

PROCESOS FÍSICOQUÍMICOS ASOCIADOS CON ISQUEMIA EN MIOCARDIO Y SU INFLUENCIA EN ARRITMIAS: UN ESTUDIO DE SIMULACIÓN

RESUMEN

Los fuertes cambios físicoquímicos sufridos por el miocardio en eventos isquémicos componen el sustrato funcional para la formación de reentradas de potencial eléctrico en superficie. Estas alteraciones son modeladas en mallas bidimensionales, utilizando modelo biofísico de Luo-Rudy en tejido epicárdico. Se obtienen reentradas en forma de ocho que representa un desbalance eléctrico de tipo fuente-sumidero. Se cree que este desbalance es clave en fibrilación ventricular.

PALABRAS CLAVES: Fibrilación ventricular, isquemia regional, modelo biofísico Luo-Rudy, reentrada en forma ocho, simulación bidimensional.

ABSTRACT

Chemical-Physical intense changes suffered by myocardium during ischemic events compound functional substrate in order to generate surface electric potential re-entries. These alterations are modelled in 2D mesh of epicardial tissue using biophysical Luo-Rudy model. As a result figure-of-eight re-entry are obtained, which represent a source-sink electric unbalance. It is believed this unbalance is the core of ventricular fibrillation

KEYWORDS: Bi-dimensional simulations, bio-physical Luo-Rudy model, eight re-entry, regional ischemia, ventricular fibrillation,

OSCAR HENAO G.

Lic. en Matemáticas y Física, DEA
Estudiante de Doctorado (UPV)
oshegal@doctor.upv.es

EDUARDO RAMIREZ V.

Medico Cardiólogo, Ms.C.
Profesor Asistente
Universidad Tecnológica de Pereira
edrava5@hotmail.com

ALBERTO GÓMEZ G

Físico, Ms.C.
Profesor Titular
Universidad Tecnológica de Pereira
algomez@utp.edu.co

JOSÉ M. FERRERO, JR

Ingeniero Industrial, Ph.D.
Profesor Catedrático
Universidad Politécnica de Valencia
cferrero@eln.upv.es

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiaca es responsable de un número importante de muertes en el mundo y una de sus manifestaciones es la muerte súbita; definida como la muerte inesperada de origen cardiaco, en una persona sin antecedentes de enfermedades potencialmente fatales, durante la primera hora de inicio de los síntomas, representando el 50% de todas las de origen cardiaco [1-3] La enfermedad coronaria, esta presente en la mayoría (70% a 80%) de los pacientes con muerte súbita, siendo el arresto cardiaco, en el 50% de las veces, el resultado final de este proceso [4], con una frecuencia de resucitación exitosa muy baja, promediando únicamente el 1%, en la mayoría de las ciudades[5].

Es conocido, que gran número de eventos de muerte súbita, son debidos a taquicardia ventricular, la cual posteriormente progresa a fibrilación ventricular. La isquemia aguda (disminución del flujo de sangre arterial debido a estenosis por ateroma congestivo), es la principal causa de dicha taquicardia ventricular polimorfa primaria, aun en la ausencia de enfermedad estructural cardiaca preexistente [6;7]. Estas arritmias son normalmente debidas a fenómenos reentrantes del potencial eléctrico perpetuando su circulación en el músculo ventricular isquémico Cuando la reentrada ocurre el frente de onda eléctrico viaja en torno a una singularidad de fase funcional [8;9], en este tipo de reentrada la propagación del frente encuentra una región de tejido refractario (bloqueo funcional), y continua

viajando alrededor por vías alternativas, invadiendo de manera retrograda la zona de bloqueo si el tejido ha recobrado su excitabilidad y finalmente emerge como en frente reentrante en el sitio de origen [10]. En los últimos cuarenta años las simulaciones en computadores han probado ser útiles para entender el fenómeno de reentrada, un fenómeno que debido a su complejidad se vuelve muy difícil de analizar solo por medios experimentales. Desde el trabajo de Moe [11] existen algunos estudios que utilizan modelos para explicar reentrada espiral y en forma de ocho en medios excitables [12-15].

