdsantos@yahoo.com

Universidade Federal de Juiz de Fora

Rua Jose Lourenço Kelmer, S/n - Martelos, 36036-330, Minas Gerais, Juiz de Fora

Abstract.

Doenças cardíacas são a maior causa de mortes no mundo. Um dos fatores são as arritmias. Arritmias podem ser geradas por uma ativação desincronizada do coração através de um conjunto de fibras conhecidas como fibras de Purkinje. Estas fibras são responsáveis por conduzir o estímulo elétrico dos átrios para os ventrículos de uma forma sincronizada. Mudanças nas propriedades destas fibras podem proporcionar uma condição de risco para uma arritmia. No entanto, o estudo deste fenômeno não é simples. Para visualizar as fibras, técnicas sofisticadas devem ser aplicadas. Além disso, a velocidade de propagação nestas estruturas é extremamente rápida, na ordem de 200 – 400 cm/s, tornando as medições um outro desafio. A fim de investigar o papel que as fibras de Purkinje desempenham na ativação elétrica do coração, o presente trabalho irá focar em analisar quais propriedades podem afetar a velocidade de propagação nas fibras de Purkinje (tamanho da célula, condutividade das junções do tipo gap, tamanho das fibras, acoplamento com o tecido). Isto será feito através da implementação de um modelo computacional baseado na equação monodomínio utilizando o Método dos Volumes Finitos.

Keywords: Eletrofisiologia, Fibras de Purkinje, Modelo monodomínio, Volumes Finitos.

INTRODUÇÃO

O coração é um músculo que funciona como uma bomba capaz de levar sangue para todas as partes do corpo. É composto por quatro câmaras, dois átrios na parte superior, separados pelo septo interatrial e dois ventrículos na parte inferior, separados pelo septo interventricular.

Como em outras células musculares, a contração das células cardíacas é iniciada por uma ativação elétrica devido a um potencial de ação (PA). O PA é uma corrente despolarizadora que aumenta o potencial transmembrânico de uma célula excitável de seu valor de repouso, entre -90 e -80 mV, para valores levemente positivos, na ordem de 20 a 40 mV. O processo é seguido por uma corrente repolarizadora que retorna o potencial transmembrânico para o seu valor de repouso.

Ao invés das células musculares esqueléticas, as células cardíacas são capazes de se ativarem de forma autônoma, ou seja, independente de um estímulo nervoso. A atividade elétrica do coração origina-se no nó sinoatrial (SA), que são um grupo de células marcapasso que se localizam no átrio direito. Em condições normais, as células do SA geram um PA que se propaga através do átrio direito e através do feixe de Bachmann chegando ao átrio esquerdo, estimulando o miocárdio de ambos os átrios para que se contraíam. A onda de ativação atinge o nó atrioventricular (AV) localizado na base do átrio. As células AV possuem uma velocidade de propagação relativamente baixa e são responsáveis pela maior parte do atraso na contração entre os átrios e ventrículos. Estes atrasos são coordenados a fim de otimizar o bombeamento e proteger os ventrículos de uma estimulação prévia.

O AV conduz o potencial de ação através de um septo, ativando fibras especializadas do feixe de His e da rede de Purkinje, que se espalha em um formato de árvore ramos que terminam na superfície do endocárdio dos ventrículos.

Estas terminações na rede de Purkinje são chamadas de *Purkinje-Muscle-Junctions* (PMJ) e são responsáveis por transmitir o estímulo do PA para as paredes ventriculares e assim possibilitar que ocorra a propagação para os ventrículos.

Os locais aonde os PMJ se localizam na superfície do endocárdio possuem atrasos característicos de condução (5-15 ms) sobre condições normais de propagação (Vergara, C. et al, 2016). Além disso, existe a presença de um grupo discreto de células que sugerem discontinuidades significativas do processo de condução nestes locais (Wiedmann, R. T. et al, 1996).

Outro aspecto é que o número e a ativação dos PMJs podem afetar a dinâmica de reentradas de corrente, isto acaba sendo um fator de risco para um taquicardia ventricular (Behradfar, E. et al, 2014 and Berenfeld, O. & Jalife, J., 1998). Taquicardia ventricular é uma condução lenta em uma região isquêmica do músculo do ventrículo que ocasiona uma ativação circular, também conhecida como reentrada. Este tipo de arritmia é uma consequência de isquemias e infarto do miocárdio e causa uma ativação acelerada do músculo do ventrículo.

A fim de adquirir um maior conhecimento a respeito do papel que os PMJs têm na ativação do miocárdio, o presente trabalho implementa um modelo simples das fibras de Purkinje utilizando o Método dos Volumes Finitos (MVF). A ideia é procurar analisar o que pode alterar a velocidade de propagação nas fibras e também o atraso característico na propagação dos PMJs.

A implementação foi dividida em duas etapas. A primeira considera a construção de um modelo utilizado para calibração de alguns parâmetros, de tal forma a atender condições nor-

mais de propagação que são observadas nas fibras. Na segunda etapa, foi introduzido o acoplamento entre a fibra de Purkinje e o tecido através da modelagem de um PMJ. Dessa forma, variou-se alguns parâmetros relacionados ao modelo e estudou-se o comportamento da velocidade de propagação e o atraso na fibra.

MÉTODOS

Um PA só pode propagar de uma célula para outra por causa de certas conexões que existem entre as mesmas. Estas conexões são chamadas de junções do tipo *gap*, ou *gap junctions*. Elas possibilitam que o fluxo de corrente elétrica passe entre duas células adjacentes. A célula estimulada pode então transmitir o sinal para outras células e assim este processo pode ativar todo o tecido.

MODELO MONODOMÍNIO

Existem dois principais modelos matemáticos capazes de modelar o fluxo de corrente elétrica do coração, o modelo bidomínio e o modelo monodomínio. Estes dois modelos se diferem quanto ao número de domínios utilizados e também em relação a complexidade da solução (Potse, M. et al, 2006).

No modelo bidomínio considera-se tanto o meio extracelular quanto o intracelular, porém devido ao grande número de células do coração a solução da equação acaba tendo um alto custo computacional.

