

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENGENHARIA DE CAMPINAS

DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA

A EXCITABILIDADE CELULAR: UMA FORMALIZAÇÃO
MATEMÁTICA BASEADA NO MODELO DE HODGKIN-
HUXLEY E SUA EXTENSÃO ÀS CÉLULAS CARDÍACAS

OSÉ WILSON MAGALHÃES BASSANI

Orientador: Profa. MARIA ADÉLIA COLLIER FÁRIAS

Cc-orientador: Prof. ARMANDO FREITAS DA ROCHA

Tese de Mestrado apresentada à
Faculdade de Engenharia da Uni
versidade Estadual de Campinas

MARÇO - 1979

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

*Aos meus pais Diva e Wilson e
aos meus irmãos Rosa e Ildefonso.*

AGRADECIMENTOS

A Profa. Maria Adélia Collier Farias pela confiança, amizade e orientação.

Ao Prof. Armando Freitas da Rocha pelos ensinamentos e orientação.

Ao Edson Françoso pelas discussões e colaboração na confecção dos gráficos.

A Elza Aoki pela dedicação e paciência na execução do trabalho de datilografia.

Aos professores e colegas do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Biologia da UNICAMP pela amizade, incentivo e apoio.

A todos meus amigos pela simples presença durante a elaboração deste trabalho.

ÍNDICE

PAG.

INTRODUÇÃO

CAPÍTULO I - O MODELO DE HODGKIN-HUXLEY E A DINÂMICA DAS
MEMBRANAS NEURAIS

1.1. As células excitáveis

1.2. O modelo de Hodgkin e Huxley

CAPÍTULO II - A EXCITABILIDADE CELULAR

2.1. O conceito biológico

2.2. Críticas ao conceito biológico

2.3. Excitabilidade como relação de proximidade:
caracterização do estado limiar e do ciclo
de excitabilidade

2.4. Implicações futuras

CAPÍTULO III - A EXCITABILIDADE DA CÉLULA CARDÍACA

3.1. Potencial de ação cardíaco : modelo de
McAllister, Noble e Tsien para fibras cardíacas
de Purkinje

3.2. Hipótese dualista e separação dos componentes
rápido e lento

3.3. Relação de proximidade nos sub-sistemas rápido
e lento e a excitabilidade da célula cardíaca

3.4. Implicações futuras

RESUMO

Neste trabalho é apresentado um cálculo para a excitabilidade celular com base na dinâmica e geometria do modelo de Hodgkin-Huxley para as membranas neurais. Uma extensão desse cálculo às células cardíacas é apresentada com base no modelo de McAllister, Noble e Tsien que descreve a dinâmica das fibras cardíacas de Purkinje. Como consequência do cálculo da excitabilidade celular, é ainda formalizado o conceito de limiar de excitação.

O estudo dos processos de codificação celular e dos acoplamentos entre células cardíacas constituem implicações futuras dessa nova abordagem.

INTRODUÇÃO

Muito se tem questionado a respeito do espraçamento da ativação entre as células cardíacas atriais. O enfoque básico da discussão é sempre quanto às vias de condução: se específicas, a exemplo do sistema His-Purkinje do ventrículo, ou se preferenciais funcionais. Em outras palavras, questiona-se a respeito da condução do impulso por vias eletricamente isoladas utilizando um sistema composto por conexões bem definidas entre células específicas, ou se o espraçamento da ativação é principalmente a acoplamentos preferenciais e funcionais entre as células do átrio (MASUDA, M. O. e CARVALHO, A.P., 1975; SPACK e col., 1971; JAMES, T.N., 1963).

Defendendo um acoplamento específico, tem sido apresentadas evidências histológicas, embriogênicas e funcionais sendo que, funcionalmente, se baseiam na forma dos potenciais de ação intra-celulares, no pré-potencial diastólico e nas velocidades de condução (JAMES, T.N., 1963; MASUDA, M.O. e CARVALHO, A.P., 1959; HIRAOKA, M. e SANO T., 1976). Os dados, contudo, não permitem uma conclusão definitiva. Por exemplo, a proposta apresentada por CARVALHO, A.P. e col. (1959) referindo-se ao anel sino-atrial como um sistema específico, é mais tarde contestada e reformulada pelo próprio autor (MASUDA, M.O. e CARVALHO, A.P., 1975) e, posteriormente, por HIRAOKA e SANO (1976).

Parece natural, que a idéia de conexões preferenciais seja mais amplamente defendida, já que, do próprio conceito clássico de refratariedade celular, pode-se pensar na existência de estados funcionais de maior ou de menor susceptibilidade à excitação: de nada adianta um substrato anatômico para condução de impulsos entre células se, durante o espraçamento da ativação, em um determinado caminho as células intermediárias estão em seus estados de maior refratariedade. Por isso, é atraente a idéia de um acoplamento funcional cuja preferência seja determinada pela excitabilidade das células atriais subjacentes.

Com esta motivação, o objetivo deste trabalho é apresentar um cálculo para a excitabilidade celular, que possibilite o estudo futuro dos acoplamentos funcionais entre as células cardíacas

do átrio.

O ponto de partida é a pesquisa detalhada da geometria e funcionamento do modelo de HODGKIN e HUXLEY (1952 a, b, c, d) para descrição do impulso nervoso no axônio gigante de lula. Daí, a apresentação de uma relação de proximidade (ZADEH, L.A., 1965) entre um estado funcional qualquer da célula (q) e seu estado limiar (q_T), que provê a base para o cálculo da entropia nebulosa (LUCA A. de e TERMINI S., 1972) como medida da excitabilidade celular.

Uma proposta para extensão do cálculo da excitabilidade às células cardíacas será discutida com base na hipótese de existência de dois subsistemas (CARVALHO, A.P. e col., 1966; CARVALHO e col., 1969; CORABOEUF, E., 1978): um rápido, devido principalmente ao íon sódio, e outro lento devido ao íon cálcio, interagindo-se na gênese do potencial de ação cardíaco. Para isso, será utilizado, o modelo matemático apresentado por McALLISTER, NOBLE e TSIEN (1975) que reconstrói o potencial de ação em fibras cardíacas de Purkinje.

CAPÍTULO I

O MODELO DE HODGKIN E HUXLEY E A DINÂMICA DAS MEMBRANAS NEURAIS

1.1. AS CÉLULAS EXCITÁVEIS

As células vivas mantêm uma diferença de potencial elétrico entre seus interiores e o meio externo (potencial de membrana). Uma característica das células chamadas excitáveis é a de poder variar esse potencial em resposta a mudanças no seu ambiente físico-químico, ou em resposta a um fluxo de corrente. Essas variações de potencial (potenciais receptores, potenciais sinápticos, potenciais marcapasso e potenciais de ação) constituirão, por exemplo, um dos substratos funcionais para a capacidade dos sistemas vivos de processar e transmitir informações (NOBLE, D.; JACK, J.J. B. e TSIEN, R.W., 1975).

Experimentalmente, estimulando-se células excitáveis, os mais diversos padrões de respostas são obtidos, correspondentes à variações do potencial de membrana, desde respostas graduadas até bruscas mudanças, chamadas de potencial de ação e classificadas como respostas do tipo tudo-ou-nada. A figura 1.1 ilustra alguns registros obtidos de células diferentes.

A variação do potencial de membrana, contudo, depende do estado funcional da célula no instante da aplicação do estímulo. Daí, a existência dos chamados períodos de refratariedade celular, nos quais as respostas da célula a um mesmo estímulo podem variar desde atenuadas até sua própria ausência. Para o caso dos neurônios costuma-se assumir que, nos primeiros milissegundos de um potencial de ação a célula está no chamado período refratário absoluto, isto é, não responde a nova estimulação. Em seguida, aproximadamente após o último terço do potencial de ação, ocorre um período de refratariedade relativa onde, embora com necessidade de um estímulo maior, pode-se obter um novo potencial de ação. Finalmente, a célula passa a assumir graus de menor refratariedade podendo ser excitada com um estímulo igual aquele gerador da resposta ini-

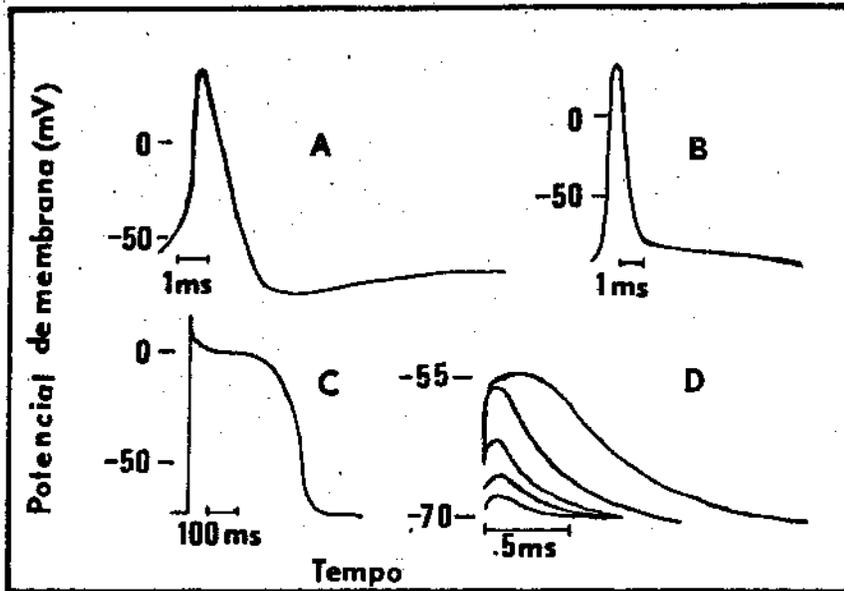


Fig. 1.1. - Potenciais de ação intracelulares. A, axônio de lula. B, fibra muscular de sapo. C, fibra muscular do ventrículo de cão. D, variações sublimiães do potencial de membrana no axônio gigante de lula. Redenhado de: Medical Physiology. Edit. Vernon B. Mountcastle (1974), vol.1, pag. 35 (A, B, C) e Medical Physiology. Willian F. Ganong, Lange Medical Publications (1969) pag. 26 (D).

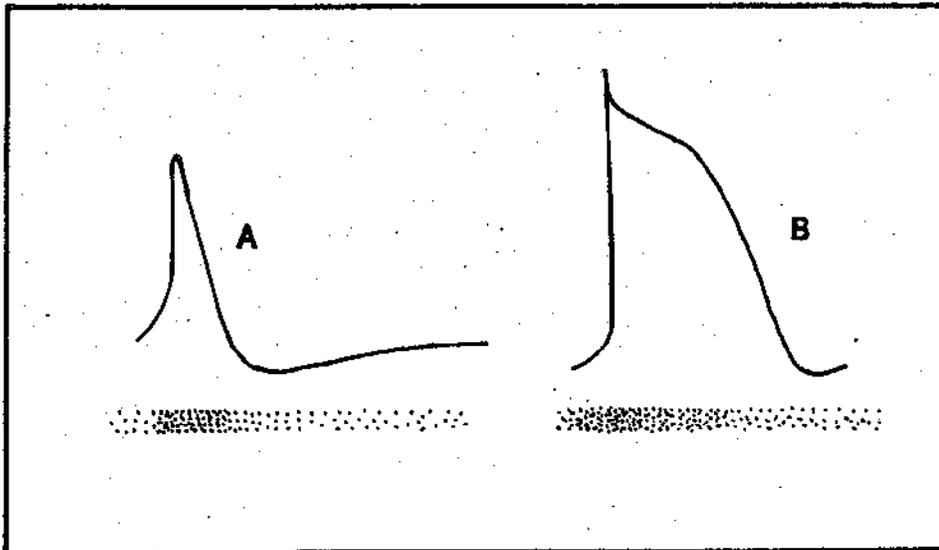


Fig. 1.2. - Esquema das variações de refratariedade celular. A, potencial de ação da fibra nervosa. B, potencial de ação da fibra cardíaca de Purkinje. Maior refratariedade → maior densidade de pontos.

cial (BRINLEY, F.J. em Mountcastle, V.B., 1974). Portanto, durante os períodos de maior refratariedade, a "dificuldade" de excitação da célula está aumentada, em outras palavras, diz-se que houve um aumento do limiar de excitação (BRINLEY, F.J. em Mountcastle, V.B., 1974). Está pois, reduzida a excitabilidade celular.

Os outros tipos de células excitáveis apresentam características semelhantes quanto à refratariedade (BRINLEY, F.J. em Mountcastle, V.B., 1974). A figura 1.2 ilustra, esquematicamente, as fases dos potenciais de ação nervoso e cardíaco relacionadas a maior ou menor refratariedade.

1.2. O MODELO DE HODGKIN E HUXLEY

Vários modelos, não são puramente matemáticos, foram propostos como possíveis para descrever os fenômenos que ocorrem nas células excitáveis (FITZHUGH, R. em Schwan, H.P., 1969). Contudo, o modelo mais difundido e aceito é aquele que em 1963 foi motivo de prêmio Nobel aos autores HODGKIN e HUXLEY (1952 a, b, c, d), que em uma sequência de trabalhos, apresentaram um estudo completo sobre a eletrofisiologia do axônio gigante de lula, utilizando da técnica de fixação de "voltagem" descrita anteriormente por COLE, K.S. (1949). Nesta série de publicações os autores propuseram um modelo matemático que até hoje constitui a mais completa descrição da dinâmica das membranas neurais. Inicialmente proposto para o axônio, tem sido atualmente expandido para outros tipos de células excitáveis (FRANKENHAUSER, B. e HUXLEY, A.F., 1964; PLANT, R.E. e KIM, M., 1976b), inclusive para as fibras cardíacas de Purkinje (NOBLE, D., 1962).

Nesse modelo, Hodgkin e Huxley levam em conta a existência de três correntes iônicas devido a três classes diferentes de íons: sódio (Na^+), potássio (K^+) e outros íons não identificados (L).

Com base nestas considerações, um circuito elétrico equivalente à membrana pôde ser apresentado (Figura 1.3), contendo além das três correntes iônicas independentes, uma capacitância em paralelo, que representa a capacitância da membrana (CURTIS, H.J.

e COLE, K.S., 1938). Enquanto que a capacitância (C) e a condutância aos íons não identificados (g_L) são considerados constantes, as condutâncias da membrana aos íons sódio (g_{Na}) e potássio (g_K) são variáveis e apresentam um comportamento não linear. As baterias V_{Na} , V_K e V_L (Figura 1.3) representam os potenciais de equilíbrio dos íons e seus valores são calculados a partir da equação de Nernst, ou seja:

$$V_I = \frac{R T}{z F} \ln \frac{[I]_e}{[I]_i} \quad (1)$$

onde

V_I - é o potencial de equilíbrio do íon I,

R - constante universal dos gases,

T - temperatura em graus Kelvin,

z - valência do íon I,

F - constante de Faraday,

[I] - concentração externa (e) ou interna (i) do íon I.

A condutância (g) a um determinado íon (I) é calculada pela seguinte expressão geral:

$$g_I = \bar{g}_I \cdot z \cdot w \quad (2)$$

onde:

\bar{g}_I - representa a condutância máxima ao íon I. Corresponde ao número máximo de canais iônicos na célula, específicos ao íon I.

z e w - são variáveis que representam os graus de ativa

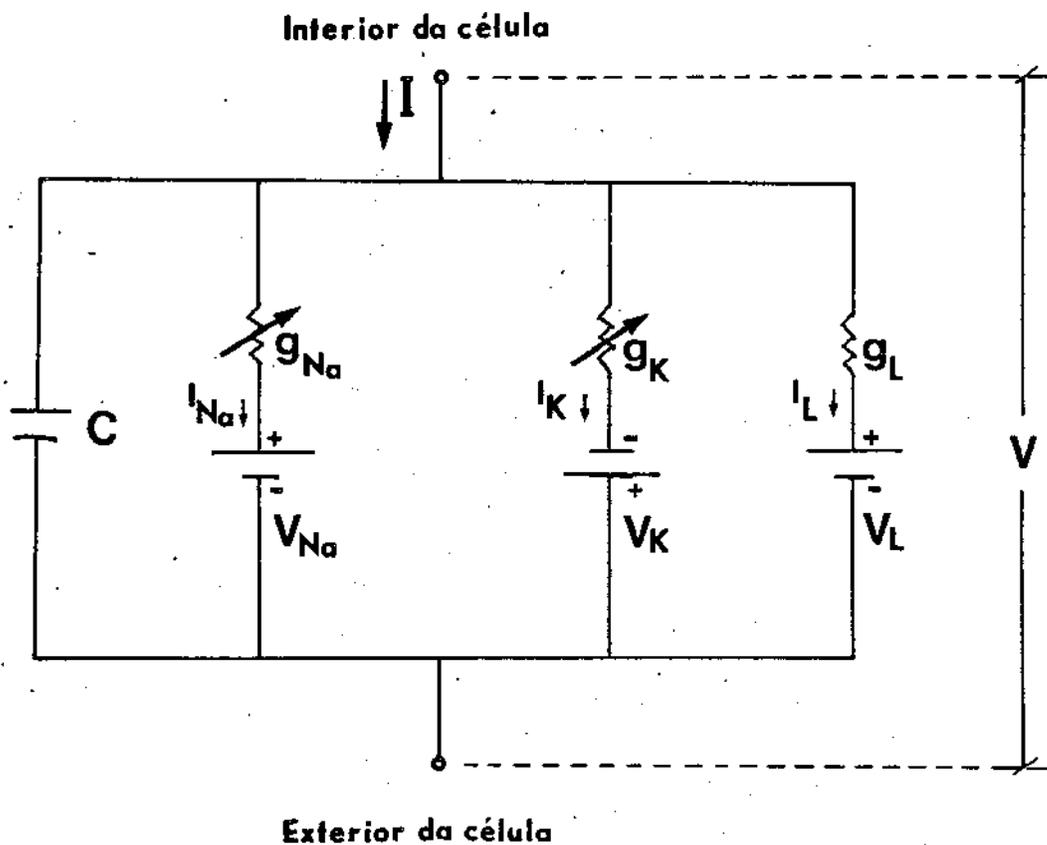


Fig. 1.3. - Circuito equivalente ao modelo de Hodgkin e Huxley. V é o potencial de membrana (mV); I_{Na} , I_K e I_L são as correntes iônicas ($\mu A/cm^2$); g_{Na} , g_K e g_L são as condutâncias (mmhos/cm²); V_{Na} , V_K e V_L são os potenciais de equilíbrio dos íons (mV) e C a capacitância da membrana (μF).

