

Desarrollo de un modelo probabilístico de la actividad eléctrica cardíaca basado en un autómata celular

Felipe Alonso Atienza^a, Jesús Requena Carrión^a, Arcadi García Alberola^b, José L. Rojo Álvarez^a, Juan J. Sánchez Muñoz^b, Juan Martínez Sánchez^b y Mariano Valdés Chávarri^b

^aDepartamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones. Universidad Carlos III. Leganés. Madrid. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Introducción y objetivos. La utilización de modelos matemáticos de activación y propagación del impulso ha mejorado la comprensión de diversos mecanismos electrofisiológicos involucrados en la génesis de las arritmias. Las simulaciones más realistas se basan en los modelos de reacción-difusión e implican una carga computacional muy elevada. El objetivo del estudio es desarrollar un modelo de activación eléctrica cardíaca por ordenador que permita simular fenómenos electrofisiológicos complejos y que no requiera la carga computacional necesaria en otros modelos habitualmente empleados.

Material y método. Se ha modelado el tejido cardíaco como un autómata celular, cada uno de cuyos elementos adopta estados discretos en función de su estado previo y del de las células vecinas siguiendo unas reglas sencillas. La activación se contempla como un proceso probabilístico y se ajusta mediante el fenómeno de restitución, mientras la repolarización se modela como un proceso determinista. Finalmente, las corrientes celulares se calculan utilizando un potencial de acción prototipo, lo que permite simular los electrogramas virtuales monopares y bipolares en cualquier punto del espacio.

Resultados. Se ha conseguido reproducir frentes planos de activación, propagación de un estímulo focal y reentradas estables e inestables en 2 dimensiones, con sus electrogramas correspondientes. El modelo es particularmente adecuado para simular los fenómenos asociados a la curvatura de los frentes, y permite reproducir la conducción fibrilar y los rotors estables en 2 y 3 dimensiones.

Conclusiones. Aunque el modelo de autómata celular probabilístico desarrollado es sencillo y no requiere cargas computacionales elevadas, es capaz de simular de forma realista fenómenos complejos de gran interés en electrofisiología.

Palabras clave: Investigación básica. Modelo matemático. Electrofisiología.

Financiado parcialmente con una beca para investigación básica de Guidant España.

Correspondencia: Dr. A. García Alberola.
Pza. del Roble, 36. 30150 La Alberca. Murcia. España.
Correo electrónico: arcadi@secardiologia.es.

Recibido el 17 de agosto de 2004.
Aceptado para su publicación el 18 de octubre de 2004.

A Probabilistic Model of Cardiac Electrical Activity Based on a Cellular Automata System

Introduction and objectives. Mathematical models of cardiac electrical activity may help to elucidate the electrophysiological mechanisms involved in the genesis of arrhythmias. The most realistic simulations are based on reaction-diffusion models and involve a considerable computational burden. The aim of this study was to develop a computer model of cardiac electrical activity able to simulate complex electrophysiological phenomena but free of the large computational demands required by other commonly used models.

Material and method. A cellular automata system was used to model the cardiac tissue. Each individual unit had several discrete states that changed according to simple rules as a function of the previous state and the state of the neighboring cells. Activation was considered as a probabilistic process and was adjusted using restitution curves. In contrast, repolarization was modeled as a deterministic phenomenon. Cell currents in the model were calculated with a prototypical action potential that allowed virtual monopolar and bipolar electrograms to be simulated at any point in space.

Results. Reproducible flat activation fronts, propagation from a focal stimulus, and reentry processes that were stable and unstable in two dimensions (with their corresponding electrograms) were obtained. The model was particularly suitable for the simulation of the effects observed in curvilinear activation fronts. Fibrillatory conduction and stable rotors in two- and three-dimensional substrates were also obtained.

Conclusions. The probabilistic cellular automata model was simple to implement and was not associated with a high computational burden. It provided a realistic simulation of complex phenomena of interest in electrophysiology.

Key words: Basic research. Computer model. Electrophysiology.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 6-9

