

Simulação de miócito único via acoplamento de modelos massa-mola e eletromecânico

Anna L. A. B. Coelho¹, Rodrigo Weber dos Santos¹

¹Programa de Modelagem Computacional – Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)
Caixa Postal 20010 – 36.036-900 – Juiz de Fora – MG – Brasil

anna.luisa.bergo@gmail.com, rodrigo.weber@ufjf.br

Abstract. *We present a low-cost computational model for simulating cardiac myocyte electromechanics, using a system of six ordinary differential equations and a mass-spring system to capture deformation and geometry. The model is integrated in time using Verlet's method, and a sensitivity analysis is performed to investigate critical parameters. Numerical results show accurate action potential, contraction, and deformation, making the model an essential tool for accurately characterizing cardiac myocyte electromechanics.*

Resumo. *Apresentamos um modelo computacional de baixo custo para simular a eletromecânica do miócito cardíaco, usando um sistema de seis equações diferenciais ordinárias e um sistema massa-mola para capturar a deformação e a geometria. O modelo é integrado no tempo usando o método de Verlet, e uma análise de sensibilidade é realizada para investigar parâmetros críticos. Os resultados numéricos mostram potencial de ação, contração e deformação precisos, tornando o modelo uma ferramenta essencial para caracterizar com precisão a eletromecânica do miócito cardíaco.*

1. Motivação

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte em todo o mundo, e o funcionamento saudável do coração depende da contração adequada e sincronizada dos cardiomiócitos. Modelos computacionais de células cardíacas são ferramentas cruciais para entender a eletromecânica cardíaca e melhorar o tratamento dessas doenças. No entanto, esses modelos geralmente são complexos e caros em termos computacionais, o que dificulta sua aplicação prática. Em geral, modelos robustos baseados em Equações Diferenciais Parciais são utilizados para simular a propagação do sinal elétrico no tecido cardíaco e o acoplamento entre a variação de potencial e a atividade mecânica.

Este estudo apresenta um modelo computacional de baixo custo para simular a eletromecânica do miócito cardíaco por meio de um Sistema Massa Mola (SMM). Essa técnica é de grande interesse para simulações de cirurgias e tecidos biológicos e para a computação gráfica de materiais elásticos. O modelo proposto emprega um sistema de seis equações diferenciais ordinárias para simular o potencial de ação e a força ativa, além de utilizar o sistema massa-mola para capturar os detalhes de deformação e geometria do miócito cardíaco. A propagação do potencial de ação é representada por autômatos celulares, e o comportamento mecânico é governado pelo SMM. O modelo computacional é integrado no tempo usando o método de Verlet para obter a posição, velocidade e aceleração de cada ponto discretizado do único miócito cardíaco.

Para investigar os parâmetros mais críticos do modelo proposto, uma análise de sensibilidade é realizada. Os resultados numéricos indicam que o potencial de ação, a contração e a deformação obtidos são precisos e reproduzem muito bem os dados fisiológicos. Portanto, o modelo computacional de baixo custo proposto pode ser usado como uma ferramenta essencial para caracterizar com precisão a eletromecânica cardíaca.

2. Metodologia

Foi elaborado um algoritmo em C++ para simular o acoplamento de várias unidades de massa através de molas, em ligações horizontais, verticais e diagonais, considerando a força que cada massa realiza em suas vizinhas ao se movimentar no espaço. Como saída, são gerados arquivos em formato VTK para leitura no Paraview, onde são descritas as posições de cada uma das massas em um instante de tempo. As estruturas de massa são armazenadas em uma estrutura para todo o sistema, onde são organizadas em uma estrutura de matriz linearizada em um vetor. Para obter uma malha similar a uma geometria real, utilizamos imagens microscópicas dessa célula, mostradas na Figura 1, obtidas em laboratório [Natali 2008]. Através de um ajuste manual, a entrada foi manipulada de forma a remover seções de uma malha simétrica regular, até obtermos similaridade ao miócito real. A malha resultante está exibida na Figura 1.

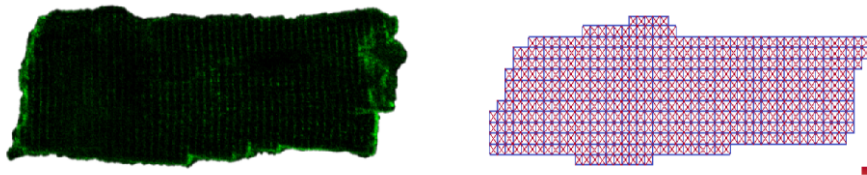


Figure 1. Imagem real de Miócito obtida em [Natali 2008] e Malha Gerada através de Imagem Real de Miócito

Considerando uma unidade de massa como um corpo rígido, utilizando a mecânica clássica para posição e velocidade. Podemos manipular essas equações de forma a obter um sistema com duas equações, dadas por:

$$\frac{\partial x}{\partial t} = v \quad (1)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \frac{F}{m} \quad (2)$$

A força considerada é categorizada em dois tipos: passiva e ativa. As forças passivas são as forças que as massas realizam umas nas outras através de suas ligações por molas. A força ativa é aplicada de forma externa ao sistema, neste caso, através do modelo celular eletromecânico. As condições iniciais utilizadas são velocidade inicial igual a zero e a posição das massas respectiva a seu ID na matriz de posições ser sua posição inicial. Utilizamos também uma condição de contorno, prescrevendo uma posição fixa para o centro de massa da célula. Dessa forma, a malha tem translação restrita.