Entretanto, é possível simplificar o modelo bidomínio de tal forma a considerar que o meio extracelular não afeta a atividade elétrica. Este modelo simplificado é conhecido como modelo monodomínio e possui um esforço computacional bem menor em relação ao modelo bidomínio. Em virtude disso este modelo é amplamente utilizado em tecidos (Keldermann, R et al, 2010) e em fibras de Purkinje (Liu, B. R., Cherry, E. M. 2015).

No presente trabalho foi decidido que a propagação do sinal elétrico do PA nas fibras de Purkinje será dado matematicamente pelo modelo monodomínio a fim de reduzir o custo computacional das simulações. O modelo monodomínio é uma equação diferencial parcial (EDP) do tipo reação-difusão, sendo dada por

$$\begin{cases} \beta C_m \frac{\partial V(x, t)}{\partial t} + \beta I_{ion}(V(x, t), \eta(x, t)) = \nabla \cdot (\sigma \nabla V(x, t)) + I_{stim}(x, t), \\ \frac{\partial \eta(x, t)}{\partial t} = f(V(x, t), \eta(x, t)). \end{cases} \quad (1)$$

Onde V é a variável de interesse e representa o potencial transmembrânico, que é, a diferença entre o potencial do meio intracelular e do extracelular; η é um vetor de variáveis de estado que também influencia a geração e a propagação do estímulo elétrico e usualmente inclui a concentração intracelular de diferentes íons (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) e também a permeabilidade dos diferentes canais iônicos; β é a relação superfície-volume das células do coração; C_m é a capacitância da membrana, I_{ion} é a corrente iônica total, que é uma função de V e do vetor de estados η ; I_{stim} é a corrente devido a aplicação de um estímulo externo e σ é a condutividade das *gap junctions*.

O termo I_{ion} está relacionado a cinética de cada célula e é geralmente dado por um modelo celular. No presente trabalho, todos os testes foram feitos utilizando dois modelos celulares, que são especificamente projetados para células de Purkinje. O modelo clássico de Noble (Noble, D., 1962) e um modelo mais recente proposto por Li & Rudy (Li, P., Rudy Y., 2011). A Figura 1a mostra o comportamento do PA para o modelo de Noble. Já a Figura 1b quando se utiliza o modelo celular de Li & Rudy.

O termo da corrente iônica é composto por um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDOs), no caso do modelo de Noble têm-se 4 variáveis diferenciáveis e já para o modelo de Li & Rudy existem mais de 30 variáveis.

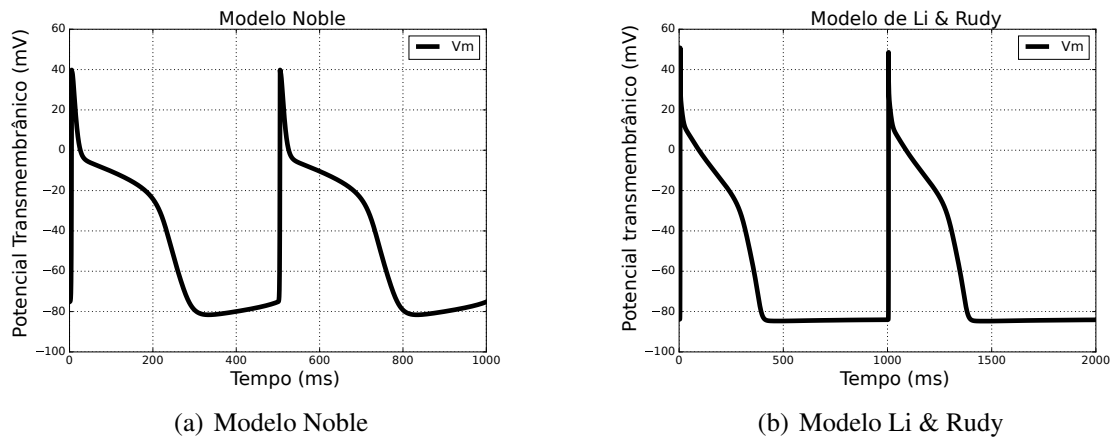


Figure 1: Potencial de ação para o modelo de Noble com frequência de estímulo de 500 ms (a) e o potencial de ação para o modelo de Li & Rudy com uma frequência de estímulo de 1000 ms (b).

Foram feitos experimentos com dois tipos de condição de contorno a fim de calibrar os parâmetros do modelo. O primeiro tipo consiste em definir uma condição de contorno do tipo Neumann homogênea sobre os pontos terminais da rede de Purkinje, $(\vec{n} \cdot \sigma \nabla V \text{ em } \partial \Omega)$.

O segundo tipo é uma condição também do tipo Neumann, porém não homogênea, que introduz um resistor R_{PMJ} nos pontos terminais da rede de Purkinje e que é capaz de modelar o comportamento do atraso que ocorre nos PMJs. Mais informações a respeito das condições de contorno serão detalhadas nas próximas seções.

DISCRETIZAÇÃO NUMÉRICA

O Método dos Volumes Finitos (MVF) é um método matemático capaz de obter a versão discreta de uma equação diferencial parcial. Este método é bastante utilizado em simulações numéricas dos mais variados tipos em que leis de conservação são aplicadas (elípticas, parabólicas e hiperbólicas) (Eymard, R. et al., 2000). Para aplicar o MVF no modelo monodomínio é necessário realizar uma discretização temporal e espacial.

Para a discretização temporal, primeiro se divide a parte reativa da difusiva na equação do monodomínio (1) através da aplicação do operador *splitting* de Godunov (Sundnes, J. et al, 2007).

Desta forma, a cada passo de tempo resolve-se dois problemas diferentes, um sistema não linear de EDOs dado por:

$$\begin{cases} \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{1}{C_m}[-I_{ion}(V, \eta) + I_{stim}], \\ \frac{\partial \eta}{\partial t} = f(V, \eta), \end{cases} \quad (2)$$

e uma EDP parabólica

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} \right) = \nabla \cdot (\sigma \nabla V). \quad (3)$$

Foi escolhido aproximar a derivada em relação ao tempo da equação (3) utilizando um esquema de discretização Euler implícito de primeira ordem:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{V^{n+1} - V^n}{\Delta t}, \quad (4)$$

onde V^n é o potencial transmembrânico no tempo t_n e Δt é o tamanho da discretização temporal necessário para avançar no tempo a EDP.