INTRODUCCIÓN

La simulación de la activación eléctrica miocárdica mediante modelado por ordenador ha sido ampliamente utilizada en cardiología. En el campo de la electrofisiología, diversos tipos de modelo han ayudado a entender con mayor profundidad los mecanismos de las arritmias^{1,2}, las propiedades del automatismo³, la conducción^{4,5} y los circuitos de reentrada⁶⁻⁸. Fenómenos más complejos como la actividad fibrilatoria han sido también abordados con estas técnicas^{9,10}, e incluso se ha conseguido predecir algunos efectos de los fármacos antiarrítmicos sobre la fibrilación ventricular^{11,12} y otras arritmias^{13,14}. Los principales modelos de activación utilizados se pueden clasificar en 2 grandes grupos. El primero de ellos se basa en el concepto de autómatas celulares, que concibe el tejido como un conjunto de elementos discretos interconectados entre sí. Cada elemento, o autómata, puede adoptar un número finito de estados permitidos (p. ej., activo o inactivo), cada uno de los cuales cambia en función del estado precedente y del estado de los elementos vecinos de acuerdo con unas reglas predeterminadas. Las transiciones entre estados individuales rigen la evolución y el comportamiento del sistema en su conjunto y son deterministas, puesto que bajo las mismas condiciones iniciales, el sistema evoluciona de manera idéntica. Los autómatas celulares son fáciles de programar y permiten simulaciones rápidas con una carga computacional moderada; sin embargo, presentan serias limitaciones al tratar de reproducir varios fenómenos de gran interés en electrofisiología, como los efectos de la curvatura de los frentes de activación¹⁵. El segundo grupo de modelos, denominados de reacción-difusión, reproducen la dinámica de membrana simulando el paso de las corrientes iónicas a través de los canales iónicos y el potencial de membrana asociado¹⁶⁻¹⁸. La conexión entre las células se modela mediante resistencias eléctricas y la propagación del impulso se calcula resolviendo las ecuaciones que gobiernan los circuitos eléctricos^{19,20}. Estos modelos son mucho más realistas y reproducen mejor las situaciones complejas, pero requieren una carga computacional muy elevada y a menudo son necesarias muchas horas de cálculo en multiprocesadores para poder simular 1 o 2 segundos de actividad eléctrica²¹. El objetivo de este estudio es diseñar un modelo de activación eléctrica por ordenador basado en un autómata celular que permita simular fenómenos electrofisiológicos complejos y que no requiera la carga computacional necesaria en los modelos de reacción-difusión.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del modelo

El tejido cardíaco se ha modelado como una rejilla de elementos discretos, o celdas, que representan gru-

pos de células con un comportamiento intrínseco promedio e interaccionan con las celdas de su vecindad siguiendo una regla probabilística de transmisión del impulso eléctrico. Cada celda se comporta como un autómata celular que puede adoptar 3 estados: reposo (durante el cual se encuentra relajada y excitable), refractario 1 (excitada y con capacidad de excitar a las celdas vecinas) y refractario 2 (excitada, pero sin capacidad de excitar a su vecindad). El período refractario 1 se mantiene durante una fracción F de la duración del potencial de acción (PA), en torno al 10%. Durante el resto del PA, la celda permanece en período refractario 2, para pasar a continuación al valor de reposo, que se corresponde con el intervalo diastólico (ID). La transición entre estados está regida por 3 leyes: repolarización parcial (transición de refractario 1 a refractario 2), repolarización total (transición de refractario 2 a reposo) y despolarización (transición de reposo a refractario 1). Tanto la repolarización parcial como la repolarización total tienen lugar de manera determinista, conocidos el instante de despolarización y la duración del potencial de acción (DPA). La despolarización, por el contrario, está definida en términos probabilísticos y se basa en 2 factores: por un lado, la excitabilidad de la celda (E), que se incrementa con el tiempo en que aquella permanece en reposo y, por otro lado, la cantidad de excitación alrededor de cada célula (Q), de forma que cuanto mayor es esta cantidad, mayor es la probabilidad de que el elemento se excite. Si denotamos por P_j^{exc} a la probabilidad de la celda j de ser excitada, estos 2 factores se combinan en la fórmula:

$$P_j^{exc} = E \cdot Q = E \cdot \sum_{i \neq j} \frac{A_i}{d_{ij}^2}$$

donde i es un elemento de la vecindad, A_i es el estado de excitación binario (1 en refractario 1, 0 en otro caso), y d_{ij} es la distancia entre los centros de los elementos i y j . Obsérvese que la fórmula puede aplicarse tanto a sustratos de 2 como de 3 dimensiones, extendiendo el sumatorio a los elementos vecinos sobre una superficie (plana o curva) o a un espacio tridimensional. La estimación de ambos factores (excitabilidad y cantidad de excitación) se ha realizado utilizando 2 variables macroscópicas —la DPA y la velocidad de conducción (VC)—, teniendo en cuenta las propiedades de restitución eléctrica del tejido cardíaco. Según éstas, la DPA y la VC dependen de la frecuencia de estimulación a la que se encuentra sometido el tejido. Una frecuencia elevada reduce el ID, condicionando una DPA breve y una VC baja, mientras que una frecuencia lenta produce el fenómeno contrario. Este comportamiento se recoge en las curvas de restitución (fig. 1), que han servido para ajustar los parámetros del modelo.

Fig. 1. Curvas de restitución del potencial de acción (izquierda) y de la velocidad de conducción (derecha) en función del intervalo diastólico. APD: duración del potencial de acción; CV: velocidad de conducción; DI: intervalo diastólico.