Considerando apenas uma massa ligada por uma mola a um anteparo fixo, a força exercida de uma massa para o anteparo é calculada com a Lei de Hooke. Neste caso,

utilizou-se para cada massa uma ligação com 8 vizinhos. Portanto, é necessário o cálculo da força exercida por cada um dos vizinhos, e a soma, obtendo a força passiva total exercida na massa. Exceto as massas fixadas por condição de contorno, todas as outras estão em movimento em duas dimensões. Por esse motivo, é necessário um tratamento vetorial para cálculo da deformação das molas vizinhas e consequente cálculo de força resultante. Utilizamos a equação 3 para cálculo de forças passivas.

$$f_p = -[k_{elas}(|l| - r)] \frac{l}{|l|} \quad (3)$$

Além das forças passivas, são consideradas forças externas ao sistema e força de amortecimento viscoso. Essa força de amortecimento é calculada também de maneira vetorial, como mostra a equação 4.

$$f_p = \left[k_{damping} \frac{(\dot{l} \cdot l)}{|l|} \right] \frac{l}{|l|} \quad (4)$$

Como hipótese, assumimos que as forças ativas ao longo do miócito só atuam na direção longitudinal e se encontram em equilíbrio instantâneo a cada passo de tempo. Assim, a resultante não nula das forças ativas fica restrita as bordas esquerda e direita da célula.

Após inicialização do sistema, inicia-se um loop percorrendo um intervalo de tempo. A cada iteração, calcula-se o somatório de forças passivas, ativas, externas e amortecedoras que uma massa recebe em dado instante.

O código formulado integra a trajetória e a velocidade das massas no tempo, obtendo a resolução de um sistema de EDO's através do Método de Verlet. A cada passo de tempo, o estado atual do sistema é salvo no arquivo de saída.

O Método de Verlet pode ser obtido através de manipulações com Expansões da Série de Taylor para $X_{t_{n+1}}$, uma aproximação progressiva e $X_{t_{n-1}}$, uma aproximação regressiva. Adicionando as duas expansões alguns termos se cancelam, e isolando o termo progressivo, obtemos a seguinte relação:

$$X_{t_{n+1}} = 2X_{t_n} + h^2 \frac{F_n}{m} - X_{t_{n-1}} + O(h^4) \quad (5)$$

A velocidade da massa pode então ser obtida através do Método das Diferenças Finitas, utilizando sua forma centrada.

$$V_{t_{n+1}} = \frac{V_{t_{n+1}} - V_{t_{n-1}}}{2h} + O(h^2) \quad (6)$$

Portanto, este método aproxima a posição com um erro da ordem de h^4 e a velocidade com um erro de h^2 . Essa aproximação utiliza o valor da posição em um instante anterior $X_{t_{n-1}}$. Portanto, utilizamos o Método de Euler para o cálculo deste termo no primeiro instante de tempo. Este Método é bastante utilizado para simulação de massas e simulações físicas cuja energia total do sistema se mantenha constante. Portanto, é considerado um Método Conservativo, pois, através dessa aproximação a energia total do

sistema não apresenta aumento ou diminuição, como no Método de Euler, em que o erro associado acaba tendo como produto essa mudança indesejada na energia.

Para que o sistema de massas modele o miócito cardíaco com suas características e propriedades de contração a força aplicada precisa seguir uma função de tensão ao longo do tempo que reflita o comportamento mecânico dos sarcômeros. Para geração de um modelo de tensão ativa, foi realizado o acoplamento de um modelo eletrofisiológico capaz de gerar o potencial transmembrânico de um miócito com um modelo mecânico capaz de gerar a tensão ativa através desse potencial.

O modelo utilizado para a simulação do PA foi o Minimal Model proposto em [Bueno-Orovio et al. 2008], ajustado para a reprodução do modelo descrito em [ten Tusscher et al. 2004]. Temos 28 parâmetros ajustados do modelo e condições iniciais com valores descritos em [Bueno-Orovio et al. 2008].

O modelo proposto em (ROCHA SILVA, J.G. 2017)[Rocha Silva et al. 2017] propõe duas EDO's para a obtenção da tensão ativa nos sarcômeros causada pelo PA. Os parâmetros utilizados foram ajustados através de um Algoritmo Genético.