En este trabajo se presenta un modelo 2D de isquemia regional aguda, con diferentes zonas geométricas que presentan heterogeneidades bioquímicas propias de eventos isquémicos para estudiar el comportamiento de la reentrada en forma de ocho en epicardio [16] utilizando el modelo biofísico de Luo_Rudy[17;18] y un modelo detallado de la corriente de potasio dependiente de ATP activada en miocardio en eventos isquémicos [19].

2. METODOS

Estamos interesados en estudiar el comportamiento de los patrones reentrantes en isquemia aguda y sus mecanismos generadores. Las principales alteraciones bioquímicas de la isquemia: hipoxia, acidosis e hiperkalemia han sido modelados e incluidos en la descripción cinética de iones a través de la membrana desarrollado por Luo-Rudy [17;18] para miocitos de

cobaya. Para modelar las células del epicardio se alteran las conductancias de la corriente transitoria de salida I_{to} [16] y la componente lenta del rectificador de potasio I_{Ks} [18]. La dinámica del modelo describe las principales corrientes iónicas responsables de la forma de onda del potencial. El modelo incluye 18 diferentes corrientes iónicas a través de la sarcolema (incluyendo diferentes corrientes de Na^+ , K^+ , y Ca^{2+} , así como también bombas electrogénicas e intercambiadores), el vaciado de Ca^{2+} inducido por Ca^{2+} y almacenes de Ca^{2+} intracelular (el modelo completo comprende 85 ecuaciones no lineales). La estructura matemática básica de una célula cardíaca del modelo es (ver circuito en la fig. 1):

$$I_m = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} + I_{app} \quad (1)$$

donde I_m es la corriente a través de la membrana, C_m es la capacitancia de la membrana celular, V_m es el potencial, I_{ion} es la suma de las corrientes por unidad de área en la descripción de Luo-Rudy y I_{app} es el estímulo de corriente aplicado. Cada corriente a través de un canal específico es descrita por el formalismo de Hodgkin-Huxley (HH) [20] que se escribe como:

$$I_{ion}(v, w) = \sum_{k=1}^M G_k(v) \prod_{j=1}^M w_j^{P_{jk}} (v - v_k(w)) \quad (2)$$

donde $v_k(w)$ es el potencial de Nernst dependiente de la concentración de un ion k específico, $G_k(v)$ es la conductancia del canal iónico especificado por k , M son las compuertas, $w := (w_1, \dots, w_M)$ las concentraciones

y los P_{jk} son enteros. La conductancia de un canal es descrita por una ecuación diferencial no lineal del tipo:

$$\frac{dw}{dt} = \alpha_j(v)[1-w_j] - \beta_j(v)w_j \quad 0 < w_j < 1, w(x,0) = w_0(x) \quad (3)$$

El sistema de ecuaciones resultante para todas las variables dinámicas (22 variables de estado) es rígido debido a la disparidad de escalas temporales que debe ser utilizada y requiere pequeños pasos de integración numérica para su solución (debido a la rápida corriente de sodio). Algunos valores típicos usados son del orden de 10 a 20 μs .

2.1 FORMULACIÓN MONODOMINIO

Si el tejido cardíaco se asume como un syncytium funcional (conglomerado de células que actúan como una unidad funcional) entonces se puede describir mediante la ecuación del cable desarrollada por Wiedmann [21] después de utilizar el teorema de la divergencia y la ecuación de continuidad (ver porción de cable en fig. 1). Una extensión de dicha ecuación para un tejido bidimensional espacialmente extendido se suscribe como:

$$\vec{\nabla} \cdot D \vec{\nabla} \Phi_i - \frac{I_{ion} + I_{applied}}{C_m} = \frac{\partial V_m}{\partial t} \quad (4)$$

donde $\vec{\nabla}$ es el operador de Laplace, y D es el tensor difusión del voltaje a través del medio, en modelos isotrópicos el tensor se convierte en una cantidad escalar. El tejido consiste en una malla de células interconectadas por medio de resistencias que representa las "gap junction". La cinética iónica a través de la membrana se modela mediante Luo-Rudy. En los tejidos simulados, cada célula interna (sin fronteras) es modelada como un nodo con cuatro puntos adyacentes conectados por resistencias lineales. Algunos estudios recientes [22;23] dan soporte a dicho modelo, y por lo tanto cada conexión longitudinal y transversa pueden ser programada individualmente, así la anisotropía lineal para el tejido puede ser introducida en modelo.