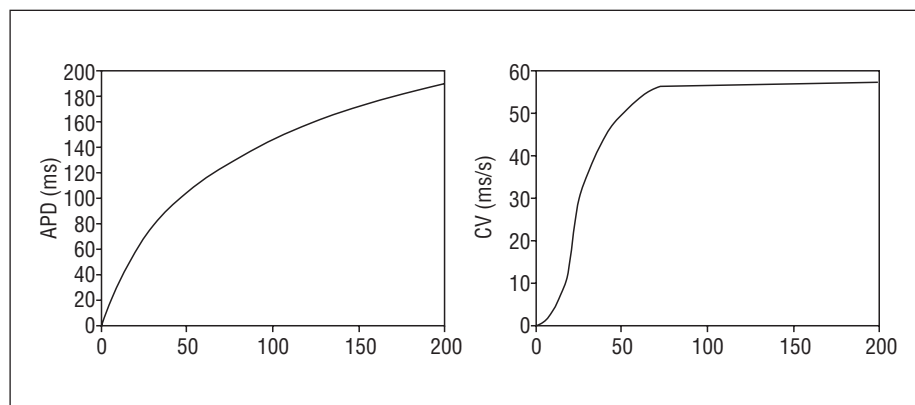
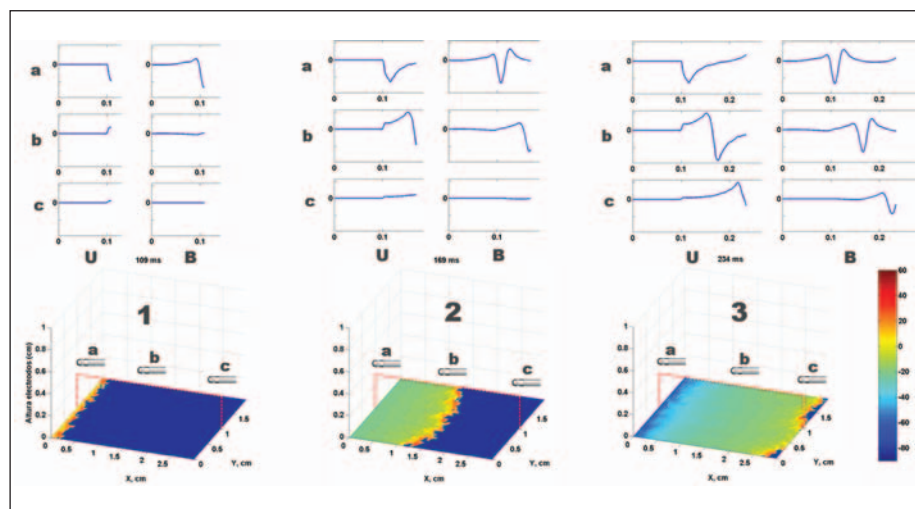


Fig. 2. Simulación de un frente de onda plano y los correspondientes electrogramas unipolares y bipolares. De izquierda a derecha se representan 3 momentos de la activación en la lámina de tejido (1: inicio, 2: mitad, 3: final). Las posiciones del electrodo de registro se representan con las letras a, b y c. Los electrogramas unipolares (U) y bipolares (B) obtenidos en cada posición se representan en la parte superior del registro. La barra de la derecha representa el mapa de colores del voltaje de membrana expresado en mV.



Cálculo de los electrogramas

Para poder calcular los electrogramas (EGM) asociados al patrón de activación es necesario calcular la corriente transmembrana a partir del potencial de acción. Para ello se utilizó un potencial de acción prototipo, obtenido a partir del modelo de Luo y Rudy¹⁷, que asocia el tiempo transcurrido en el estado actual de cada celda con su nivel de voltaje. Asumiendo que el tejido cardíaco se puede modelar como un medio de dominio único, isotrópico, resistivo y homogéneo, el potencial eléctrico obtenido en un punto cercano a la superficie extracelular se calcula como la suma ponderada de las corrientes transmembrana que se originan en las celdas del tejido^{22,23}. Un EGM unipolar se modela como el registro del potencial extracelular medido por un electrodo puntual de polaridad positiva, cuya referencia (potencial cero) está situada en infinito. La distancia del electrodo a la superficie cuantifica la zona de influencia del electrodo, de forma que cuanto más próximo se encuentre al tejido mayor será la captación de campo. Un EGM bipolar se modela como la diferencia de potencial entre 2 puntos cercanos entre

sí, es decir, como la diferencia entre 2 EGM unipolares.

El código de simulación y la visualización de los experimentos realizados se han implementado mediante el paquete de software de computación Matlab® (The MathWorks, Inc.), utilizando un ordenador PC monoprocesador Intel Pentium® 4 a 2,19 GHz y con 256 MB de RAM.

