

## MODELO DE MEIOS EXCITÁVEIS PARA ONDAS ESPIRAIS

Ribeiro, K.T.\*, Rodrigues, A.M. \*, Melo, J.L.\*, Duarte, M.A.\*, Almeida, A., C., G. \*.

\*(Lanec-UFSJ), São João Del-Rei (MG), Brasil.

e-mail: kelisonribeiro@yahoo.com.br

**Resumo:** O objetivo deste trabalho é estudar a propagação das ondas espirais em meios biológicos excitáveis por meio de simulação computacional. Neste trabalho, propomos um modelo que descreve a ação dos mecanismos envolvidos na geração, propagação e recuperação dos meios excitáveis durante a ocorrência de uma onda de excitação. O modelo consiste em uma rede bidimensional de compartimentos justapostos que se comunicam com os seus vizinhos por difusão. Uma função  $f(x, y, t)$  descreve o nível de polarização de cada elemento de excitação no espaço ao longo do tempo. A variação dessa função é governada pela soma de dois termos: um de excitação e outro de recuperação. O modelo permite simular ondas espirais com diferentes comportamentos de propagação. As simulações sugerem a hipótese de que o período refratário relativo é o principal modulador do tipo de trajetória descrito pelo vórtice das ondas durante a propagação em meios excitáveis. Também é possível compreender melhor como ocorre a formação do núcleo que é observado nos meios excitáveis durante a propagação das ondas em espiral.

**Palavras-chave:** Espirais, meios excitáveis, reação-difusão.

**Abstract:** *The objective of this work is to study the spiral wave propagation in excitable biological media by means of computational simulation. In this paper, we propose a model that describes the action of the mechanisms involved in the generation, propagation and recovery of excitable media during the occurrence of an excitation wave. The model consists of a two-dimensional network of juxtaposed compartments that communicate with their neighbors by diffusion. A function  $f(x, y, t)$  describes the level of polarization for each element in excitation space over time. The variation of this function is governed by the sum of two terms: one of excitation and another of recovery. The model allows simulating spiral waves with different propagation behaviors. The simulations suggest the hypothesis that the relative refractory period is the main modulator of the trajectory described by the wave vortex during the propagation in excitable media. Simulations allows also understanding how the core is generated in excitable media during propagation of spiral waves.*

**Keywords:** *Spiral waves, excitable media, reaction-diffusion.*

### Introdução

Os meios excitáveis são sistemas que possuem a propriedade de retornar às suas condições iniciais depois da deflagração de uma atividade provocada por uma perturbação ou estímulo externo. Esse meios são tipicamente compostos por um conjunto contínuo de regiões localmente excitáveis e que podem ser estimuladas e inibidas de forma independente entre si [1]. Um meio excitável típico é caracterizado pelo estado de repouso e por um estado de excitação, quando recebe um estímulo forte o suficiente para ultrapassar o limiar de excitação. Após a propagação da onda de excitação, o sistema torna se refratário a nova atividade durante um período de tempo. Esse intervalo é chamado de período refratário. Na natureza, observa-se a ocorrência de meios excitáveis em sistemas físicos, químicos e biológicos [2]. Em sistemas biológicos, tanto o axônio de um nervo que transmite um pulso de potencial de ação [3] quanto o músculo cardíaco que sustenta a propagação de excitações elétricas são classificados como meios excitáveis [4].

Após serem deflagradas, ondas de excitação se propagam radialmente na forma circular a partir do ponto de excitação. Também podem circular em torno de uma geometria fixa e ainda pode formar ondas espirais se induzidas por alguma anisotropia local e temporária [5]. As Ondas Espirais são um dos mais interessantes padrões formados a partir da dinâmica espaço-temporal em meios excitáveis. Clinicamente, as espirais estão associadas a patologias neuronais e cardíacas. Evidências sugerem que o aparecimento e formação de espirais de potencial de ação no tecido cardíaco podem ser responsáveis pela fibrilação ventricular que poderia causar a morte do tecido cardíaco [6]. Experimentos *in-vitro* em fatia de hipocampo mostra que ondas de Depressão Alastrante (DA), fenômeno neurológico descoberto em 1944 pelo pesquisador Aristides Pacheco Leão [7], geralmente ocorrem após uma seqüência de eventos epileptiformes. Outros pesquisadores [8] sugerem que essa onda de Depressão Alastrante também pode ser uma patologia eletrofisiológica responsável por algum tipo de enxaqueca. Em retina de ave, é possível induzir experimentalmente a formação de ondas espirais de DA. Por essa razão, o entendimento da dinâmica de atuação dos mecanismos subcelulares durante as crises de DA tem importante relevância clínica.