ção ou inativação dos íons. Correspondem a graus de abertura dos canais iônicos e tem seus valores no intervalo $[0, 1]$.

Desta forma, as correntes iônicas ficam dadas pela expressão geral:

$$I_I = g_I [V - V_I] \quad (3)$$

Portanto, no caso da corrente de sódio, $z = m^3$ e $w = h$. Para a corrente de potássio $z = n^4$ e $w = 1$, e para a corrente devido aos íons não identificados $z = 1$ e $w = 1$. Desse modo as três correntes iônicas são as seguintes:

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h [V - V_{Na}] \quad (4)$$

$$I_K = \bar{g}_K \cdot n^4 [V - V_K] \quad (5)$$

$$I_L = \bar{g}_L [V - V_L] \quad (6)$$

As variáveis de ativação e inativação obedecem equações diferenciais de primeira ordem do seguinte tipo:

$$\frac{dy}{dt} = \alpha_y(V) \cdot (1 - y) - \beta_y(V) \cdot y \quad (7)$$

onde $y = m, n$ ou h e os coeficientes $\alpha_y(V)$ e $\beta_y(V)$ são funções exponenciais de V . Os expoentes das variáveis m, n e h são dados pela proporção suposta de moléculas no estado de "ativação" (m, n) ou no estado de "inativação" (h), durante o processo de transporte iônico na célula (DeVOE, R.D. em Mountcastle, V.B., 1974).

As equações para o modelo completo de Hodgkin e Huxley são as seguintes:

$$I = C\dot{V} + I_1 \quad (8)$$

$$I_1 = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h [V - V_{Na}] + \bar{g}_K \cdot n^4 \cdot [V - V_K] + \bar{g}_L [V - V_L] \quad (9)$$

$$\dot{m} = \alpha_m(V) [1 - m] - \beta_m(V) \cdot m \quad (10)$$

$$\dot{h} = \alpha_h(V) [1 - h] - \beta_h(V) \cdot h \quad (11)$$

$$\dot{n} = \alpha_n(V) [1 - n] - \beta_n(V) \cdot n \quad (12)$$

onde, o ponto significa diferenciação com relação ao tempo. Os coeficientes α 's e β 's, dependentes de V , das equações (10), (11) e (12) são dados por:

$$\alpha_m(V) = \frac{0.1(25 - V)}{e^{0.1(25 - V)} - 1} \quad ; \quad \beta_m(V) = 4e^{-V/18} \quad (13)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07e^{-V/20} \quad ; \quad \beta_h(V) = \frac{1}{e^{0.1(30 - V)} + 1} \quad (14)$$

$$\alpha_n(V) = \frac{0.01(10 - V)}{e^{0.1(10 - V)}} \quad ; \quad \beta_n(V) = 0.125e^{-V/80} \quad (15)$$

Os tempos de relaxação e valores de regime das variáveis m , n e h são respectivamente:

$$\tau_Y(V) = \frac{1}{\alpha_Y(V) + \beta_Y(V)} \quad (16)$$

e

$$Y_{\infty} = \alpha_Y (V) \cdot \tau_Y (V) \quad (17)$$

com $y = m, n, h$. Estas equações são válidas para a temperatura de 6.3°C e o fator de correção, que deve multiplicar o lado direito das equações de (9) a (12), para outras temperaturas é o seguinte:

$$\phi = 3^{(T - 6.3)/10} \quad (18)$$

Um programa escrito em linguagem FORTRAN-IV para o computador EAI-640 equipado com Plotter X-Y (HP), pôde dar boa resolução numérica para o sistema apresentado. Um exemplo de programa fácil para implementação e manipulação é fornecido no apêndice 1 deste trabalho. O método de integração é o de Runge-Kutta de quarta ordem (CONTE, S.D., 1975).

A figura 1.4 ilustra um potencial de ação (PA) e as respectivas variáveis de ativação (m, n) e inativação (h) como funções do tempo.

Na figura 1.5 tem-se uma projeção das trajetórias do sistema de Hodgkin e Huxley, no plano Vm. Observe a mudança de comportamento do sistema para as diversas correntes de estimulação (1, 2, 3, 4, 5 e 6). A presença de um fenômeno tipo limiar (entre 4 e 5; Fig. 1.5) é ressaltada pela linha tracejada.

A. Características dos pontos de equilíbrio no plano Vm

A análise do sistema de Hodgkin-Huxley não é trivial e uma das maneiras de realizá-la é através da técnica de sistemas reduzidos (FITZHUGH, R. em Schwan H.P., 1969), que consiste na separação das variáveis em grupos, de acordo com as suas constantes de tempo ou com seus tempos de relaxação. No presente caso, as variáveis V e m constituem um grupo de variáveis "rápidas" quando comparadas às variáveis n e h consideradas "lentas" (FITZHUGH, R. em Schwan H.P., 1969). Fazendo τ_n e τ_h infinitos, portanto colo-

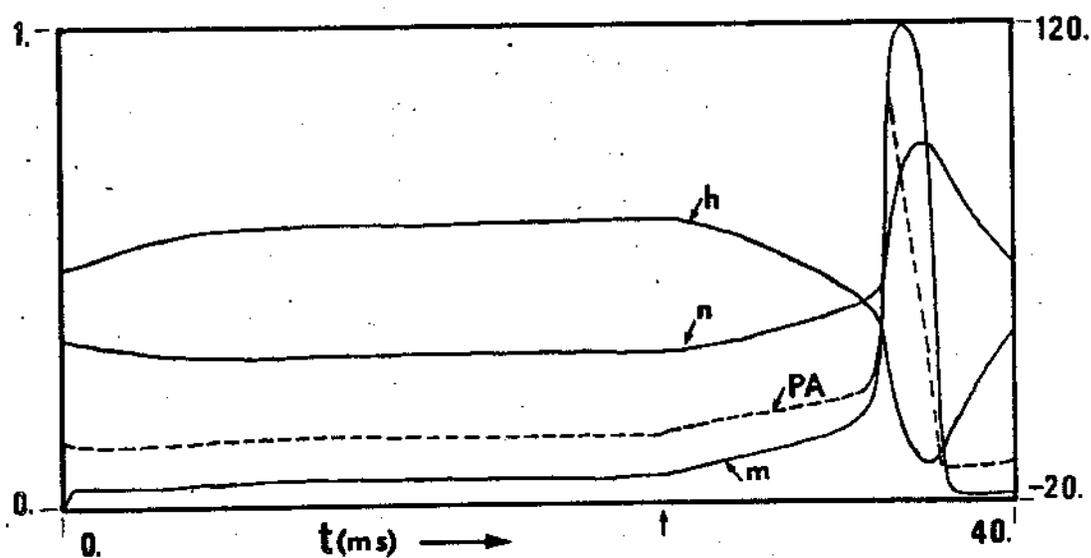


Fig. 1.4. - Potencial de ação (PA - escala à direita) computado a partir das equações do modelo de Hodgkin-Huxley e as correspondentes variáveis de ativação m , n (sódio e potássio respectivamente) e inativação h (sódio) (escala à esquerda). O sistema, deixado em repouso a partir do instante $t = 0\text{ms}$ é estimulado com uma corrente constante de $7.0\mu\text{A}$ a partir do instante $t = 25.0\text{ms}$ (\uparrow).

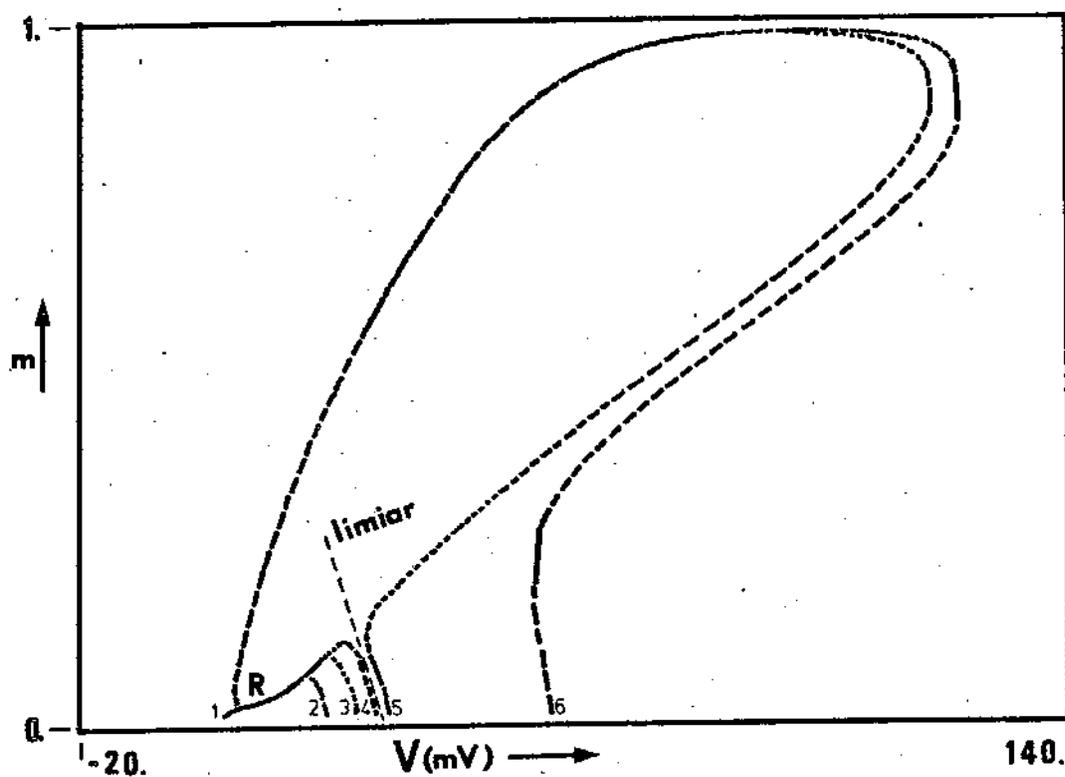


Fig. 1.5. - Projeção das trajetórias do sistema de Hodgkin-Huxley no plano V_m . Noção preliminar sobre o fenômeno do limiar: o sistema deixado nas trajetórias de 1 a 4 vai para as proximidades de R. Já nas trajetórias 5 e 6 o sistema apresenta uma brusca mudança de comportamento passando por valores bem altos de V .

cando n e h nos seus valores de repouso, as equações de \dot{m} e \dot{V} vão constituir o chamado sistema reduzido em V_m . Assim pode-se estudar o sistema V_m no plano de fase e determinar as características dos pontos de equilíbrio. Na intersecção das isóclinas horizontal e vertical, $\dot{m} = 0$ e $\dot{V} = 0$ respectivamente, observa-se a existência de três pontos de equilíbrio, A, B e C, que podem ser vistos na figura 1.6. Os pontos A e C correspondem a nós estáveis enquanto que B é um ponto de sela (figura 1.7). O ponto A está situado em valores de potencial próximos ao potencial de equilíbrio do potássio (V_K) e o ponto C está próximo do potencial de equilíbrio do sódio (V_{Na}). O ponto B pertence a uma região intermediária e se para tipos de trajetórias diferentes que o ponto representativo dos estados do sistema pode assumir.

A figura 1.8, finalmente, ilustra a influência das variáveis h e n nos pontos de equilíbrio A, B e C. Durante o potencial de ação, a soma $h + n$ permanece aproximadamente constante (KRINSKII, V.I. e KOKOZ, Yu.M., 1973). Quando o potencial atinge o seu valor máximo, para começar a decrescer, a variável h assume valores bastante pequenos até que a repolarização (queda de V) se complete.

B. Regiões de estabilidade e instabilidade no espaço de fase

PLANT, R.E. (1976a), partindo da mesma premissa básica de Fitzhugh, ou seja, de variáveis lentas e rápidas, e da teoria de oscilações descontínuas, degenerou o sistema de Hodgkin-Huxley para um sistema tri-dimensional e apresentou sua geometria no espaço de fase. De acordo com Plant, o sistema ficou descrito, numa forma compacta, por:

$$\epsilon \dot{V} = F_V(V, m, h, n; I) \quad (19)$$

$$\epsilon \dot{m} = F_m(V, m) \quad (20)$$

$$\dot{h} = F_h(V; h) \quad (21)$$

$$\dot{n} = F_n(V, n) \quad (22)$$

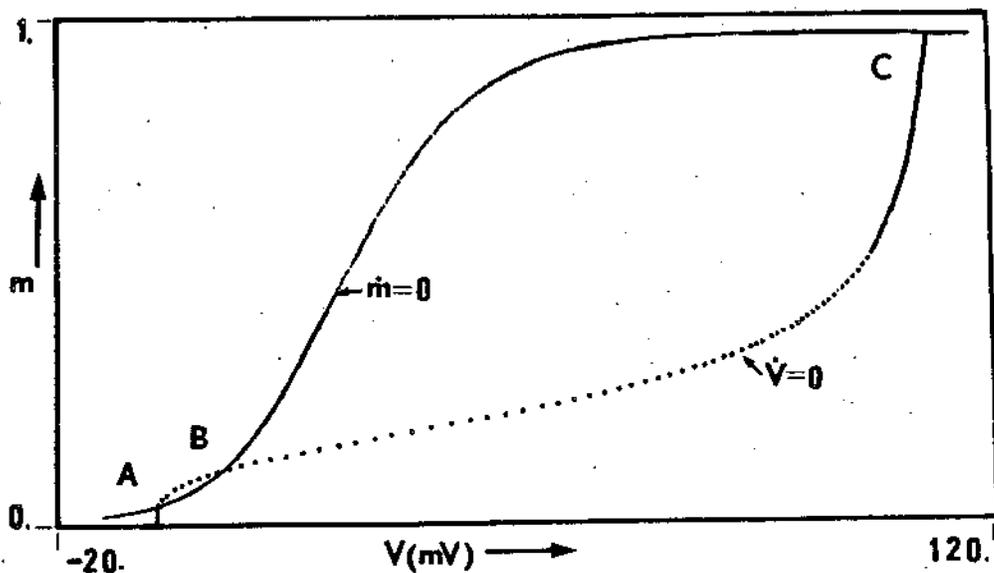


Fig. 1.6. - Pontos de equilíbrio do sistema de Hodgkin-Huxley no espaço Vm . Os pontos de equilíbrio A, B, C correspondem às intersecções das isoclínas $\dot{m} = 0$ e $\dot{V} = 0$.

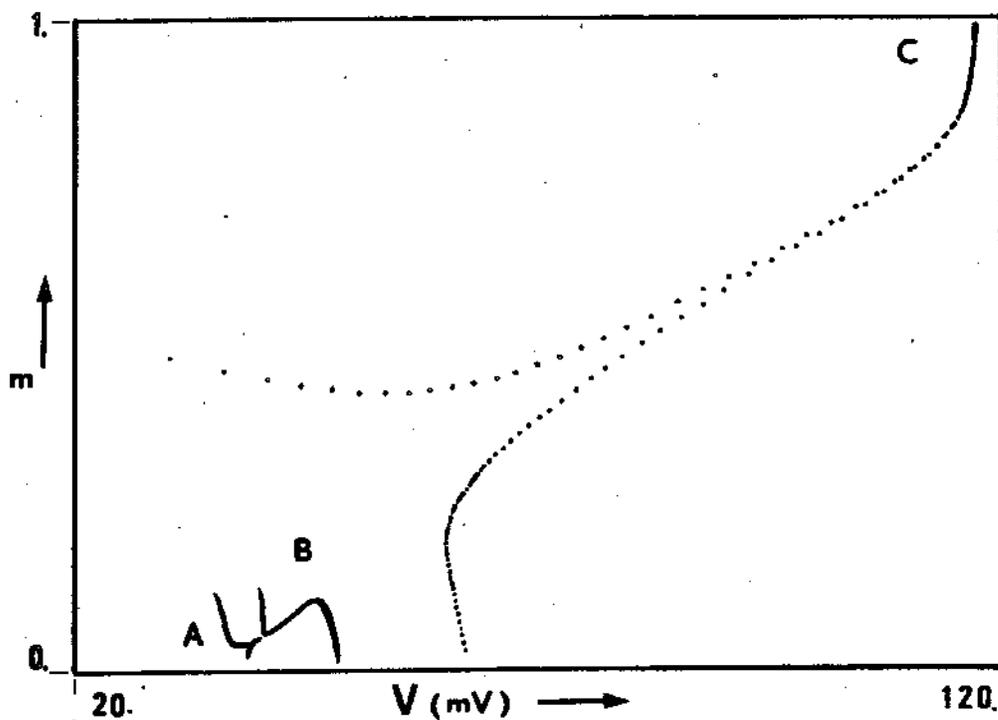


Fig. 1.7. - Característica dos pontos de equilíbrio do sistema de Hodgkin-Huxley no plano Vm . A - não estável. B - ponto de sela. C - não estável.