RESULTADOS

Utilizando como sustrato una lámina bidimensional de 80×120 elementos con propiedades homogéneas, la activación inicial y simultánea de una línea de elementos generó un frente plano de activación con velocidad de propagación uniforme. En la figura 2 se muestran los EGM bipolares y unipolares obtenidos desde distintos puntos del espacio. La estimulación focal sobre el mismo sustrato produjo un frente circular que se alejaba del punto de estimulación. El EGM monopolar simulado presentó una morfología QS con el electrodo de registro situado sobre el área de estimulación, a diferencia de la morfología rS, obtenida a cier-

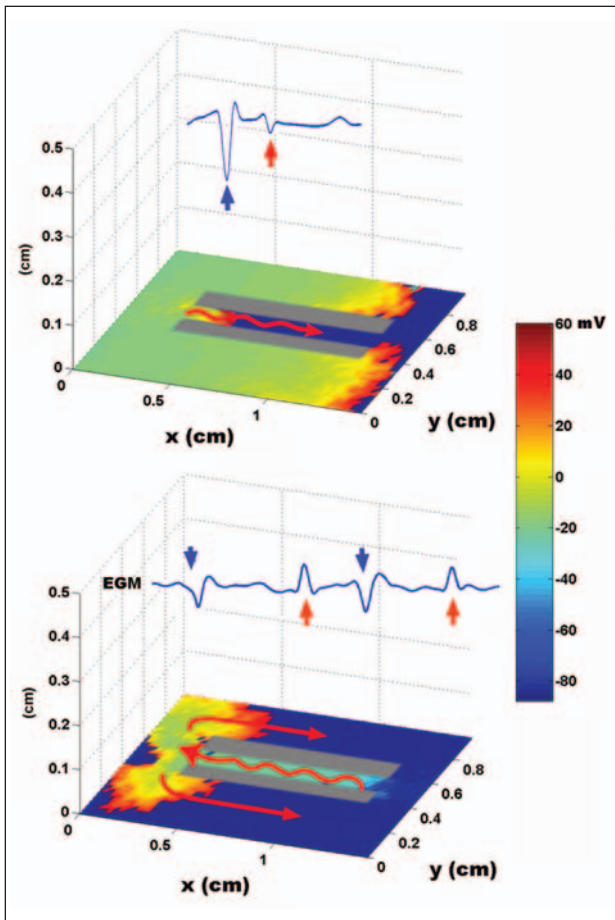


Fig. 3. Simulación de un circuito de reentrada en forma de «8». Las flechas rojas dibujadas sobre la lámina de tejido representan el sentido de la activación. La conducción lenta se representa por una flecha ondulada. Sobre cada lámina se muestran los electrogramas bipolares obtenidos sobre el pasillo entre las áreas de cicatriz (véase texto). El rectángulo de la derecha representa el mapa de colores del voltaje de membrana expresado en mV.

ta distancia del centro. La introducción en el modelo de áreas inexcitables y zonas de conducción lenta generó circuitos de reentrada estables e inestables. En la figura 3 se muestra la simulación de un circuito de reentrada en 8, similar a los que se pueden observar en modelos experimentales y en pacientes con taquicardia ventricular sostenida sobre un infarto de miocardio crónico²⁴⁻²⁶. Los rectángulos grises representan áreas de necrosis y el pasillo entre ambas es el área de conducción lenta. Durante la estimulación desde el extremo izquierdo (figura superior), el electrodo situado sobre el pasillo de conducción lenta registra un potencial inicial (flecha azul) que corresponde a la activación del área de conducción rápida, situada por fuera de las zonas necróticas. Posteriormente se registra un potencial de menor amplitud (flecha roja), tardío y separado del inicial por una línea isoeletrica, que corresponde a la activación más lenta del pasillo entre las 2 cicatrices. En pacientes con taquicardias ventriculares e in-

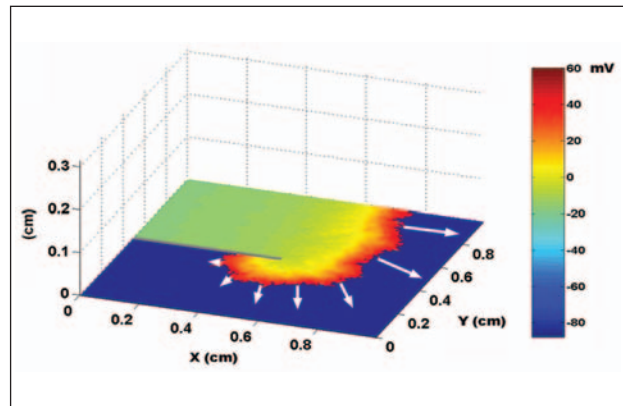


Fig. 4. Efecto de la curvatura del frente sobre la velocidad de conducción, representada por las flechas blancas. Obsérvese la disminución de la velocidad al aumentar el grado de curvatura. El mapa de voltaje se representa como en las figuras 2 y 3.