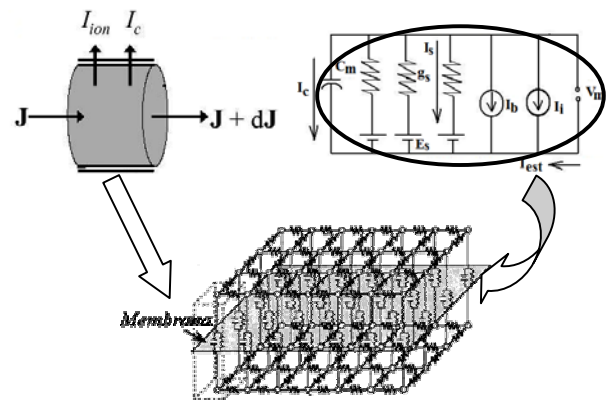


Figura 1. Modelo del Cable, diagrama circuital de la membrana y distribución de resistencias que modelan el tejido

La naturaleza microscópica estructural del ventrículo es ignorada y así el tejido es tratado como un sistema continuo modelado por una ecuación de reacción-difusión:

$$\frac{1}{S_v} \left(\frac{1}{\rho_x} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} + \frac{1}{\rho_y} \frac{\partial^2 V_m}{\partial y^2} \right) = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \sum I_{ion} + I_{app} \quad (5)$$

donde S_v es el cociente entre superficie y volumen celular, ρ_x y ρ_y son las resistividades en la dirección transversal y longitudinal respectivamente (parte inferior de la fig 1).

Por propósitos computacionales, el tejido fue discretizado en porciones de $100 \times 100 \mu m$. La ecuación (5) fue resuelta utilizando el método numérico de operador partido. La parte de difusión de la ecuación se resolvió utilizando el esquema implícito de dirección alternante, mientras que el término de reacción se utilizó un método de Euler implícito. Un paso de tiempo de 18 μs fue escogido para evitar artefactos numéricos y la no

convergencia del método numérico. Se utilizaron condiciones de no flujo en la frontera y los valores de resistividades celulares fueron escogidos de tal forma que la velocidad de conducción en dirección longitudinal fue de 50 cms^{-1} y en dirección trasversal fue de 13 cms^{-1} con un cociente anisotrópico en la velocidad de aproximadamente 4:1[24].

En nuestras simulaciones, se considero un tejido representando una porción cuadrada del epicardio ($55 \times 55 \text{ mm}$), donde se modela isquemia regional como el representado en la fig. 2.

2.2 MODELO DE ZONA ISQUEMICA

Se utilizan dos modelos geométricos de distribución de cambios bioquímicas para modelar isquemia en el tejido virtual estudiado. Los valores de los parámetros relevantes, el tamaño de las zonas y sus respectivos gradientes han sido tomados de datos experimentales [25]. Los datos mostrados en la fig. 2 corresponden al minuto ocho desde el comienzo de isquemia. En el modelo utilizado se representa una zona central isquemica (CZ), una zona de borde que rodea la zona isquemica (BZ) y una zona normal rodeando esta zona de borde (NZ). Se diseñaron dos geometrías que representa una lesión de forma semicircular y circular en la zona medial del tejido.

Respecto de las componentes principales de la isquemia, la hiperkalemia se simulo elevándose el potasio extracelular de 4.5 mmol/L en zona normal hasta 10.5 mmol/L en la zona central isquemica, teniendo en cuenta un gradiente espacial en un centímetro de tejido coincidiendo con la zona de borde [26;27]. La acidosis se modeló decreciendo la conductancia del canal de sodio (I_{Na}) y de los canales de calcio tipo L (I_{Ca-L}) en un 25 % con un gradiente espacial que compromete la mitad de la zona de borde a partir de la zona de la lesión [26].