Uma propriedade importante para a compreensão da dinâmica das ondas em espiral é estudar o

comportamento da trajetória descrita pelo vórtice da onda. O acompanhamento da evolução espaço-temporal do vórtice é essencial para caracterizar sua dinâmica [9].

Os modelos matemáticos constituem um importante instrumento para resumir de forma sistemática e analisar um conjunto de dados relativos à estrutura de um determinado sistema sendo, portanto muito úteis para embasarem formulações teóricas consistentes sobre os meios excitáveis, especialmente nos tecidos cardíaco e neuronal [10]. O objetivo do presente trabalho é estudar a propagação das ondas espirais em meios biológicos excitáveis por meio de simulação computacional.

## Materiais e Métodos

**Modelo computacional** – O modelo, desenvolvido no presente trabalho, representa o tecido celular por meio de uma rede matricial bidimensional contendo 901x901 compartimentos, que representam células, com dimensões  $4,44 \times 10^{-3}$  mm, tanto em x quanto em y. A propagação da onda de DA nos compartimentos foi descrita pela variação espaço-temporal da função  $f(x,y,t)$ , que descreve o nível de polarização da célula (x,y) no instante t. Admitiu-se que a célula está polarizada se  $f(x,y,t) = 0$  e para  $f(x,y,t) = 1$ , despolarizada. A difusão no tecido celular, importante mecanismo associado com a propagação ondas de excitação, obedeceu a seguinte equação de difusão:

$$\frac{\partial f_{dif}(x,y,t)}{\partial t} - D\nabla^2 f(x,y,t) = 0 \quad (1)$$

onde  $D=d.k$ ,  $d$  é a constante de difusão do meio e  $k$  é a constante de proporcionalidade. O sub-índice *dif* indica que a variação do nível de polarização da célula é devido à difusão.

A despolarização celular supra-limiar ( $L_r > 0,4$ ) é descrito pela equação abaixo:

$$\frac{\partial f(x,y,t)}{\partial t} = \alpha(1 - f(x,y,t)) \text{ se } f(x,y,t) > L_r \text{ e } t \notin T_d \quad (2)$$

sendo que esta descreve a despolarização de  $f(x,y,t)$ , local de cada compartimento celular, a partir do instante que o valor de  $f(x,y,t)$  supera o limiar de disparo  $L_r$ . A propagação da frente de onda de excitação é sustentada ao longo de um tempo  $T_d$ , chamado de tempo de despolarização e  $\alpha$  é uma constante de proporcionalidade do termo responsável pela aumento da despolarização da célula, o qual descreve de forma geral os mecanismos envolvidos na despolarização na frente de onda. No tecido neuronal e muscular, a constante  $\alpha$  está relacionada com a abertura de canais iônicos.

Os mecanismos de repolarização celular são descritos pela equação:

$$\frac{\partial f(x,y,t)}{\partial t} = \beta.f(x,y,t) \text{ se } f(x,y,t) > L \text{ e } t_i \geq T_d \quad (3)$$

sendo que  $\beta$  é uma constante que descreve os mecanismos envolvidos na repolarização da célula;  $t_i$  é o instante inicial da onda; e  $T_d$  é o tempo do período

refratário, no qual as "células" ficam inexcitáveis. O limiar  $L$  é descrito por:

$$L = L_o + v \cdot (f(x,y,t)^2)/2 \text{ se } f(x,y,t) > L_r \text{ e } t_i > T_d \quad (4)$$

ou

$$L = L_r \text{ se } f(x,y,t) < L_r \text{ e } t_i > T_d \quad (5)$$

sendo  $L_r$  é o nível mínimo do limiar da função  $f(x,y,t)$  necessário para deflagrar uma onda de excitação, quando o tecido está em repouso.  $v$  e  $L_o$  são constantes determinadas considerando o limiar  $L$  em função do nível de polarização  $f(x,y,t)$ , de acordo com a equação (6), e admitindo que o limiar de disparo corresponde a 40 % do valor máximo durante a despolarização.

$$\frac{\partial L}{\partial f} = v(1 - f(x,y,t)) \quad (6)$$

**Indução das ondas espirais-** Quando uma determinada região de um meio excitável é estimulada, propaga-se uma onda de excitação[11]. A indução de uma anisotropia local e temporária no meio excitável provoca um frenamento localizado na frente de onda e observa-se o surgimento de uma onda em espiral conforme mostrado na figura 1 [1].