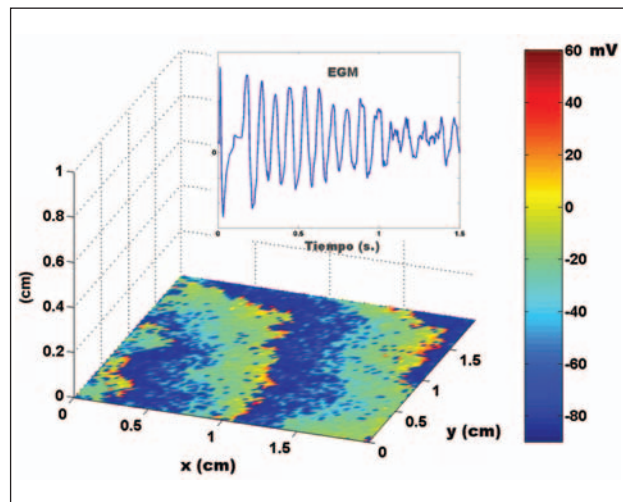


Fig. 5. Conducción fibrilatoria al estimular el extremo izquierdo de la lámina de tejido con alta frecuencia (50 Hz). El recuadro superior muestra el electrograma obtenido al situar el electrodo sobre la superficie del tejido. El rectángulo de la derecha representa el mapa de voltaje, como en las figuras anteriores.

farto de miocardio se han descrito potenciales similares²⁷. Durante reentrada (fig. 3, inferior) la activación del área de conducción lenta genera un potencial mediastólico de amplitud reducida (flecha roja). La concepción probabilística de la excitación en nuestro modelo es particularmente apropiada para simular el comportamiento de los frentes de activación en zonas con una curvatura pronunciada. El borde convexo del frente encuentra una mayor superficie para activar en la dirección de la activación, por lo que la probabilidad de que se exciten los elementos vecinos en esa dirección disminuye. Dado que la velocidad de conducción depende esencialmente de ese parámetro, resulta inversamente proporcional a la curvatura del frente (fig. 4) y reproduce el comportamiento real en esta si-

tuación sin necesidad de hipótesis adicionales *ad hoc*. El modelo permite también efectuar simulaciones de procesos fibrilatorios. Utilizando una lámina de propiedades homogéneas y de 80×80 elementos como sustrato, una estimulación rápida con una frecuencia $> 8-10$ Hz genera en pocos segundos curvatura y fragmentación irregular de los frentes de onda, típica de la conducción fibrilar. En la figura 5 se muestra un ejemplo con estimulación a 50 Hz. Obsérvese cómo los EGM obtenidos en las proximidades del sustrato reproducen los obtenidos durante la fibrilación. Finalmente, el modelo permite la simulación del proceso de activación en 3 dimensiones, dotando de profundidad a la rejilla que sustenta el autómata celular. El sustrato tridimensional puede definirse con propiedades homogéneas, asumiendo el mismo comportamiento de la ley de activación en superficie y en profundidad, pero también puede generarse un modelo heterogéneo mediante la modificación del cálculo de la distancia en función de la dirección. Este último aspecto permite simular velocidades de conducción diferentes en sentido transversal, longitudinal y en profundidad, reproduciendo el fenómeno de anisotropía. Al utilizar un sustrato homogéneo, la estimulación sucesiva de un cubo de $80 \times 80 \times 10$ elementos con 2 frentes planos en dirección perpendicular genera un frente de activación curvo cuya velocidad de conducción disminuye al aproximarse a su centro de rotación. La curvatura extrema de la onda de activación la hace girar en torno al núcleo, que permanece inexcitado y conforma de ese modo un rotor similar a los observados durante la fibrilación auricular y ventricular en diversos modelos experimentales²⁸⁻³⁰ (fig. 6, vídeo 1 disponible en el número de enero en: www.revespcardiol.org/).

DISCUSIÓN

El modelo de activación celular descrito es capaz de reproducir muchos aspectos del comportamiento eléctrico del tejido miocárdico, incluidos los frentes planos de activación, los circuitos de reentrada más o menos complejos, los efectos de la curvatura del frente, la conducción fibrilar y la génesis de rotores estables, descritos en modelos experimentales de fibrilación auricular y ventricular. La simulación de estos fenómenos se consigue con un modelo de autómatas celulares dotado de unas reglas simples, reduciendo así la carga computacional. El carácter probabilístico de la excitación es un elemento fundamental en el modelo, ya que reproduce de forma natural el comportamiento de la propagación en los frentes curvilíneos y permite simular incluso rotores estables en medios homogéneos de 2 o 3 dimensiones.