Es sabido que en hipoxia decrece pO_2 después de la oclusión de la arteria coronaria llevando a disminuir la concentración intracelular de ATP y aumenta la concentración de ADP. Estos cambios afectan la activación de la corriente de potasio dependiente de ATP (I_{KATP}), la cual permanece casi inactiva en miocardio normal. Usamos un modelo de I_{KATP} desarrollado por uno de los autores (JM. Ferrero Jr.) en el cual se considera que la corriente depende de las concentraciones de ATP, ADP, Mg^{+} intracelulares y de la concentración extracelular de K^{+} , como también de la dependencia de los canales respecto del voltaje de membrana. La extensión del gradiente lineal es de 1 mm entre la zona normal y la lesión en la parte externa de la zona de borde. La corriente de potasio dependiente de ATP considerada por el modelo se suscriben como:

$$I_{KATP} = \sigma \cdot g_0 \cdot p_0 \cdot f_{ATP} (V_m - E_{KATP}) \quad (6)$$

y la fracción de canales abiertos consideradas por el modelo esta dado por:

$$f_{ATP} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[ATP]_i}{K_m ([ADP]_i)} \right)^{H([ADP]_i)}} \quad (7)$$

los niveles de ATP y ADP proporcionan una fracción de canales dada por $f_{ATP} \approx 0\%$ y $f_{ATP} \approx 0.6\%$ en la zona normal y la zona central isquemica respectivamente [19]. El protocolo de estimulación utilizado consiste de dos pulsos de corriente rectangulares aplicados en la parte superior del tejido con diferentes intervalos de acople (CI). La duración del pulso fue de 2 ms y su amplitud fue 2 veces el umbral diastólico. El primer pulso (S1) se aplica al tejido 50 ms después del comienzo de la simulación con el fin de lograr estabilizar el sistema y representa un latido normal (acondicionamiento). El segundo estimulo S2 representa un latido prematuro (ectópico probablemente) aplicado con un CI de tal forma que encuentre las células simuladas del tejido en el comienzo de la fase refractaria y pueda producir bloqueo, propagación o reentrada dependiendo del valor de CI utilizado [28].

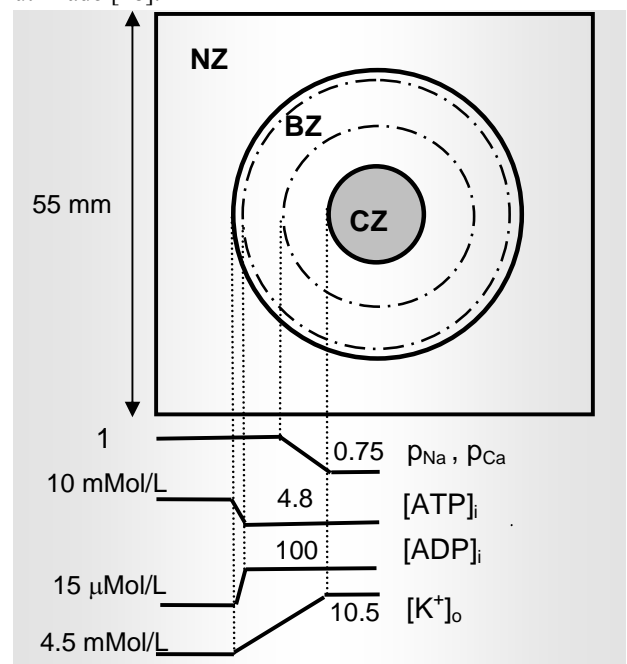


Figura 2. Diagrama esquemático y gradientes lineales de lesión isquemica modelada