Para a discretização do sistema não linear de EDOs, dado pela equação (2), foi utilizado o método de Euler explícito com o mesmo passo de tempo aplicado para a EDP.

Já para a discretização espacial, o termo difusivo da equação (3) foi discretizado considerando o seguinte fluxo:

$$J = -\sigma \nabla V, \quad (5)$$

onde J ($\mu A/cm^2$) expressa o fluxo da densidade de corrente intracelular e

$$\nabla \cdot J = -I_v. \quad (6)$$

Na equação, I_v ($\mu A/cm^3$) é uma corrente volumétrica e corresponde ao lado esquerdo da equação (3).

Para a discretização espacial, iremos considerar um cabo unidimensional que consiste de quadriláteros regulares para representar as fibras de Purkinje. Estes são chamados de "volumes" no MVF e no centro de cada um destes volumes está um nó associado com a quantidade de interesse V .

Depois disto pode-se definir as equações do MVF, a equação (6) é integrada no espaço sobre um volume individual V_i de tamanho $h^2 d$, onde h equivale ao comprimento e a largura do volume e d a sua profundidade,

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot J dv = - \int_{\Omega} I_v dv \quad (7)$$

Aplicando o teorema da divergência

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot J dv = \int_{\partial\Omega} J \cdot \vec{\xi} ds, \quad (8)$$

onde $\vec{\xi}$ um vetor unitário para a fronteira de $\partial\Omega$. Então, temos

$$\int_{\partial\Omega} J \cdot \vec{\xi} ds = - \int_{\Omega} I_v dv \quad (9)$$

Finalmente, assumindo que I_v representa um valor médio para cada volume particular e substituindo (3) em (9), obtém-se

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} \right)_i = \frac{- \int_{\partial\Omega} J_i \cdot \vec{\xi} ds}{h^2 d}. \quad (10)$$

Agora calcula-se J_i para cada volume de controle dividindo-se o fluxo em uma soma de fluxos em cada face. Como o fluxo flui apenas em uma direção da fibra obtém-se:

$$\int_{\partial\Omega} J_i \cdot \vec{\xi} ds = (I_{x_{i+1/2}} - I_{x_{i-1/2}}), \quad (11)$$

onde I_{x_m} é calculado nas faces $((m) = (i + 1/2), (i - 1/2))$. Agora para cada uma destas correntes têm-se

$$I_{x_m} = -\sigma \frac{\partial V}{\partial x} \Big|_m h d, \quad (12)$$

Utilizando diferença finita centrada para a derivada espacial na equação (12)

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial x} \Big|_{i+1/2} &= \frac{V_{i+1} - V_i}{h}, \\ \frac{\partial V}{\partial x} \Big|_{i-1/2} &= \frac{V_i - V_{i-1/2}}{h} \end{aligned} \quad (13)$$

Rearranjando e substituindo as discretizações de (4) e (11) em (10) e realizando a decomposição do operador como em (2) e (3) chega-se em.

$$(2\sigma + \rho)V_i^* - \sigma V_{i-1}^* - \sigma V_{i+1}^* = \rho V_i^n \quad (14)$$

$$\begin{cases} C_m \left(\frac{V_i^{n+1} - V_i^*}{\Delta t} \right) = -I_{ion}(V_i^*, \eta^n), \\ \left(\frac{\eta^{n+1} - \eta^n}{\Delta t} \right) = f(\eta^n, V^*, t), \end{cases} \quad (15)$$

onde $\rho = (\beta C_m h^2)/\Delta t$, n é o passo de tempo atual, $*$ é o passo de tempo intermediário, e $n + 1$ é o próximo passo de tempo. Com isto define-se as equações para cada volume finito Vol_i .

Então, o procedimento para resolver numericamente o problema consiste em a cada passo de tempo resolver primeiramente o sistema linear associado a (14) e em seguida resolver o sistema não linear de EDOs dado por (15).

MODELANDO AS FIBRAS DE PURKINJE

O primeiro modelo para as fibras de Purkinje implementado neste trabalho foi o de uma fibra simples composta por um conjunto de volumes de controle considerando uma condição de contorno do tipo Neumann homogênea no ponto terminal da fibra, como é mostrado na Figura 2. Cada volume de controle neste modelo é considerado uma célula de Purkinje com comprimento h_1 , largura h_1 e profundidade d_1 .

O objetivo deste modelo simples foi a calibração de parâmetros relacionados a velocidade de propagação do PA para cada um dos modelos celulares utilizados, de tal forma a garantir que a velocidade se encontrava em um intervalo válido, entre 200 – 400 cm/s (Ono, N. et al, 2009).

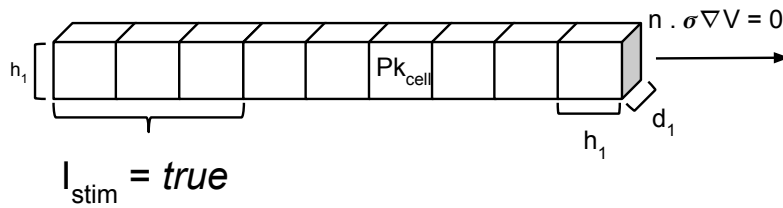


Figure 2: Modelo simples usado para calibração dos parâmetros do modelo.

Para que ocorra a propagação de PA em uma fibra é necessário definir uma quantidade de células de estímulo, N_{stim} , de tal maneira que estas células irão agir como um marcapasso. Para conseguir isto, alguns volumes de controle foram marcados de tal forma que somente este conjunto irá controlar o ritmo do PA na fibra. Estes volumes de controle são representados na

Figura 2, sendo que possuem a variável I_{stim} ativada. Além disso, é preciso especificar quanto tempo o estímulo será aplicado nestes volumes. Isto é controlado pela variável t_{stim} no modelo.