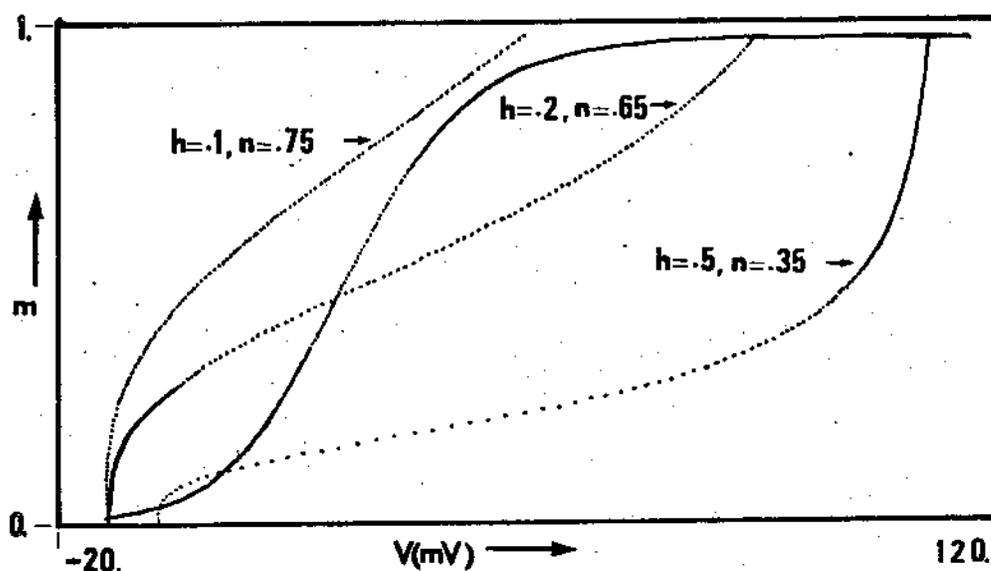


Fig. 1.8. - Influência das variáveis h e n nos pontos de equilíbrio do sistema de Hodgkin-Huxley, no espaço V_m . Processo de repolarização: quando o sistema consegue atingir as proximidades do ponto C a variável h (inativação do íon sódio) começa a assumir valores cada vez menores. A variável n (ativação do íon potássio) cresce na mesma proporção. Como consequência os pontos B e C caminham um em direção ao outro até desaparecerem num certo valor de h e n . Fica apenas o ponto de estabilidade A próximo de V_K (-12mV).

onde, o ponto significa diferenciação com relação ao tempo, ϵ tem valor 1 (um) no sistema geral de Hodgkin-Huxley e I é um parâmetro correspondente a corrente aplicada à célula.

A aproximação degenerada consiste no sistema obtido no limite quando ϵ tende a zero. As equações diferenciais (19) e (20) são substituídas pelas equações algébricas $F_m = F_V = 0$. Plant faz ϵ tender a zero inicialmente na equação (19) e garante pelo teorema de Tikhonov (PLANT, R.E., 1976a) que para $t > t_1 > 0$ a solução do sistema geral (equações de 8 a 12) se aproxima de forma assintótica à solução do sistema:

$$\epsilon \dot{V} = F_V(V, m, h, n; I) \quad (23)$$

$$\dot{h} = F_h(V, h) \quad (24)$$

$$\dot{n} = F_n(V, n) \quad (25)$$

$$F_m(V, m) = 0 \quad (26)$$

Como consequência da equação (26) pode-se substituir a variável m por $m_\infty(V)$. Assim:

$$\dot{V} = \frac{1}{C} \left\{ \bar{g}_{Na} \cdot m_\infty^3(V) \cdot h [V_{Na} - V] + \bar{g}_K n^4 [V_K - V] + \bar{g}_L [V_L - V] + I \right\} \quad (27)$$

ou

$$\dot{V} = \hat{F}_V(V, h, n; I) \quad (28)$$

Este sistema pode ser estudado pela superfície dos quasi estados de equilíbrio gerada pelo subsistema das variáveis lentas, ou seja, a superfície $\dot{V} = 0$ no espaço (V, h, n) .

Nesta superfície, o sistema é dominado pelas variáveis lentas e $\partial \hat{F}_V / \partial V < 0$ (PLANT, R.E., 1976a). Se o ponto representativo dos estados do sistema encontrar parte desta superfície onde $\partial \hat{F}_V / \partial V \geq 0$, dominado agora, pelas variáveis rápidas, o ponto representativo dos estados do sistema saltará para outra região onde novamente a derivada é negativa. O salto é feito segundo a equação:

$$dV/d\tau = \hat{F}_V(V, \bar{h}, \bar{n}; I) \quad (29)$$

onde \bar{h} e \bar{n} são constantes e $\tau = \epsilon t$. Plant denominou por S a região de estabilidade onde $\partial \hat{F}_V / \partial V < 0$ e por U a região de instabilidade na qual $\partial \hat{F}_V / \partial V > 0$. Em S o sistema obedece as seguintes equações:

$$\dot{h} = F_h(V, h) \quad (30)$$

$$\dot{n} = F_n(V, n) \quad (31)$$

$$\hat{F}_V(V, h, n; I) = 0 \quad (32)$$

Os pontos da superfície $\hat{F}_V = 0$ onde $\partial \hat{F}_V / \partial V < 0$ são obtidos (PLANT, R.E., 1976), resolvendo para n, de modo que:

$$n = \phi^{1/4}(V, h; I) \quad (33)$$

e

$$\phi = \frac{1}{\bar{g}_K [V - V_K]} \left\{ \bar{g}_{Na} \cdot m_\infty^3(V) - h [V_{Na} - V] + \bar{g}_L [V_L - V] + I \right\} \quad (34)$$

com

$$\frac{\partial \phi}{\partial v} = \frac{\bar{g}_{Na} \cdot h}{g_K [v - v_K]^2} \left[\xi(v) - \frac{\Omega}{h} \right] \quad (35)$$

onde:

$$\Omega = 1/(g_{Na}) \cdot \bar{g}_L [v_L - v_K] + I \quad (36)$$

$$\xi(v) = d/dv(m_\infty^3(v)) \cdot [v_{Na} - v] \cdot [v - v_K] - m_\infty^3(v) \cdot [v_{Na} - v_K] \quad (37)$$

A figura 1.9 ilustra a geometria do modelo de Hodgkin-Huxley no espaço de fase constituída pelas subsuperfícies S_1 e S_2 de pontos estáveis, separadas pela região U de instabilidade. O ponto representativo dos estados do sistema caminha por S_1 e S_2 numa movimentação lenta, quando comparada ao salto executado, quando entra na região U . O sistema oscila numa oscilação descontínua $S_1 \rightarrow U \rightarrow S_2 \rightarrow U \rightarrow S_1$ que corresponde a um potencial de ação.

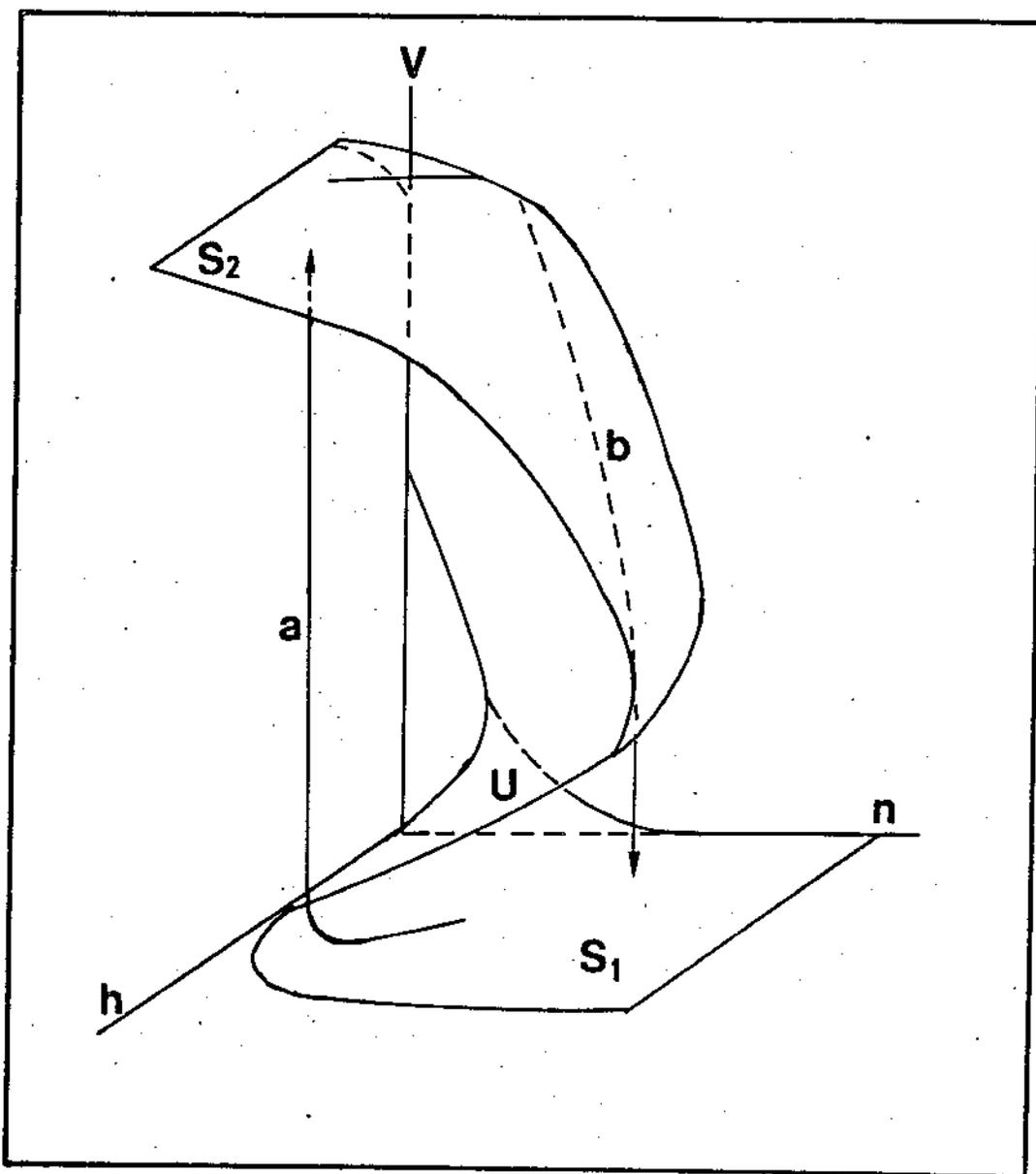


Fig. 1.9. - Geometria do modelo de Hodgkin-Huxley no espaço Vhn . S_1 e S_2 superfícies de estabilidade. U , região de instabilidade. Trajetória (a): salto da superfície S_1 para a superfície S_2 através da região U (despolarização). Trajetória (b): retorno de S_2 para S_1 através de U (repolarização). Potencial de ação: $S_1 \rightarrow U \rightarrow S_2 \rightarrow U \rightarrow S_1$. Redesenhado de: Geometry of the Hodgkin-Huxley model. Richard E. Plant (1976). Computer Programs in Biomedicine, pag. 89.

CAPÍTULO II

A EXCITABILIDADE CELULAR

2.1. O CONCEITO BIOLÓGICO

Do ponto de vista biológico, a excitabilidade celular é definida como a capacidade das células, chamadas excitáveis (células da musculatura esquelética e lisa, células nervosas e células cardíacas) de poderem variar seus potenciais de membrana (NOBLE, D.; JACK, J.J.B. e TSIEN, R.W., 1975) ou especificamente, como a capacidade destas células de produzirem um potencial de ação (PA) (BRINLEY, F.J. em Mountcastle, V.B., 1974, FITZHUGH, R. em Schwan, H.P., 1969).

A produção de um PA está intimamente relacionada com a existência do fenômeno limiar, termo comumente utilizado pelos eletrofisiologistas para se referirem à magnitude absoluta do potencial de membrana na qual começa um PA, ou à magnitude da despolarização que a partir do repouso pode iniciar um PA. A intensidade mínima de corrente de estimulação para produzir um PA é chamada de corrente limiar. Assume-se que as células tem limiares diferentes e que mesmo para uma única célula, este limiar possa variar (BRINLEY, F.J. em Mountcastle, V.B., 1974). Por exemplo, diz-se que nos períodos de maior refratariedade, o limiar está muito alto com relação a um "limiar para o repouso".

Estruturalmente, desde os trabalhos de Hodgkin e Huxley admite-se que a condutância ao sódio seja considerada importante no processo de excitação, que a membrana e os gradientes eletroquímicos dos íons contém a essência do processo (GOLDMAN, D.E. em Adelman, W.J.Jr., 1971; FITZHUGH, R. em Schwan, H.P., 1969) e finalmente, que a excitabilidade é um fenômeno complexo que matematicamente deve envolver os casos limites. De modo mais amplo, a excitabilidade é uma propriedade de toda a célula, incluindo o meio externo adjacente (BRINLEY, F.J. em Mountcastle, V.B., 1974).

Experimentalmente, um processo clássico para determinação da excitabilidade celular baseia-se no seguinte: tomada uma célula, considerada em repouso, aplica-se um estímulo suficiente para obtenção de um PA (estímulo condicionante). Após certo intervalo de tempo, suficientemente longo, aplica-se outro estímulo de igual magnitude (estímulo de teste). Se novo PA for obtido começa-se a reduzir o intervalo de tempo entre as estimulações. Quando a abolição do segundo PA ocorre, tem-se determinado o final do chamado período refratário relativo, no qual é necessário um estímulo de magnitude maior que a do estímulo condicionante para obtenção de um novo PA. Continuando-se numa gradativa diminuição do intervalo de tempo, o estímulo necessário para a segunda gênese torna-se cada vez maior. A partir do instante em que este valor tender para infinito, tem-se caracterizado o período refratário absoluto. Neste período a célula não responde ao estímulo de teste. Desta forma, estados diferentes de excitabilidade são determinados para a célula e através deste procedimento pode-se levantar uma curva de excitabilidade, com o tempo no eixo das abscissas e a porcentagem de que se deve aumentar o estímulo de teste para obtenção do segundo PA, no eixo das ordenadas.

Em muitas células pode aparecer um período de superexcitabilidade interposto ao período refratário relativo. Nestes casos, pode-se falar em períodos refratário absoluto, relativo, período supernormal e período subnormal de excitação. A figura 2.1 ilustra um caso bastante genérico onde o PA é relacionado com a curva de excitabilidade celular.

2.2. CRÍTICAS AO CONCEITO BIOLÓGICO

Em 1975, CALVIN analisando os padrões de descarga de PA's em neurônios propôs três modelos: o primeiro, para os PA's ocasionais, caracterizado pelo fato da média dos níveis de despolarização estar abaixo do limiar. O tempo entre dois PA's, neste caso, é relativamente grande quando comparado com a duração de um pós-potencial. O autor evidencia que o limiar pode apresentar limites inferior e superior, pois existe um limiar "teto" que ao ser atingido certamente um PA é disparado.