Para que o comportamento da simulação de miócito por sistemas massa-mola apresente maior similaridade as propriedades mecânicas exibidas pelo miócito, foi adicionada uma força de preservação de área, para que a estrutura da malha possa se manter. Percorremos os nós da malha de forma a calcular o baricentro(x_b) dos triângulos formados pelo nó e seus vizinhos. Com isso, a direção da força é calculada através do vetor que liga o baricentro ao nó x_i que receberá a força de preservação. Essa força é proporcional a uma constante de preservação de área e a área do triângulo em questão.

$$f_{prev} = -k_{prev}area \frac{(x_i - x_b)}{\|x_i - x_b\|} \quad (7)$$

Em uma análise de sensibilidade, devemos definir quais são as variáveis cujo comportamento será observado, e como a mudança de valores na entrada da simulação podem alterá-lo. Elencamos como principais medidas a deformação do eixo longitudinal e a deformação no eixo vertical como quantidades de interesse, ou seja, seus valores na saída de nosso código serão monitorados em relação aos parâmetros de interesse, que definimos no início da execução. Esses parâmetros são elasticidade, amortecimento, constante de preservação de área e tensão ativa.

3. Resultados

Para análise das contrações obtidas, foram criadas duas medidas de interesse, a deformação do eixo longitudinal e a deformação do eixo vertical. As simulações visam a reprodução de um ciclo de contração e relaxamento. Para que as observações reflitam o comportamento real de um miócito, são necessários ajustes nas constantes de amortecimento e constantes elásticas. Neste trabalho foi feito um ajuste manual dos parâmetros, que foram modificados visando obter uma deformação compatível com a deformação fisiológica da célula (neste caso, consideramos redução de 11% do volume). Além disso, foi preciso ajustar as constantes de damping e preservação de área de forma a reduzir as oscilações do sistema.

3.1. Curva de contração

Os resultados de contração do eixo longitudinal do miócito ao longo do tempo se mostraram proporcionais a tensão ativa aplicada. A força ativa atinge seu pico em torno de 170ms, quando a tensão aplicada chega a 100% do valor aplicado e com isso temos a contração máxima do miócito. Esses valores podem ser observados no gráfico da Figura 2. Nestes gráficos demonstra-se a relação entre a tensão aplicada e a contração do eixo. São exibidas curvas para magnitude de força ativa aplicada de 30kPa, 40kPa e 50kPa. Na Figura 2 observamos a curva de contração do eixo longitudinal, observando diferentes parâmetros. Variamos as constantes de amortecimento, de elasticidade e de preservação de área, gerando os gráficos em a, b e c. Os gráficos em d são gerados pela variação na intensidade da tensão ativa aplicada. A simulação obteve um encurtamento de 11% da área do miócito cardíaco.

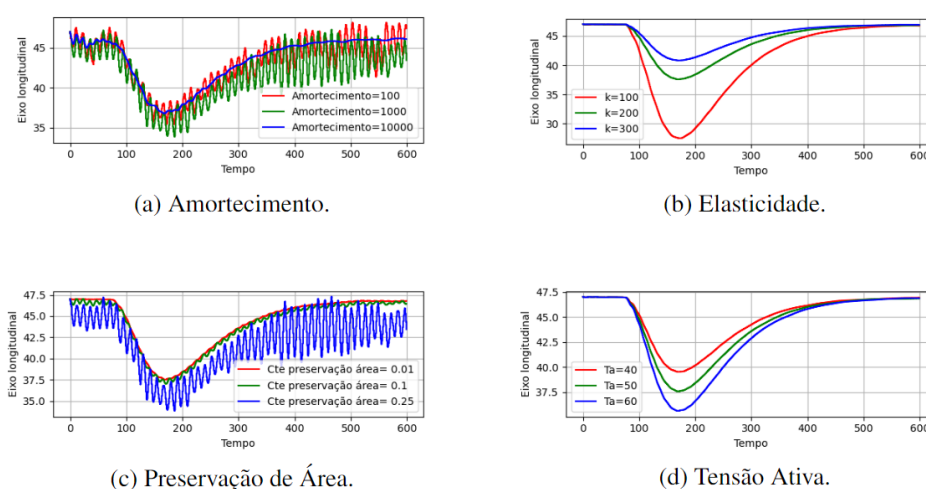


Figure 2. Resultado das análises da curva de contração no eixo longitudinal para os parâmetros indicados.

A Figura 3 mostram diferentes instantes de tempo da simulação. Podemos observar o retorno da malha para seu estado inicial após a contração.