Para o modelo de Noble, foram atribuídos os seguintes valores: $\sigma = 0.004 \text{ mS/cm}$, $t_{stim} = 2 \text{ ms}$ e $N_{stim} = 5$, o que acabou gerando uma velocidade de propagação na fibra de 240 cm/s . Já para o modelo de Li & Rudy os valores foram: $\sigma = 0.002 \text{ mS/cm}$, $t_{stim} = 3 \text{ ms}$ e $N_{stim} = 5$, resultando em uma velocidade de propagação de 270 cm/s ao longo da fibra.

O segundo modelo foi construído utilizando os mesmos parâmetros do primeiro e alterando a condição de contorno de Neumann homogênea para uma não homogênea. Esta alteração foi feita através da introdução de um resistor com resistência R_{PMJ} que liga a última célula de Purkinje (terminal) com um volume de controle maior com dimensões ($h_2 \times h_2 \times d_2$) que será equivalente a um conjunto de volumes que devem ser ativados no miocárdio. Usando esta abordagem foi possível capturar o atraso característico que ocorre entre a rede de Purkinje e o tecido. A Figura 3 ilustra esta implementação.

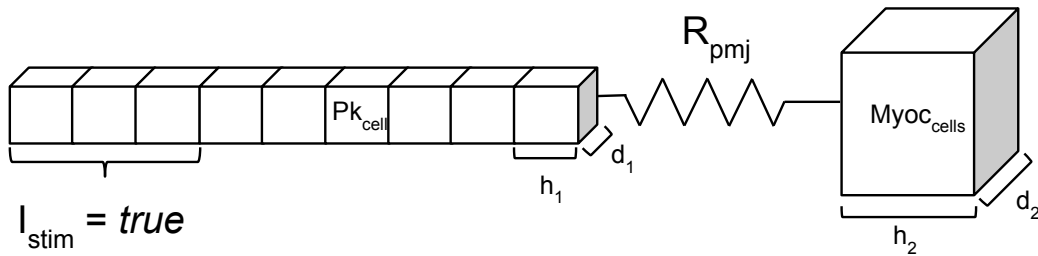


Figure 3: Modelo utilizado para calcular o atraso na propagação entre a rede de Purkinje e o miocárdio.

Note que utilizando esta implementação é necessário levar em consideração o fluxo de corrente que está relacionado ao resistor R_{PMJ} para os dois volumes de controle que estão vinculados a ele. Desta forma, a equação (11) deve ser reescrita para os dois volumes em questão. No caso para célula de Purkinje a expressão é dada agora por

$$\int_{\partial\Omega} J_i \cdot \vec{\xi} ds = (I_{PMJ} - I_{x_{i-1/2}}), \quad (16)$$

e para célula do miocárdio

$$\int_{\partial\Omega} J_i \cdot \vec{\xi} ds = -I_{PMJ}, \quad (17)$$

onde $I_{PMJ} = (V_{pk} - V_{myo})/R_{PMJ}$ é a corrente que flui no resistor R_{PMJ} considerando que o potencial transmembrânico da célula de Purkinje (V_{pk}) e o potencial da célula do miocárdio (V_{myo}).

Para estudar o comportamento da velocidade de propagação ao longo das fibras os experimentos realizados procuraram analisar os seguintes parâmetros: tamanho da fibra (l_f), tamanho da célula de Purkinje (l_c), profundidade da célula de Purkinje (d_1) e o produto entre a resistência do PMJ e o volume da célula do miocárdio, dado por ($\alpha = R_{PMJ} * Vol_{myo}$).

As simulações foram feitas com uma fibra de comprimento 2 *cm* e outra com 5 *cm*. O tamanho de uma célula de Purkinje pode assumir quatro valores diferentes: 68 *um*, 100 *um*, 168 *um* e 200 *um*. A profundidade de uma célula de Purkinje pode assumir três valores: 10 *um*, 20 *um* e 40 *um*. Para o parâmetro α , considera-se os valores de 0.6875, 1.375 e 2.55. Todos os testes realizados foram feitos utilizando tanto o modelo celular de Noble quanto o de Li & Rudy. Em relação aos outros parâmetros da equação do monodomínio (1), seus valores foram ajustados seguindo a literatura como mostra a Tabela 1.

Table 1: Parâmetros utilizados para as simulações numéricas e seus valores de referência.

Parâmetro	Valor	Referência
C_m	1.0 $\mu F/cm^2$	(Gouvêa de Barros, B. et al, 2012)
β	0.14 cm^{-1}	(Gouvêa de Barros, B. et al, 2012)
Vol_{myo}	$1.25 \cdot 10^{-4} cm^3$	(Vergara, C. et al, 2016)
R_{PMJ}	11000 $k\Omega$	(Vergara, C. et al, 2016)

Para os experimentos na fibra de 2 *cm* foram definidos 5 volumes ao longo da mesma para ser calculado a velocidade de propagação, onde o último volume desse conjunto é sempre a célula do miocárdio. Da mesma forma, definimos agora 10 volumes para calcular a velocidade de propagação na fibra de 5 *cm*.

Para medir o atraso no PMJ, foi calculado a diferença entre o tempo de despolarização da última célula Purkinje e da célula do miocárdio. Sendo que, o tempo de despolarização pode ser calculado a partir do tempo em que a derivada máxima ocorre.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente foi calculado a velocidade de propagação para cada um dos pontos de marcação da fibra para o modelo de Noble. Foi utilizado uma fibra de 2 cm e 5 cm e variou-se os parâmetros l_c , d_1 e α . Os resultados são mostrados nas Figuras 4 e 5.