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la figura 3 se muestran nueve cuadros que representan la evolución del potencial en un tejido epicárdico con una lesión isquemica en forma semicircular (zona de borde súper-impuesta en el cuadro 1). El tiempo total de la simulación es de 800 ms , el tejido se estimula en la parte superior 50 ms después de comenzar la simulación con el fin de estabilizar las concentraciones iónicas del modelo. El primer cuadro muestra la propagación del potencial en el tejido, el frente de onda se nota como la pequeña franja

color gris claro, los cuadros están espaciados 70 ms; las pequeñas flechas en el primer y tercer cuadro muestran la propagación de los dos estímulos, el estímulo prematuro se aplicó con un CI de 180 ms, de tal forma que la zona isquémica se encuentre refractaria (cuadro 2 zona oscura) y se produzca bloqueo funcional del frente (zona medial del tercer cuadro), recirculando de manera lateral por la zona de borde y volviendo a excitar el tejido de manera contraria a su estimulación (cuadro 4 y 5). La bifurcación del frente respecto de la zona de bloqueo genera dos frentes cuyos núcleos giran de manera autónoma en una configuración fuente-imagen espejo (cuadros 6-9, zona central) generando interacciones de choque de los frentes y la energía necesaria (debido a reexcitación de la zona isquémica mantenida por la corriente de calcio) para girar de forma auto-mantenida hasta completar dos rotaciones a torno a la zona lesionada. El patrón reentrante a pesar de generarse en la zona de la lesión compromete la totalidad del tejido simulado. Las simulaciones realizadas tienen simetría especular respecto del eje vertical. El patrón de despolarización permanece atado con la geometría utilizada para simular la zona isquémica (zona central cuadro 4-7).

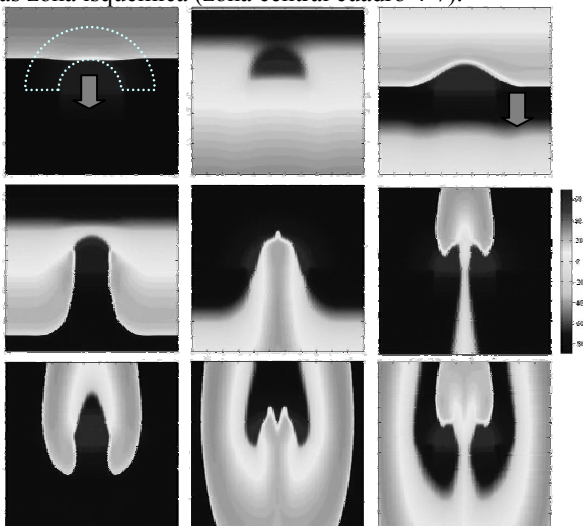


Figura 3. Reentrada en forma de ocho en geometría semicircular de la lesión isquémica.

En la figura 4 se muestra una reentrada en forma de ocho obtenida en un tejido epicárdico con una lesión isquémica de forma circular. Los cuadros son representados cada 80ms y las características de la simulación son idénticas a las anteriormente descritas. Los pequeños puntos grises sobre los frentes de ondas en los cuadros 4 al 9 representan las singularidades de fase que se forma en el tejido. Estos núcleos del frente de onda son puntos definidos como aquellos lugares del tejido que representan la interacción del frente de onda y la cola refractaria del potencial de acción. Físicamente definidos mediante el número de "winding", estos puntos representan la localización espacial donde todas las fases asociadas al potencial convergen. La localización de estos puntos se hizo de forma manual y las líneas que

unen las singularidades de la rama izquierda del potencial en los cuadros 4 a 6 representan el movimiento de "cabeceo" seguido por este punto siempre permaneciendo en la zona isquémica para las simulaciones realizadas. Un pequeño desbalance en la simetría de la reentrada se puede notar en cuadro nueve de la figura y nos representa la no uniformidad en la repolarización de las células debido a la alta concentración de potasio extracelular en la zona lesionada.