Se han publicado distintos modelos de activación y propagación del impulso cardíaco, que se diferencian en la implementación de la anatomía macroscópica y microscópica cardíaca y en la aproximación a las pro-

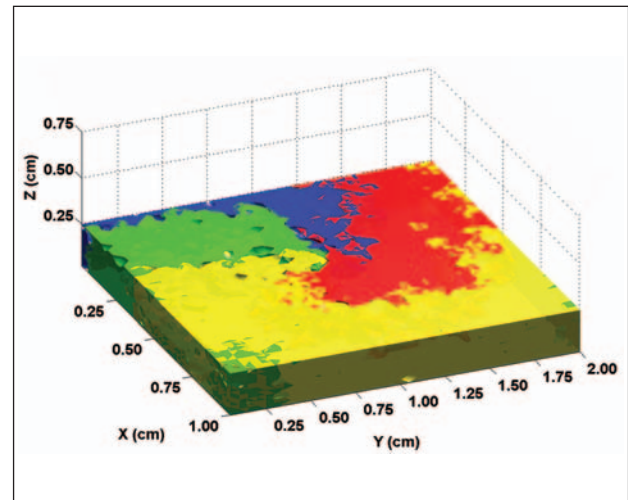


Fig. 6. Simulación de una onda de activación en espiral (rotor). Los diferentes colores representan los tiempos de activación y el punto central donde se unen corresponde al núcleo del rotor (véase texto).

piedades electrofisiológicas de la célula y de las conexiones intercelulares. Algunos modelos intentan simular la electrofisiología celular mediante la reproducción del comportamiento de las corrientes iónicas que generan el potencial de acción transmembrana. Se basan en las ecuaciones originales del modelo de potencial de acción en el axón del calamar gigante de Hodgkin y Huxley³¹ y en sus modificaciones posteriores adaptadas al tejido cardíaco^{16,17,32-35}. Esta aproximación constituye la base de los denominados modelos de reacción-difusión y requiere complejos cálculos matemáticos para describir los procesos de excitación y propagación del impulso. Con este tipo de modelos se ha conseguido reproducir el potencial de acción de las células cardíacas en condiciones normales y en situaciones patológicas, como la isquemia o la insuficiencia cardíaca³⁶. Son también muy adecuados para evaluar los efectos electrofisiológicos de los fármacos con acción sobre los canales iónicos^{12,37,38}. Los efectos de la curvatura en los frentes simulados con estos modelos son bastante realistas, disminuyendo la velocidad de conducción con el grado de curvatura. La simulación de rotores y de vórtices también se ha llevado a cabo con estos modelos, tanto en 2 como en 3 dimensiones^{9,15}. El principal inconveniente de los modelos de reacción-difusión es que requieren tiempos muy prolongados de computación en ordenadores de alta capacidad. Incluso en modelos simplificados^{39,40}, las necesidades de computación son muy elevadas, por lo que son adecuados para simulaciones de pequeñas muestras de tejido durante unos pocos segundos. Una ventaja importante de nuestro modelo con respecto a los descritos es que su programación es más sencilla, requiere mucha menos carga computacional y puede, por tanto, simular fenómenos complejos y/o de duración prolongada sin necesidad

de una infraestructura informática sofisticada. De hecho, nuestra evaluación se ha realizado en ordenadores comerciales de fácil disponibilidad, utilizando tiempos razonables para simulaciones complejas, como las involucradas en los fenómenos fibrilatorios. Con ordenadores de mayor capacidad, como los utilizados actualmente para implementar los modelos de reacción-difusión, se aumentaría de manera considerable la resolución del modelo, consiguiendo resultados más próximos a la preparación experimental y permitiendo, probablemente, la simulación de fenómenos en cavidades cardíacas completas con un detalle anatómico realista. El segundo grupo de modelos de activación se engloba dentro de los denominados autómatas celulares y se basa en la representación del tejido cardíaco como una malla de elementos discretos, que pueden adoptar distintos estados en función de su estado precedente y del estado en que se encuentran las celdas vecinas⁴¹. En los modelos publicados, la comunicación entre un elemento y sus vecinos se produce siguiendo una regla determinista, de forma que cada elemento es obligado a cambiar de estado o a permanecer en él según sea la situación de las células circundantes. Con esta metodología se han podido reproducir bloqueos unidireccionales funcionales con inducción de reentradas estables alrededor de un obstáculo. También se ha conseguido simular ondas espirales que rotan alrededor de un centro fijo, cuya fragmentación se consigue con la introducción de anisotropía en el sustrato⁴¹. Además, la rapidez de cálculo inherente a estos modelos los hacen aplicables a superficies o volúmenes amplios, simulando el comportamiento de cavidades cardíacas completas. Sin embargo, la reproducción de algunos fenómenos clave en la dinámica de propagación del estímulo es poco realista o precisa la incorporación en el modelo hipótesis adicionales de difícil justificación. Así ocurre, por ejemplo, con la disminución de la velocidad de conducción que se produce al aumentar la frecuencia de estimulación y en especial con el comportamiento de los frentes curvilíneos, en los que la velocidad de conducción varía inversamente con el grado de curvatura. Este hecho está en la base de muchas observaciones electrofisiológicas de interés y es difícilmente reproducible con los modelos al uso. La introducción del factor probabilístico en nuestro modelo, según el cual la probabilidad de excitación de cada elemento depende del tiempo transcurrido desde su última repolarización y del número de células activas que hay en la vecindad, reproduce de forma natural ambos fenómenos, sin necesidad de hipótesis adicionales y sin incrementos del tiempo de cálculo. Otro fenómeno que hemos conseguido reproducir de manera directa y que no ha sido comunicado previamente con los modelos de autómatas celulares es la conducción fibrilatoria en el sustrato cuando la frecuencia de estimulación es muy elevada. La posibilidad de obtener EGM