Computacionalmente, este protocolo pôde ser simulado introduzindo temporariamente uma condição que representa uma determinada região de menor excitabilidade, formando, então, uma região de anisotropia que durante um certo tempo se mantém completamente polarizado.

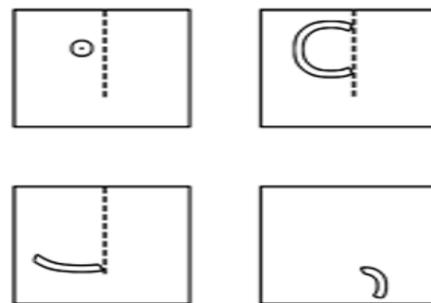


Figura-1 Representação esquemática da propagação de uma onda de excitação em um meio bidimensional. A região pontilhada descreve a indução de um anisotropia.

**Determinação da trajetória do vórtice-** O vórtice da espiral foi identificado usando o método geométrico com base na técnica de processamento de imagens [12]. A técnica consiste na subtração de duas imagens subsequentes que são sobrepostas e separados por um intervalo pequeno de tempo. Essa diferença de imagem resulta na formação de uma terceira imagem com três áreas com pixels de valores positivos, pixels de valores negativos e pixels com valores em torno de zero como mostrado na Figura 2. A coordenada numérica onde ocorre a intersecção entre os três diferentes valores de pixels é detectada, armazenada e identificada como o vórtice.

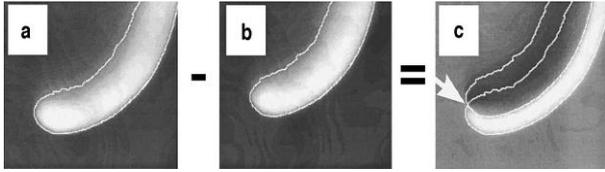


Figura 2 A posição do vórtice é detectada pela diferença entre as imagens da onda em no instante (a) e no instante (b). O ponto (c) das três regiões é o vórtice [12].

## Resultados

Realizando um conjunto de simulações (255 simulações) em que as constantes de proporcionalidade dos períodos de excitação  $\alpha$  e recuperação  $\beta$  foram alteradas dentro de intervalos de valores em que é possível induzir ondas, foi possível descrever os tipos de rotas de propagação que o modelo é capaz de reproduzir. Fazendo uma análise visual e qualitativa, podemos dividir os tipos de rotas em quatro grupos (Figura 3): grupo 1 – a onda se propaga em espiral formando, com a propagação do vórtice, uma rota circular de forma estável; grupo 2 – o vórtice da onda espiral gera um órbita na forma de uma rosácea; grupo 3 – o vórtice também forma rosáceas, porém, as pétalas apresentam uma deformação, ficando mais inclinadas numa direção; grupo 4 – este grupo se encaixa as ondas de DA que se propagam pelo tecido de forma que o vórtice define uma rota não periódica.

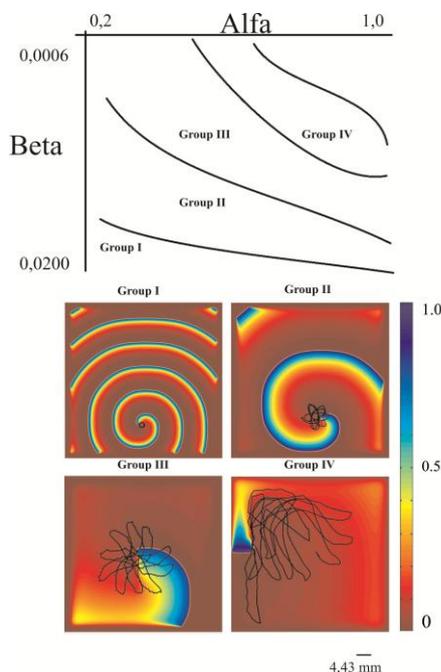


Figura 3 – Na parte superior: mapa de distribuição dos tipos de rota observados em função da combinação dos parâmetros  $\alpha$  e  $\beta$ . Abaixo: tipos de rotas - grupos I, II, III e IV.

Na figura 4, são apresentados os mapas de velocidades das ondas espirais para os quatro grupos. Para construir o mapa de velocidades, o vórtice foi admitido como ponto de referência e, a partir dele,

pontos da frente de onda, separados de 0,022 cm, foram acompanhados durante a propagação da onda. Para cada um desses pontos, usando frames subsequentes, foi possível determinar o vetor velocidade durante a propagação da espiral. Pode ser observado que no caso dos grupos I e II, a magnitude da velocidade (comprimento das setas) permanece constante, para cada ponto da frente de onda, durante a sua propagação. Para o grupo II e, principalmente no grupo III, a magnitude da velocidade altera durante a propagação da onda como consequência da variação da curvatura da frente de onda.