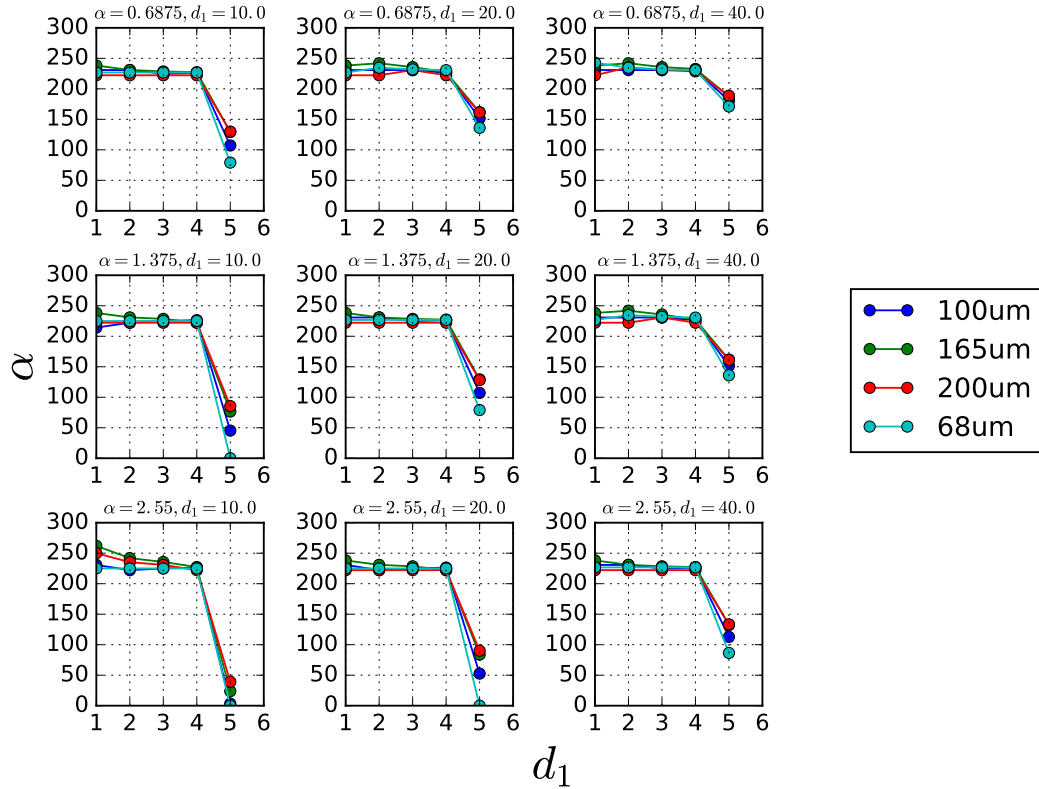


Figure 4: Velocidade de propagação (cm/s) para os 5 pontos de medida da fibra de 2 cm utilizando o modelo celular de Noble.

Nas Figuras 4 e 5 é apresentado o comportamento da velocidade de propagação ao longo da fibra para cada um dos pontos de medida. No eixo vertical varia-se o parâmetro α e no eixo horizontal o valor de d_1 . Além disso, para cada gráfico foi destacado a velocidade de propagação usando os quatro diferentes valores de l_c .

Analisando ambas as figuras pode-se notar que um aumento nos valores de α diminui a velocidade de propagação na célula do miocárdio. É importante notar que quando se utiliza $\alpha = 2.55$ e $d_1 = 10.0$ a velocidade de propagação é igual a zero na célula do miocárdio. Isto significa que o estímulo vindo das células de Purkinje da fibra não foi capaz de gerar um PA no miocárdio.

Uma diminuição do valor de α , que é equivalente a uma redução na resistência R_{PMJ} , aumenta a velocidade de propagação na célula do miocárdio. Neste caso, a corrente vinda da fibra consegue passar com mais facilidade através do volume do miocárdio.

O parâmetro d_1 também influencia na velocidade de propagação. Quando se aumenta seu valor também aumentamos a velocidade de propagação na célula do miocárdio. A razão para isto é que a área da face em que a corrente passa através do volume fica maior, logo uma maior quantidade de corrente entra no volume, tornando a geração do PA mais fácil.

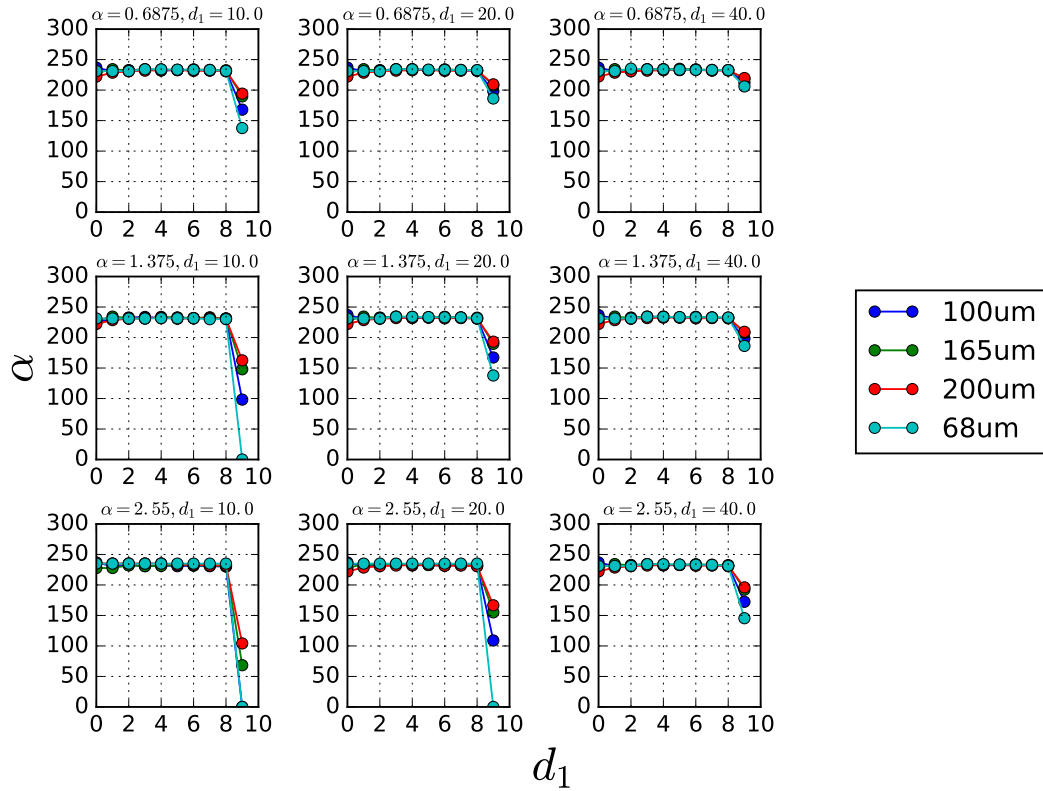


Figure 5: Velocidade de propagação (cm/s) para os 10 pontos de medida da fibra de 5 cm utilizando o modelo celular de Noble.

