

Adquisición de Imágenes biológicas y biomédicas

Axel Esteban Osses Alvarado
PhD Matemáticas Aplicadas, Profesor Titular
Departamento de Ingeniería Matemática

CMM-Centro de Modelamiento Matemático
Núcleo Milenio Problemas Inversos y de Control
CR2-Centro de Cambio Climático y Resiliencia
FCFM, Universidad de Chile

Contacto: axosses@dim.uchile.cl

Sesión nº9 del Curso de
Postgrado:

Procesamiento de
Imágenes y Bioseñales I

Facultad de Medicina,
U. de Chile, 30 de
Septiembre 2022

Señales de propagación del voltaje en el corazón
(un enfoque matemático)
Sesión 18:00 a 19:30

1.- Reacción-difusión

- Modelos de reacción-difusión
 - Difusión (ejemplo calor)
 - Reacción (química, no-linealidad)
- Emergencia de patrones en biología
 - Turing (activador-inhibidor)
 - Gierer-Meinhardt (activador-inhibidor-sustrato-diferenciación)
 - Grey-Scott (activador-inhibidor, variante)
- Modelos biofísicos: Hodgkin-Huxley y Morris Lecar

2.- Propagación del voltaje en el corazón

- Propagación del potencial de acción y electrocardiograma (ECG)
- Modelos fisiológicos: biestabilidad y modelo de Fitzhugh-Nagumo
 - Simulación de corazón sano y electrocardiograma
 - Simulación de reingreso
 - Simulación de fibrilación
- Modelo de ten Tusscher-Panfilov
- Modelando ECG

... a conocer/entender/retener

- Que existen modelos matemáticos de propagación del voltaje en el corazón tanto biofísicos como fisiológicos.
- La propagación del potencial de acción se produce de manera periódica desde el nodo sinusal
- Los modelos biofísicos están basados en experimentos y son por tanto cuantitativos
- Los modelos fisiológicos son fenomenológicos, es decir, intentan imitar el fenómeno de propagación (despolarización, repolarización) de forma simple
- Todos los modelos tanto biofísicos como fisiológicos están basados en el fenómeno conocido como reacción-difusión que está presente en otros fenómenos biológicos como morfogénesis y crecimiento celular
- Uno de los más famosos es el modelo de Alan Turing.

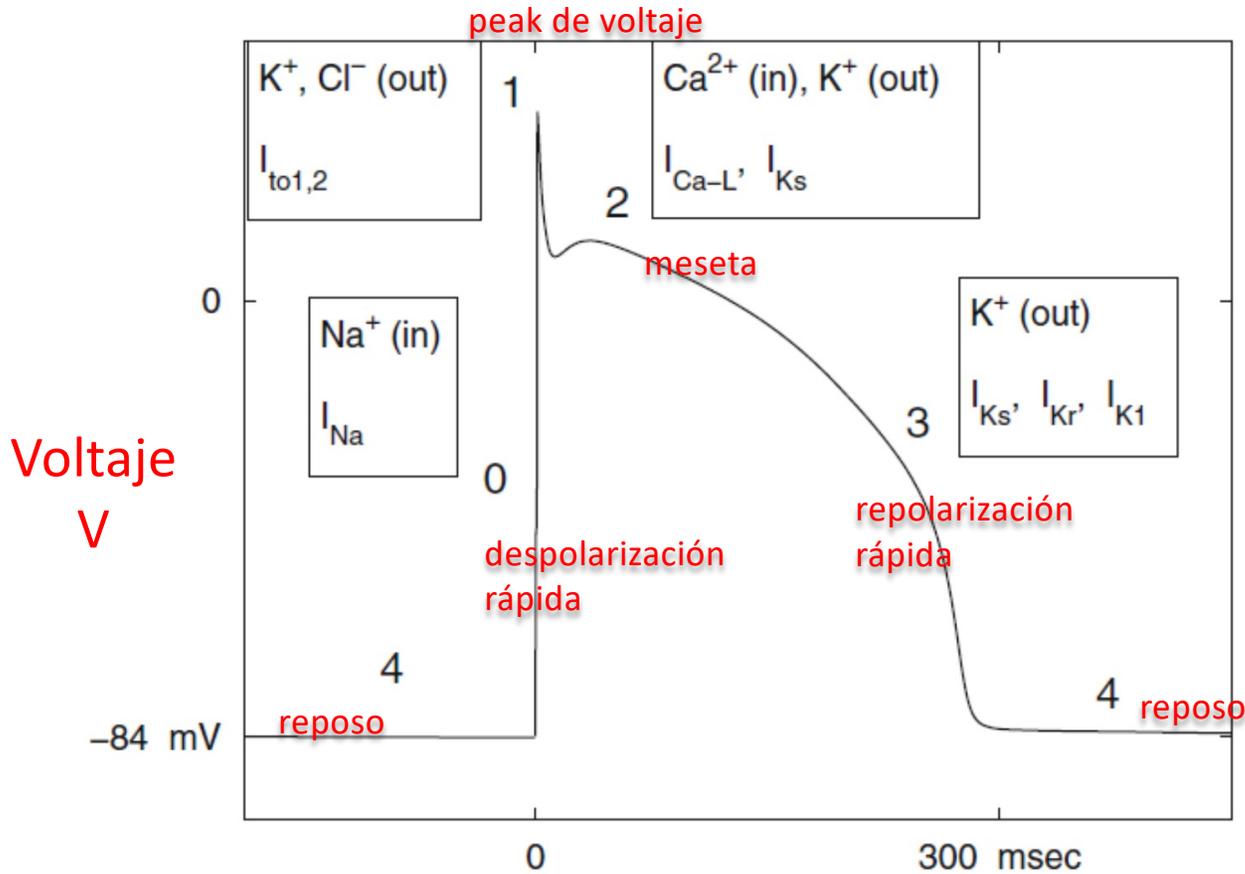
Modelos biofísicos y fenomenológicos

- Biofísicos o cuantitativos: basados en experimentos
- Fisiológicos o cualitativos: basados en comportamiento biestable

Modelo presentado	Tipo de Modelo	Tipo de Célula	Cantidad de variables
Hodgkin-Huxley	Biofísico	Neuronal	4
Morris-Lecar	Fenomenológico	Muscular	2
FitzHugh-Nagumo	Fenomenológico	Cualquier sistema excitable	2
ten Tusscher-Panfilov	Biofísico	Cardiaca	19

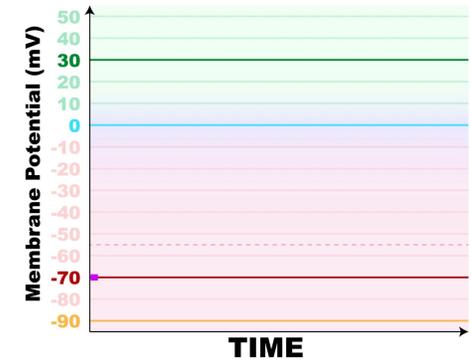
Característica \ Tipo de modelo	Fenomenológico	Biofísico
Cuantitativo	No	Sí
Variables complementarias predominantes	Restitución	Compuerta
Tiempo de cómputo	Usualmente menor	Mayor

Potencial de acción



- 0.- despolarización rápida
- 1.- peak de voltaje
- 2.- meseta
- 3.- repolarización rápida
- 4.- reposo

(source: neural academy youtube channel)

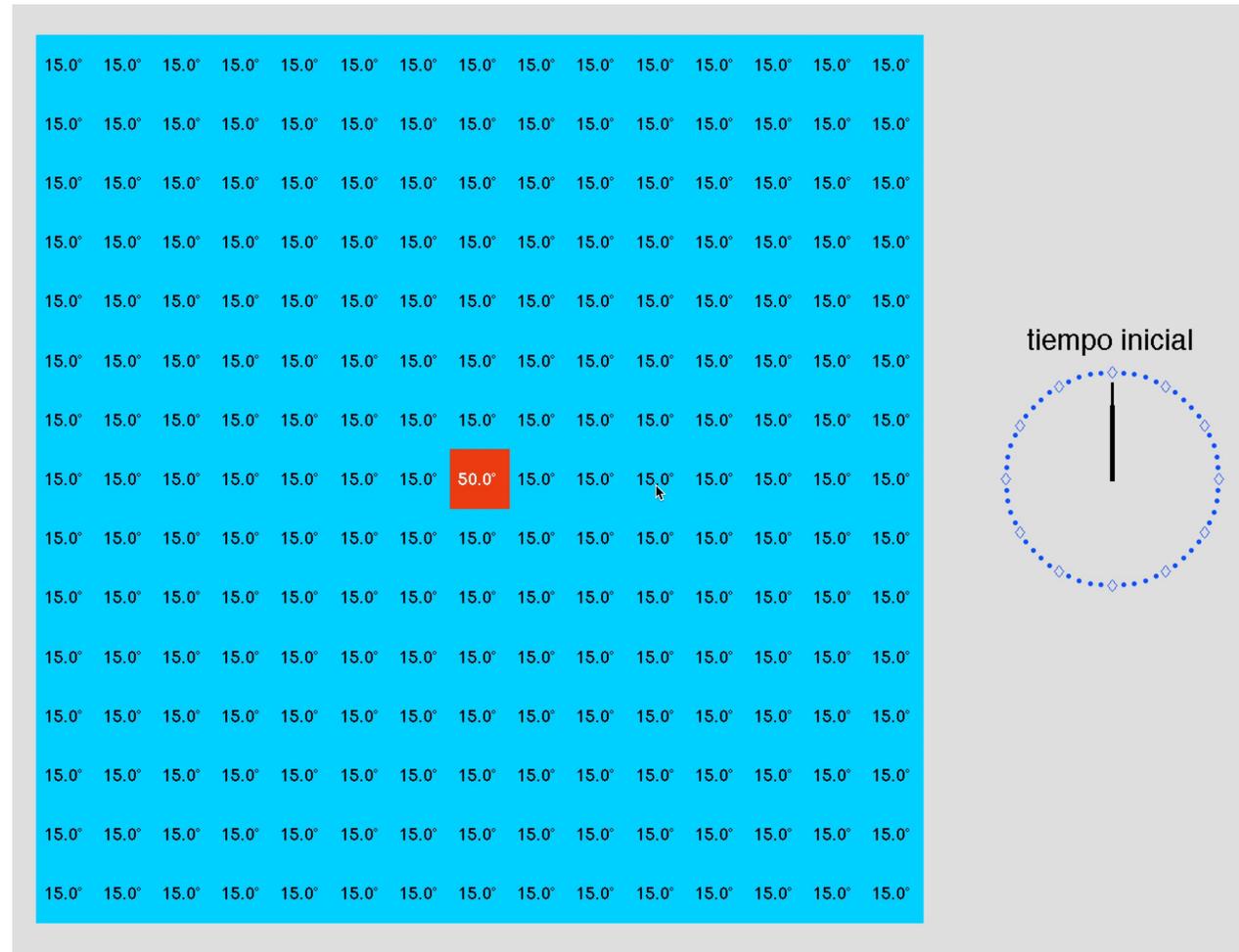


1.- Los modelos de reacción difusión

Modelos de reacción-difusión

Propagación del calor (difusión)

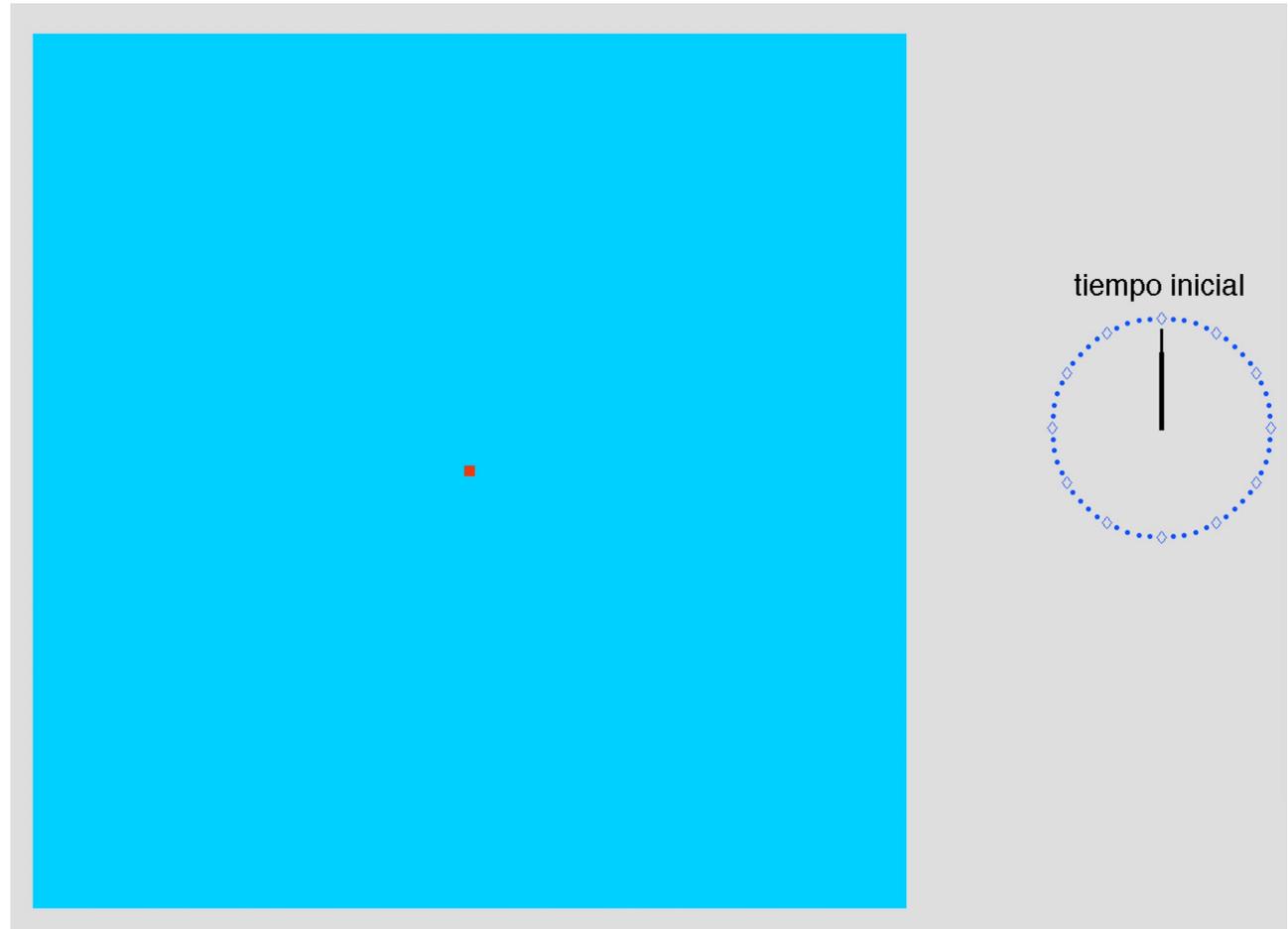
$$\frac{\partial u}{\partial t} = \Delta u$$