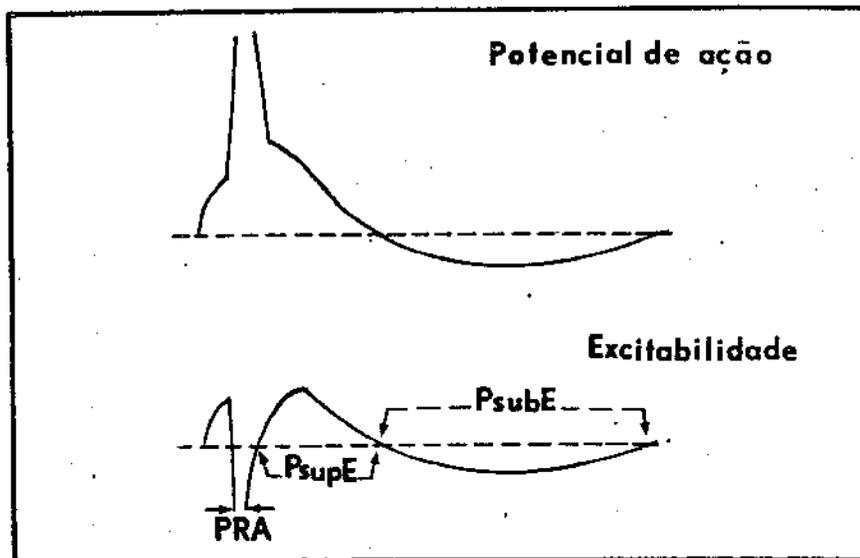


Fig. 2.1. - Curva experimental de excitabilidade celular. PRA - período refratário absoluto, PsupE - período supernormal de excitação e PsubE - período subnormal de excitação. Neste caso, no lugar do período refratário relativo aparece o PsupE. Redesenhado de: Medical Physiology. Willian F. Ganong, Lange Medical Publications (1969) pag. 27.

Num segundo modelo, o neurônio produz uma seqüência de PA's quando mantida uma corrente de estimulação acima da corrente limiar. A medida que esta corrente é aumentada o mesmo acontece com a freqüência de descarga de PA's da célula. Abaixo de um certo valor de corrente, a mínima para descarga rítmica, esta freqüência é nula. Acima deste valor, o gráfico freqüência versus corrente é uma reta com uma declividade que, em alguns tipos de neurônios, é aumentada nas freqüências muito altas. Durante uma pós-despolarização que precede uma pós-hiperpolarização nas descargas rítmicas, desaparece o período refratário e o limiar está abaixo de seu valor normal, considerado ser neste caso, o valor de potencial de membrana do final da despolarização lenta que precede o PA.

Finalmente, um terceiro modelo é apresentado para a ocorrência de PA's extras: algumas pós-despolarizações ultrapassam o limiar e um PA, classificado como extra, é gerado. Este evento pode ainda ser repetido ocasionando uma seqüência de PA's extras.

Tendo em vista a conceituação apresentada na seção anterior (2.1) deste trabalho e os fatos revistos por Calvin, o que se observa em eletrofisiologia, é uma preocupação constante com a descrição das variações do limiar e da refratariedade, nas diversas fases do potencial de membrana. Porém, o conceito de limiar como um valor de potencial de membrana não descreve o fenômeno, pois o limiar fica definido pela fronteira de separação entre as superfícies S e U (Fig. 1.9). Isto justifica inclusive se falar em um limiar para despolarização, quando o sistema sai da subsuperfície S_1 e através de U atinge S_2 , e um limiar para repolarização, quando o sistema sai de S_2 e através de U atinge S_1 . Naturalmente, numa oscilação rítmica em que a topologia do espaço de fase não muda, portanto a fronteira não se desloca, a reentrada na região U se fará sempre no mesmo ponto, desde que o sistema já tenha alcançado um ciclo limite. Nestas condições, essa reentrada será feita sempre com o mesmo valor de potencial o que pode dar a falsa idéia de que o fenômeno do limiar possa ser correlacionado com um valor fixo de potencial de membrana. Além disso, Calvin propõe que a pós-hiperpolarização, devido a um aumento da condutância do íon potássio, seja um dos fatores importantes no ajuste da freqüência de descarga. Neste conceito, a freqüência determinada para uma dada corrente de estimula

ção depende da capacidade desta corrente em superar a pós-hiperpolarização. Estes achados na realidade expressam o fato de que quanto maior a pós-hiperpolarização, mais o sistema se afasta do limiar. Isto encontra uma realidade no modelo apresentado na seção (1.2) do presente trabalho (equações de 8 a 12), pois se a pós-hiperpolarização é devido ao potássio, o aumento da condutância deste íon implica em aumento da variável n , aproximação maior do sistema ao potencial de equilíbrio do íon potássio, fatos que traduzem um afastamento do ponto de estado em relação à fronteira limiar. Na realidade isto implica em um aumento do ciclo limite que se estabelece para a oscilação entre as superfícies S_1 e S_2 . A corrente de estimulação reduzindo a pós-hiperpolarização, reduz o ciclo aumenta a frequência.

Por outro lado, a análise pelo espaço de fase, fornece argumentos para se admitir como possível a descrição dos PA's extras. O subespaço (V_m) das variáveis rápidas (seção 1.2, equações de 8 a 12) é constituído por dois pontos de estabilidade separados por um terceiro, de instabilidade (Fig. 1.7). Nesta configuração é possível que a repolarização, em algum caso, não se complete e inclusive que uma sequência de "PA's" seja gerada por uma oscilação entre S_2 e U. Este fato é comprovado experimentalmente quando se observa que no caso do PA extra o potencial de membrana não retorna aos níveis correspondentes aqueles da superfície S_1 .

Todos os achados discutidos até aqui, portanto, mostram ser mais real a descrição do sistema através do ciclo limite que define a frequência de oscilação do que apenas, correlacionar a excitabilidade celular com as variações do limiar definindo períodos de maior ou de menor refratariedade.

O que se propõe a seguir é uma formalização matemática para o fenômeno do limiar, considerado como região limiar do espaço de fase. A excitabilidade celular, será considerada, ter valores que dependem do ciclo limite assumido para oscilação do sistema e da posição do ponto representativo dos estados, dentro do ciclo.

2.3. EXCITABILIDADE COMO RELAÇÃO DE PROXIMIDADE: CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO LIMAR E DO CICLO DE EXCITABILIDADE CELULAR

Considerando-se que a transição entre as regiões S_1 e S_2 , através da região U , ocorre quando a derivada parcial $\partial\phi/\partial V$ se torna nula, indo para valores positivos, um potencial de ação é entendido, no sistema reduzido, como sendo uma oscilação descontínua no plano (V, h, n) e o limiar é atingido com a chegada do ponto representativo dos estados do sistema à fronteira da região de instabilidade (U). Uma relação de proximidade de um ponto qualquer do sistema à região de instabilidade (U) pode ser definida, a partir da equação (35), por:

$$(*) \quad \mu(q, q_T) = \frac{\xi(V) \cdot h}{\Omega} \quad (38)$$

onde

$$\xi(V) = \frac{dm_\infty^3}{dV} (V) [V - V_K] [V_{Na} - V] - m_\infty^3(V) [V_{Na} - V_K] \quad (39)$$

$$\Omega = \frac{1}{\bar{g}_{Na}} \left\{ \bar{g}_L [V_L - V_K] + I \right\} \quad (40)$$

que além disso fornece a proximidade de um estado funcional qualquer $(q(V, h, n))$ da célula ao seu estado limiar $(q_T(V, h, n))$: a medida que a derivada parcial $\partial\phi/\partial V$, se aproxima de zero, $\mu(q, q_T)$ tende a 1 (μ) indicando aproximação ao estado limiar (fronteira de U).

A relação (38) fornece os substratos para a definição da excitabilidade celular por definir o ciclo limite que caracteri

(*) $\mu(q, q_T)$ - notação utilizada para a relação de proximidade.

za a oscilação e o evidencia como dependente do estado funcional da célula e das variações energéticas introduzidas pelo estímulo. Neste contexto ainda, o estado limiar fica caracterizado, no modelo reduzido, como um conjunto expresso por:

$$q_T(V, h, n; I) = \left\{ q(V, h, n; I) / \mu m(q, q_T) = 1 \right\} \quad (41)$$

Para o sistema real (não-reduzido), o fenômeno do limiar ocorre num domínio restrito da região U, onde as premissas básicas para a redução do sistema são efetivamente satisfeitas (PLANT, R.E., 1976). Pode-se provar que o ciclo limite descontínuo $S_1 \rightarrow U \rightarrow S_2 \rightarrow U \rightarrow S_1$, contém um único ciclo limite contínuo correspondente às oscilações do sistema reduzido (ANDRONOV, A.A., VITT, A.A. e KHAIKIN, S.E., 1966).

A idéia central de oscilações descontínuas admite que nos pontos de desrupção, a velocidade de variação das variáveis rápidas, que tende a zero nas regiões de estabilidade, é aumentada bruscamente tendendo a infinito. Nesta situação o sistema é acelerado ao máximo instantaneamente, sendo portanto, considerado não inercial. Nos sistemas reais, entretanto, as variáveis rápidas apresentam uma certa inércia, refletida na relação entre suas constantes de tempo e aquelas apresentadas pelas variáveis lentas. Isto faz com que os dois ciclos, contínuo e descontínuo se afastem. Portanto, nos sistemas reais, a condição limiar exige além de derivada parcial positiva ($\partial\phi/\partial V > 0$ no modelo de Hodgkin e Huxley) que significa saída de S_1 ou de S_2 , também a garantia de uma aceleração máxima necessária para romper a atração exercida pela superfície de estabilidade S.

Nestas condições, o limiar é então generalizado para:

$$q_T(V, h, m, n) = \left\{ q(V, h, m, n) / \mu m(q, q_T) \rightarrow \delta \right\} \quad (42)$$

que expressa a necessidade de garantia de saída da região S e de aceleração máxima suficiente para garantir a entrada em U. Deste modo, o limiar deve ser considerado como uma entidade nebulosa

(ZADEH, A., 1965) e corresponde aos estados fu
quais:

$$1 \leq \mu_m(q, q_T) \leq \delta$$

com δ definido a partir da relação

$$\delta = \frac{\xi_m(V) \cdot h_m}{\Omega}$$

onde,

$\xi_m(V)$ - valor de $\xi(V)$ onde a aceleraçã
ma

h_m - valor mínimo de h para que exista
 S_1 e S_2 ,

pois como foi apontado por PLANT, R.E. (1976), se
então $\partial\Phi/\partial V \leq 0$ para todo V , condição que não

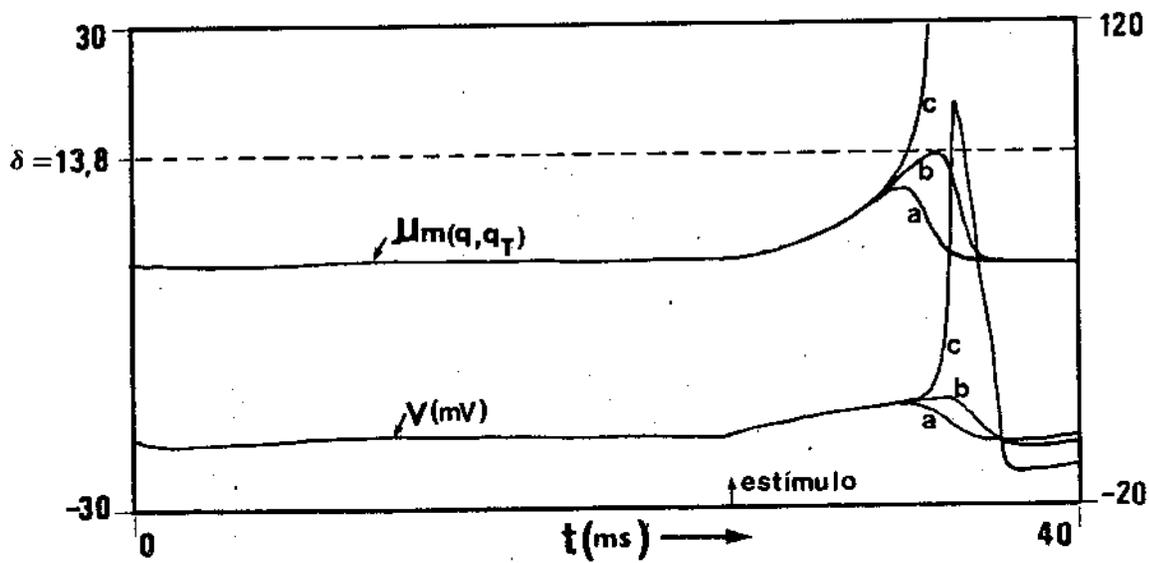


Fig. 2.2. - Relação de proximidade ($\mu m(q, q_T)$, escala à esquerda) para variações sub e supra limiares do potencial de membrana (V , escala à direita). As curvas marcadas com a mesma letra (a, b ou c) são correspondentes. No instante $t = 25$ ms (\uparrow) são aplicados estímulos para obtenção das variações do potencial de membrana.

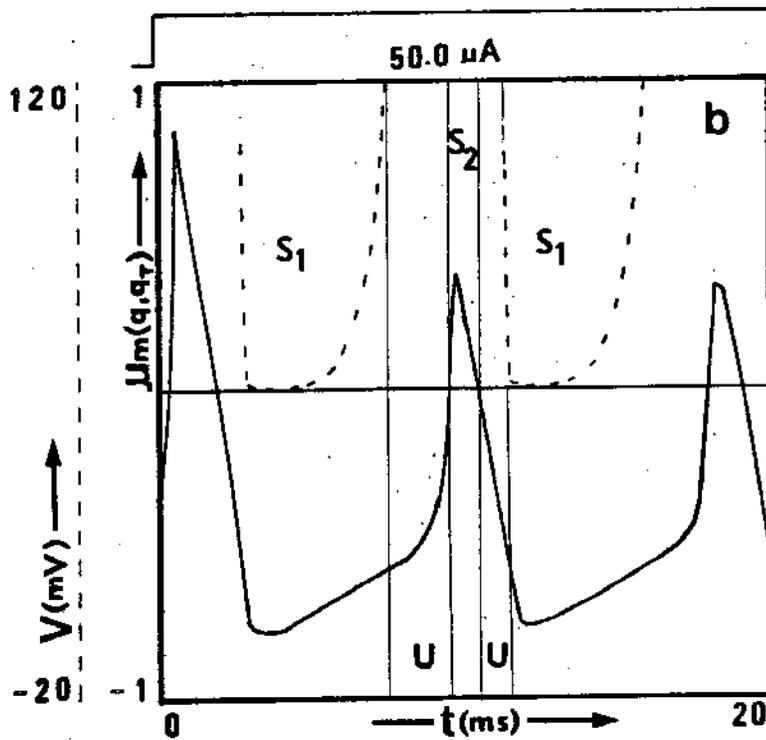
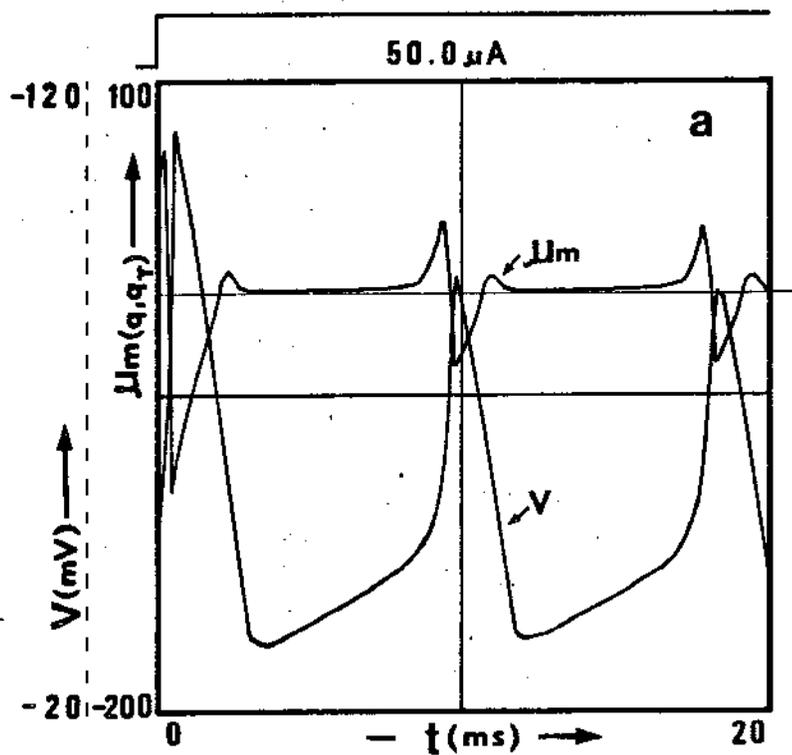


Fig. 2.3. - Relação de proximidade. (a) V , potencial de membrana. $\mu m(q, q_T)$, relação de proximidade relativa ao V . (b) ampliação de $\mu m(q, q_T)$ nas regiões de estabilidade (S_1 e S_2) e de instabilidade (U).