4. Conclusão

O uso de sistemas massa-mola para simular tecidos e órgãos humanos oferece uma alternativa promissora e computacionalmente menos custosa do que modelos baseados em equações diferenciais parciais. Embora a parametrização desses sistemas possa ser um desafio, a análise de sensibilidade de parâmetros apresentada neste estudo pode contribuir para o desenvolvimento de métodos automáticos de calibração de modelos a dados experimentais. O estudo identificou que a constante de preservação de área ou volume é o parâmetro mais crítico do modelo, mas foi possível variar todos os parâmetros sem perder características fisiológicas importantes. As simulações reproduziram os dados experimentais de (C.M. PHILIPS et al, 1986)[Philips et al. 1986], mostrando um encurtamento entre 8Em resumo, o modelo computacional de baixo custo baseado em sistemas massa-mola proposto neste estudo oferece uma alternativa viável e eficaz para caracterizar a eletromecânica cardíaca com precisão, contribuindo para aprimorar a compreensão

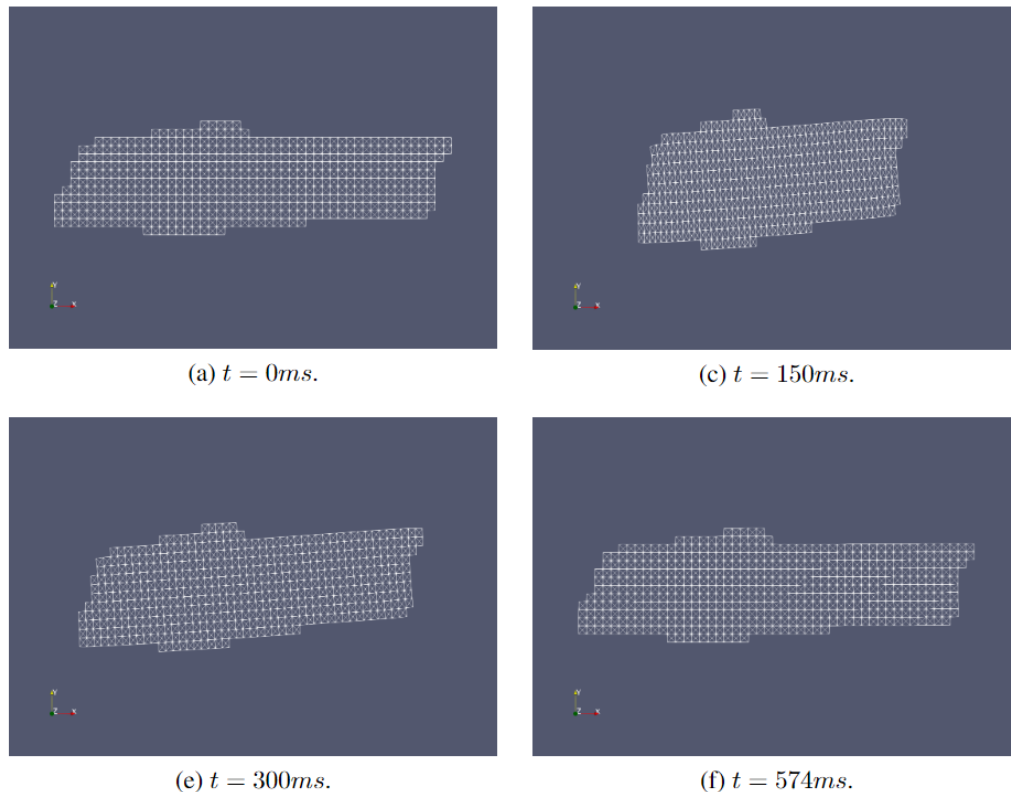


Figure 3. Resultado da simulação em diferentes passos de tempo.

das doenças cardiovasculares e permitindo que pesquisadores e médicos identifiquem e tratem problemas cardíacos com maior eficácia e precisão.

5. References

References

- Bueno-Orovio, A., Cherry, E. M., and Fenton, F. H. (2008). Minimal model for human ventricular action potentials in tissue. *Journal of theoretical biology*, 253(3):544–560.
- Natali, A. J. (2008). Efeitos do exercício crônico sobre os miócitos cardíacos: uma revisão das adaptações mecânicas. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, 12(1):91–96.
- Philips, C. M., Duthinh, V., and Houser, S. R. (1986). A simple technique to measure the rate and magnitude of shortening of single isolated cardiac myocytes. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-33(10):929–934.
- Rocha Silva, J. G., Martins Rocha, B., Silva Campos, R., Ribeiro Xavier, C., and Weber Santos, R. (2017). Modelos simplificados para acoplamento eletromecânico de miócito cardíaco. In *XXXIII Congreso de Métodos Numéricos y sus Aplicaciones (ENIEF)(La Plata, noviembre 2017)*.
- ten Tusscher, K. H., Noble, D., Noble, P.-J., and Panfilov, A. V. (2004). A model for human ventricular tissue. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 286(4):H1573–H1589.