Fuente: elaboración propia usando MatLab (ver video A. Osses CMM UChile Bellos Conceptos)

Propagación del calor (difusión)

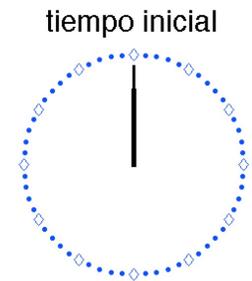
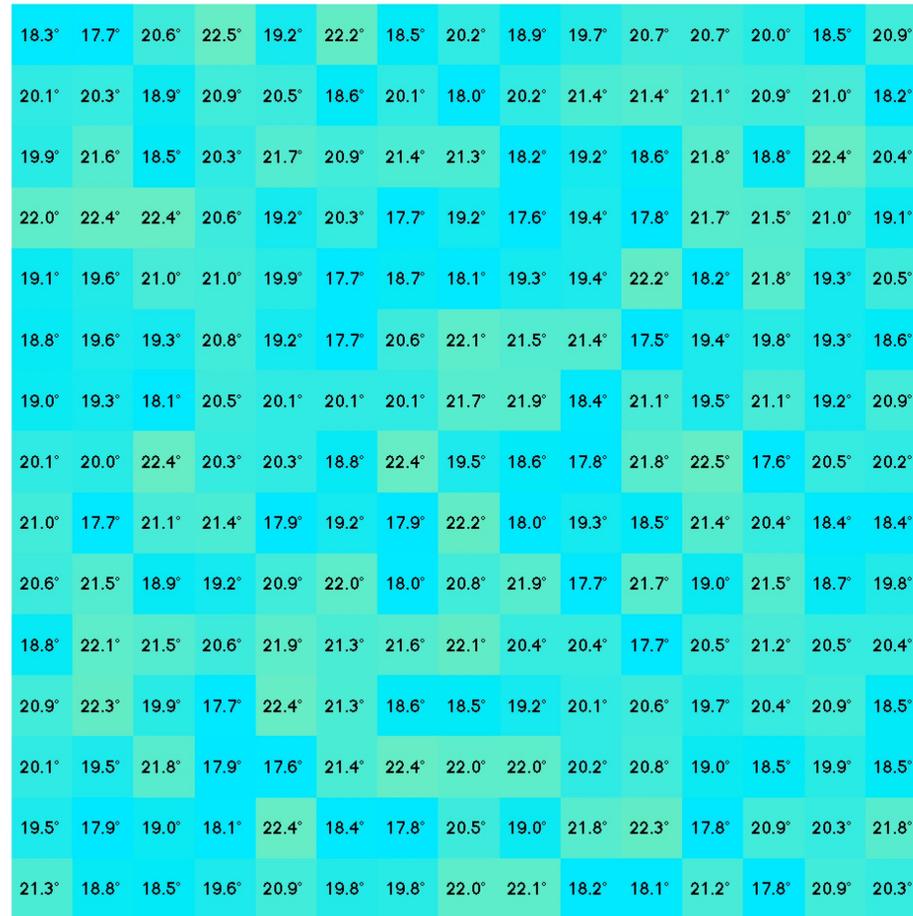
$$\frac{\partial u}{\partial t} = \Delta u$$



Fuente: elaboración propia usando MatLab (ver video A. Osses CMM UChile Bellos Conceptos)

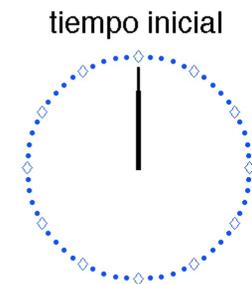
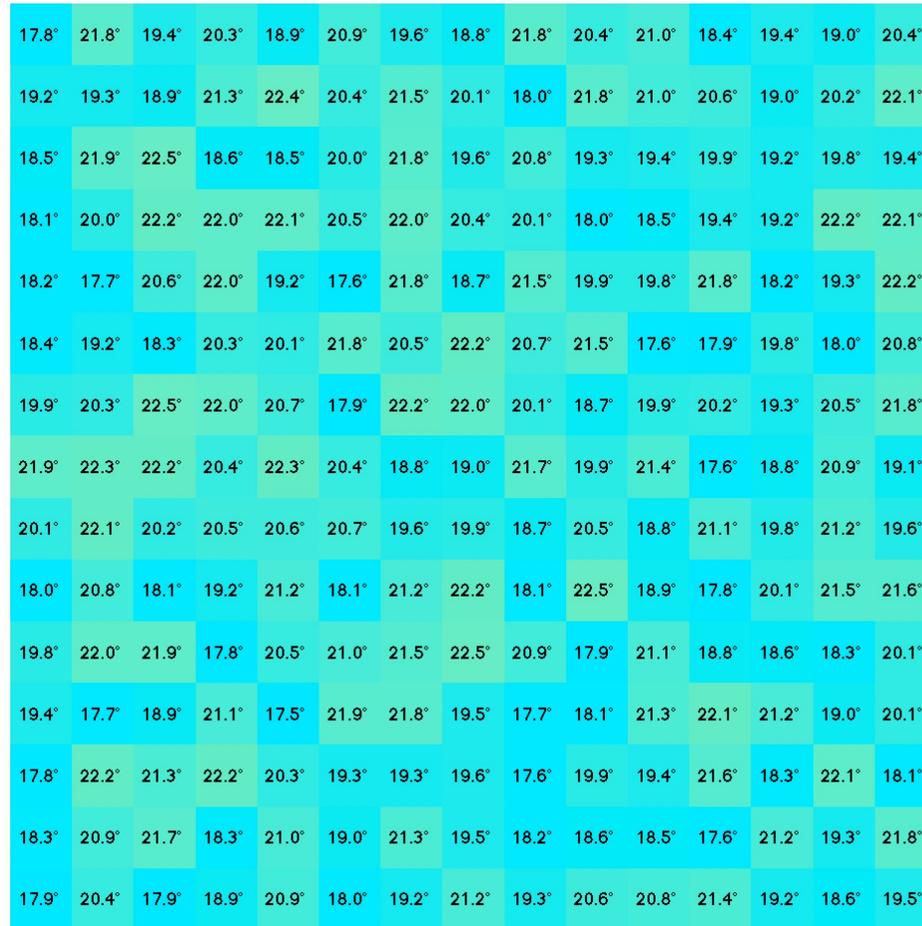
De random
a promedio
(difusión)

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \Delta u$$



Fuente: elaboración propia usando MatLab (ver video A. Osses CMM UChile Bellos Conceptos)

De casi constante a patrones (difusión + reacción)



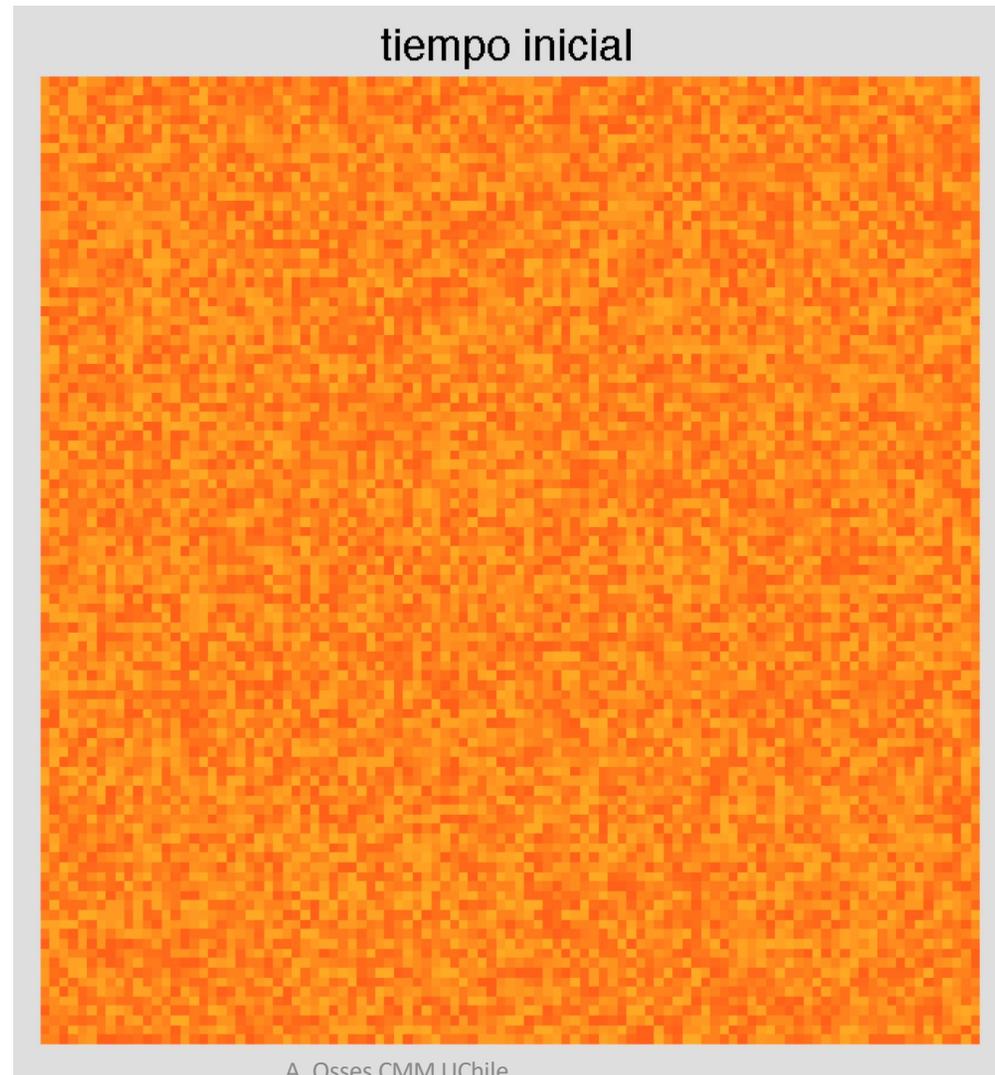
$$\frac{\partial u}{\partial t} = \Delta u + f(u)$$

A. Osses CMM UChile

Fuente: elaboración propia usando MatLab (ver video Bellos Conceptos)

Reacción- difusión: piel de leopardo

Panthera pardus (leopardo)



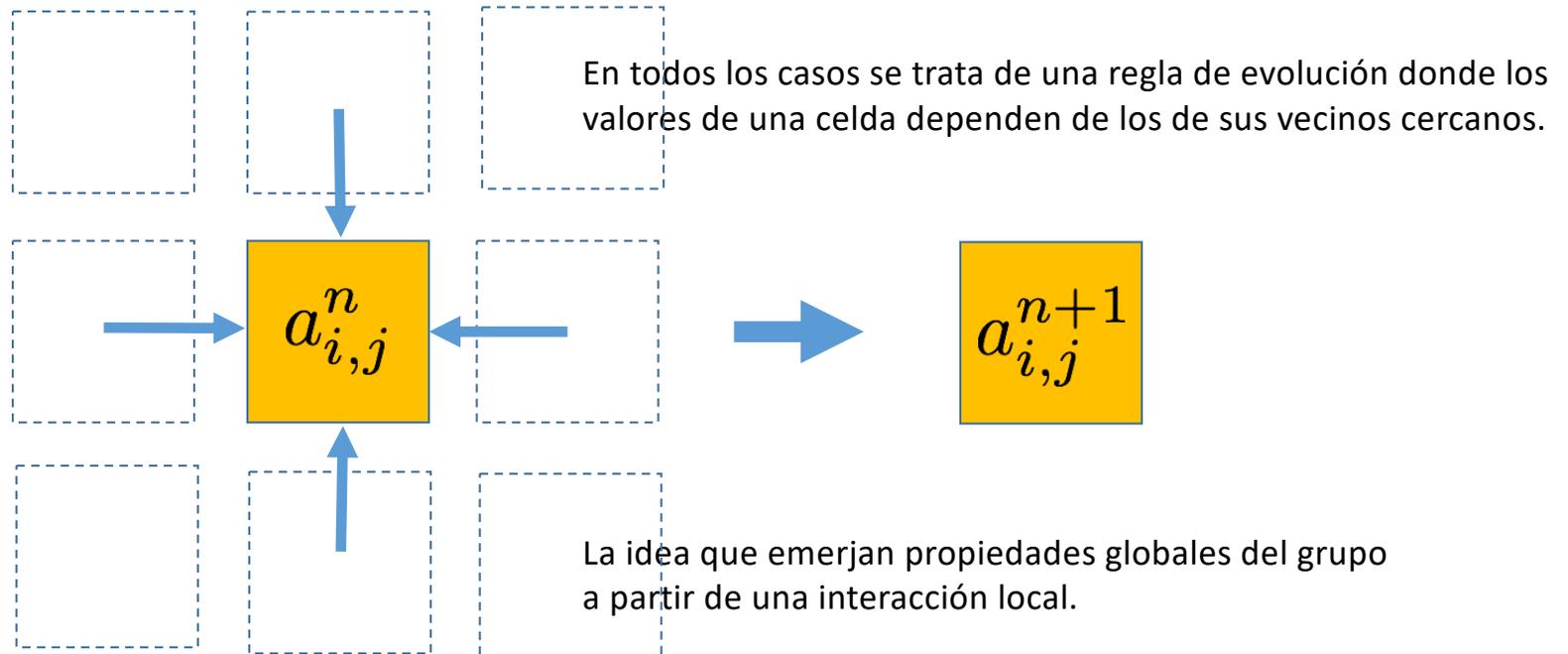
$$\frac{\partial u}{\partial t} = \Delta u + f(u)$$



Fuente: elaboración propia usando MatLab (ver video Bellos Conceptos)

Autómata celular

Se obtiene por diferencias finitas de las ecuaciones de reacción-difusión.