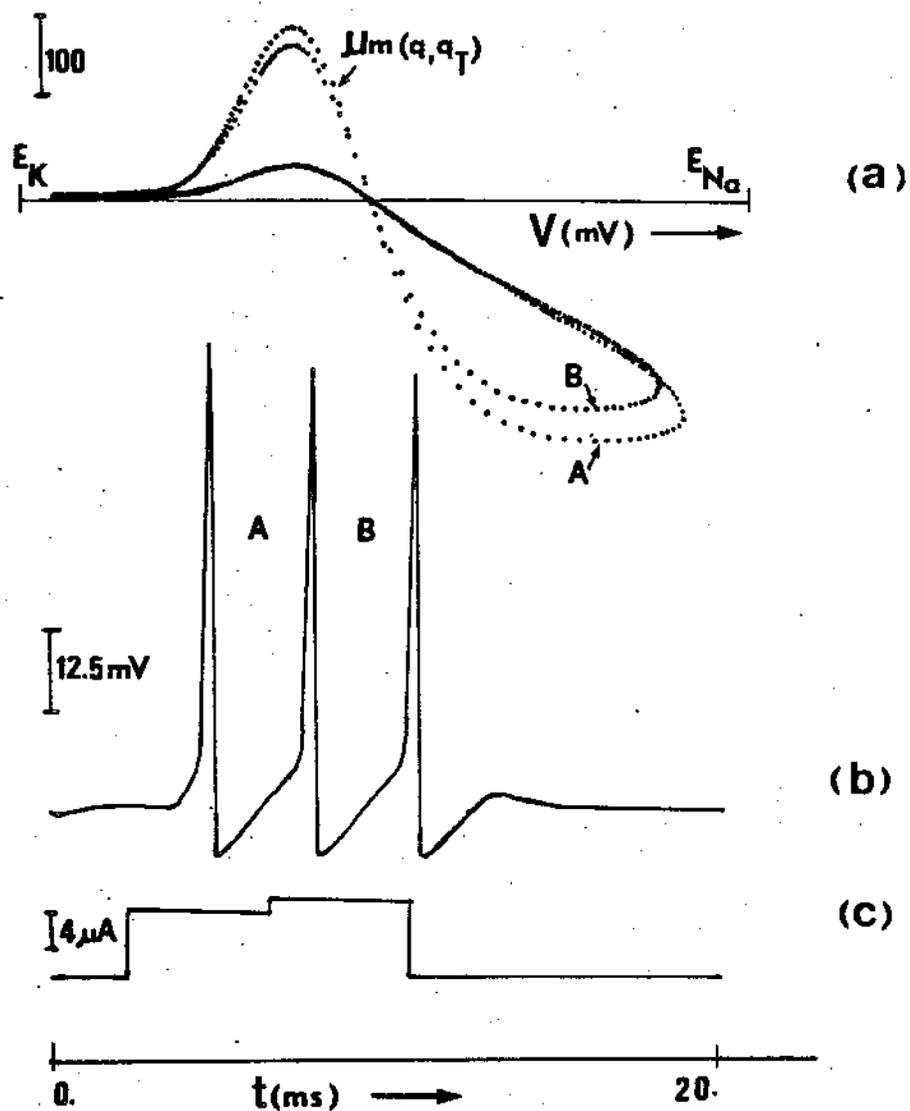


Fig. 2.4. - Relação de proximidade e os ciclos de oscilação. Em (a), $\mu_m(q, q_T)$ como função do potencial de membrana. As oscilações A e B em (b) correspondem aos ciclos A e B de (a). O aumento da frequência apresentado de A para B se deve a diminuição do ciclo (A para B em (a)) causada pela corrente de estimulação aplicada (c).

Por outro lado, podemos afirmar que a entropia do sistema nos pontos de equilíbrio estáveis ou instáveis é nula, pois, nos primeiros a possibilidade do sistema mudar de estado tende a zero, enquanto que, para os pontos instáveis é máxima. Desta forma, ciclos que se aproximam dos pontos de equilíbrio estável (CE) e ciclos que se aproximem da região de instabilidade (CI) terão entropias tendentes a zero. Além disso, a variabilidade dos estados cresce e depois decresce à medida que se caminha dos pontos de equilíbrio estável para o ponto de equilíbrio instável. Como consequência, haverá um gradiente de entropia inicialmente crescente e depois decrescente entre os ciclos CE e CI.

A capacidade de mudança de ciclos está diretamente ligada a entropia destes, de modo que a excitabilidade celular pode ser expressa por essa entropia. Assim, quanto menor for a entropia do ciclo, menor a excitabilidade celular. Mais ainda, como os diversos pontos do ciclo apresentam "distâncias" diferentes em relação aos pontos de equilíbrio, apresentarão também diferentes entropias ou excitabilidades.

Como a "distância" dos pontos do ciclo aos pontos de equilíbrio (relativos à região U) está medida através da relação $\mu_m(q, q_T)$, o cálculo da entropia poderá ser efetuado através da utilização da normalização de $\mu_m(q, q_T)$ no intervalo onde está definida. Neste contexto, denotando esta normalização por:

$$\mu_m(q, q_T)^N : S \times U \rightarrow [0, 1] \quad (45)$$

então, a entropia em cada ponto será:

$$h(q) = -\mu_m(q, q_T)^N \cdot \ln \mu_m(q, q_T)^N \quad (46)$$

admitindo-se a proposição de LUCA e TERMINI (1972) para entropia nebulosa. A entropia do conjunto todo, que corresponde a entropia do conjunto nebuloso $\mu_m(q, q_T)^N$, é dada por:

$$\begin{aligned}
h_n (\mu m(q, q_T)^N) &= - \int_{t_0}^{t_0+\phi} \mu m(q, q_T)^N \cdot \ln \mu m(q, q_T)^N dt - \\
&- \int_{t_0}^{t_0+\phi} \overline{\mu m(q, q_T)^N} \cdot \ln \overline{\mu m(q, q_T)^N} dt
\end{aligned} \tag{47}$$

onde ϕ é o período de oscilações do sistema e

$$\overline{\mu m(q, q_T)^N} = 1 - \mu m(q, q_T)^N \tag{48}$$

Além disso, h_n obedece as propriedades básicas para o cálculo da entropia nebulosa (LUCA, A. e TERMINI, S., 1972).

2.4. IMPLICAÇÕES FUTURAS

Dado das seções anteriores deste trabalho, que a excitabilidade é medida pela entropia e esta calculada a partir da dinâmica da membrana deve-se ressaltar que:

- i) o mais importante na análise das respostas neurais é correlacionar a variabilidade do estímulo com a variabilidade (medida pela entropia) da célula, ao invés de procurar correlações entre intensidade, duração e velocidade de estímulos com níveis limiares para finalmente, caracterizar mudanças de ciclos (variações na frequência, duração ou amplitude das respostas).
- ii) tudo isto, tem reflexos importantes na abordagem dos processos de codificação, que agora, podem ser entendidos como o resultado de mudanças no ciclo de osci-

lações devido às "perturbações" introduzidas pelo estímulo. Esta mudança está na dependência das relações entrópicas estabelecidas entre a célula e o ambiente. Pois:

ia - Na transição de um estado funcional q , para outro estado funcional q' , uma "célula" não pode ganhar mais variabilidade do que a introduzida pelo estímulo.

iib - A variabilidade ganha pela "célula" na mudança de q para q' é igual à soma das variabilidades ganhas em cada passo da transição $q \rightarrow q'$,

Admitindo-se os lemas 1 e 2 apontados por (ROCHA, A.F.; FRANÇOZO, E., HADLER, M.I., e BALDUINO, M.A., 1979) para o estudo das linguagens neurais.

Finalmente, pode-se considerar que a entropia da célula depende de uma entropia "interna" (entropia de base, HB), modulada por uma entropia "externa" (entropia de modulação, HM). As relações estabelecidas entre HB e HM influenciando diretamente nos códigos gerados pela célula, são pois de grande importância no estudo das gramáticas e linguagens estabelecidas nos processos de comunicação entre unidades celulares.

CAPÍTULO III

A EXCITABILIDADE DA CÉLULA CARDÍACA

3.1. O POTENCIAL DE AÇÃO CARDÍACO: MODELO DE McALLISTER, NOBLE E TSIEN PARA AS FIBRAS CARDÍACAS DE PURKINJE

Na descrição do potencial de ação cardíaco, será utilizado o potencial das fibras cardíacas de Purkinje. Este reúne todas as características morfológicas existentes nos PA's dos outros tipos de tecidos do coração.

Em 1975, McALLISTER, NOBLE e TSIEN propuseram, baseados na estrutura utilizada por Hodgkin e Huxley, um modelo para a descrição da dinâmica das fibras cardíacas de Purkinje. A descrição matemática desse modelo é a seguinte:

$$\frac{dv}{dt} = - \frac{I_i}{C} \quad (49)$$

onde

V - é o potencial de membrana (mV),

t - o tempo (ms),

I_i - soma das correntes iônicas através da membrana ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)

C - capacitância da membrana ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$)

A. Descrição matemática das correntes iônicas

A.1. Corrente iônica de sódio (I_{Na}):

$$I_{Na} = \bar{I}_{Na}(V) \cdot m^3 \cdot h \quad (50)$$

$$\bar{I}_{Na}(V) = \bar{g}_{Na}(V - V_{Na})$$

$$\bar{g}_{Na} = 150 \text{ mmhos/cm}^2$$

$$V_{Na} = 40 \text{ mV}$$

A.2. Correntes iônicas de potássio (I_{K2} , I_{x1} e I_{x2}):

Corrente marcapasso (I_{K2}):

$$I_{K2} = \bar{I}_{K2}(V) \cdot S \quad (51)$$

$$\begin{aligned} \bar{I}_{K2}(V) = & 2.8(\exp|0.04(V + 110)| - 1) / (\exp|0.08(V + 60)| + \\ & + \exp|0.04(V + 60)|) \end{aligned}$$

Correntes do platô (I_{x1} , I_{x2}):

$$I_{x1} = \bar{I}_{x1}(V) \cdot x1 \quad (52)$$

$$\bar{I}_{x1}(V) = 1.2(\exp[0.04(V + 95)] - 1) / (\exp[0.04(V + 45)])$$

$$I_{x2} = \bar{I}_{x2}(V) \cdot x2 \quad (53)$$

$$\bar{I}_{x2}(V) = 25 + 0.385V$$

A.3. Corrente secundária de cálcio:

$$I_{si} = \bar{I}_{si}(V) \cdot f \cdot d + \bar{g}'_{si}(V - V_{si}) \cdot (1 + \exp[-0.15(V + 40)])^{-1} \quad (54)$$

$$\bar{I}_{si}(V) = \bar{g}_{si}(V - V_{si})$$

$$\bar{g}_{si} = 0.8 \text{ mmhos/cm}^2$$

$$\bar{g}'_{si} = 0.04 \text{ mmhos/cm}^2$$

$$V_{si} = 70 \text{ mV}$$

A.4. Corrente transitória de cloro:

$$I_{qr} = \bar{I}_{qr}(V) \cdot q \cdot r \quad (55)$$

$$\bar{I}_{qr}(V) = \bar{g}_{qr}(V - V_{CL})$$

$$\bar{g}_{qr} = 2.5 \text{ mmhos/cm}^2$$

$$V_{CL} = -70 \text{ mV}$$

As variáveis s , h , m , f , d , q , r , x_1 e x_2 , como para o caso do axônio (modelo de Hodgkin-Huxley) obedecem a dinâmica de primeira ordem

$$\frac{dy}{dt} = \alpha_y(1 - y) - \beta_y \cdot y \quad (56)$$

com $y = s, h, \dots, x_2$ e os coeficientes α_y e β_y são funções exponenciais do potencial de membrana (V).

A figura 3.1(a) ilustra um PA computado a partir das equações do modelo de McAllister, Noble e Tsien. O PA é iniciado com uma rápida despolarização do potencial de membrana até próximo do potencial de equilíbrio do íon sódio, caracterizando a chamada fase de despolarização rápida (DR). Em seguida, há uma queda brusca do potencial de membrana, fase chamada de primeira repolarização rápida (RR1). A seguir, nova despolarização, caracteriza um entalhe no potencial de membrana (NT - "notch"). A próxima fase corresponde ao platô (P) na qual, o potencial de membrana sofre menor variação temporal. O platô, termina com a chamada segunda fase de repolarização rápida (RR2). Inicia-se então, a fase de despolarização lenta, que antecede uma nova fase de despolarização rápida para início do próximo PA. A despolarização lenta é, tradicionalmente, denominada de pré-potencial diastólico, pré-potencial (PP), ou ainda, potencial marcapasso.

Cada uma das fases é marcada pela influência das diversas correntes iônicas que participam da gênese do PA cardíaco. Ao invés de apenas a corrente de sódio, como no nervo, há duas correntes de entrada: a corrente de sódio (I_{Na}) e a corrente de cálcio (I_{si}). A primeira, atuando principalmente durante a fase DR (Fig. 3.1 b) e a segunda durante a fase P (Fig. 3.1 c). Além disso a corrente I_{si} tem influência importante na gênese do entalhe (NT).

Durante a despolarização rápida (DR) é ativada uma corrente de cloro (I_{qr}) que atua transitoriamente (Fig. 3.1 d) como uma corrente de saída. Esta corrente contribui tanto para a fase RR1 como também para o aparecimento do entalhe (NT).

No lugar de apenas uma corrente de potássio, como no anômio de lula, aparecem três correntes distintas: I_{K2} , I_{x1} , I_{x2} . A primeira delas (Fig. 3.1 e) também chamada corrente marcapasso

NOTA: O potencial de ação e as correntes iônicas (Fig. 3.1) foram gerados a partir do programa para computador digital apresentado por McALLISTER, R.E. (1970).

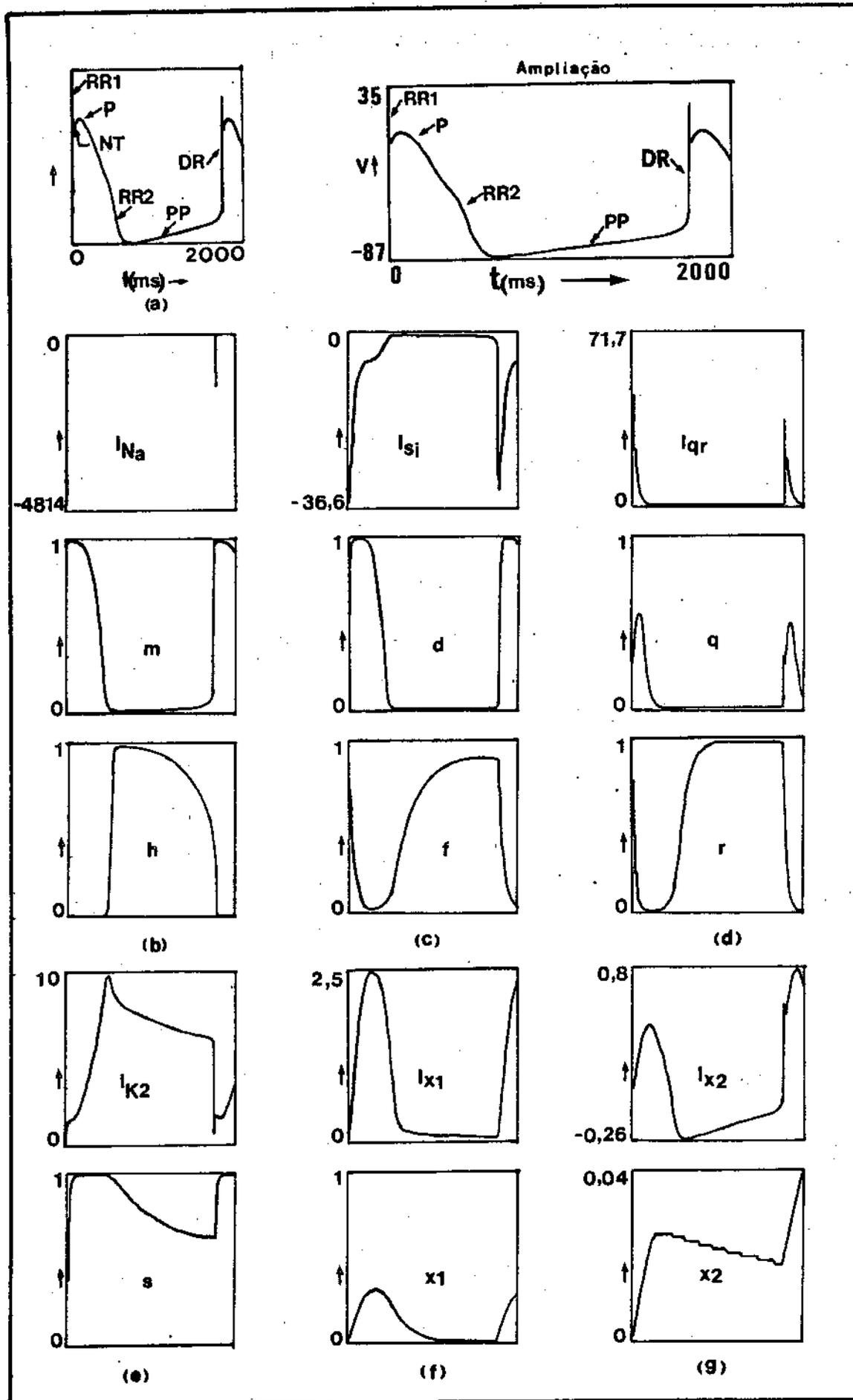


Fig. 3.1. - a: potencial de ação em fibra cardíaca de Purkinje. b: corrente de sódio (I_{Na}), variáveis de ativação (m) e inativação (h). c: corrente de cálcio (I_{si}), variáveis de ativação (d) e inativação (f). d: corrente de cloro (I_{qr}), variáveis de ativação (q) e inativação (r). e, f e g: correntes de potássio (I_{k2} , I_{x1} e I_{x2} respectivamente) e variáveis de ativação (s , $x1$ e $x2$). Todos os gráficos tem na abscissa o tempo variando de 0 a 2000(ms).