virtuales, monopolares y bipolares, en cualquier posición del espacio y con cualquier ángulo respecto a la superficie de activación, aumenta la utilidad del modelo y establece una relación con los registros eléctricos obtenidos directamente en modelos experimentales o en el laboratorio de electrofisiología.

Limitaciones

El modelo desarrollado se basa en propiedades macroscópicas de la activación, por lo que no tiene en cuenta de forma directa el comportamiento de los canales y las corrientes celulares iónicas. Por ello, en su estado actual, sería poco adecuado para simular los efectos de los fármacos o de las enfermedades genéticas que modifican estas corrientes. Esta limitación, común a todos los modelos de autómatas celulares, podría superarse, al menos parcialmente, introduciendo parámetros que reflejaran de manera indirecta los aspectos más relevantes de la dinámica de canales. En segundo lugar, las simulaciones se han realizado en un ordenador estándar con baja capacidad de cálculo. La utilización de ordenadores más potentes permitiría una mejor resolución y probablemente ofrecería un aspecto más realista a las simulaciones. Además, el modelo se ha evaluado sobre un sustrato virtual sencillo y homogéneo en 2 y 3 dimensiones. La anatomía de las cavidades, la integración de obstáculos anatómicos y la orientación de las fibras musculares no han sido integradas por el momento. Finalmente, aunque el modelo es capaz de reproducir de una forma cualitativa muchos fenómenos interesantes en electrofisiología básica, no hemos efectuado una validación cuantitativa en preparaciones experimentales. Esta validación permitiría un mejor ajuste de los parámetros del modelo y una evaluación de su capacidad de predicción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clancy CE, Tateyama M, Liu H, Wehrens XH, Kass RS. Non-equilibrium gating in cardiac Na⁺ channels: an original mechanism of arrhythmia. *Circulation*. 2003;107:2233-7.
2. Swissa M, Qu Z, Ohara T, Lee MH, Lin SF, Garfinkel A, et al. Action potential duration restitution and ventricular fibrillation due to rapid focal excitation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H1915-23.
3. Dokos S, Celler B, Lovell N. Ion currents underlying sinoatrial node pacemaker activity: A new single cell mathematical model. *J Theor Biol*. 1996;181:245-72.
4. Malik M, Camm AJ. Mechanism of Wenckebach periods: hypothesis based on computer modeling experiments. *Am J Physiol*. 1989;257:H1263-74.
5. Harrild D, Henriquez C. A computer model of normal conduction in the human atria. *Circ Res*. 2000;87:E25-36.
6. Stevenson WG, Friedman PL, Kocovic D, Sager PT, Saxon LA, Pavri B. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*. 1998;98:308-14.