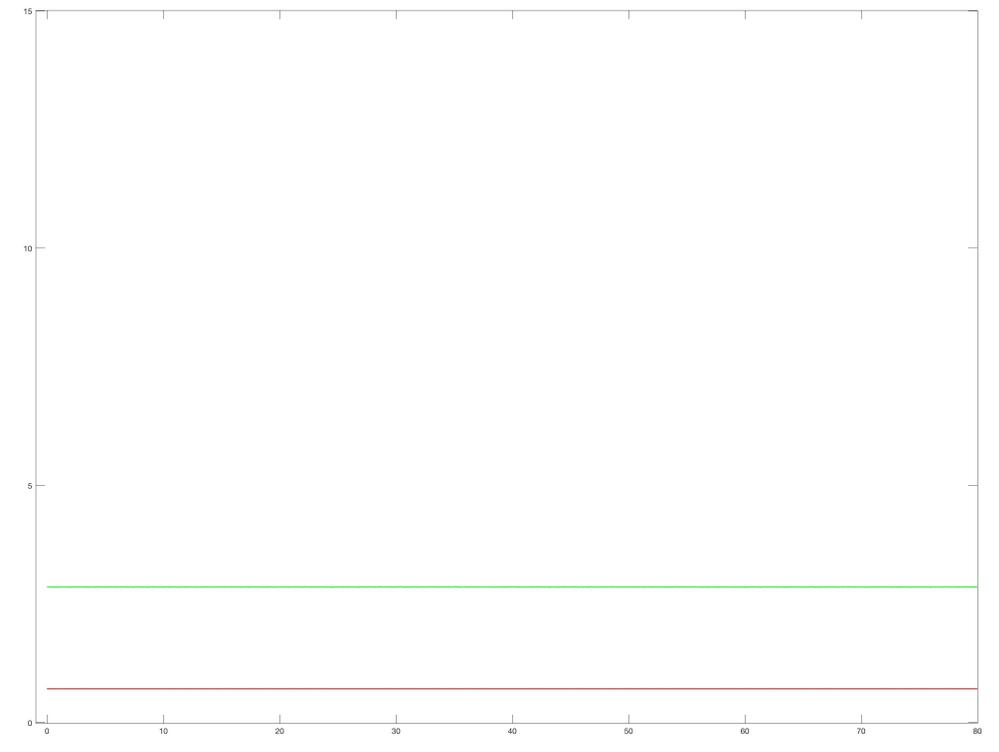
$$a_{i,j}^{n+1} = f(\{a_{i\pm k,j\pm l}^n\}_{k=-1,0,1;l=-1,0,1})$$

A. Osses CMM UChile

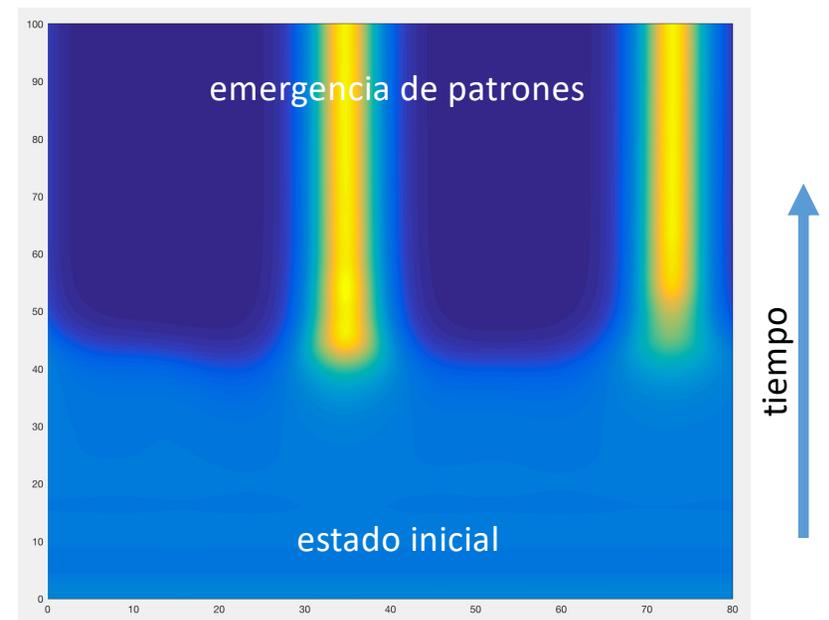
f incluye promedios (difusión) y productos (reacciones) .

Emergencia de patrones en biología

Modelo activador-inhibidor (Turing, 1952)



$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_a \Delta a + \frac{a^2}{b} - \rho_a a$$
$$\frac{\partial b}{\partial t} = \underbrace{D_b \Delta b}_{\text{difusión}} + \underbrace{a^2}_{\text{reacción}} - \underbrace{\rho_b b}_{\text{extinción}}$$

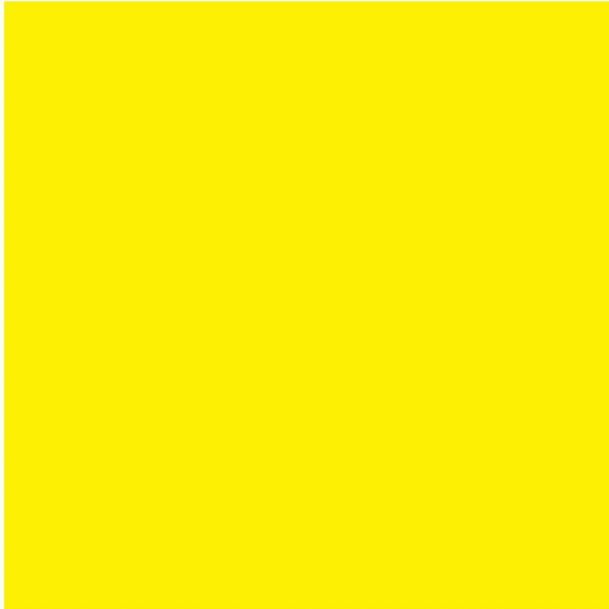


Fuente: elaboración propia usando MatLab (ver video Bellos Conceptos)

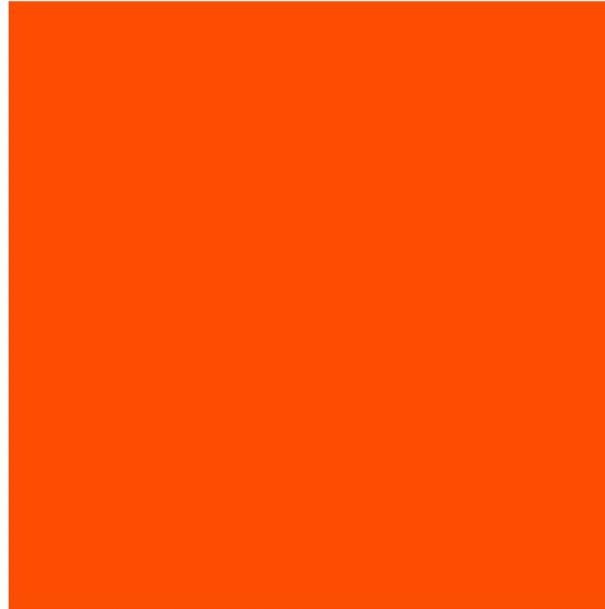
Modelo activador-inhibidor (Turing) 2 dimensiones

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_a \Delta a + \frac{a^2}{b} - \rho_a a$$
$$\frac{\partial b}{\partial t} = \underbrace{D_b \Delta b}_{\text{difusión}} + \underbrace{a^2}_{\text{reacción}} - \underbrace{\rho_b b}_{\text{extinción}}$$

activador (tinta)



inhibidor (blanqueador)



Fuente: elaboración propia usando MatLab (ver video Bellos Conceptos)

A. Osse CMM UChile

Modelos de crecimiento (Gierer-Meinhardt, 1972)



petri art
(real)

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_a \Delta a + \frac{a^2 s}{b} + d$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = D_b \Delta b + a^2 s + d$$

$$\frac{\partial s}{\partial t} = D_s \Delta s - s d + 1$$

$$\frac{\partial d}{\partial t} = a + \frac{d^2}{1 + d^2}$$

(no se explicitan los
términos de extinción)

a=activador



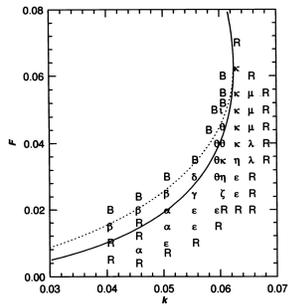
b=inhibidor



s=sustrato



Modelo de Gray-Scott (1993)



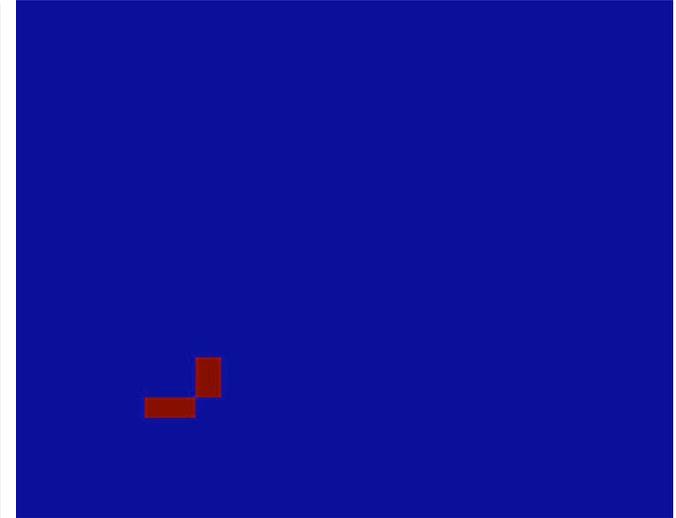
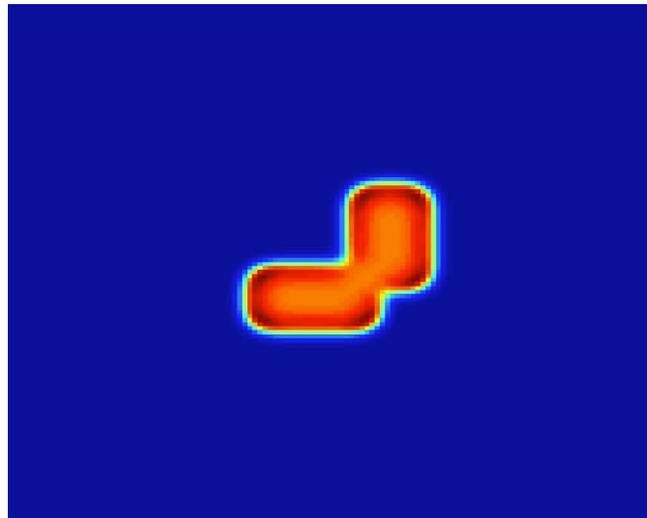
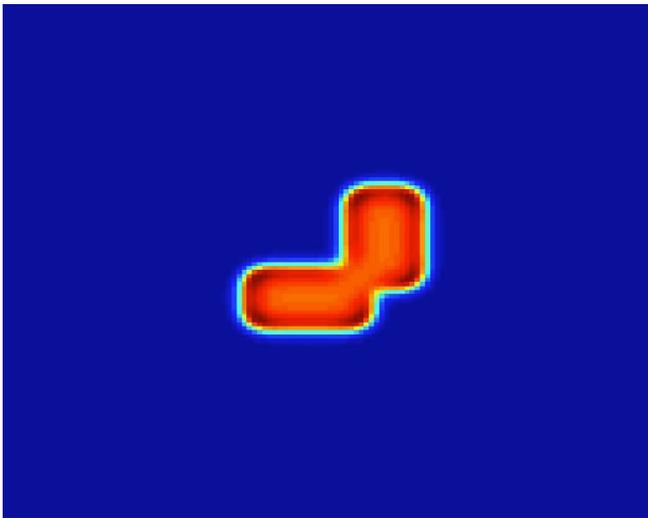
$$\frac{\partial U}{\partial t} = D_U \Delta U - UV^2 + f(1 - U)$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D_V \Delta V + UV^2 - (f + k)V$$

retícula

división celular

mixto

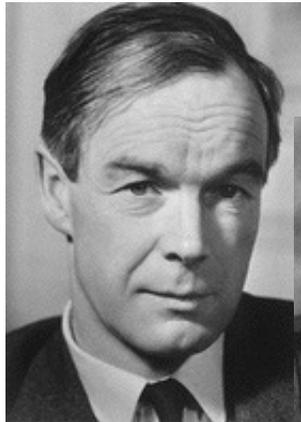


Fuente: elaboración propia usando MatLab

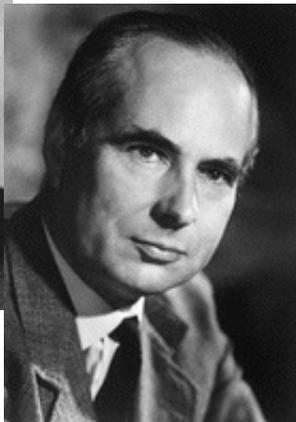
A. Osses CMM UChile

Modelo de Hodgkin-Huxley

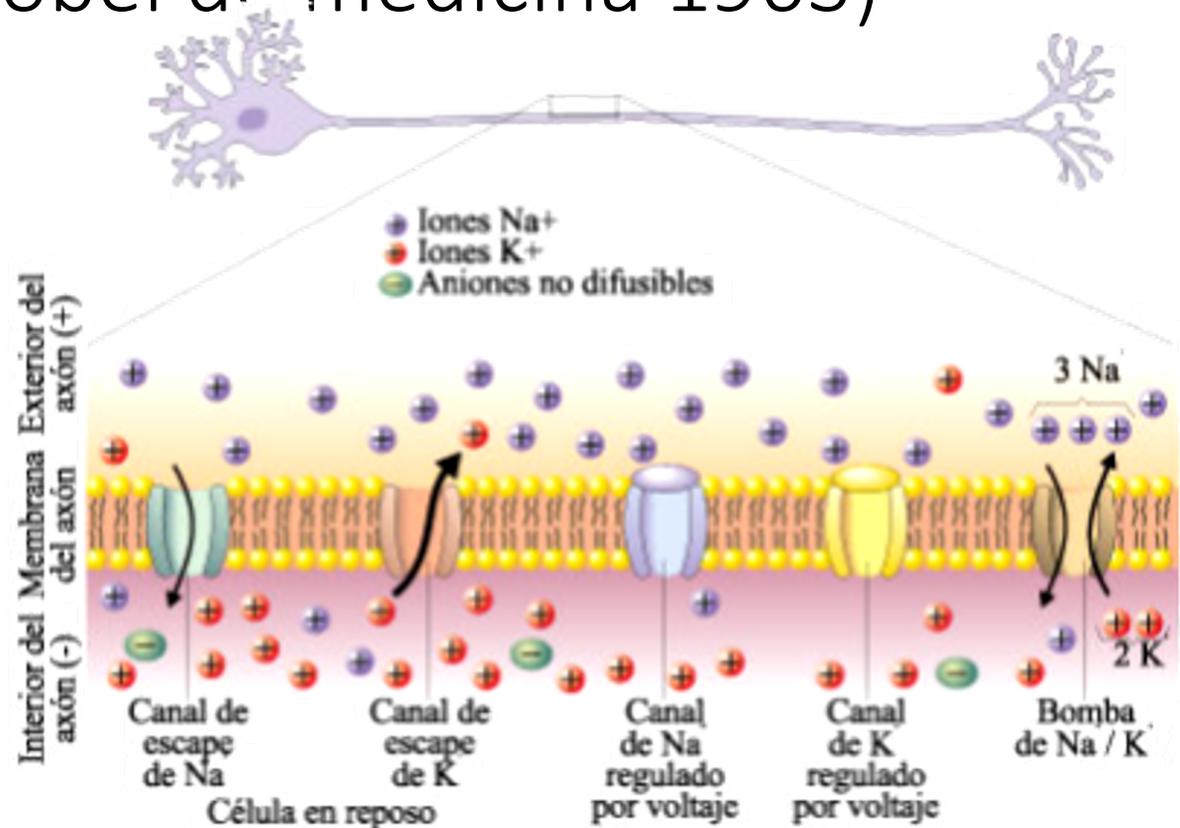
Hodgkin-Huxley: propagación del potencial de acción (premio Nóbel de medicina 1963)