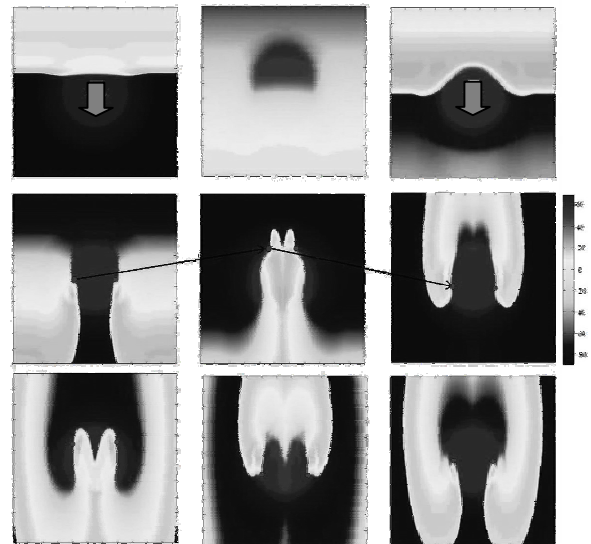


Figura 4. Reentrada en forma de ocho utilizando geometría circular para la lesión isquémica.

En la parte superior de la figura 5 se muestra la explicación gráfica de las singularidades de fase y su posterior generación de la reentrada en forma de ocho. El concepto de *defecto topológico* es tomado como una discontinuidad en un campo paramétrico ordenado (potencial ($t, [variables\ de\ estado]$) que no puede ser removida por ninguna deformación local del campo. El potencial en su excursión temporal tiene dos valores iguales de potencial en dos fases distintas: despolarización y repolarización respectivamente (esquina superior derecha figura 5 muestra los potencial de zona normal y la zona isquémica central), lo que nos permite decir que su comportamiento, como sistema dinámico, está definido por un ciclo límite en el espacio de fases del sistema. En la reentrada funcional hallada este concepto se puede aplicar si se interpreta como un desplazamiento de la fase asociada al potencial. Un ejemplo es las dos singularidades formadas en la reentrada en forma de ocho; si el estímulo prematuro es supraumbral, este tiene el efecto de reiniciar la fase de la membrana en un nuevo ciclo (reinicio par). Si el estímulo es subumbral, la fase es reiniciada pero permanece en el mismo ciclo (reinicio impar). Aplicado en el tiempo adecuado el estímulo crea regiones circundantes sobre la membrana que experimentan reinicio par-impar (desbalance fuente- sumidero). Esta discrepancia espacial en la fase ha de generar un punto en el cual la fase tomará

todos los valores posibles en una manera ordenada. La fase ϕ es definida como el parámetro de orden en la situación donde un lazo cerrado sobre el defecto completa una rotación de 2π de la fase, produciendo un número de "winding" de ± 1 . En este contexto una singularidad de fase se define como aquel punto en el espacio donde el gradiente de la fase diverge $|\nabla\phi| \rightarrow \infty$ [9;29-31]. En la parte inferior derecha de la figura 5 se observa la singularidad (punto negro) rodeada de las fases del potencial en escalas de grises.

En la parte inferior de la figura 5 se muestran dos cuadros representando la reentrada en forma de ocho hallada en las dos simulaciones realizadas en el instante 600 ms, se puede notar en el cuadro de la izquierda la deformación del frente en la zona medial y su mayor velocidad representada por su mayor espacio de tejido despolarizado (frente claro en la parte posterior). Sin embargo las singularidades han subido más en el cuadro derecho debido a la abrupta forma semicircular de la zona lesionada, en particular modelada por el aumento en la concentración de potasio extracelular y por la permanencia de las singularidades dentro de la lesión.

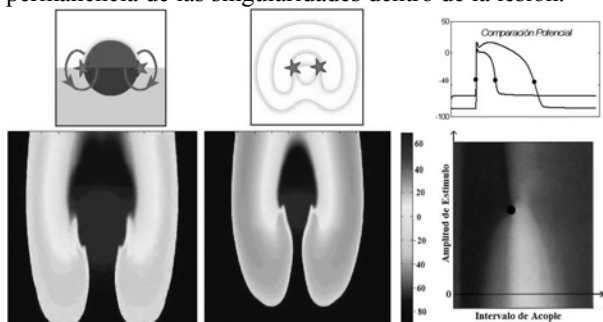


Figura 5. Hipótesis de singularidad de fase para reentrada en ocho y patrones hallados en la simulación