7. Virag N, Vesin JM, Kappenberger L. A computer model of cardiac electrical activity for the simulation of arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21:2366-71.
8. Vigmond EJ, Ruckdeschel R, Trayanova N. Reentry in a morphologically realistic atrial model. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:1046-54.
9. Davidenko JM, Salomonsz R, Pertsov AM, Baxter WT, Jalife J. Effects of pacing on stationary reentrant activity. Theoretical and experimental study. *Circ Res.* 1995;77:1166-79.
10. Xie F, Qu Z, Yang J, Baher A, Weiss J, Garfinkel A. A simulation study of the effects of cardiac anatomy in ventricular fibrillation. *J Clin Invest.* 2004;113:686-93.
11. Starmer CF, Romashko DN, Reddy RS, Zilberter YI, Starobin J, Grant AO, et al. Proarrhythmic response to potassium channel blockade. Numerical studies of polymorphic tachyarrhythmias. *Circulation.* 1995;92:595-605.
12. Samie FH, Mandapati R, Gray RA, Watanabe Y, Zuur C, Beaumont J, et al. A mechanism of transition from ventricular fibrillation to tachycardia: effect of calcium channel blockade on the dynamics of rotating waves. *Circ Res.* 2000;86:684-91.
13. Starmer CF, Lastra AA, Nesterenko VV, Grant AO. Proarrhythmic response to sodium channel blockade. Theoretical model and numerical experiments. *Circulation.* 1991;84:1364-77.
14. Chay TR. Proarrhythmic and antiarrhythmic actions of ion channel blockers on arrhythmias in the heart: model study. *Am J Physiol.* 1996;271:H329-56.
15. Saschse FB. *Computational Cardiology. Modeling of anatomy, electrophysiology, and mechanics.* Berlin: Springer-Verlag; 2004. p. 214.
16. Beeler G, Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers. *J Physiol* 1977;268:177-210.
17. Luo C, Rudy Y. A dynamic model of the ventricular cardiac action potential: depolarization, repolarization and their interaction. *Circ Res.* 1991;68:1501-26.
18. Priebe L, Beuckelmann DJ. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. *Circ Res.* 1998;82:1206-23.
19. Plonsey R, Barr RC. Mathematical modeling of electrical activity of the heart. *J Electrocardiol.* 1987;20:219-26.
20. Henriquez CS, Muzikant AL, Smoak CK. Anisotropy, fiber curvature and bath loading effects on activation in thin and thick cardiac tissue preparations: simulations in a three-dimensional bidomain model. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7:424-44.
21. Fishler MG, Thakor NV. A massively parallel computer model of propagation through a two-dimensional cardiac syncytium. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1991;14:1694-9.
22. Ellis WS, Eisenberg SJ, Auslander DM, Dae MW, Zakhor A, Lesh MD. Deconvolution: a novel signal processing approach for determining activation time from fractionated electrograms and detecting infarcted tissue. *Circulation.* 1996;94:2633-40.
23. Zozor S, Blanc O, Jacquemet V, Virag N, Vesin JM, Pruvot E, et al. A numerical scheme for modeling wavefront propagation on a monolayer of arbitrary geometry. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2003;50:412-20.
24. Restivo M, Gough WB, el-Sherif N. Ventricular arrhythmias in the subacute myocardial infarction period. High-resolution activation and refractory patterns of reentrant rhythms. *Circ Res.* 1990;66:1310-27.
25. Downar E, Harris L, Mickleborough LL, Shaikh N, Parson ID. Endocardial mapping of ventricular tachycardia in the intact human ventricle: evidence for reentrant mechanisms. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:783-91.
26. De Bakker JCT, Van Capelle FJL, Janse MJ, Van Hemel NM, Hauer RNW, Defauw J, et al. Macroreentry in the infarcted human heart: mechanism of ventricular tachycardias with a focal activation pattern. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:1005-14.
27. Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, Villacastín J, Fernández-Portales J, Sousa E, et al. Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:81-92.
28. Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R, Baxter WT, Jalife J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res.* 1993;72:631-50.
29. Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature.* 1998;392:75-8.
30. Sarmast F, Kolli A, Zaitsev A, Parisian K, Dharmoon AS, Guha PK, et al. Cholinergic atrial fibrillation: I(K,ACh) gradients determine unequal left/right atrial frequencies and rotor dynamics. *Cardiovasc Res.* 2003;59:863-73.
31. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol.* 1952;117:500-44.
32. Noble D. A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials. *J Physiol.* 1962;160:317-52.
33. Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res.* 1994;74:1071-96.
34. Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation. *Circ Res.* 1994;74:1097-113.
35. Priebe L, Beuckelmann DJ. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. *Circ Res.* 1998;82:1206-23.
36. Rodríguez B, Tice BM, Eason JC, Aguel F, Ferrero JM Jr, Trayanova N. Effect of acute global ischemia on the upper limit of vulnerability: a simulation study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H2078-88.
37. Namba T, Ashihara T, Nakazawa K, Ohe T. Effect of pilsicainide, a pure sodium channel blocker, on spiral waves during atrial fibrillation: theoretical analysis by numerical simulation. *J Electrocardiol.* 1999;32:321-34.
38. Moreno J, Warren M, Jalife J. Corrientes iónicas y dinámica de la fibrilación ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:69-79.
39. FitzHugh RA. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *J Biophys.* 1961;1:445-66.
40. Rogers JM, McCulloch AD. A collocation-Galerkin finite element model of cardiac action potential propagation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1994;41:743-57.
41. Saxberg BEH, Cohen RJ. Cellular automata models of cardiac conduction. En: Glass L, Hunter P, McCulloch A, editors. *Theory of heart, biomechanics, biophysics, and nonlinear dynamics of cardiac function.* New York: Springer-Verlag; 1991. p. 437-76.