Alan L. Hodgkin
1914-
Fisiólogo y biofísico
británico



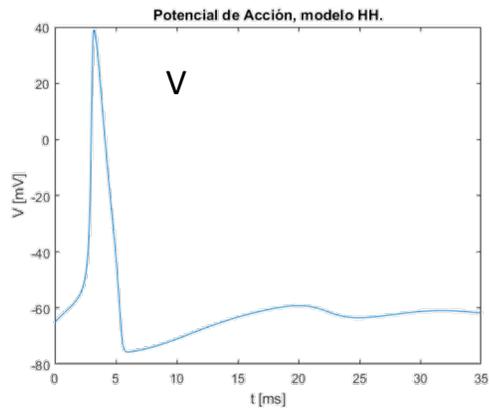
Andrew F. Huxley
1917-
Fisiólogo británico



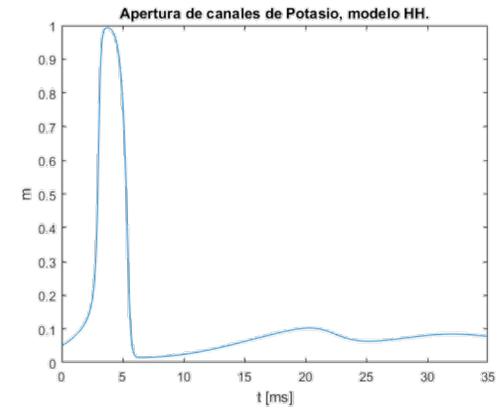
A. Osses CMM UChile

fuelle: wikipedia

modelo Hodgkin- Huxley (1952) axón gigante



(a) Voltaje [mV] con respecto al tiempo [ms].



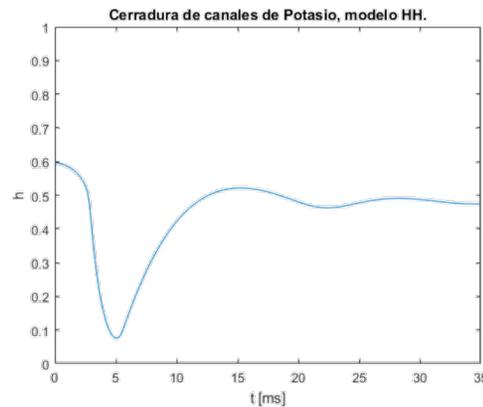
(b) Apertura de canales de Potasio con respecto al tiempo [ms].

$$I_{app} = C_m \frac{dV}{dt} + G_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + G_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_l (V - V_l)$$

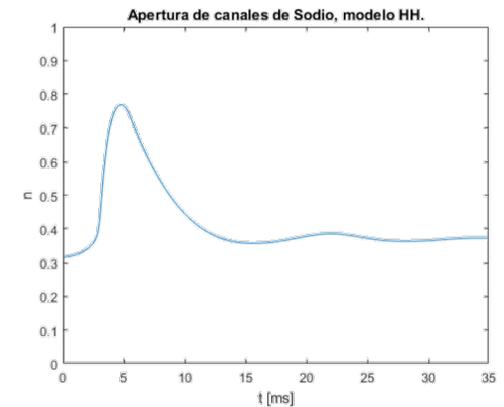
$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V) (1 - m) - \beta_m(V) m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V) (1 - h) - \beta_h(V) h$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V) (1 - n) - \beta_n(V) n$$



(c) Cerradura de canales de Potasio con respecto al tiempo [ms].

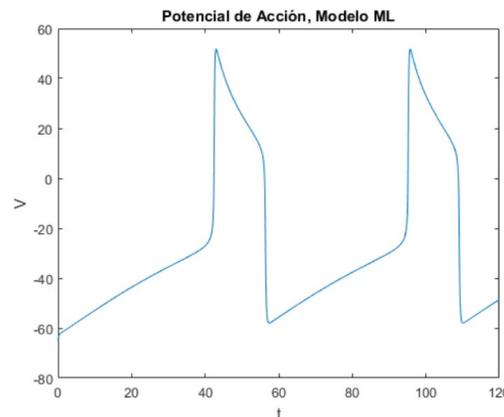


(d) Apertura de canales de Sodio con respecto al tiempo [ms].

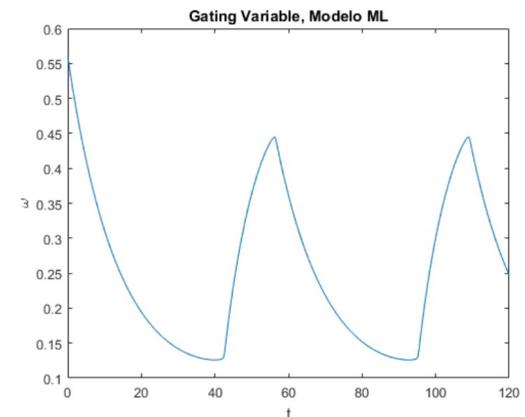
Modelo Morris-Lecar (1981) fibras musculares

$$I_{app} = C_m \frac{dV}{dt} + G_{Ca} m_\infty (V - V_{Ca}) + G_K \omega (V - V_K) + \bar{g}_l (V - V_l)$$

$$\frac{d\omega}{dt} = \varepsilon \frac{(\omega_\infty(V) - \omega)}{\tau(V)}$$



(a) Voltaje con respecto al tiempo.



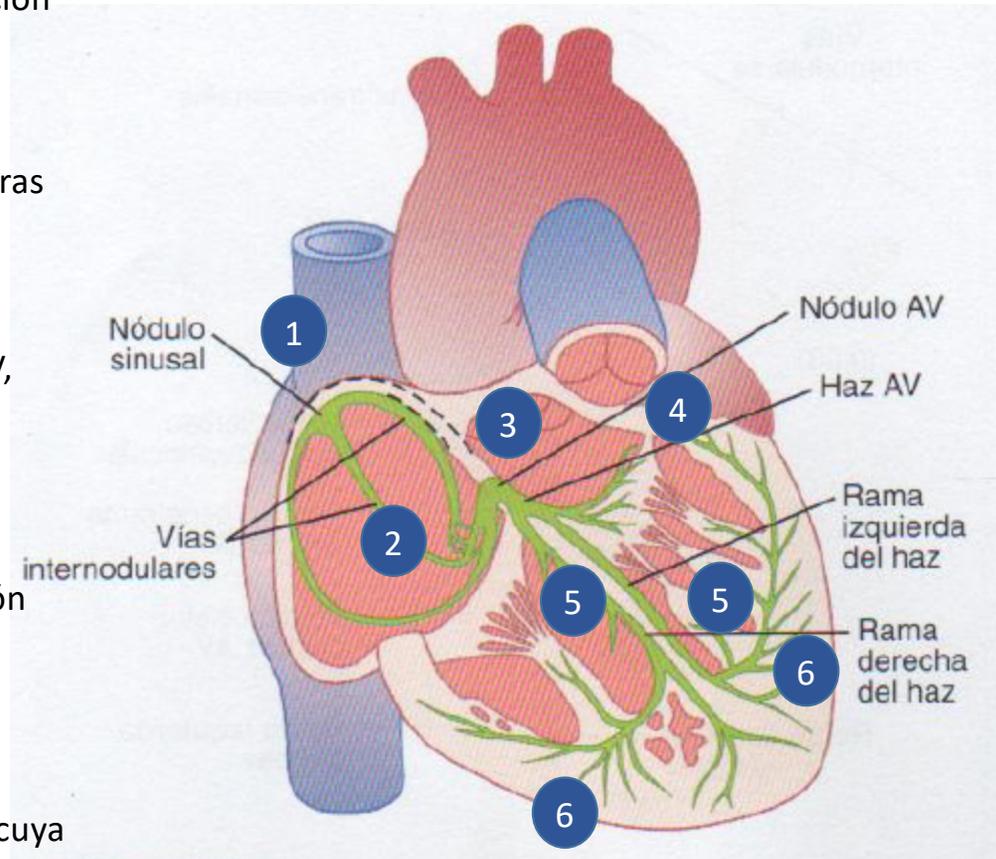
(b) Gating variable, ω , con respecto al tiempo.

Figura 1.6: Solución obtenida al simular el modelo de Morris-Lecar en MatLab. Los valores de constantes son las mismas que en la Tabla (4.3). La corriente aplicada es $I_{app} = 90$.

2.- Propagación de voltaje en el corazón

Propagación del potencial de acción

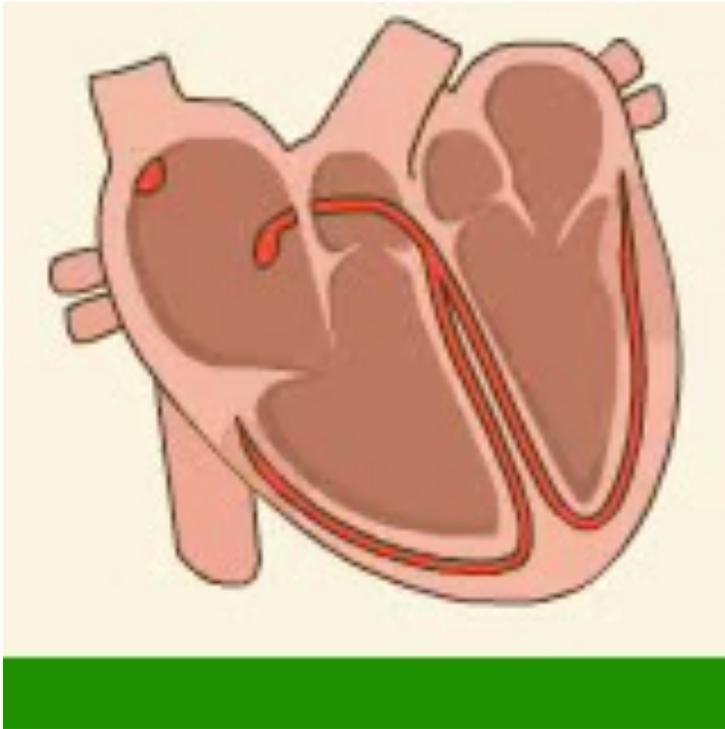
- 1.- Se generan a partir de tejido especializado de (auto)excitación en el **nódulo sinoauricular** (o **nódulo sinusal**) con descargas y contracciones rítmicas automáticas, localizada en la pared posterolateral superior de la aurícula derecha.
- 2.- Las fibras del nódulo se conectan directamente con las fibras musculares auriculares, propagando de forma inmediata el potencial de acción a través de las **vías internodulares**, localizadas en las paredes de la aurícula derecha.
- 3.- El impulso llega al **nódulo auriculoventricular** o **nódulo AV**, que retrasa la transmisión del potencial de acción, y da tiempo para que las aurículas vacíen su sangre hacia los ventrículos. Al nódulo AV se le denomina el "marcapasos natural" y está conectado a "conductos" o **haces AV**.
- 4.- El **primer haz** se encarga de propagar el potencial de acción a la aurícula izquierda y
- 5.- los otros dos, denominados **Rama Izquierda** y **Rama Derecha del Haz**, se encargan de propagar el impulso a través de los ventrículos.
- 6.- Esto se va ramificando, formando el **sistema de Purkinje**, cuya conducción alcanza una mayor velocidad que en el nódulo AV.