Analisando os resultados anteriores, pode-se observar que a trajetória da espiral, nos quatro grupos observados, define, durante uma revolução, uma região no entorno da qual o vórtice propaga sem invadi-la. Essa região é denominada de núcleo da rota de propagação ou pelo termo em inglês "core". Na figura 5 (coluna da esquerda), são apresentados os comportamentos da variável  $f(x,y,t)$  em função do tempo, para um linha (horizontal) de compartimentos passando no centro do núcleo da rota de propagação, para cada uma das ondas apresentadas na figura 3. Na coluna da direita (figura 5), para as mesmas ondas, os períodos refratários são enfatizados em azul claro. Pode-se observar que os compartimentos do núcleo, para todos os tipos de ondas, apresentam um atraso no período de recuperação (ou repolarização). A região do núcleo permanece em período refratário a partir do momento que passa a primeira onda de espiral. Além disso, para as ondas do Grupo I, a região do núcleo permanece constante durante a propagação do vórtice. Para o Grupo II, é possível observar uma pequena alteração do núcleo, indicado pelo deslocamento vertical da região sem oscilações do núcleo. Já as ondas pertencentes ao grupo IV, em particular, definem rotas de propagação com características muito peculiares não possuindo um "core" muito bem definido geometricamente.

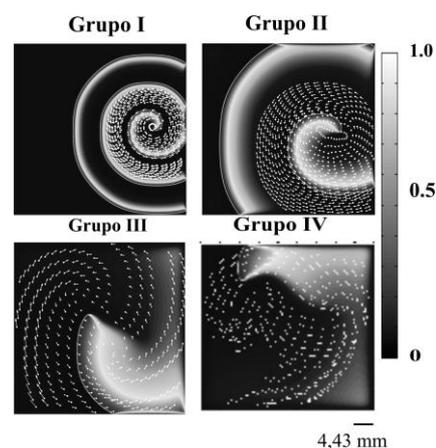


Figura 4 - Mapa de campo para a velocidade de propagação de pontos na frente de onda, durante uma revolução da onda espiral para os 4 grupos de ondas.

## Discussão

O modelo permite estudar o efeito global da difusão, dos mecanismos de despolarização e de repolarização

durante a propagação de ondas de excitação que formam espirais. Nesse sentido, alterando as constantes de proporcionalidade que controlam os períodos de despolarização ( $\alpha$ ) e repolarização ( $\beta$ ), foi possível observar quatro tipos de trajetórias dos vórtices de espirais (Figura 4), classificados nos grupos I, II, III e IV. Os grupos I, II e III de trajetórias não são observados no caso da propagação da DA, entretanto ocorrem para ondas de potencial de ação no coração. As ondas do grupo I, que apresentam um núcleo rígido, são características de taquicardia monomórfica [13]. Ondas do grupo II e III estão presentes no fenômeno de taquicardia polimórfica [13]. No caso das trajetórias do grupo IV, essas apresentam características semelhantes às aquelas observadas para a DA em retina de ave [12].

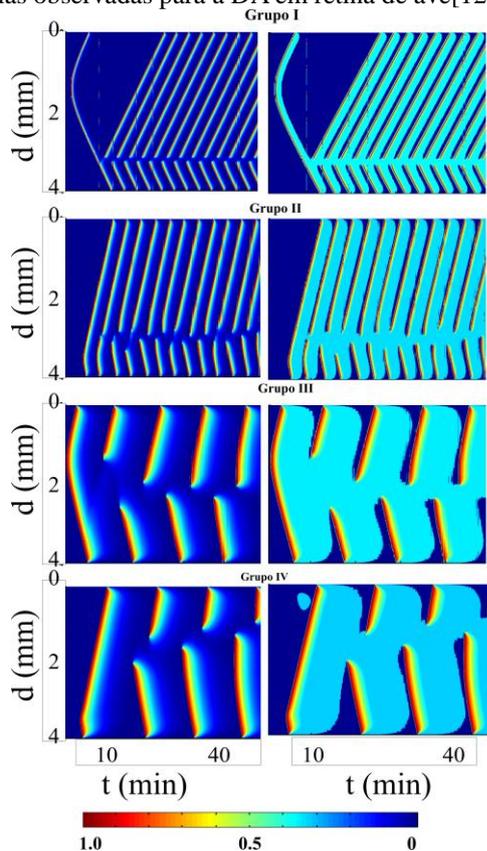


Figura 5 – Comportamento, em função do tempo, da função  $f(x,y,t)$  (coluna esquerda) e do período refratário (coluna direita – azul claro) para uma linha horizontal de compartimentos passando pelo centro do núcleo da rota de propagação para os 4 grupos de espirais.