Avaliando os resultados para o parâmetro l_c é possível notar que ele também influencia a velocidade de propagação. Aumentando este valor estaremos também aumentando a área superficial da célula de Purkinje. Isto significa que teremos uma maior força para gerar um PA, além de que uma quantidade maior de corrente irá passar pelo volume.

Em relação ao tamanho da fibra, l_f , também foi notado que este parâmetro altera a velocidade de propagação. À medida que aumentamos l_f teremos mais volumes ao longo da fibra, com isso obtém-se uma fonte mais forte de estímulo, levando assim a uma estimulação mais rápida da célula do miocárdio.

Outra observação que pode ser tirada destes resultados é que a velocidade de propagação ao longo da fibra de Purkinje não varia muito, mesmo quando se altera o tamanho da célula l_c . Uma observação semelhante foi também tirada no trabalho de (Vergara, C et al, 2016), aonde a velocidade de propagação não sofreu variações bruscas, exceto nos contornos da fibra.

Da mesma maneira foram feitos testes para o modelo celular de Li & Rudy. Foram medidas as velocidades de propagação utilizando as fibras de 2 cm e 5 cm como é mostrado nas Figuras 6 e 7.

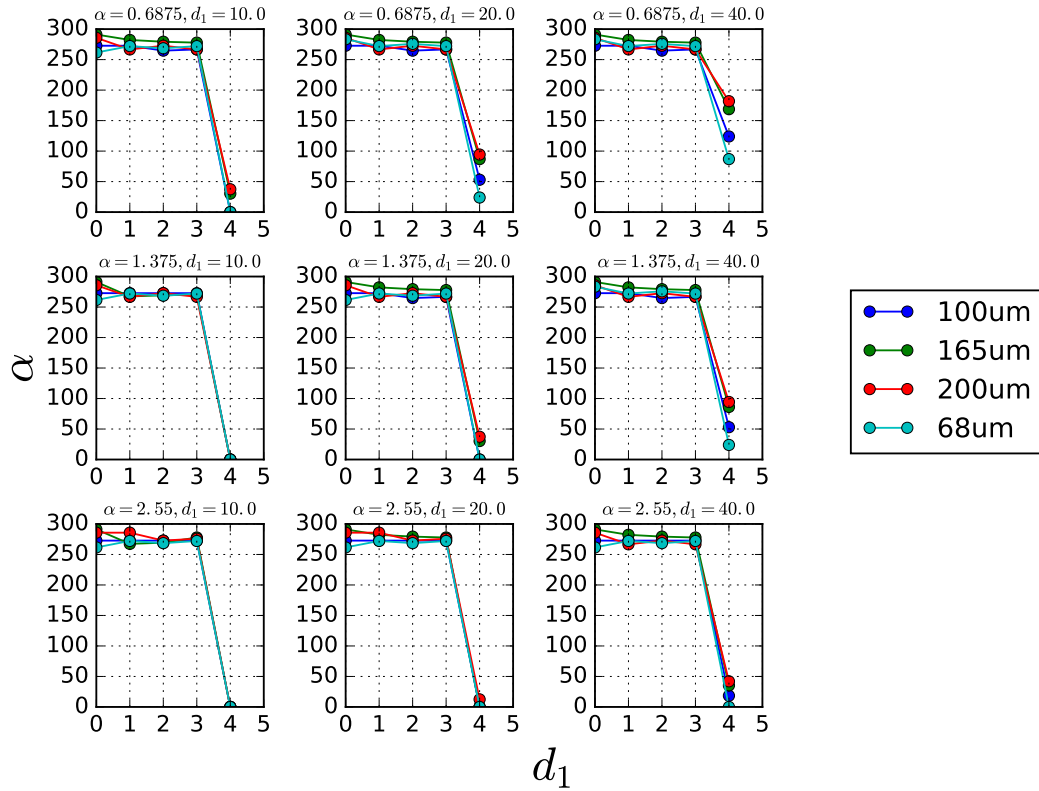


Figure 6: Velocidade de propagação (cm/s) para os 5 pontos de medida da fibra de 2 cm utilizando o modelo celular de Li & Rudy.

Analisando os resultados das Figuras 6 e 7 observou-se o mesmo comportamento visto no modelo celular de Noble. A única diferença foi que o modelo celular de Li & Rudy é mais sensível ao parâmetro α . Fora que o bloqueio do estímulo na célula do miocárdio é mais propenso de acontecer, sendo necessário fazer pequenas alterações no valor α .

A fim de tentar mudar este cenário e conseguir estimular o miocárdio propriamente, pode-se aumentar o valor de d_1 ou l_c , pois como foi visto no modelo celular de Noble um aumento nas dimensões da célula acarreta em um aumento na velocidade de propagação na célula do miocárdio.

Nas Tabelas 2, 3, 4 e 5 foram medidos os tempos de atraso entre a última célula de Purkinje da fibra e a célula do miocárdio utilizando os dois tamanhos de fibra e os dois modelos celulares.

Quando a célula do miocárdio não conseguiu ser estimulada pela fibra foi atribuído o valor do atraso como sendo '*', que significa que não foi possível calcular o atraso, visto que ocorreu um bloqueio na propagação, e a célula não sofreu uma despolarização.