En el modelo de figura de ocho, el latido reentrante genera un frente de onda que circula en torno a una línea de bloqueo funcional, uniéndose en la parte distal del bloqueo. El singular arco de bloqueo es dividido en dos partes y la activación reentrante continúa como dos frentes de onda circulantes que viajan a favor y en contra del movimiento de las manecillas del reloj en una configuración tipo ocho horizontal como el mostrado en la figura 5. Los trabajos de El-Sherif [32-34] describieron por primera vez la reentrada en forma de ocho en capas de epicardio que sobrevivió a infarto severo después de oclusión de la arteria descendente anterior en corazones caninos utilizando isócronas de superficie por medio de electrodos insertados en el epicardio. Mapeos eléctricos en corazones isquémicos de cerdos permitió encontrar reentrada en forma de ocho en epicardio [10]. Utilizando mapeos ópticos la reentradas en forma de ocho se ha encontrado en epicardio canino sujeto a alta estimulación eléctrica que desarrolla fibrilación [35]. Los patrones hallados en este trabajo se parecen cualitativamente con los hallados en el trabajo experimental anterior

Aunque estos resultados son esperanzadores desde el punto de vista teórico en la búsqueda de mecanismos fisicoquímicos para el inicio de la fibrilación ventricular, es necesario discutir algunas limitaciones del modelo. En primer lugar el modelo iónico es de cobaya y utiliza formalismo HH para las corrientes iónicas, se conoce que existen modelos más recientes que incluyen modelos de estado utilizando cadenas de Markov para miocitos humanos [36]. En segundo lugar el tamaño del tejido es comparable con los modelos animales de isquemia en mamíferos superiores (cerdo y perros [10;32]), sin embargo la forma geométrica de la lesión es una simplificación por efectos del modelo de cómputo. En tercer lugar la localización manual de las singularidades de fase conlleva errores de percepción y el posible "cabeceo" de dichas singularidades que ha sido ligado con taquicardia polimórfica y su variante *Torsade de pointes* [37] podrá validarse diseñando algoritmos de detección autónoma de singularidades y calculando el electrocardiograma de los valores de potencial obtenidos en la simulación.

4. CONCLUSIÓN

El modelo desarrollado en este trabajo abre las puertas al trabajo teórico en la búsqueda de posibles causas fisicoquímicas de la fibrilación ventricular. En condiciones experimentales las características analizadas con el modelo computacional no estarían disponibles, lo que hace de esta herramienta una ayuda muy valiosa en estudio de la génesis, detección y comportamiento de las arritmias ventriculares.

5. BIBLIOGRAFÍA

- [1] ZIPES, D. P., "Mechanisms of clinical arrhythmias," *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 26, [8] 2003: 1778-1792
- [2] MYERBURG, R. J., "Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge," *J Cardiovasc. Electrophysiol.*, 12, [3] 2001: 369-381
- [3] SURAWICZ, B., "Ventricular fibrillation," *J. Am. Coll. Cardiol.*, 5, [6 Suppl] 1985: 43B-54B
- [4] ZIPES, D. P. et al, "Sudden cardiac death," *Circulation*, 98, [21] 1998: 2334-2351
- [5] CALLANS, D. J., "Management of the patient who has been resuscitated from sudden cardiac death," *Circulation*, 105, [23] 2002: 2704-2707
- [6] CARMELIET, E., "Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias," *Physiol Rev.*, 79, [3] 1999: 917-1017
- [7] CASCIO, W. E., "Myocardial ischemia: what factors determine arrhythmogenesis?," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 12, [6] 2001: 726-729
- [8] ALLESSIE, M. A. et al, "Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the

occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes," *Circ. Res.*, 39, [2] 1976: 168-177

[9] WINFREE, A. T., "Electrical instability in cardiac muscle: phase singularities and rotors," *J. Theor. Biol.*, 138, [3] 1989: 353-405

[10] JANSE, M. J. et al, "Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction," *Physiol Rev.*, 69, [4] 1989: 1049-1169

[11] MOE, G. K. et al, "A Computer model of atrial fibrillation," *Am. Heart J.*, 67] 1964: 200-220

[12] QU, Z. et al, "Effects of Na(+) channel and cell coupling abnormalities on vulnerability to reentry: a simulation study," *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.*, 286, [4] 2004: p. H1310-H1321