Como pode ser observado no mapa de trajetórias do vórtice (Figura 3), em geral, para valores de  $\beta$  aproximadamente acima de  $2,0 \times 10^{-3}$ , as trajetórias formam circunferências (Grupo I) ou rosáceas (grupo II). Abaixo desse valor de  $\beta$ , são formadas trajetórias com rosáceas tendo as pétalas inclinadas (grupo III) ou trajetórias aperiódicas (grupo IV). Os quatro grupos de trajetórias diferentes podem ser obtidos apenas alterando-se a constante  $\beta$  e fixando  $\alpha$  dentro do intervalo de 0,4 a 1,0. O mesmo não acontece com a constante de despolarização  $\alpha$ . A alteração de  $\alpha$  permite que a trajetória seja alterada apenas entre os grupos III e

IV, ou II e III ou I e II. Esse resultado sugere que o período de recuperação do tecido, aqui descrito pela constante  $\beta$ , é fundamental para definir o tipo de trajetória que uma onda pode definir em um meio excitável.

## Conclusão

O modelo proposto no presente trabalho permite reproduzir comportamentos da propagação das ondas espirais em meios excitáveis. O modelo baseia-se numa reação de difusão para representar a comunicação celular e, para cada célula, em dois processos: um de despolarização e outro de repolarização. Como principal contribuição do presente trabalho, os resultados permitem levantar a hipótese de que o período refratário, durante o qual ocorre a recuperação do meio excitável, é o principal modulador das diferentes formas das trajetórias de propagação das ondas espirais. Além disso, pode-se dizer que o núcleo das espirais é formado por causa da difusão de íons ou substâncias excitatórias promovida pela propagação do vórtice em suas vizinhanças. A difusão dessas substâncias retarda a recuperação do tecido, fazendo com que essa região permaneça em período refratário.

## Agradecimentos

À Capes, FAPEMIG e CNPq pelo apoio.

## Referências

- [1] Mikhailov A S. Foundation of Synergetic I. 2<sup>a</sup> ed. Berlin, Springer-Verlag. 1994.
- [2] Braune M, Engel H. Compound rotation of spiral waves in active media with periodically modulated excitability. Chem. Phys. Lett. 1993; 211: 534–40.
- [3] Hodgkin AL, Huxley AF. A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction in Nerve. Journal of Physiology. 1957; 117: 500-44.
- [4] Davidenko J M, Pertsov A M, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J. Stationary and Drifting Spiral Wave of Excitation in Isolated Cardiac Muscle. Nature. 1992; 355: 349-51
- [5] Martins-Ferreira H, Oliveira-Castro G. Light-Scattering Changes Accompanying Spreading Depression in Isolated Retina, Journal of Neurophysiology. 1966; 29: 715-26.
- [6] Ma J, Wang, Chu-Ni, Tang J, Jia Ya. Eliminate spiral waves in excitable media by using a new feasible scheme. Communication in Nonlinear Science and Numerical Simulation. 2010; 15: 1768-76.
- [7] Leão AAP. Spreading Depression of Activity in the Cerebral Cortex. J. Neurophysiology. 1944; 7: 359-90.
- [8] Gorji A. Spreading Depression: A Review of The Clinical Relevance. Brain Researches Reviews. 2001; 38: 33-60.
- [9] Jörg R, Tyson JJ, Watson LT. Third generation cellular automaton for modeling excitable media. Physica D. 1992; 55: 328-39.
- [10] Almeida ACG, Teixeira HZ, Duarte MA, Infantes AFC. Modeling Extracellular Space Electrodiffusion

- during Leão's Spreading Depression. *Transaction on Biomedical Engineering*. 2004; 51: 450-58.
- [11] Keener J. A Geometrical Theory for Spiral Waves in Excitable Media. *SIAM Journal for Applied Mathematics*. 1986; 46 (6) : 1039-56.
- [12] Dahlem MA, Müller SC. Self-induced Splitting of Spiral-Shaped Spreading Depression Waves in Chicken Retina. *Exp. Brain Research*. 1997; 115: 319-24.
- [13] Chialvo D, Jalife J. Non Linear Dynamics of Cardiac Excitation and Impulse Propagation. *Nature*. 1987; 330: 749-52.