(I_{K2}), tem papel importante na fase PP. As outras duas, I_{x1} e I_{x2} (Fig. 3.1 f, g), surgem na fase final do platô, influenciando para a segunda repolarização rápida (RR2). McALLISTER, NOBLE e TSIEN (1975) mostram, que na ausência da corrente I_{x1} , o platô permanece indefinidamente. Várias simulações para esclarecimento da atuação das correntes iônicas em cada uma das fases se encontram extensivamente descritas no trabalho destes mesmos autores.

3.2. A HIPÓTESE DUALISTA E A SEPARAÇÃO DOS COMPONENTES RÁPIDO E LENTO

Pela observação experimental, WRIGHT e OGATA (1961) levantaram a hipótese de que o potencial de ação cardíaco seria devido a ativação de dois sistemas iônicos: um rápido gerador das fases DR e RR1 (Fig. 3.1 a), que detonaria um outro, mais lento, responsável pela longa duração (P) do PA.

Mais tarde, CARVALHO, A.P. (1964) e CARVALHO e col. (1966) apresentam a hipótese dualista do potencial de ação cardíaco segundo a qual, um PA do tecido miocárdico não nodal, apresenta os componentes rápido e lento enquanto que, no tecido dos nódulos sinoatrial e atrioventricular aparece apenas o componente lento. Este último apresenta características semelhantes as encontradas no platô do PA. O componente rápido pode ser comparado ao PA no axônio gigante de lula como descrito por HODGKIN e HUXLEY (1952, d). Esta hipótese baseia-se em vários achados experimentais (CARVALHO, A.P., 1964; CARVALHO e col., 1966; CARVALHO e col. 1969) como por exemplo, que a acetilcolina não altera o componente rápido, abolindo o platô e os PA's nodais.

Estudando a "resposta lenta (RL)", no miocárdio, CARVALHO, M.P. (1977) mostra experimentalmente, a sua propagação e excitabilidade.

Em 1978, CORABOEUF, E. apresenta uma revisão sobre as bases iônicas da atividade elétrica em tecidos cardíacos. Este autor discute a existência de dois tipos de canais: um rápido carreador principalmente de íons sódio e outro lento, carreador pelo menos parcialmente de íons cálcio. A figura 3.2 ilustra o comporta-

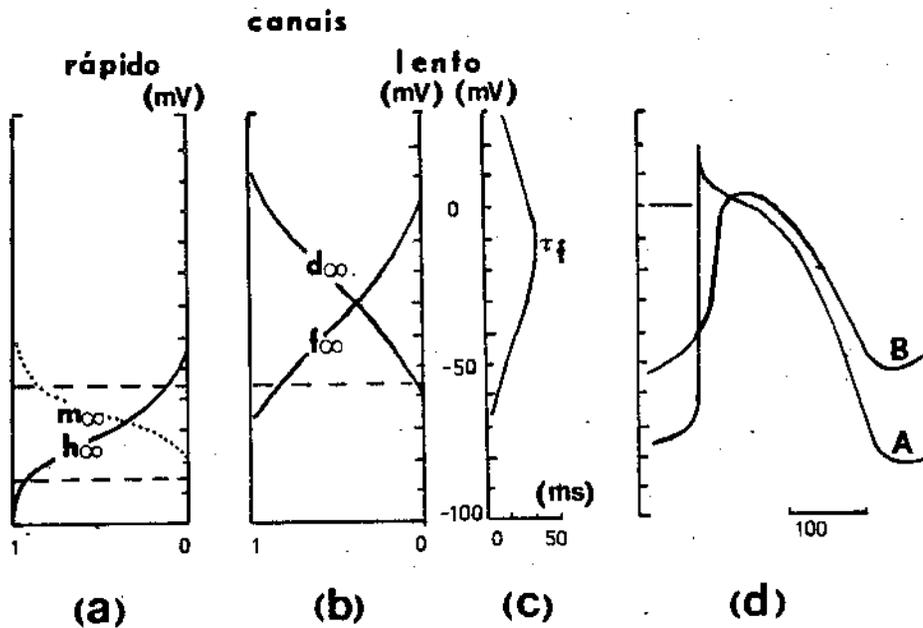


Fig. 3.2. - Canais rápido e lento. a: valores de equilíbrio das variáveis de ativação (m_{∞}) e inativação (h_{∞}) do íon sódio. b: ativação (d) e inativação (f) do íon cálcio. c: constante de tempo de inativação do cálcio. d: A, potencial em fibra cardíaca de Purkinje. B, potencial em nódulo sinoatrial. É interessante observar que o limiar para o sistema rápido é menor que o limiar para o sistema lento: com pequena despolarização (30 - 40mV) o canal rápido pode ficar totalmente inativado enquanto que o canal lento ainda está disponível à ativação. Redenhado de: Ionic basis of electrical activity in cardiac tissues. Edouard Coraboeuf (1978) pag. H107.

mento destes canais através das variáveis que controlam os seus graus de abertura e fechamento. Além disso, são também ilustradas, as morfologias do PA de tecido nodal e do PA em fibras de Purkinje.

Aceitas, para a fibra cardíaca, as proposições quanto a componentes rápidos e lentos e aceito o modelo de McALLISTER e col. (1975), o próximo passo é separar neste último, estes componentes propostos, para a seguir desenvolver a mesma abordagem discutida, neste trabalho, para o caso da fibra nervosa.

Pode-se agora, considerar que:

- i) O subsistema rápido (SSR) seja composto pelas correntes de sódio (I_{Na}) e potássio (I_{x1}), apresentando um comportamento semelhante ao exibido pelo PA nervoso.

Matematicamente e de forma compacta tem-se para o SSR:

$$\frac{dV}{dt} = Fr_V(V, m, h, x1; Ir) \quad (57)$$

$$\frac{dm}{dt} = Fr_m(V, m) \quad (58)$$

$$\frac{dh}{dt} = Fr_h(V, h) \quad (59)$$

$$\frac{dx1}{dt} = Fr_{x1}(V, x1) \quad (60)$$

onde, Ir é a corrente de entrada para o SSR.

- ii) O subsistema lento (SSL) seja, basicamente, determinado pela corrente secundária I_{s1} e pela corrente de potássio I_{x1} de modo que:

$$\frac{dV}{dt} = Fl_V(V, d, f, x1, I_l) \quad (61)$$

$$\frac{dd}{dt} = Fl_d(V, d) \quad (62)$$

$$\frac{df}{dt} = Fl_f(V, f) \quad (63)$$

$$\frac{dx_1}{dt} = Fl_{x_1}(V, x_1) \quad (64)$$

onde, I_l é a corrente de entrada para o SSL.

Admite-se ainda, que estes dois subsistemas interagem, de modo que a corrente de sódio (I_{Na}) deve ser considerada um dos componentes de I_l , enquanto que, a corrente de cálcio, (I_{si}) um dos componentes de I_r . Além disso, como I_{K2} e I_{qr} são correntes passíveis tanto de modulação externa, controlada pelo sistema simpático e para-simpático (McALLISTER e col., 1975) quanto interna (dependentes de V), então pode-se assumir que estas duas correntes exerçam uma influência moduladora da atividade dos dois subsistemas e portanto, também devem ser componentes de I_r e de I_l . Desta forma,

$$I_r = I_{si} + I_{K2} + I_{qr} \quad (65)$$

$$I_l = I_{Na} + I_{K2} + I_{qr} \quad (66)$$

e a partição do sistema fica representada como na figura 3.3.

Com a partição aqui proposta, pode-se agora estudar a topologia dos espaços de fase dos subsistemas rápido (SSR) e lento (SSL), determinar as relações de proximidade de $\mu(q, q_T)$ para os dois subsistemas e finalmente calcular suas excitabilidades através da entropia de seus ciclos limites.

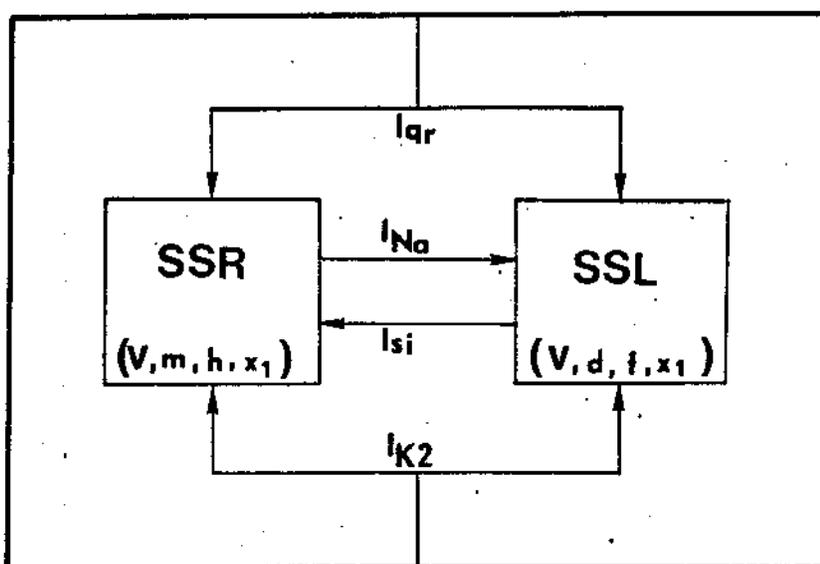


Fig. 3.3. - Diagrama de blocos das interações entre os subsistemas rápido (SSR) e lento (SSL).
 I_{qr} - corrente de cloro, I_{Na} - corrente de sódio,
 I_{si} - corrente de cálcio, I_{K2} - corrente de potássio.

3.3. A RELAÇÃO DE PROXIMIDADE NOS SUBSISTEMAS RÁPIDO E LENTO E A EXCITABILIDADE DA CÉLULA CARDÍACA

A. Geometria do subsistema rápido (SSR)

O primeiro passo é verificar que as variáveis das equações de (57) a (60) apresentam características que as classificam em grupos de variáveis rápidas (V, m) e lentas (h, x_1) (Fig. 3.1). Desta forma, é possível obter uma solução aproximada das equações do (SSR) multiplicando o lado esquerdo das equações (57) e (58) por um parâmetro ϵ e deixando ϵ tender a zero (PLANT, R.L., 1976a). O SSR, neste caso, pode ser reescrito e denotado agora SSR_ϵ , da seguinte forma:

$$\epsilon \dot{V} = Fr_V(V, m, h, x_1; I_r) \quad (67)$$

$$\epsilon \dot{m} = Fr_m(V, m) \quad (68)$$

$$\dot{h} = Fr_h(V, h) \quad (69)$$

$$\dot{x}_1 = Fr_{x_1}(V, x_1) \quad (70)$$

onde, o ponto significa diferenciação com relação ao tempo.

Fazendo ϵ tender a zero inicialmente na equação (68) se segue do teorema de TIKHONOV, A.N. (1948) que a solução de SSR aproxima de maneira assintótica a solução do seguinte sistema:

$$\dot{V} = Fr_V(V, m, h, n; I) \quad (71)$$

$$\dot{h} = Fr_h(V, h) \quad (72)$$

$$\dot{n} = Fr_n(V, n) \quad (73)$$

$$Fr_m(V, m) = 0 \quad (74)$$

que fornecem o sistema tri-dimensional:

$$\dot{V} = \frac{1}{C} \left\{ \bar{g}_{Na} [V - V_{Na}] m_{\infty}^3(V) \cdot h + \bar{I}_{x1}(V) x1 + \bar{g}_{Br} [V_{Br} - V] + Ir \right\} \quad (75)$$

ou

$$\dot{V} = \bar{F}_{rV}(V, h, x1; Ir) \quad (76)$$

onde, $m_{\infty}(V)$ é imediato da equação (74). A constante C corresponde a capacitância da membrana e a corrente $\bar{g}_{Br} [V_{Br} - V]$ corresponde a uma parcela das correntes de base ("background"), considerada aqui função linear do potencial de membrana (V) apenas para simplificação matemática e deve ser motivo de pesquisa uma vez que alguns desses componentes podem apresentar comportamento não-linear. O próximo passo é assumir que o ϵ que multiplica o lado esquerdo da equação (67) tenda para zero. Para este sistema, de acordo com PLANT, R.E. (1976a) o ponto representativo dos estados do sistema seguirá a superfície, do espaço de fase (V, h, m), obtida para $V = 0$ e onde $\partial \bar{F}_V / \partial V < 0$. Se o PRES encontrar uma região da superfície onde, $\partial \bar{F}_V / \partial V \geq 0$, saltará para outra parte da superfície de acordo com a equação:

$$dV/d\tau = \bar{F}_{rV}(V, \bar{h}, \bar{x1}; Ir) \quad (77)$$

onde \bar{h} e $\bar{x1}$ são constantes e $\tau = \epsilon t$ (equação para movimentação rápida). Sobre a superfície, onde $\partial \bar{F}_V / \partial V < 0$ o sistema seguirá as equações de movimentação lenta (PLANT, R.E., 1976a):

$$\dot{h} = Fr_h(V, h) \quad (78)$$

$$\dot{x1} = Fr_{x1}(V, x1) \quad (79)$$

$$\bar{F}_{rV}(V, h, m; Ir) = 0 \quad (80)$$

Fazendo agora, $\dot{V} = 0$ na equação (75) e tirando o valor de x_1 ob-
têm-se:

$$x_1 = \phi_r(V, h; I_r) \quad (81)$$

onde

$$\phi_r = \frac{1}{\bar{I}_{x_1}(V)} \left\{ \bar{g}_{B_r} [V - V_{B_r}] + \bar{g}_{Na} m_{\infty}^3(V) h [V_{Na} - V] - I_r \right\} \quad (82)$$

derivando parcialmente ϕ_r , com relação a V , obtêm-se:

$$\frac{\partial \phi_r}{\partial V} = \frac{\bar{g}_{Na} \cdot h}{[\bar{I}_{x_1}(V)]^2} \left[\xi_r(V) - \frac{\Omega_r(V, I_r)}{h} \right] \quad (83)$$

onde

$$\xi_r(V) = \bar{I}_{x_1}(V) \left[\frac{dm_{\infty}^3}{dV}(V) [V_{Na} - V] - m_{\infty}^3(V) \right] - \frac{d}{dV} \bar{I}_{x_1}(V) [m_{\infty}^3(V) [V_{Na} - V]] \quad (84)$$

$$\Omega_r(V, I_r) = \left\{ \frac{d}{dV} \bar{I}_{x_1}(V) [I_r - \bar{g}_{B_r} (V - V_{B_r})] - \bar{I}_{x_1}(V) \bar{g}_{B_r} \right\} / \bar{g}_{Na} \quad (85)$$

A figura 3.4 ilustra o comportamento do SSR no espaço tri-dimensional (V, h, x_1) . Da mesma forma como apresentado na seção 2.3, obtêm-se para a relação de proximidade à região U:

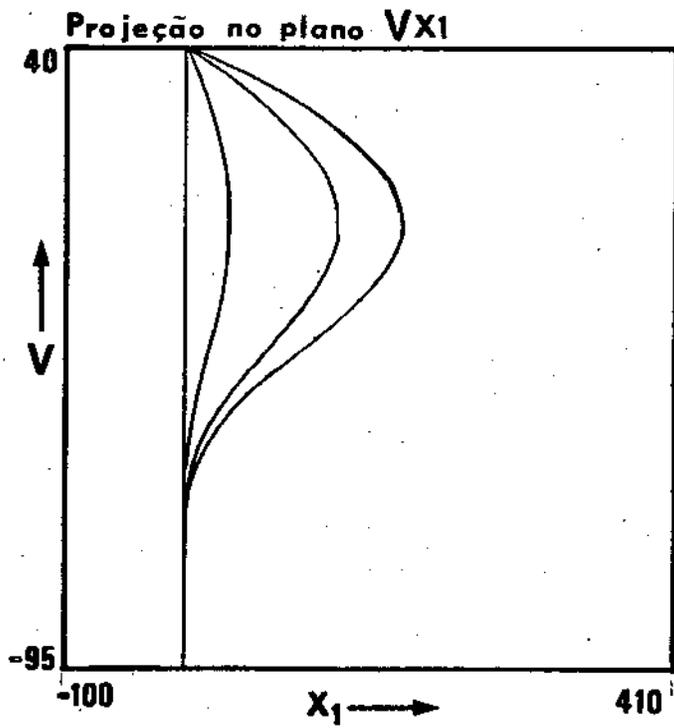
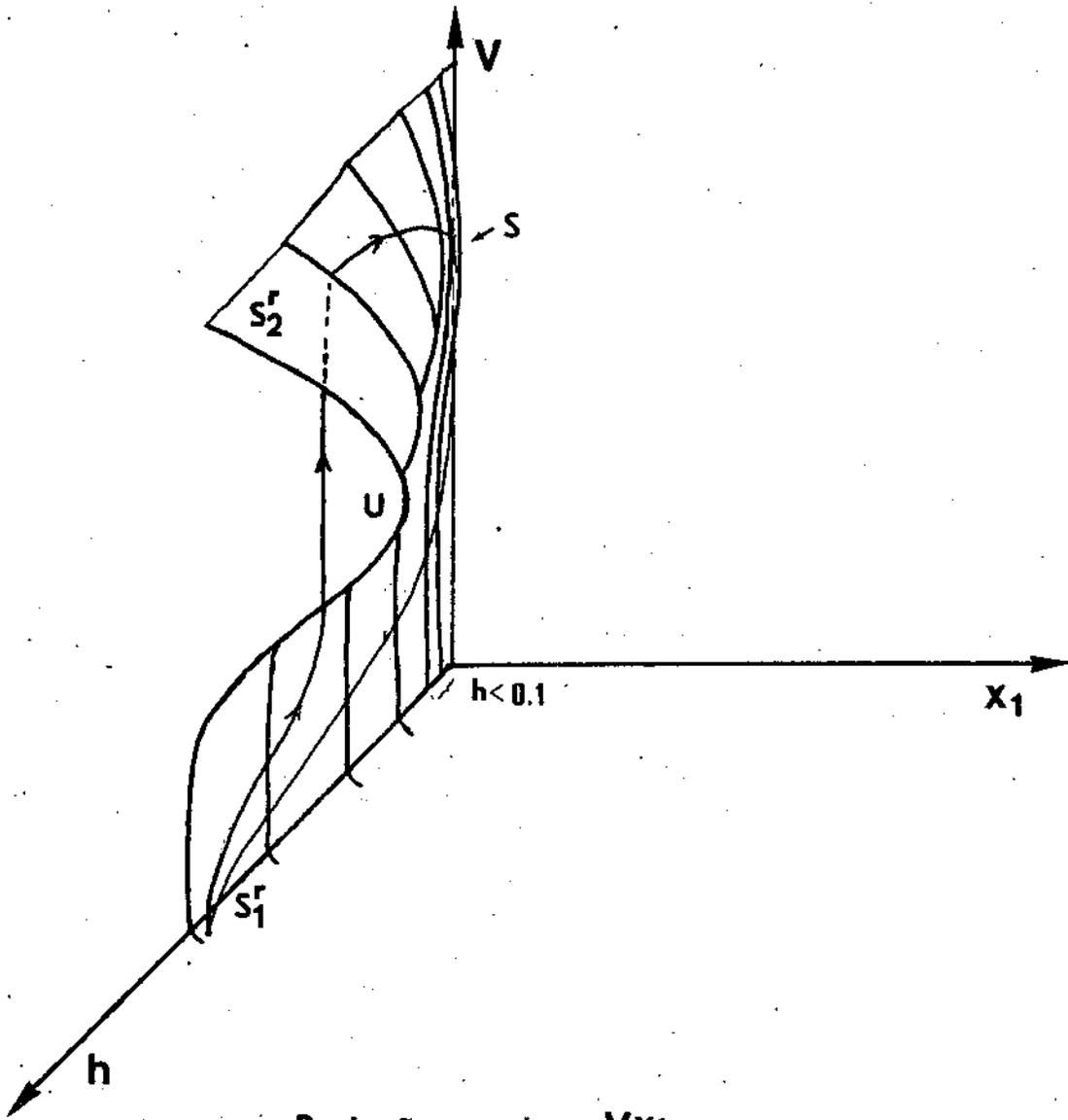


Fig. 3.4. - Geometria do SSR. S_1^r , S_2^r e S - superfícies de estabilidade. U - região de instabilidade. a - trajetória do sistema global no plano (V, h, x_1) .

$$\mu_{\mathbf{r}}(q, q_T) = \frac{\xi_{\mathbf{r}}(V) \cdot h}{\Omega_{\mathbf{r}}(V; I_{\mathbf{r}})}$$

B. Geometria do subsistema lento (SSL)

Da mesma forma feita para o SSR, o subsistema lento (equações de 61 a 64) pode ser escrito por:

$$\epsilon \dot{V} = F\ell_V(V, d, f, x_1; I_{\mathbf{r}}) \quad (86)$$

$$\epsilon \dot{d} = F\ell_d(V, d) \quad (87)$$

$$\dot{f} = F\ell_f(V, f) \quad (88)$$

$$\dot{x}_1 = F\ell_{x_1}(V, x_1) \quad (89)$$

Neste caso, o sistema tri-dimensional fica:

$$\dot{V} = \frac{1}{C} \left\{ \bar{g}_{si}(V - V_{si}) \cdot d_{\infty}(V) \cdot f + \bar{g}_{si}(V - V_{si}) (1 + \exp(-0.15(V + 40)))^{-1} + \bar{I}_{x_1}(V) \cdot x_1 + \bar{g}_{B_l}(V_{B_l} - V) + I_l \right\} \quad (90)$$

onde $d_{\infty}(V)$ se obtém diretamente da equação (87) com $\epsilon \rightarrow 0$. A movimentação lenta do SSL será feita seguindo as equações:

$$\dot{f} = F\ell_f(V, f) \quad (91)$$

$$\dot{x}_1 = F\ell_{x_1}(V, x_1) \quad (92)$$

$$\tilde{F}\ell_V(V, f, x_1; I_{\mathbf{r}}) = 0 \quad (93)$$

e os pontos da superfície são obtidos de:

$$x_l = \phi_l(V, f; I_l) \quad (94)$$

onde

$$\phi_l = \frac{1}{\bar{I}_{x_l}(V)} (A(V) + \bar{g}_{si} (V_{si} - V) d_{\infty}(V) \cdot f - \bar{g}_{B_l} (V - V_{B_l}) - I_l) \quad (95)$$

com

$$A(V) = \frac{\bar{g}_{si} (V - V_{si})}{1 + \exp(-15(V + 40))}$$

Assim, derivando parcialmente ϕ_l , com relação a V , obtêm-se:

$$\frac{\partial \phi_l}{\partial V} = \frac{\bar{g}_{si} \cdot f}{[\bar{I}_{x_l}(V)]^2} \left[\xi_l(V) - \frac{\Omega_l(V, I_l)}{f} \right] \quad (96)$$

onde

$$\xi_l(V) = \bar{I}_{x_l}(V) \left[\frac{d}{dV} d_{\infty}(V) (V_{si} - V) - d_{\infty}(V) \right] + \frac{d\bar{I}_{x_l}(V)}{dV} (V_{si} - V) d_{\infty}(V) \quad (97)$$

$$\Omega_l(V, I) = \left\{ I_{x_l}(V) \frac{dA(V)}{dV} - \bar{g}_{si} \bar{I}_{x_l}(V) - A(V) \frac{dI_{x_l}}{dV} + \bar{g}_{B_l} (V - V_{B_l}) \frac{d\bar{I}_{x_l}(V)}{dV} - \frac{dI_{x_l}}{dV} I_l \right\} / \bar{g}_{si} \quad (98)$$

A figura 3.5 ilustra o comportamento do SSL no espaço tri-dimensional (V, f, x_l) e como para o SSR, obtém-se para a relação de proximidade à região U :

$$\mu_{\ell}(q, q_T) = \frac{\xi_{\ell}(V) \cdot f}{\Omega_{\ell}(V; I_{\ell})} \quad (99)$$

C. A excitabilidade da célula cardíaca

A figura 3.6 ilustra as relações de proximidade normalizadas $\mu_r(q, q_T)^N$ e $\mu_{\ell}(q, q_T)^N$ correspondentes ao potencial de ação da figura 3.1 (a). Próximo aos pontos (1, 2, 3, 4 e 5) ocorrem as transições entre as superfícies de estabilidade e instabilidade dos dois subsistemas ($\mu(q, q_T) + \delta$, seção 2.3). Em (1) o sistema sai da superfície S_1 do SSR (S_1^r) e entra na superfície S_2 (S_2^r) (Fig. 3.4). Em (2) o sistema salta para uma outra parte da superfície estável que será denotada genericamente S . Rigorosamente todas as superfícies mencionadas são partes de uma única superfície estável. A notação introduzida é apenas para facilidade de compreensão. A superfície S (Fig. 3.4) foi assim denotada por constituir parte da superfície de estabilidade e não estar nitidamente associada a S_1^r ou de S_2^r . Este fato só ocorre quando a variável h (inativação do sódio) assume valores muito próximos de zero (Fig. 3.1 (b)). De acordo com PLANT, R.E. (1976 a), existe um intervalo de h para o qual a região de instabilidade (U) parte em duas a superfície de estabilidade (S). Para valores de h acima de 0,1 (Fig. 3.4) a superfície do SSR é semelhante àquela apresentada para o caso do sistema nervoso. No ponto (3) o sistema retorna para a superfície S_1^r . Em (4), o ponto de estado do SSL salta de sua superfície $S_1(S_1^{\ell})$ para S_2^{ℓ} . No ponto (5) este sistema encontra novamente uma região de instabilidade saltando para outra porção da superfície $S_2^{\ell}(S_2^{\ell'})$ (Fig. 3.5). Finalmente, a partir do ponto (6) o sistema começa o retorno à superfície S_1^{ℓ} (Fig. 3.5) que é feito sem a passagem por regiões de instabilidade.

Sabendo-se que a não pertinência do ponto representativo dos estados do sistema, à superfície do SSR implica na pertinência à superfície do SSL, a excitabilidade da célula cardíaca é dada por:

$$h_n(C) \leq - \int_{t_0}^{t_0+\phi} \mu_{m_r}(q, q_T)^N \cdot \ln \mu_{m_r}(q, q_T)^N dt -$$

$$- \int_{t_0}^{t_0+\phi} \mu_{m_l}(q, q_T)^N \cdot \ln \mu_{m_l}(q, q_T)^N dt$$

que respeita as propriedades básicas para o cálculo da entropia nebulosa (LUCA, A. de e TERMINI, S., 1972).

3.4. IMPLICAÇÕES FUTURAS

Se a hipótese de existência de componentes rápido e lento para a gênese do potencial de ação das células ventriculares e de apenas o componente lento para o caso das células nodais é considerada válida, pode-se agora pensar que:

- i) a entropia das células nodais é menor que a entropia das células ventriculares. Isto estaria de acordo com o fato de se poder considerar as primeiras como responsáveis pelo controle rítmico do coração (controle feito pelas células de menor variabilidade).
- ii) a maior entropia encontrada nas células ventriculares estaria relacionada a uma possível diversidade de atividades no controle da contração do músculo cardíaco.

Por outro lado, se as relações entrópicas podem ser consideradas como fatores determinantes dos acoplamentos celulares é importante a comprovação dos itens i e ii através de melhores medidas dos parâmetros necessários para o cálculo da excitabilidade das células nodais e ventriculares bem como medidas dos componen-

tes rápido e lento separados experimentalmente. A comprovação destas hipóteses possibilitariam a descrição de algoritmos para o estudo do espraiamento da ativação cardíaca e conseqüentemente novos métodos para abordagem das patologias cardíacas decorrentes de problemas que envolvem o padrão de espraiamento da ativação entre as diversas células do coração.

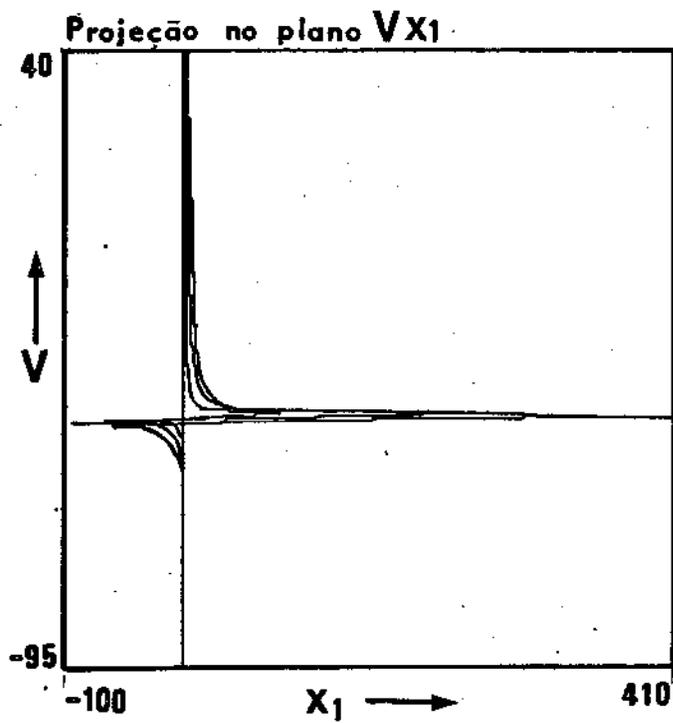
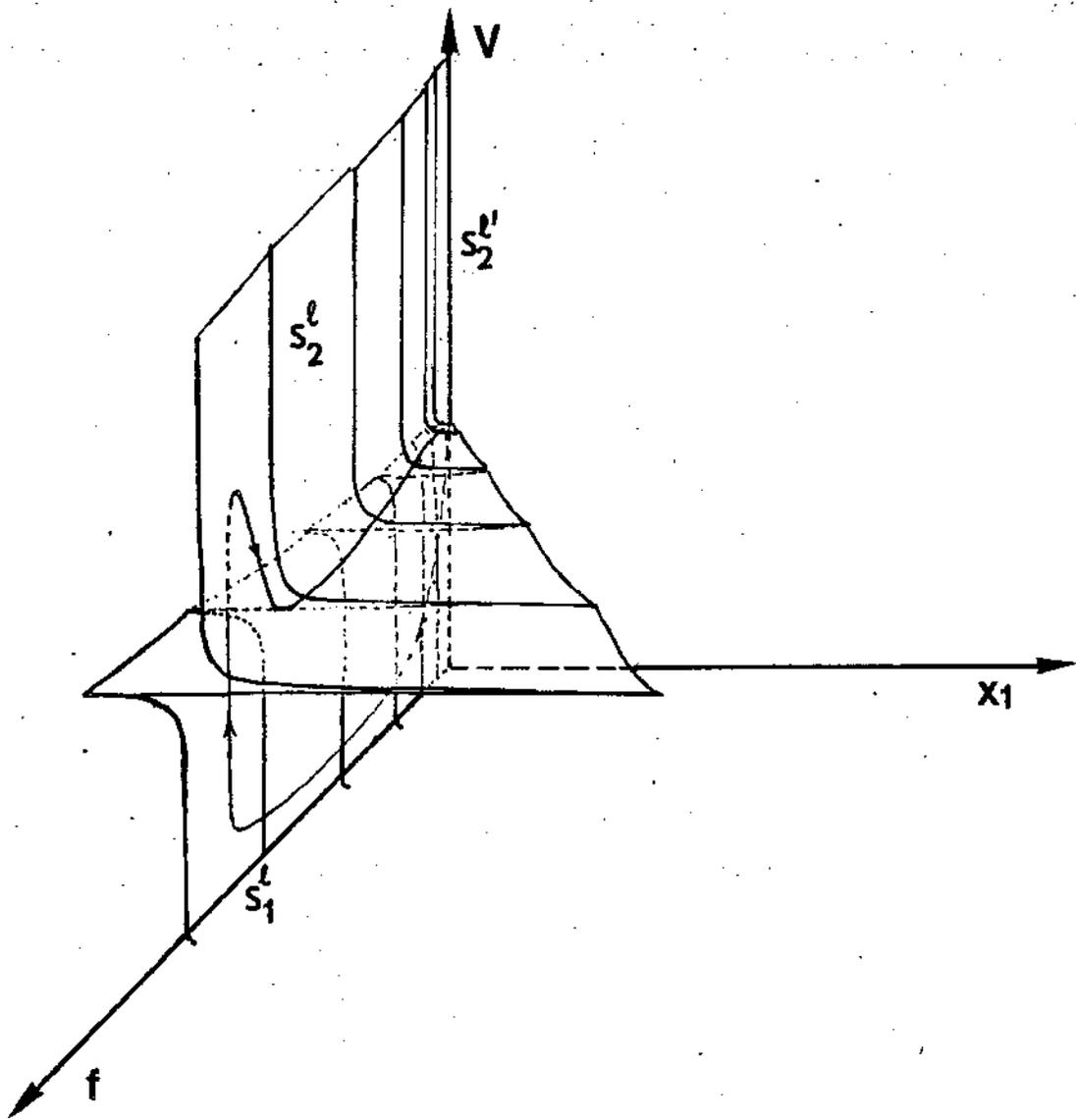


Fig. 3.5. Geometria do SSL. S_1^l , S_2^l e S_2^r - superfícies de estabilidade. U - região de instabilidade. a - trajetória do sistema global no plano (V, f, x_1)