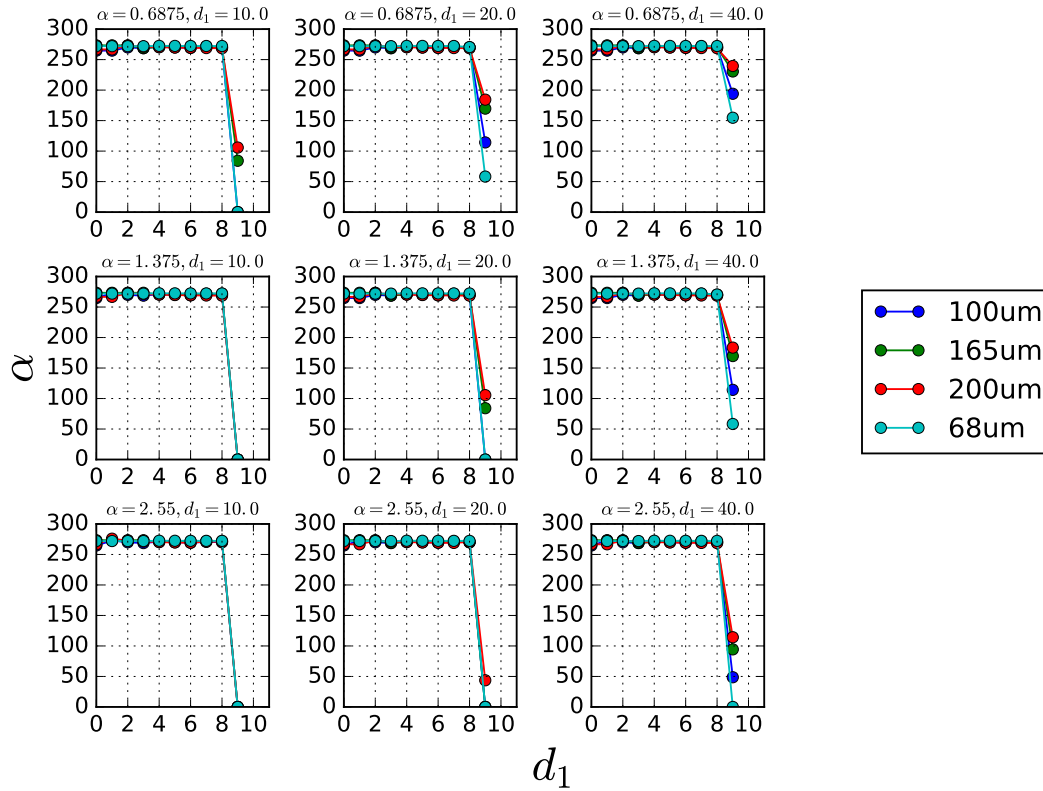


Figure 7: Velocidade de propagação (cm/s) para os 10 pontos de medida da fibra de 5 cm utilizando o modelo celular de Li & Rudy.

Table 2: Atraso (ms) para uma fibra de Purkinje de 2 cm utilizando o modelo celular de Noble.

	$\alpha=0.6875$			$\alpha=1.375$			$\alpha=2.55$		
	$d_1=10$	$d_1=20$	$d_1=40$	$d_1=10$	$d_1=20$	$d_1=40$	$d_1=10$	$d_1=20$	$d_1=40$
68 um	15.0	6.3	3.8	*	15.0	6.3	*	23.8	13.2
100 um	8.7	4.6	3.1	27.8	8.7	4.6	*	23.2	8.0
168 um	4.6	2.8	1.9	10.7	4.6	2.8	44.5	9.4	4.4
200 um	4.1	2.6	1.8	8.1	4.2	2.6	21.9	7.5	3.9

Table 3: Atraso (ms) para uma fibra de Purkinje de 5 cm utilizando o modelo celular de Noble.

	$\alpha=0.6875$			$\alpha=1.375$			$\alpha=2.55$		
	$d_1=10$	$d_1=20$	$d_1=40$	$d_1=10$	$d_1=20$	$d_1=40$	$d_1=10$	$d_1=20$	$d_1=40$
68 um	15.8	7.1	4.7	*	15.8	7.1	*	22.6	14.0
100 um	9.3	5.2	3.8	28.3	9.4	5.2	*	23.8	8.6
168 um	6.1	4.2	3.2	12.2	6.1	4.2	*	10.9	5.8
200 um	5.0	3.6	2.7	9.0	5.1	3.6	22.9	8.4	4.8

Table 4: Atraso (ms) para uma fibra de Purkinje de 2 cm utilizando o modelo celular de Li & Rudy.

	$\alpha=0.6875$			$\alpha=1.375$			$\alpha=2.55$		
	$d_1=10$	$d_1=20$	$d_1=40$	$d_1=10$	$d_1=20$	$d_1=40$	$d_1=10$	$d_1=20$	$d_1=40$
68 μm	*	64.5	14.1	*	*	64.5	*	*	*
100 μm	*	23.8	7.6	*	*	23.8	*	*	*
168 μm	34.9	9.8	3.3	*	34.8	9.9	*	*	29.4
200 μm	23.7	7.6	2.5	*	23.8	7.6	*	*	20.8

Table 5: Atraso (ms) para uma fibra de Purkinje de 5 cm utilizando o modelo celular de Li & Rudy

	$\alpha=0.6875$			$\alpha=1.375$			$\alpha=2.55$		
	$d_1=10$	$d_1=20$	$d_1=40$	$d_1=10$	$d_1=20$	$d_1=40$	$d_1=10$	$d_1=20$	$d_1=40$
68 μm	*	64.6	14.8	*	*	64.5	*	*	*
100 μm	*	24.4	8.2	*	*	24.4	*	*	*
168 μm	35.9	10.9	4.4	*	35.9	10.9	*	*	30.5
200 μm	24.4	8.3	3.3	*	24.5	8.4	*	*	21.6

Pela análise das tabelas pode-se apoiar algumas conclusões retiradas anteriormente. É possível verificar que com um aumento do parâmetro α ocorre também um aumento no tempo de atraso. Esta observação também pode ser alcançada a partir dos resultados obtidos para a velocidade de propagação, visto que um aumento em α ocasionou em uma diminuição na velocidade.