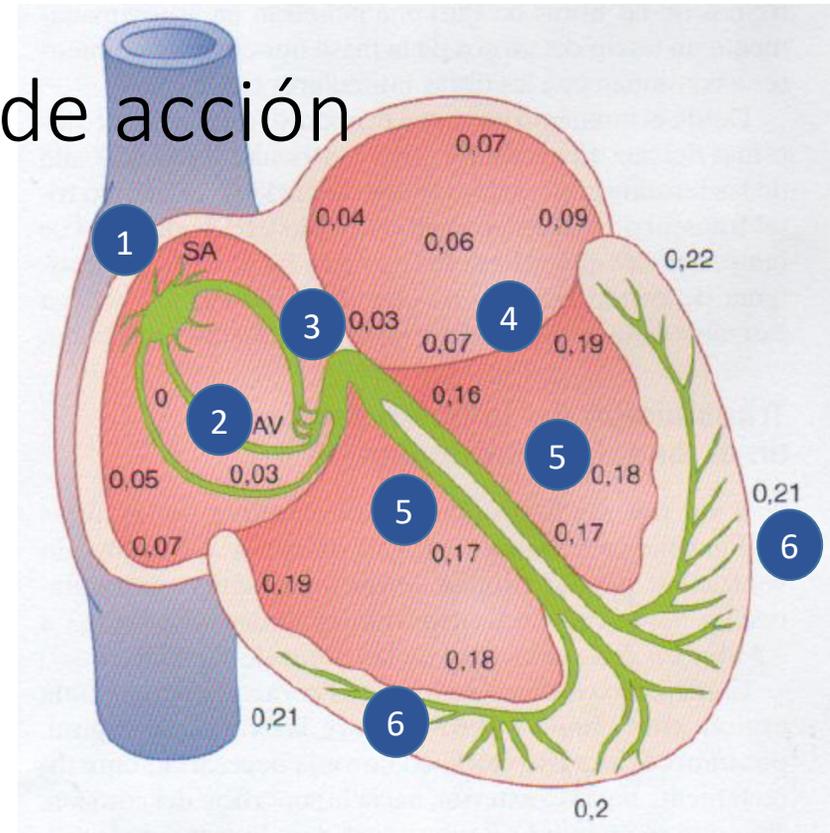
A. Osses CMM UChile

Fuente: Guyton, 2006

Propagación del potencial de acción



Fuente: internet nobel.org



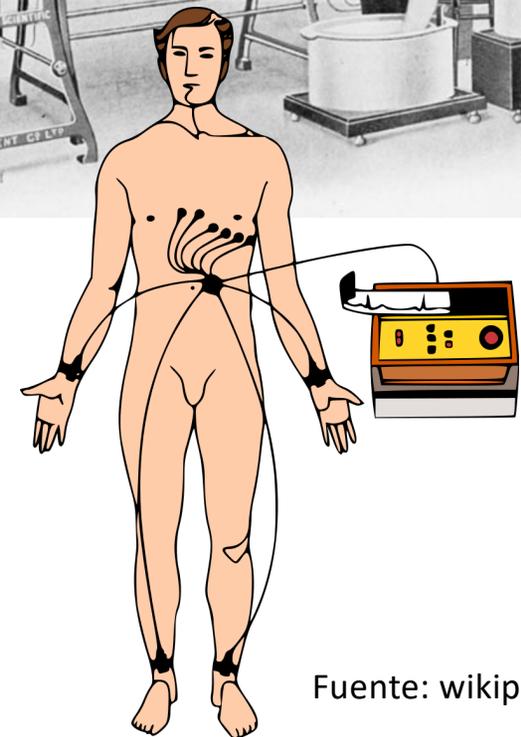
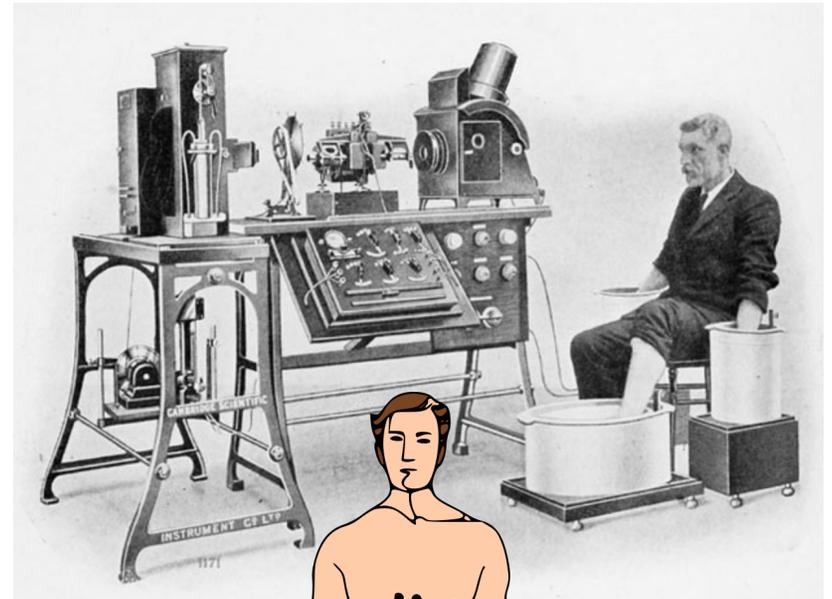
Transmisión del potencial de acción en el corazón, comenzando en el nódulo SA en tiempo $t = 0$ y mostrando, en segundos, el momento de llegada en diferentes partes del corazón.

A. Osses CMM UChile

Fuente: Guyton, 2006

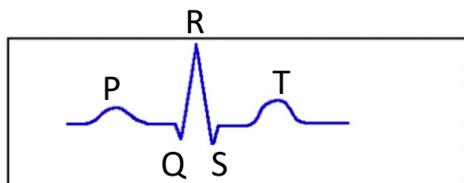
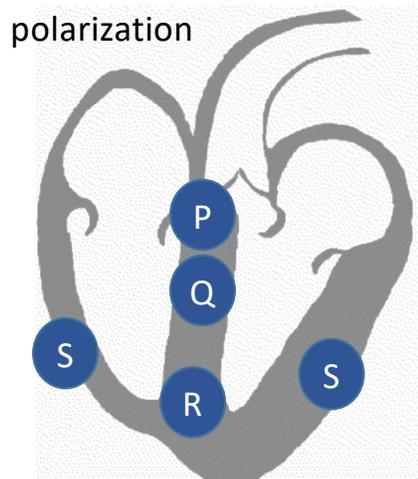
Electrocardiograma (ECG)

- diferencia de potencial de acción en la superficie del cuerpo en distintos puntos
- no sólo en el pecho, también proveniente de mediciones tomadas desde extremidades.
- Willem Einthoven Nóbel 1924 (galvanómetro de precisión).
- Las señales ECG dependen de la etapa que vive el ciclo cardíaco y muestran el voltaje en función del tiempo

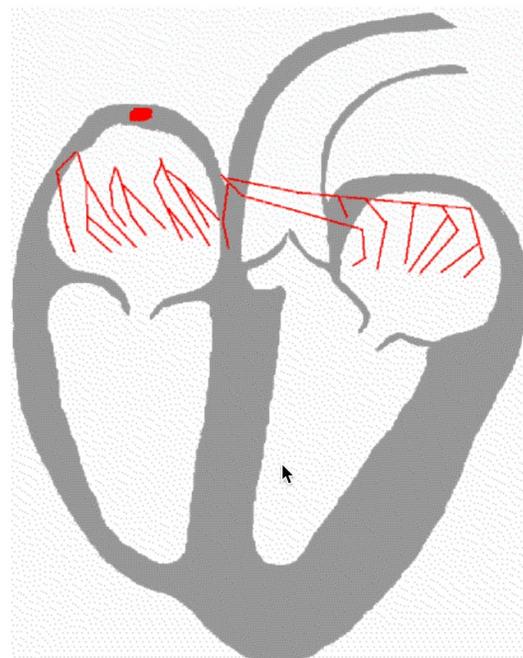


Electrocardiograma (ECG)

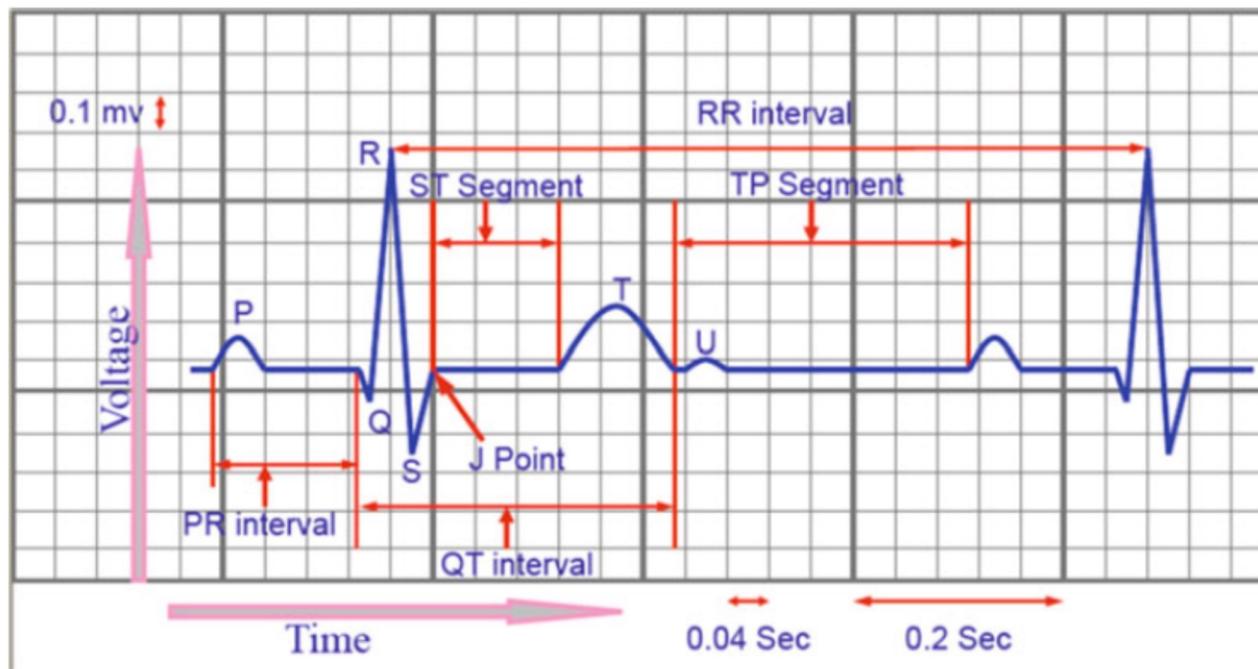
Fuente: wikipedia



repolarization



Electrocardiograma (ECG)



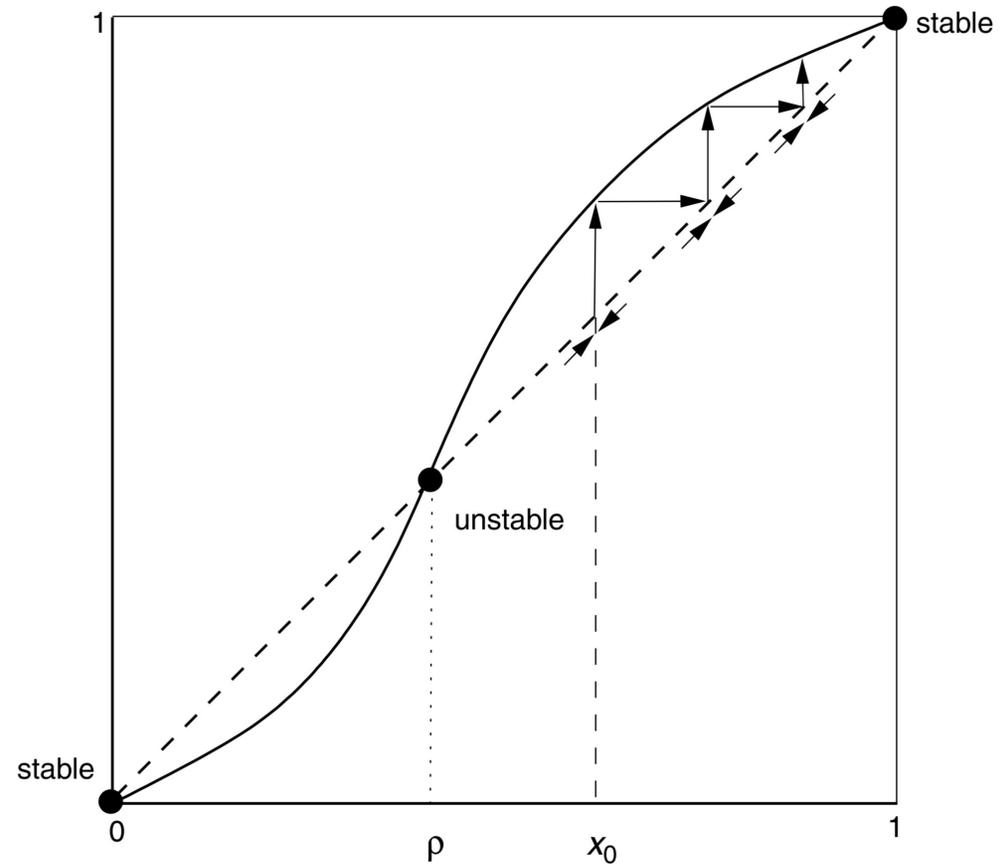
EEG

- Onda P, asociadas a la despolarización atrial, es la primera del ciclo en ser detectada, cual continúa a través del segmento P Q.
- Onda Q, que corresponde a la activación del tabique interventricular (lo que separa los ventrículos), siendo negativa la medición.
- Onda R, señal de mayor tamaño vista en el caso usual, finaliza la activación del tabique.
- Onda S, activación de las paredes ventriculares.
- Complejo QRS: Como no siempre es posible distinguir estos 3 tipos de ondas, se les asocia a un complejo denominado QRS.
- Onda T , corresponde a la repolarización ventricular.
- Onda U, cuya aparición es menos frecuente y tiene un origen que aún se discute, los investigadores creen que se debe a la repolarización de ciertas células, pero no hay un consenso en cuales son, algunos postulan que son fibras de Purkinje.

biestabilidad

biestabilidad

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \Delta u + u(u - \rho)(1 - u)$$



Modelo de Fitzhugh-Nagumo

Arritmias

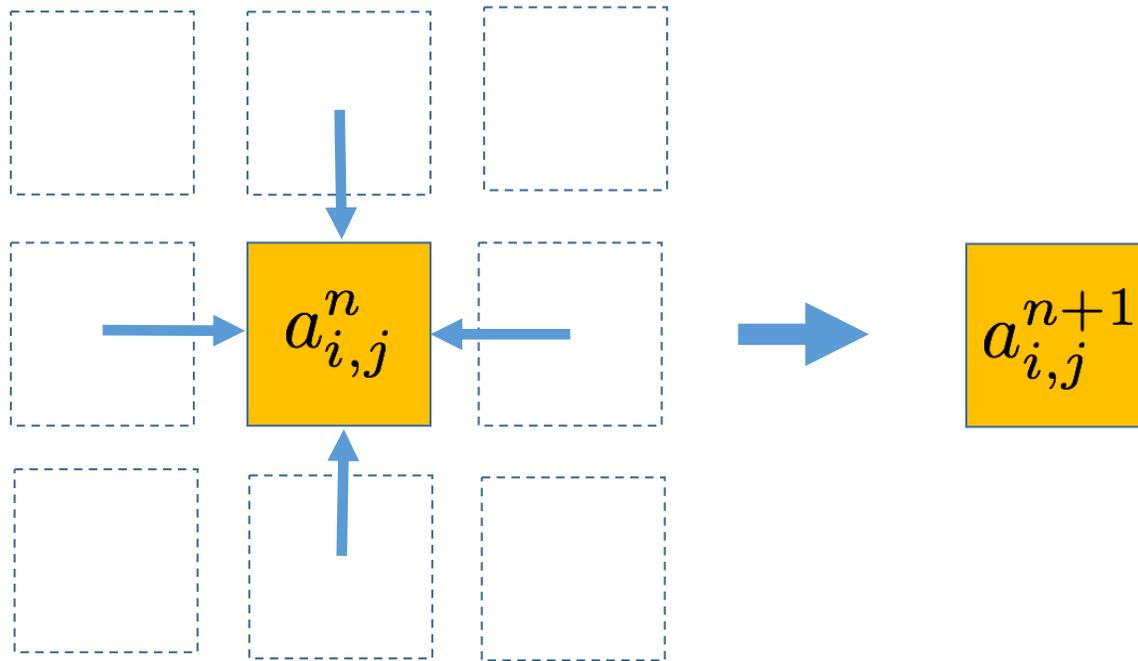
- El corazón humano es susceptible a presentar anomalías en su comportamiento. Las cardiopatías denominadas **arritmias** se pueden modelar con herramientas matemáticas:
 - **Taquicardia-bradicardia**: frecuencia cardíaca alta-baja.
 - **Fenómeno de reingreso**: trastorno ventricular o auricular que ocurre cuando el potencial de acción no completa el circuito normal, siguiendo uno alternativo que provoca un ciclo al volver a activar nuevamente las mismas células.
 - **Fibrilación ventricular**: caso extremo de taquicardia (frecuencias altas) donde se puede llegar a 300 latidos por minuto llevando, eventualmente, de forma irremediable a la pérdida total de la contracción cardíaca.