[13] WINFREE, A. T., "Varieties of spiral wave behavior: An experimentalist's approach to the theory of excitable media," *Chaos*, 1, [3] 1991: 303-334

[14] FENTON, F. H. et al, "Multiple mechanisms of spiral wave breakup in a model of cardiac electrical activity," *Chaos*, 12, [3] 2002: 852-892

[15] FERRERO, J. M., Jr. et al, "Electrical activity and reentry during acute regional myocardial ischemia: insights from simulations," *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 13, [12] 2003: 3703-3715

[16] DUMAINE, R. et al, "Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent," *Circ. Res.*, 85, [9] 1999: 803-809

[17] LUO, C. H. et al, "A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes," *Circ. Res.*, 74, [6] 1994: 1071-1096

[18] VISWANATHAN, P. C. et al, "Effects of IKr and IKs heterogeneity on action potential duration and its rate dependence: a simulation study," *Circulation*, 99, [18] 1999: 2466-2474

[19] FERRERO, J. M., Jr. et al, "Simulation of action potentials from metabolically impaired cardiac myocytes. Role of ATP-sensitive K⁺ current," *Circ. Res.*, 79, [2] 1996: 208-221

[20] HODGKIN, A. L. et al, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve," *J. Physiol*, 117, [4] 1952: 500-544

[21] WEIDMANN, S., "Electrical constants of trabecular muscle from mammalian heart," *J. Physiol*, 210, [4] 1970: 1041-1054

[22] JONGSMA, H. J. et al, "Gap junctions in cardiovascular disease," *Circ. Res.*, 86, [12] 2000: 1193-1197

[23] KLEBER, A. G. et al, "Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias," *Physiol Rev.*, 84, [2] 2004: 431-488

[24] BEAUMONT, J. et al, "Spiral waves in two-dimensional models of ventricular muscle: formation of a stationary core," *Biophys. J.*, 75, [1] 1998: 1-14

[25] WILDE, A. A. et al, "The combined effects of hypoxia, high K⁺, and acidosis on the intracellular sodium activity and resting potential in guinea pig papillary muscle," *Circ. Res.*, 58, [2] 1986: 249-256

[26] CORONEL, R. et al, "Distribution of extracellular potassium and its relation to electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia in the isolated perfused porcine heart," *Circulation*, 77, [5] 1988: 1125-1138

[27] PUNSKE, B. B. et al, "Quantitative characterization of epicardial wave fronts during regional ischemia and elevated extracellular potassium ion concentration," *Ann. Biomed. Eng.*, 26, [6] 1998: 1010-1021

[28] WINFREE, A. T., "Sudden cardiac death: a problem in topology," *Sci. Am.*, 248, [5] 1983: 144-7, 160

[29] A. T. Winfree, "Rotors, Fibrillation, and Dimensionality," in *Computational biology of heart*, first edition ed. A. V. Panfilov and A. V. Holden, Eds. Chichester: Wiley, 1997, pp. 101-135.

[30] A. T. Winfree, "*The Geometry of Biological Time*," 2nd ed Springer Verlag, 2001, pp. 455-526.

[31] GRAY, R. A. et al, "Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation," *Nature*, 392, [6671] 1998: 75-78

[32] EL-SHERIF, N. et al, "Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits," *Circ. Res.*, 49, [1] 1981: 255-265

[33] EL-SHERIF, N. et al, "Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 12. Spontaneous versus induced reentry and intramural versus epicardial circuits," *J Am. Coll. Cardiol.*, 6, [1] 1985: 124-132

[34] EL-SHERIF, N., "Reentry revisited," *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 11, [9] 1988: 1358-1368

[35] WITKOWSKI, F. X. et al, "Spatiotemporal evolution of ventricular fibrillation," *Nature*, 392, [6671] 1998: 78-82

[36] IYER, V. et al, "A computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte," *Biophys. J.*, 87, [3] 2004: 1507-1525

[37] BOERSMA, L. et al, "Polymorphic reentrant ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart studied by high-density mapping," *Circulation*, 105, [25] 2002: 3053-3061