Analisando a profundidade da célula de Purkinje foi verificado que aumentando este valor temos uma diminuição no tempo de atraso. A partir dessas observações pode-se concluir que um aumento no tempo de atraso está intimamente relacionado a uma diminuição da velocidade de propagação na célula do miocárdio.

Do ponto de vista quantitativo pode-se verificar através dos resultados que a profundidade da célula de Purkinje é o parâmetro mais sensível a mudanças. Visto que, se fixarmos o valor de α e o tamanho de uma célula, a diferença no valor do atraso pode cair praticamente pela metade.

Isto pode ser verificado na Tabela 3 considerando inicialmente um valor de $\alpha = 0.6875$, $l_c = 68\mu m$ e $d_1 = 10\mu m$ o que resulta em um atraso de $15.8ms$ entre a ativação da última célula de Purkinje e a célula do miocárdio. Se dobrarmos d_1 , obtém-se um atraso de $7.1ms$, o que equivale a uma redução de mais da metade do valor inicial.

Essa redução ainda é mais aparente no modelo de Li & Rudy, ver Tabela 4. Considerando $\alpha = 0.6875$, $l_c = 68\mu m$ e $d_1 = 20\mu m$ obtém-se um atraso de $64.5ms$, já quando se dobra o valor de d_1 o valor do atraso cai para $14.1ms$.

CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Este trabalho apresentou um estudo sobre o processo condução do estímulo elétrico em fibras de Purkinje através da implementação de um modelo capaz de reproduzir o atraso característico que ocorre nas *Purkinje-Muscle-Junctions* utilizando o Método dos Volumes Finitos.

Pode-se concluir que um conjunto de parâmetros pode alterar o comportamento da velocidade de propagação e do atraso característico nestas fibras. Como o tamanho e a profundidade das células que a compõem. No caso, um aumento no valor destes parâmetros ocasionou em uma diminuição no tempo de atraso e a um aumento na velocidade de propagação na célula do miocárdio. Uma das causas para isso é que estamos aumentando a área em que a corrente está passando, logo uma maior quantidade dessa grandeza irá ser transferido para o volume adjacente. Com mais corrente entrando em um volume mais fácil é de se gerar um PA.

Nossos resultado também mostraram que a relação entre a resistência do PMJ e o volume da célula do miocárdio podem também afetar a velocidade de propagação e o atraso. Neste caso, aumentando-se este valor menos corrente irá fluir para a célula do miocárdio fazendo com que se torne mais difícil a ativação desta célula, pois é necessário mais força da fonte para ser possível a geração de um PA.

Para melhorar este estudo outros tipos de geometria devem ser testadas. Considerando por exemplo, diferentes tipos de bifurcações e avaliando se estas mudanças podem ou não alterar a velocidade de propagação e o atraso característico, de modo a proporcionar um bloqueio no estímulo e consequentemente ocasionar uma arritmia.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer o apoio financeiro proporcionado pela FAPEMIG, CAPES, CNPq e a UFJF sem os quais este trabalho não poderia se realizar.

REFERÊNCIAS

Behradfar, E., Nygren, A., & Vigmond, E. J. 2014. *The role of Purkinje-myocardial coupling during ventricular arrhythmia: a modeling study*. PloS one, 9(2), e88000.

Berenfeld, O., & Jalife, J. 1998. *Purkinje-muscle reentry as a mechanism of polymorphic ventricular arrhythmias in a 3-dimensional model of the ventricles*. Circulation Research, 82(10), 1063-1077.

Eymard, R., Gallout, T., & Herbin, R. 2000. *Finite volume methods*. Handbook of numerical analysis, 7, 713-1018.

Gouvêa de Barros, B., Sachetto Oliveira, R., Meira, W., Lobosco, M., & Weber dos Santos, R. 2012. *Simulations of complex and microscopic models of cardiac electrophysiology powered by Multi-GPU platforms*. Computational and mathematical methods in medicine.

Keldermann, R. H., Nash, M. P., Gelderblom, H., Wang, V. Y., & Panfilov, A. V. 2010. *Electromechanical wavebreak in a model of the human left ventricle*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 299(1), H134-H143.

- Li, P., & Rudy, Y. 2011. *A model of canine purkinje cell electrophysiology and Ca^{2+} cycling*. Circulation research, CIRCRESAHA-111.
- Liu, B. R., & Cherry, E. M. 2015. *Image-based structural modeling of the cardiac Purkinje network*. BioMed research international.
- Noble, D. 1962. *A modification of the Hodgkin Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials*. The Journal of Physiology, 160(2), 317-352.
- Ono, N., Yamaguchi, T., Ishikawa, H., Arakawa, M., Takahashi, N., Saikawa, T., & Shimada, T. 2009. *Morphological varieties of the Purkinje fiber network in mammalian hearts, as revealed by light and electron microscopy*. Archives of histology and cytology, 72(3), 139-149.
- Potse, M., Dub, B., Richer, J., Vinet, A., & Gulrajani, R. M. 2006. *A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 53(12), 2425-2435.
- Sachse, F. B. 2004. *Computational Cardiology: Modeling of Anatomy, Electrophysiology and Mechanics*. Springer.
- Sigg, D.C., Iaizzo, P.A., Xiao, Y.F. & He, B., 2010. *Cardiac Electrophysiology Methods and Models*. Springer US
- Sundnes, J., Lines, G. T., Cai, X., Nielsen, B. F., Mardal, K. A., & Tveito, A. 2007. *Computing the electrical activity in the heart* (Vol. 1). Springer Science & Business Media.
- Vergara, C., Lange, M., Palamara, S., Lassila, T., Frangi, A. F., & Quarteroni, A. 2016. *A coupled 3D-1D numerical monodomain solver for cardiac electrical activation in the myocardium with detailed Purkinje network*. Journal of Computational Physics, 308, 218-238.
- Wiedmann, R. T., Tan, R. C., & Joyner, R. W. 1996. *Discontinuous conduction at Purkinje-ventricular muscle junction*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 271(4), H1507-H1516.