Modelo de Fitzhugh-Nagumo (1961)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial V}{\partial t} = \operatorname{div}(\sigma \nabla V) + \nu V(\alpha - V)(V - 1) - R + I \\ \frac{\partial R}{\partial t} = \delta(V - Rd) \\ \frac{\partial V}{\partial n} = 0 \\ V(x, 0) = V_0 \\ R(x, 0) = R_0 \end{array} \right.$$

- $V(x, t)$: Es el voltaje, medido en un punto $x \in \Omega$ en el tiempo $t \in [0, T]$.
- $R(x, t)$: Restitución del Voltaje.
- $\sigma(x)$: Conductividad del tejido, el cual puede depender de $x \in \Omega$.
- ν : Velocidad de excitación o despolarización. Con $\nu > 0$.
- α : Umbral de excitación o despolarización. Con $0 < \alpha < 1/2$.
- δ : Tasa de decaimiento del voltaje. Con $0 < \delta$.
- d : Tasa de decaimiento de la restitución. Con $\gamma > 0$.
- I : Estímulo externo.

Diferencias finitas



Diferencias finitas

$$\begin{aligned}
 \frac{V_{i,j}^{n+1} - V_{i,j}^n}{\Delta t} = & \frac{1}{2}\sigma_{i,j} \left(\frac{V_{i,j+1}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i,j-1}^n}{h_x^2} + \frac{V_{i,j}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i-1,j}^n}{h_y^2} \right) \\
 & + \frac{1}{2} \left((\sigma_x)_{i,j} \frac{V_{i,j+1}^n - V_{i,j}^n}{h_x} + (\sigma_y)_{i,j} \frac{V_{i+1,j}^n - V_{i,j}^n}{h_y} \right) \\
 & + \frac{1}{2}\sigma_{i,j} \left(\frac{V_{i,j+1}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i,j-1}^{n+1}}{h_x^2} + \frac{V_{i+1,j}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i-1,j}^{n+1}}{h_y^2} \right) \\
 & + \frac{1}{2} \left((\sigma_x)_{i,j} \frac{V_{i,j+1}^{n+1} - V_{i,j}^{n+1}}{h_x} + (\sigma_y)_{i,j} \frac{V_{i+1,j}^{n+1} - V_{i,j}^{n+1}}{h_y} \right) \\
 & + \nu V_{i,j}^n (V_{i,j}^n - \alpha)(1 - V_{i,j}^n) - \frac{1}{2}\delta R_{i,j}^n - \frac{1}{2}\delta R_{i,j}^{n+1} \\
 \frac{R_{i,j}^{n+1} - R_{i,j}^n}{\Delta t} = & \frac{1}{2}\delta(V_{i,j}^n - R_{i,j}^n d) + \frac{1}{2}\delta(V_{i,j}^{n+1} - R_{i,j}^{n+1} d)
 \end{aligned}$$

Corazón sano

- **Corazón sano.** El pulso se propaga sin problemas:

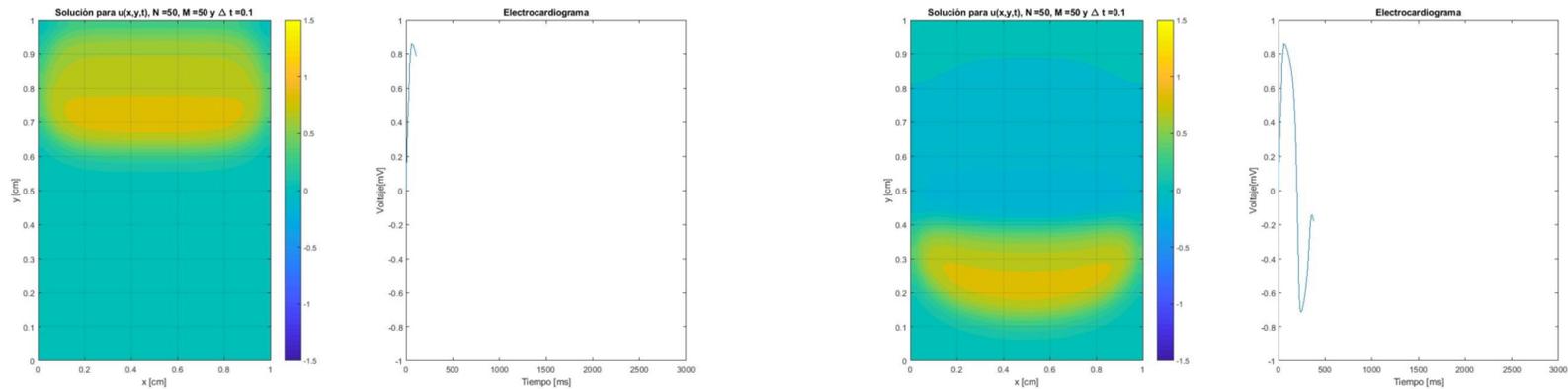
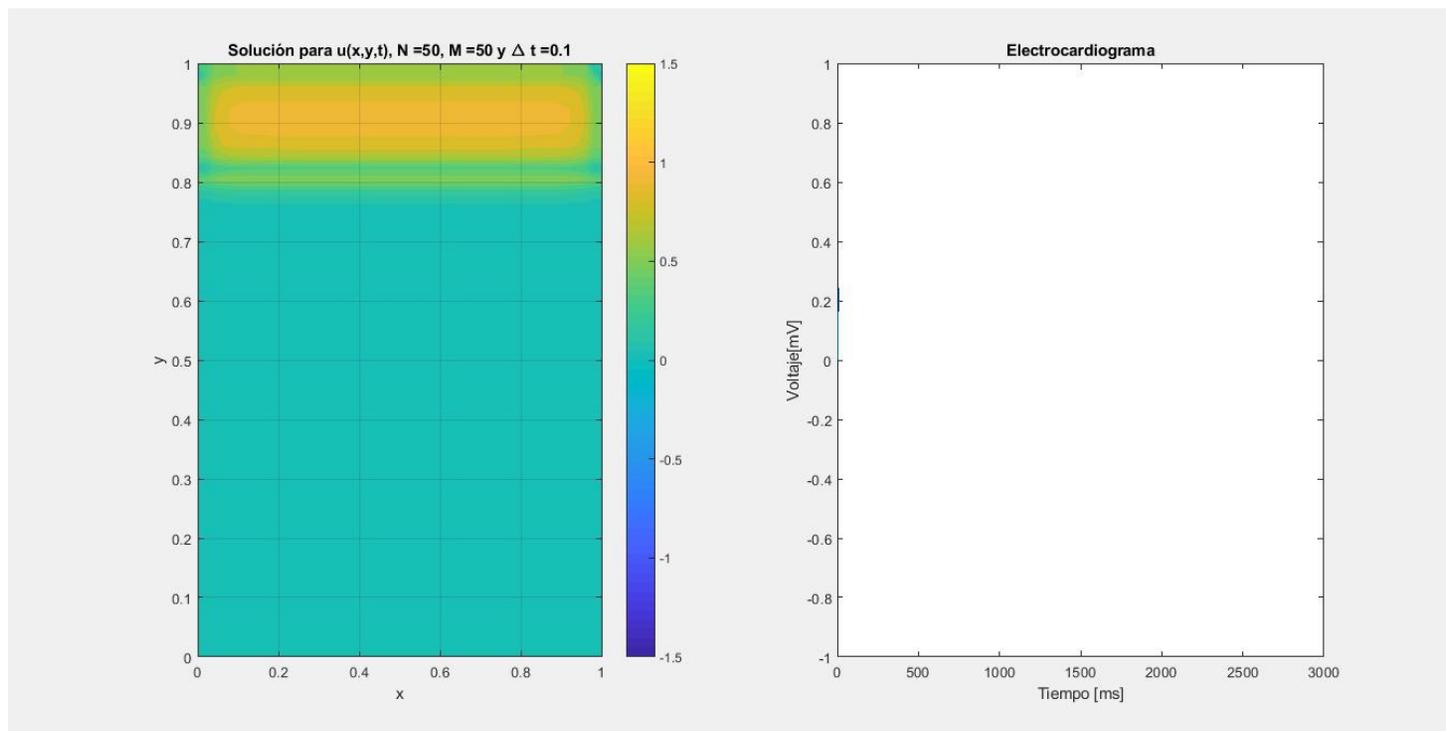


Figure 3: Pulso de un corazón sano en $t = 100\text{ms}$ y $t = 450\text{ms}$.

A. Osses CMM UChile

Fuente: elaboración propia usando MatLab, alumnos curso MA5703, FCFM, U. de Chile

Corazón sano



A. Osses CMM UChile

Fuente: elaboración propia usando MatLab, alumnos curso MA5703, FCFM, U. de Chile

Reingreso

- **Fenómeno de reingreso.** Se generan espirales que se traducen en pulsos reentrantes:

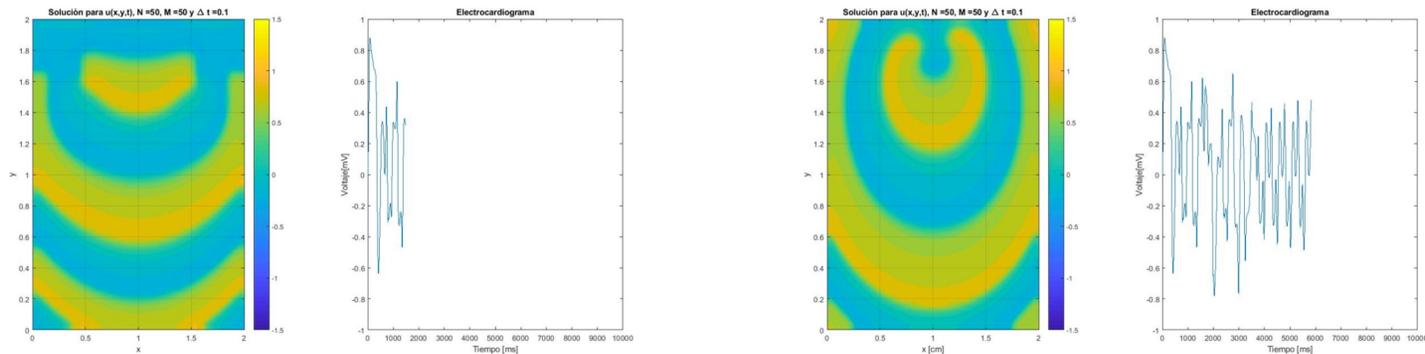
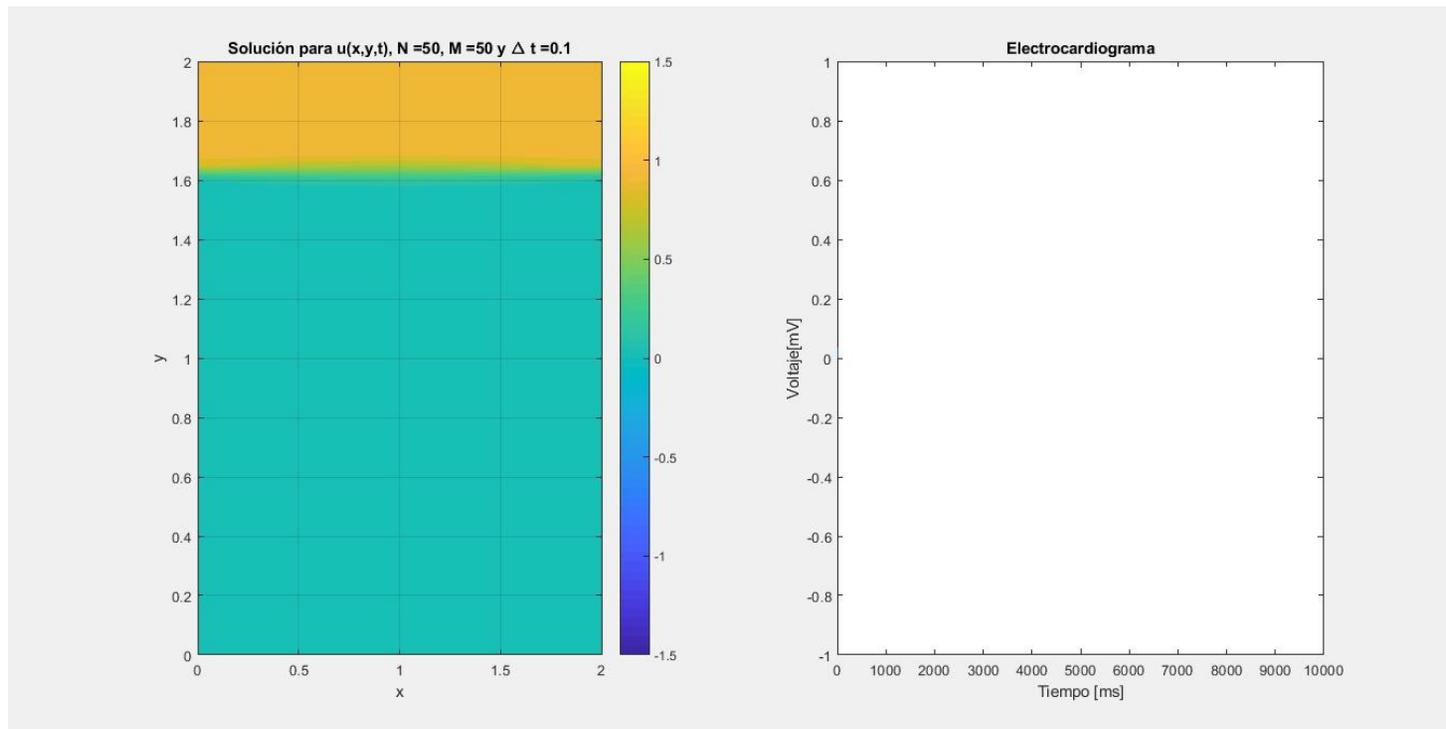


Figure 4: Pulsos de un corazón con el fenómeno de reingreso en $t = 2000ms$ y $t = 6000ms$.