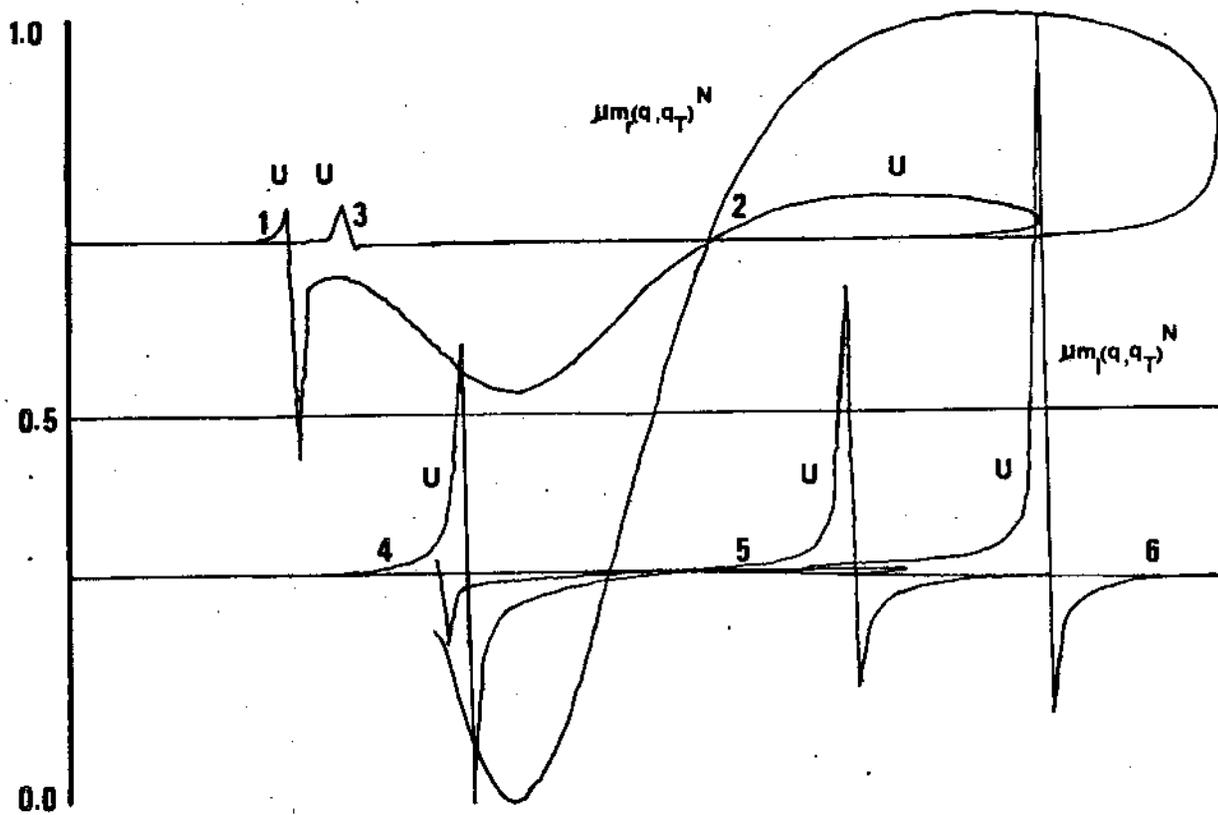


Fig. 3.6. - Relações de proximidade nos subsistemas rápido (SSR) e lento (SSL). Os pontos marcados com os números de 1 a 5 correspondem ao início do processo tabelado abaixo. U, indica aproximadamente as regiões de instabilidade.

	Saida de	Entrada em
1	S_1^r	S_2^r
2	S_2^r	S
3	S	$S_1^\ell = S_1^r$
4	S_1^ℓ	S_2^ℓ
5	S_2^ℓ	$S_2^{\ell'}$
6	$S_2^{\ell'}$	S_1^ℓ

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRONOV, A.A.; VITT, A.A. e KHAIKIN, S.E. (1966)
Discontinuous oscillation. In: Theory of oscillators pp. 645-794. Oxford: Pergamon Press.
- BRINLEY, F.J.Jr. (1974)
Excitation and conduction in nerve fibres. In: Medical Physiology (Vol. 1), 3^a ed. pp. 34-36. Editor: Vernon B. Mountcastle.
- CALVIN, W.H. (1975)
Generation of Spike trains in CNS neurons. Brain Research, 84; pp. 1-22.
- CARVALHO, A.P.; MELLO, W.C. e HOFFMAN, B.F. (1959)
Electrophysiological evidence for specialized fiber types in rabbit atrium. Am. J. Physiol. 196(3), pp. 483-488.
- CARVALHO, A.P.; HOFFMAN, B.F. e CARVALHO, M.P. (1969)
Two components of the cardiac action potential. I. Voltage time course and the effect of acetylcholine on atrial and nodal cells of the rabbit heart. J. Gen. Physiol. 54, pp. 607-635.
- CARVALHO, A.P.; HOFFMAN, B.F. e LANGAN, W.B. (1966)
Two components of the cardiac action potential. Nature 211. pp. 933-940.
- CARVALHO, M.P. (1977)
Propagação da resposta lenta no miocárdio: bloqueios de condução. Tese de Doutorado. (Instituto de Biofísica - UFRJ).

COLE, K.S. (1949)

Dynamic electrical characteristics of the squid axon membrane Arch. Sci. Physiol., 3: 253.

CONTE, S.D. (1975)

Elementos de análise numérica. 2^a edição. pp. 265-269 Enciclopédia Técnica Universal - Globo.

CORABOEUF, E. (1978)

Ionic basis of electrical activity in cardiac tissues. Am. J. Physiol. 234(2). pp. H101-H116 ou Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol. 3(2) H101-H116.

CURTIS, H.J. e COLE, K.S. (1938)

Transverse electric impedance of the squid giant axon. J. Gen. Physiol. 21: 757.

DeVOE, R.D. (1974)

Principles of cell homeostasis. In: Medical Physiol. (Vol. 1), 3^a ed. pp. 3-33. Editor: Vernon B. Mountcastle.

FITZHUGH, R. (1969)

Mathematical models of excitation and propagation in nerve. In: Biological Engineering. pp. 1-85. Editor: H. P. Schwan.

FRANKENHAUSER, B. e HUXLEY, A.F. (1964)

The action potential in the myelinated nerve fibre of *Xenopus Laevis* as computed on the basis of voltage clamp data. J. Physiol. 171, pp. 302-315.

GANONG, F.W. (1969)

Medical Physiology - Lange Medical Publications pag. 26.

GOLDMAN, D.E. (1971)

Excitability Models - Philosophy and procedures of model

HIRAOKA, M. e SANNO, T. (1976)

Role of sinoatrial ring bundle in internodal conduction.
American Journal of Physiol. - Vol. 231, N.2 August.

HODGKIN, A.L. e HUXLEY, A.F. (1952)

- (a) Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo. J. Physiol. 116, pp. 449-472.
- (b) The components of membrane conductance in the giant axon of loligo. J. Physiol. 116, pp. 478-496.
- (c) The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of loligo. J. Physiol. 116, 497-506.
- (d) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J. Physiol. 117, pp. 500-544.

JAMES, T.N. (1963)

The connecting pathways between the sinus node and AV node and between the right and left atrium in the human heart. Am. Heart J. (66). pp. 498-508.

KRINSKII, V.I. e KOKOZ, Yu. M. (1973)

Analiz uravenenli vozbudimykh membran. I. Srednie uraveni Khodzhkina - Khakshi k sisteme utorogo periadka. Biofizika 18 pp. 506-511.

LUCA, A. de e TERMINI, S. (1972)

A definition of a nonprobabilistic entropy in the setting of fuzzy sets theory.

MASUDA, M.O. e CARVALHO, A.P. (1975)

Sinoatrial transmission and atrial invasion during normal rhythm in the rabbit heart. Circulation, (37): pp. 414-421.

McALLISTER, R.E. (1970)

Two programs for computation of action potentials, stimulus responses, voltage-clamp currents, and current voltage relations of excitable membranes. Computer Programs in Biomedicine (1), pp. 146-166. North-Holland P. Company.

McALLISTER, R.E., NOBLE, D. e TSIEN, R.W. (1975)

Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. J. Physiol. (251) pp. 1-59.

NOBLE, D. (1962)

A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials J. Physiol. 160 pp. 317-352.

NOBLE, D.; JACK, J.J.B.; TSIEN, R.W. (1975)

Electric current flow in excitable cells. Clarendon Press. OXFORD.

PLANT, R.E. (1976 a)

The geometry of the Hodgkin-Huxley model. Computer Programs in Biomedice 6, pp. 85-91 North-Holland Publishing Company.

PLANT, R.E. e KIM, M. (1976 b)

Mathematical description of a bursting pace-maker neuron by a modification of the Hodgkin-Huxley equations. Biophys, J. 16, pp. 227-244.

ROCHA, A.F.; FRANÇO SO, E.; HADLER, M.I. e BALDUINO, M.A. (1979)

Neural languages. Fuzzy sets and systems (2) North-Holland Publishing Company.

SPACH, M.S.; LIEBERMAN, M.; SCOTT, J.G.; BARR, R.C.; JOHNSON, E. A. e KOOTSEY, J.M. (1971)

Excitation sequences of the atrial septum and the AV node

in isolated hearts of the dog and rabbit. Circulation (29), pp. 156-172.

TIKHONOV, A.N. (1950)

On systems of differential equations containing parameters. Mat. Sbornik N.S. 27 (69), pp. 147-156.

WRIGHT, E.B. e OGATA, M. (1961)

Action potential of amphibian single auricular muscle fiber: a dual response. Amer. J. Physiol. 201, pp. 1101-1108.

ZADEH, A. (1965)

Fuzzy sets. Information and control 8 (3) pp. 338-353.

APÊNDICE I

Programa digital para computação do potencial de ação segundo o modelo de Hodgkin-Huxley. Inclue, além disso, o cálculo da relação de proximidade ($\mu_m(q, q_T)$) a região de instabilidade (U) deste sistema. O programa pode fornecer gráficos do potencial de membrana, das variáveis de ativação e inativação e de $\mu_m(q, q_T)$.

LISTA DOS SÍMBOLOS UTILIZADOS NO PROGRAMA

AE	-	variável auxiliar
AH	-	α_h
AI	-	variável auxiliar
AM	-	α_m
AML	-	$d(\alpha_m)/dE$
AN	-	α_n
AT	-	variável auxiliar
BM	-	α_m
BML	-	$d(\beta_m)/dE$
BN	-	α_n
D	-	variável auxiliar
DE	-	incremento de potencial de membrana (E)
EA	-	variável auxiliar
EK	-	pot. equilíbrio do íon potássio
ENA	-	pot. equilíbrio do íon sódio
GK	-	condutância aos íons K
GL	-	condutância aos íons L
GNA	-	condutância aos íons Na
H	-	inativação do Na
HE	-	H_∞ (equilíbrio)

- HO - H_0 (inicial)
- I - corrente de estimulação
- IEERR - controle do ploter
- IPL - controle para geração dos gráficos

IPL	GRÁFICO
1	E x T
2	H x T
3	N x T
4	M x T
5	MMQQT x T

- J - variável auxiliar
- KE - coeficientes do processo de integração por Runge-Kutta
- M - ativação do Na
- ME - M_∞ (equilíbrio)
- MMQQT - $\mu_m(q, q_T) \rightarrow MMQQT = (QSI * H) / OMEGA$
- MO - M_0 (inicial)
- OMEGA - componente de $\mu_m(q, q_T)$
- PENA - controle do ploter
- QSI -- componente de $\mu_m(q, q_T)$
- ST - estímulo a ser aplicado à célula
- T - tempo
- TH - τ_h
- TM - τ_m
- TN - τ_n
- TSF - tempo final de aplicação do estímulo ST
- TSI - tempo inicial para aplicação de ST
- TST - tempo total de simulação

```

C   PROGRAMA PARA CALCULO DO POTENCIAL DE ACOO E DA
C   RELACAO DE PROXIMIDADE
C
REAL M,N,MO,NO,ME,NE,I,KE,ME3L,MMQQT
DIMENSION KE(4)
LOGICAL PENAS
COMMON AM,BM,AN,BN,AH,BH,AM,TM,TN,TH,ME,NE,HE,MO,NO,HO,M,N,H
PENAS=TRUE.
CALL FGRID(2.,2.,TERR)
1000 READ(6,1)MO,NO,HO
1   FORMAT(3F5.3)
9   READ(6,9)E,DT,TSTOP,I
   FORMAT(4F10.4)
   AI=I
14  READ(6,14)TSI,TSF,ST
   FORMAT(3F10.4)
456 READ(6,456)IPL
   FORMAT(I2)
   IF(IPL.LT.0) GO TO 2000
   ENA=115.
   GNA=120.
   EK=-12.
   GK=36.
   EL=10.5080
   GL=.3
   T=0.
   EA=E-1.
200 DO 100 J=1,4
   GO TO (10,20,30,40),J
10  AE=E
   AT=0.
   GO TO 5
20  AE=E+KE(1)/2.
   AT=DT/2.
   GO TO 5
30  AE=E+KE(2)/2.
   AT=DT/2.
   GO TO 5
40  AE=E+KE(3)
   AT=DT
5   CALL HF1(AE)
   CALL HF2(AT)
100 KE(J)=DT*(I-(GNA*M**3*H*(E-ENA)+GK*N**4*(E-EK)+GL*(E-EL)))
   OE=(KE(1)+2.*KE(2)+2.*KE(3)+KE(4))/6.
   CALL HF1(E)
   CALL HF2(0.1)
   D=EXP(.1*(25.-E))-1.
   DL=-.1*EXP(.1*(25.-E))
   AML=(D+(-.1)-.1*(25.-E)*DL)/(D**2)
   BML=-.22*EXP(-E/18.)
   ME3L=((AML/TM)-AM*(AML+BML))*TM**2
   ME3L=(3.*ME**2)*ME3L
   OSI=ME3L*(ENA-E)*(E-EK)-ME**3*(ENA-EK)
   OMEGA=(1./GNA)*(GL*(EL-EK)+I)
   MMQQT=(OSI+H)/OMEGA
   IF(AHS(E-FA).LT.0.) GO TO 80

```

```
GO TO (901,902,903,904,905),IPL
901 CALL FPL0T(T,E,0.,-20.,TSTOP,120.,PENA,IERR)
GO TO 910
902 CALL FPL0T(T,M,0.,0.,TSTOP,1.,PENA,IERR)
GO TO 910
903 CALL FPL0T(T,H,0.,0.,TSTOP,1.,PENA,IERR)
GO TO 910
904 CALL FPL0T(T,N,0.,0.,TSTOP,1.,PENA,IERR)
GO TO 910
905 CALL FPL0T(T,MM00T,0.,-140.,TSTOP,140.,PENA,IERR)
910 E4=E
80 E=E+DE
T=T+DT
IF(T,LT,20.) GO TO 500
IF(T,LT,TSF.AND,T,GE,TSI) GO TO 400
I=AI
GO TO 500
400 I=AI+ST
500 IF(T,GT,TSTOP) GO TO 1000
CALL HF1(E)
CALL HF2(PT)
M0=M
N0=N
H0=H
GO TO 2000
2000 STOP
END
```

C SUBROTINA PARA CALCULO DO VALOR DOS PARAMETROS
C DEPENDENTES DO POTENCIAL DE MEMBRANA (E)
C

```
SUBROUTINE HF1(E)
REAL M,ME,N,NE,MO,NO
COMMON AM,BM,AN,BN,AH,BH,AM,BN,AM,BN,AM,BN,ME,NE,HE,MO,NO,HO,M,N,H
IF (ABS(E-25.) .LE. .01) GO TO 2
AM=.1*(25.-E)/(EXP(.1*(25.-E))-1.)
GO TO 3
2 AM=1./EXP(.1*(25.-V))
WRITE(16,1)AM,E
1. FORMAT(10X,F10.4,5X,F10.4)
3. HM=4.*EXP(-E/18.)
AH=.07*EXP(-E/20.)
BH=1./(EXP(.1*(30.-E))+1.)
AN=.01*(10.-E)/(EXP(.1*(10.-E))-1.)
BN=.125*EXP(-E/80.)
TM=1./(AM+BM)
TN=1./(AN+BN)
TH=1./(AH+BH)
ME=AM*TM
NE=AN*TN
HE=AH*TH
RETURN
END
```

```
GO TO (901,902,903,904,905),IPL
901 CALL FPL0T(T,E,0.,-20.,TSTOP,120.,PENA,IERR)
GO TO 910
902 CALL FPL0T(T,M,0.,0.,TSTOP,1.,PENA,IERR)
GO TO 910
903 CALL FPL0T(T,H,0.,0.,TSTOP,1.,PENA,IERR)
GO TO 910
904 CALL FPL0T(T,N,0.,0.,TSTOP,1.,PENA,IERR)
GO TO 910
905 CALL FPL0T(T,MM00T,0.,-140.,TSTOP,140.,PENA,IERR)
910 E4=E
80 E=E+DE
T=T+DT
IF(T.LT.20.) GO TO 500
IF(T.LT.TSF.AND.T.GE.TSI) GO TO 400
I=AI
GO TO 500
400 I=AI+ST
500 IF(T.GT.TSTOP) GO TO 1000
CALL HF1(F)
CALL HF2(DT)
MO=M
NO=N
HO=H
GO TO 2000
2000 STOP
END
```