A. Osses CMM UChile

Fuente: elaboración propia usando MatLab, alumnos curso MA5703, FCFM, U. de Chile

Reingreso



A. Osses CMM UChile

Fuente: elaboración propia usando MatLab, alumnos curso MA5703, FCFM, U. de Chile

Fibrilación

- **Fibrilación ventricular.** El fenómeno de reingreso rompe el ciclo cardíaco:

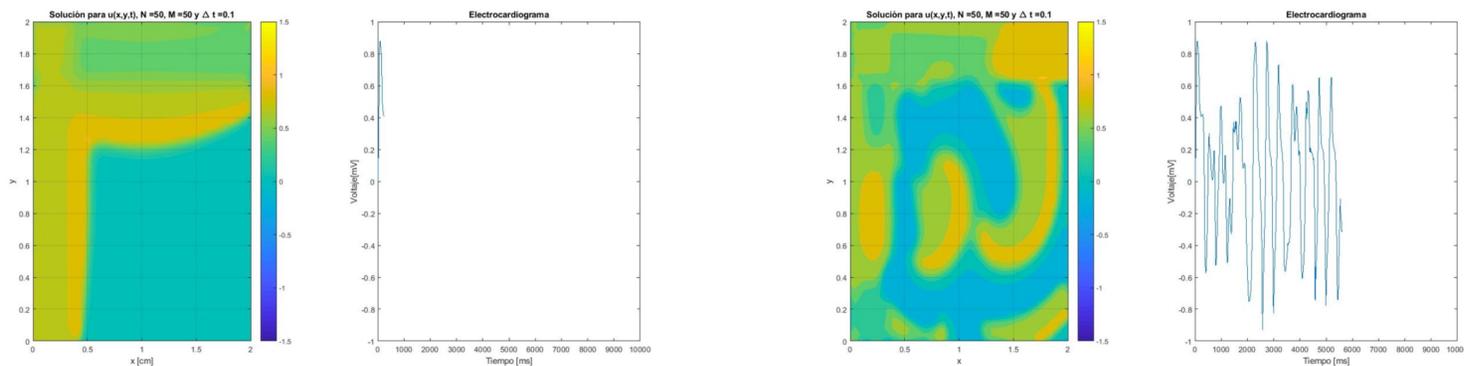
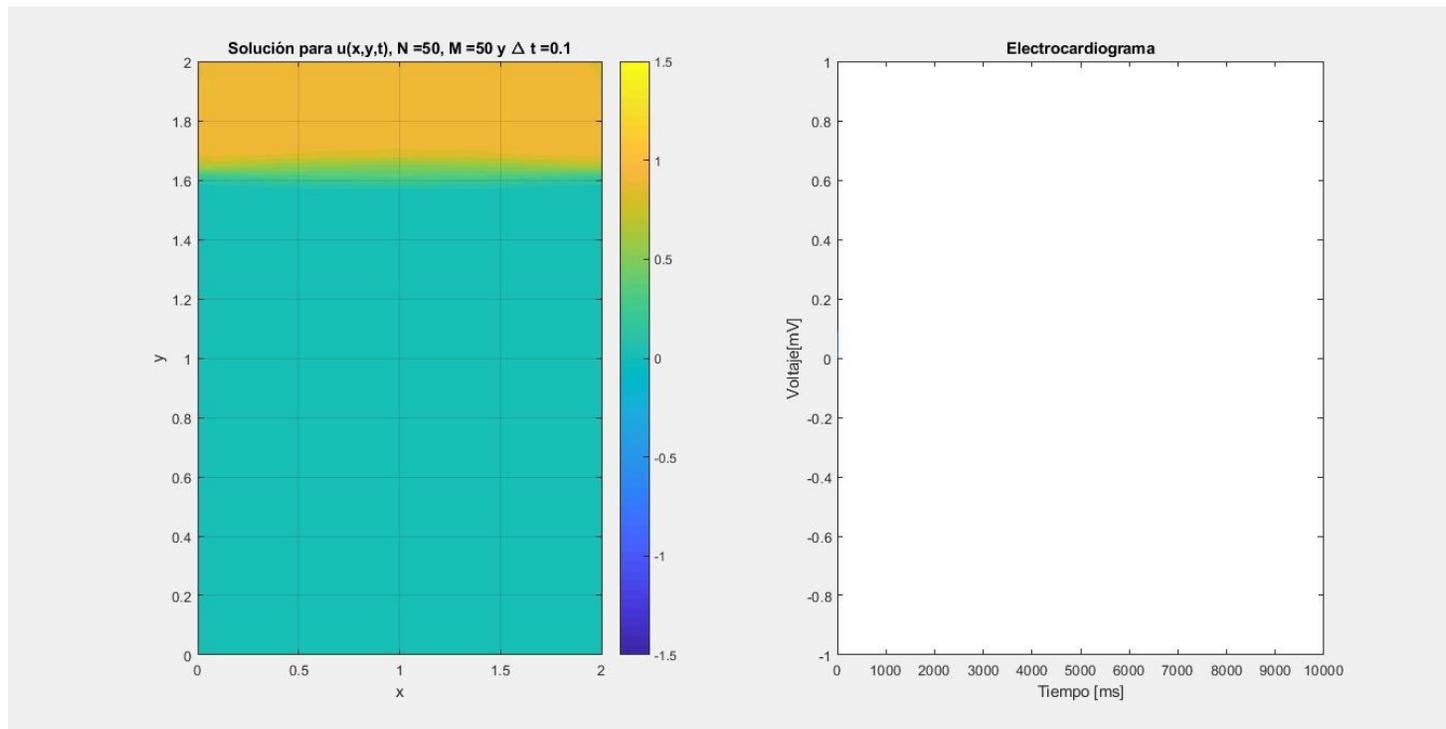


Figure 5: Pulsos de un corazón con fibrilación ventricular en $t = 200\text{ms}$ y $t = 4300\text{ms}$.

A. Osses CMM UChile

Fuente: elaboración propia usando MatLab, alumnos curso MA5703, FCFM, U. de Chile

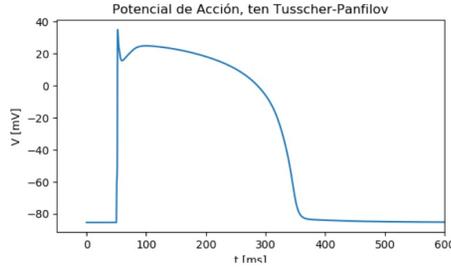
Fibrilación



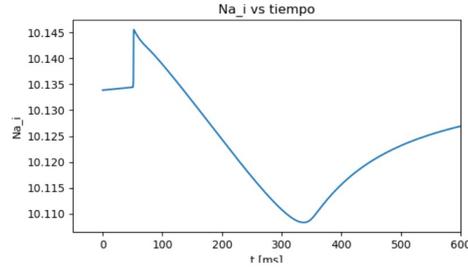
A. Osses CMM UChile

Fuente: elaboración propia usando MatLab, alumnos curso MA5703, FCFM, U. de Chile

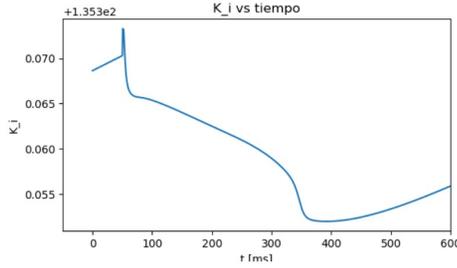
Modelo de ten Tusscher-Panfilov (2006)



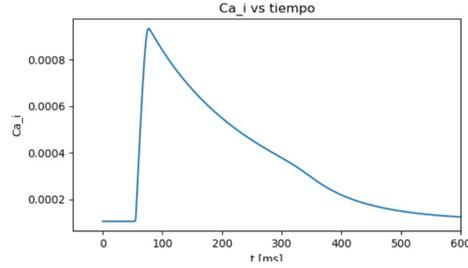
(a) Voltaje [mV] con respecto al tiempo en [ms].



(b) Na_i con respecto al tiempo en [ms].



(c) K_i con respecto al tiempo en [ms].



(d) Ca_i con respecto al tiempo en [ms].

Figura 1.8: Voltaje y corrientes asociadas a las dinámicas de iones de Sodio, Potasio y Calcio, sobre una célula del *epicardio*. Resultados obtenidos al ejecutar simulaciones del modelo de ten Tusscher-Panfilov en *MyoKit*. Corriente aplicada $I_{app} = -52 [A/F]$ en el tiempo $t = 50 [ms]$.

A. Osses CMM UChile

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= -(I_{tK} + I_{tCa} + I_{tNa} + I_{app}) \\ \frac{dNa_i}{dt} &= \frac{-I_{tNa}}{(V_c F)} C_m \\ \frac{dK_i}{dt} &= \frac{-(I_{tK} + I_{app})}{(V_c F)} C_m \\ \frac{dCa_i}{dt} &= Ca_i^{bufc} ((i_{leak} - i_{up}) V_{sr}/V_c + i_{xfer} - (I_{tCa} - I_{CaL}) C_m / (2V_c F)) \\ \frac{d\bar{d}}{dt} &= \frac{(\bar{d}_\infty - \bar{d})}{\tau_d} \\ \frac{df}{dt} &= \frac{(f_\infty - f)}{\tau_f} \\ \frac{df_2}{dt} &= \frac{(f_{2\infty} - f_2)}{\tau_{f2}} \\ \frac{dfCass}{dt} &= \frac{(fCass_\infty - fCass)}{\tau_{fCass}} \\ \frac{dh}{dt} &= \frac{(h_\infty - h)}{\tau_h} \\ \frac{dj}{dt} &= \frac{(j_\infty - j)}{\tau_j} \\ \frac{dm}{dt} &= \frac{(m_\infty - m)}{\tau_m} \\ \frac{dx_{r1}}{dt} &= \frac{(x_{r1\infty} - x_{r1})}{\tau_{x_{r1}}} \\ \frac{dx_{r2}}{dt} &= \frac{(x_{r2\infty} - x_{r2})}{\tau_{x_{r2}}} \\ \frac{dx_s}{dt} &= \frac{(x_{s\infty} - x_s)}{\tau_{x_s}} \\ \frac{dr}{dt} &= \frac{(r_\infty - r)}{\tau_r} \\ \frac{ds}{dt} &= \frac{(s_\infty - s)}{\tau_s} \\ \frac{dCa_{ss}}{dt} &= Ca_{ss}^{bufss} (-I_{CaL} C_m / (2V_{ss} F) + i_{rel} V_{sr}/V_{ss} - i_{xfer} V_c / V_{ss}) \\ \frac{dCa_{sr}}{dt} &= Ca_{sr}^{bufsr} (i_{up} - (i_{rel} + i_{leak})) \\ \frac{dR_{prime}}{dt} &= -k_2 * Ca_{ss} * R_{prime} + k_4 * (1 - R_{prime}) \end{aligned}$$

modelando ECG

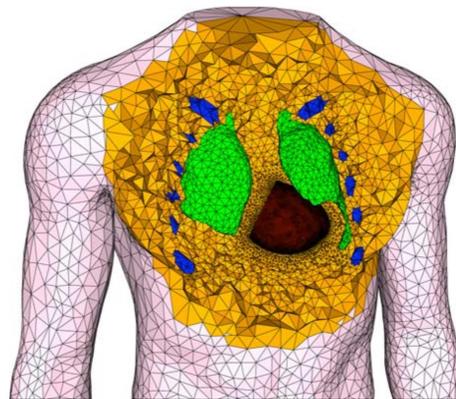


FIGURE 2. Computational torso mesh.

given in Table 2.

His Bundle and Purkinje Fibers

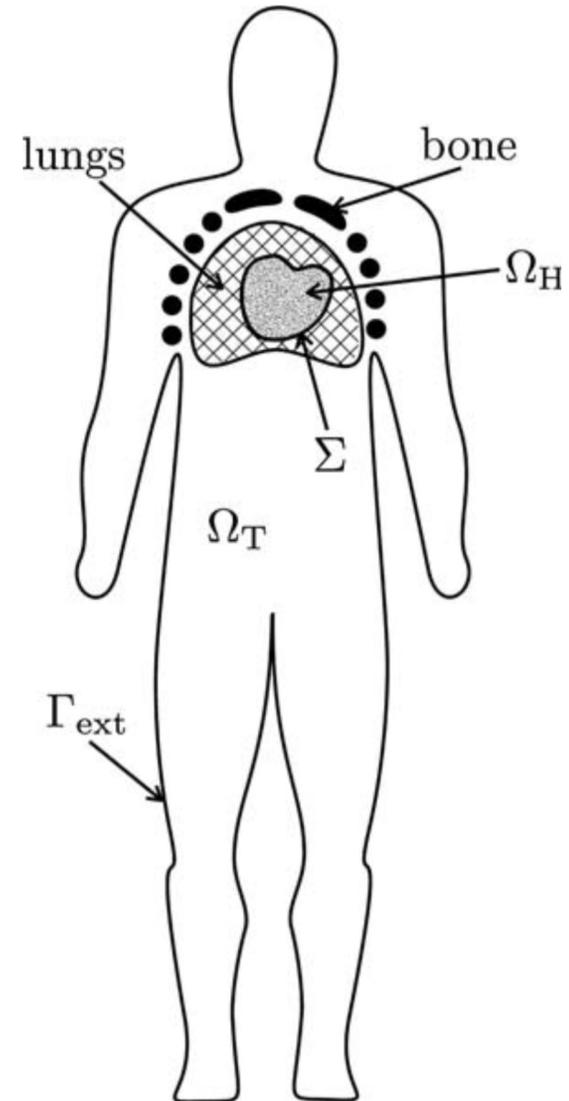
The His bundle quickly transmits the activation from the atrioventricular node to the ventricles. It is made of three main branches in the septum and gives

TABLE 1. Heart conductivity parameters.

σ_1^h (S cm ⁻¹)	σ_2^h (S cm ⁻¹)	σ_3^h (S cm ⁻¹)	σ_4^h (S cm ⁻¹)
3.0×10^{-3}	3.0×10^{-3}	3.0×10^{-4}	1.2×10^{-3}

TABLE 2. Torso conductivity parameters.

σ_1^t (S cm ⁻¹)	σ_2^t (S cm ⁻¹)	σ_3^t (S cm ⁻¹)
2.4×10^{-4}	4×10^{-5}	6×10^{-4}



Fuente: Boulakia et al. 2009

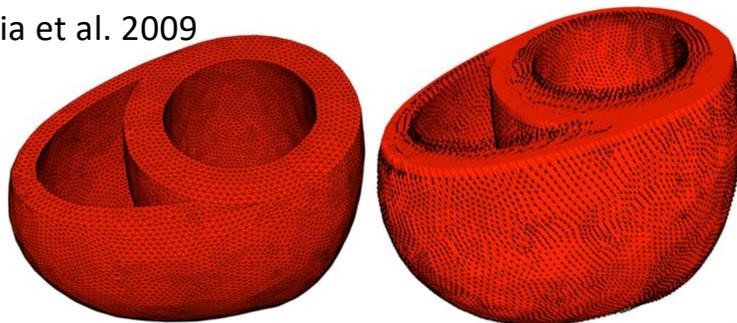


FIGURE 3. Computational heart mesh (left) and heart fiber directions (right).

A. Osses CMM UChile

modelando ECG

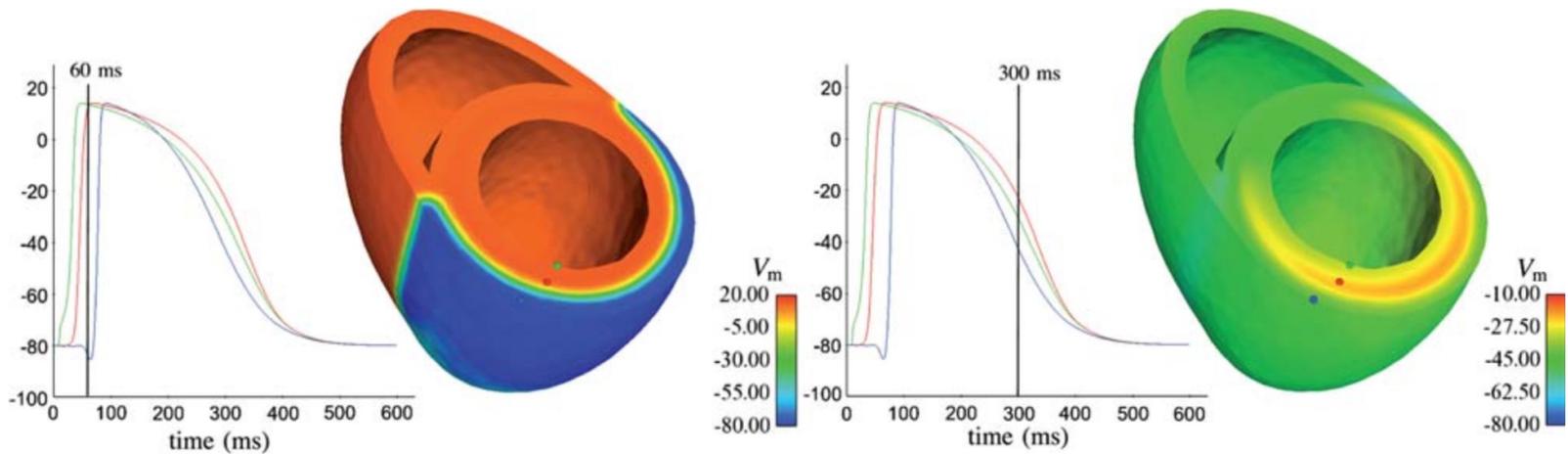


FIGURE 4. Transmural APD heterogeneity: comparison of the simulated transmembrane potentials for endocardial cells (green), M-cells (red) and epicardial cells (blue). Snapshots of the transmembrane potential at times $t = 60$ and 300 ms.

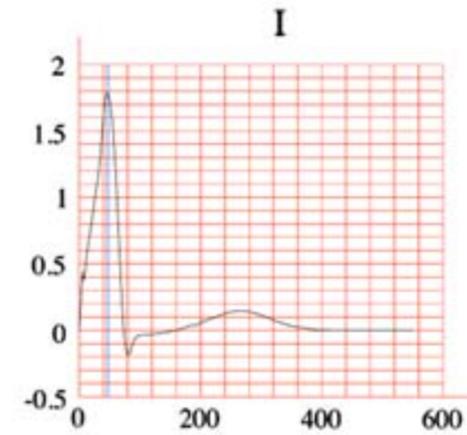
Fuente: Boulakia et al. 2009

TABLE 3. Cell membrane parameters.

A_m (cm ⁻¹)	C_m (mF)	τ_{in}	τ_{out}	τ_{open}	τ_{close}^{RV}	τ_{close}^{endo}	τ_{close}^{mcell}	τ_{close}^{epi}	V_{gate}	V_{min}	V_{max}
200	10 ⁻³	4.5	90	100	120	130	140	90	-67	-80	20

Osseas CMM UChile

modelando ECG



Fuente: Boulakia et al. 2009

A. Osses CMM UChile

modelando ECG

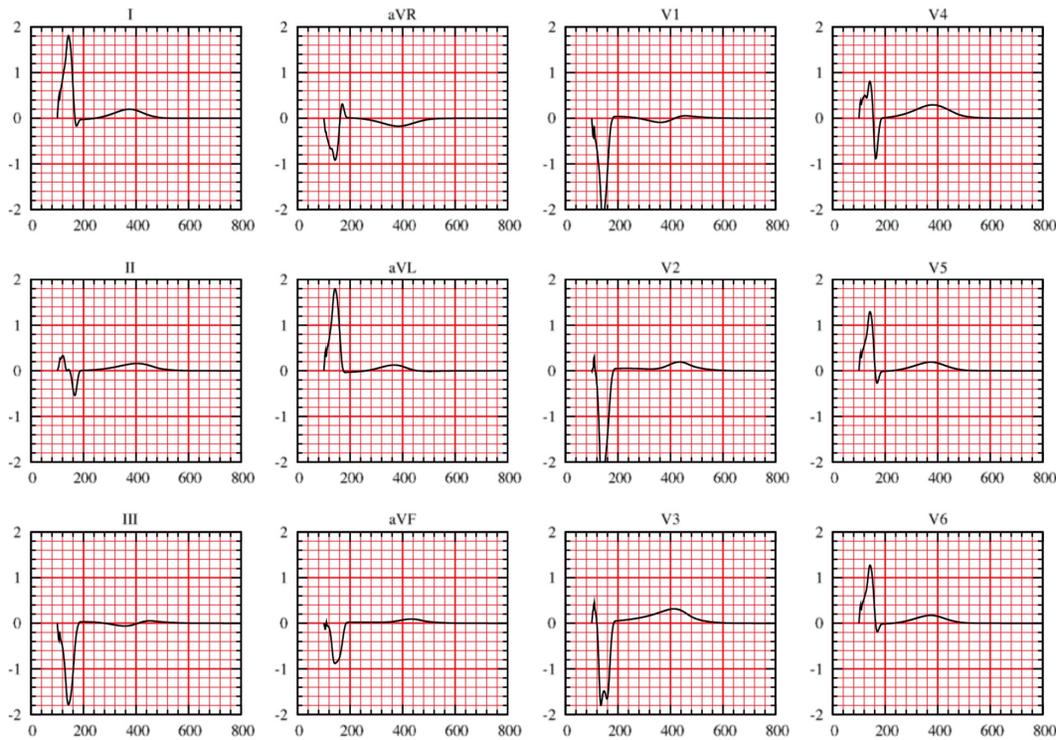


FIGURE 6. Reference simulation: 12-lead ECG signals obtained by a strong coupling with the torso, including anisotropy and APD heterogeneity. As usual, the units in the x- and y-axis are ms and mV, respectively.

Fuente: Boulakia et al. 2009

A. Osses CMM UChile

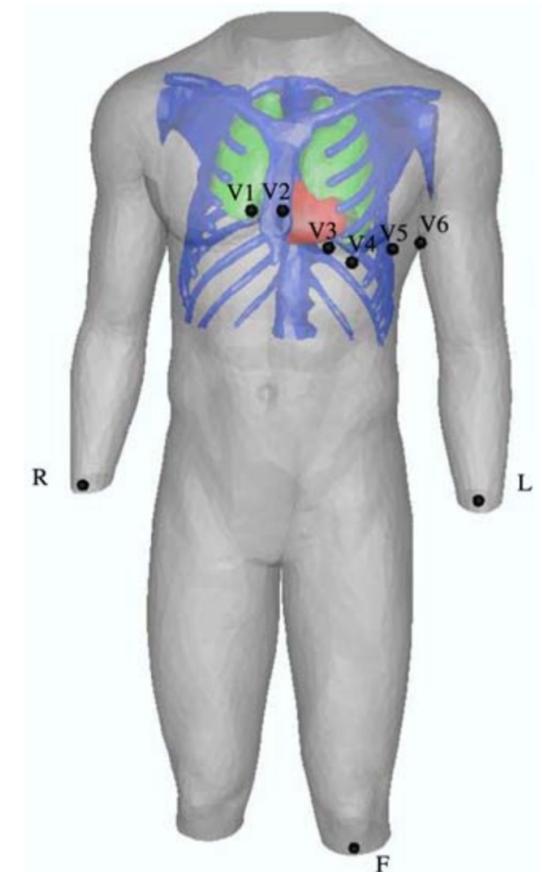


FIGURE 5. Torso domain: ECG leads locations.

Bibliografía

- A. C. Guyton, J. E. Hall, *Tratado de fisiología médica*, 11^º edición, 2006.
- P. C. Franzone, L. F. Pavarino, S. Scacchi, *Mathematical Cardiac Electrophysiology*, volumen 13, Springer, 2014.
- Video: *Bellos conceptos, reacción-difusión: la forma del calor*, con Cristián Warnken.
<https://www.youtube.com/watch?v=tixZfAZlhHE>
- Boulakia et al. *Mathematical Modeling of ECG: A Numerical Study*. Annals of Biomedical Engineering, 2009.
- A.M. Turing, The chemical basis of morphogenesis. Philosophical transactions of the Royal Society of London, 1952.
- A. Gierer, H. Meinhardt, *A theory of biological pattern formation*. Kybernetik 12, 1972.
- John E. Pearson, *Complex Patterns in a Simple System*, Science, New Series, Vol. 261, 5118, 1993.
- Stuart A. Kauffman, *The Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution*, Oxford University Press, 1993.
- Briceño, Mosset de Espanes, Osses, Rapaport, *Solving the density classification problem with a large diffusion and small amplification cellular automaton*, Physica D, 2013.

Guía de re-lectura: a conocer/entender/retener

- Que existen modelos matemáticos de propagación del voltaje en el corazón tanto biofísicos como fisiológicos. La propagación del voltaje en el corazón se produce similarmente como en células nerviosas, esto es, como una despolarización y repolarización de la membrana que se propaga a través de la superficie del corazón (aunque se diferencia de otras formas de onda por la "meseta").
- La propagación del potencial de acción se produce de manera periódica desde el nodo sinusal al nodo auriculo-ventricular primero y se ramifica luego hacia la parte inferior y las paredes laterales de los ventrículos izquierdo y derecho. Una falla en la conductividad por ejemplo puede producir arritmias ya que el tejido muscular no es exitado en el orden natural. Esta secuencia puede apreciarse en las ondas sucesivas del registro de un electrocardiograma.
- Los modelos biofísicos están basados en experimentos y son por tanto cuantitativos, Tienen variables de voltaje y de corrientes de canales y son usados para estudios clínicos como es el caso de simulación del efecto de drogas o medicamentos. Los más conocidos son los modelos de Hodgkin-Huxley y de ten Tusscher.
- Los modelos fisiológicos son fenomenológicos, es decir, intentan imitar el fenómeno de propagación (despolarización, repolarización) de forma simple usando por ejemplo la biestabilidad del sistema. Por ello son cualitativos y son usados por biofísicos y matemáticos para entender el fenómeno. El más conocido es el modelo de Fithugh-Nagumo.
- Todos los modelos tanto biofísicos como fisiológicos están basados en el fenómeno conocido como reacción-difusión que está presente en otros fenómenos biológicos: morfogénesis, crecimiento celular, pigmentación, etc. Uno de los más famosos es el modelo de Alan Turing.

Preguntas-respuestas durante la clase

- ¿La diferencia de difusión es la que hace que se produzcan patrones en el modelo de Turing?

Respuesta: sí, una de las características notadas por Turing es que la difusión del inhibidor debe ser mayor que la del activador.

- ¿Los modelos matemáticos permiten hacer estudios clínicos? Respuesta: sí, sobretudo los modelos biofísicos como es el caso del de ten Tusscher o modelos incluso más completos, ya que permiten por ejemplo estudiar fallas de conductividad o de cambios morfológicos del corazón o efecto de drogas. Además de poder simular corazones específicos de un paciente. Estos modelos de voltaje se combinan con datos de imágenes (cine MRI por ejemplo) y con modelos mecánicos del corazón.

- ¿Hay problemas de estimación de parámetros o problemas inversos que se estudien con esta modelación? Respuesta: sí, todos los modelos cuentan con un buen número de parámetros a ajustar que además podrían ser paciente-dependientes, lo que hace importante "tunearnos" de acuerdo a los datos existentes. Son además usados en el entrenamiento en técnicas de aprendizaje de máquinas. Es importante la constante combinación de modelos y de datos (in-vivo de imágenes biomédicas o ex-vivo de experimentos) para poder tener éxito en la modelación.

CYTA

Gracias!