

ANALISIS Y SIMULACION DEL EFECTO INOTROPICO GENERADO EN EL MIOCARDIO POR LA ACTIVIDAD PREVIA INMEDIATA

=====

García Moreira C. Gonzalez Gomez H. Infante Vazquez O.

Lab. Biofísica , Dpto. Física , Fac. Ciencias
Univ. Nac. Autónoma de México - México D.F.

R E S U M E N -----

Sobre tiras de ventrículo de rana se determinaron experimentalmente funciones - características para los componentes del músculo en presencia de condicionamiento, mismas que se incorporaron a un modelo mediante el cual se reproducen muy --- aproximadamente los registros experimentales luego de introducir algunos ajustes cuya naturaleza permite postular la ocurrencia de un cambio elástico y de un retardo intrínseco en la restitución de la contractilidad.

El modelo de HILL para el músculo esquelético (1) puede ser aplicado al miocardio de rana porque se ha demostrado la existencia - de un Componente Elástico en Serie (C.E.S.) con otro Componente Contráctil (C.C.) (2) (ver Fig.1) y la independencia respecto al tiempo de contracción de la relación Fuerza(F)-Velocidad(V)-Longitud(L) (3).

Pero a efectos de utilizarlo para describir el comportamiento en sístoles condicionadas se hace necesario introducir nuevos parámetros que den cuenta de los efectos de memoria inotrópica (4) en cuya génesis participan fenómenos de permeabilidad (5) y metabólicos (6).

Además, cuando la separación entre sístoles es muy breve, ocurre fusión parcial, y entonces se agregan nuevos fenómenos cuya naturaleza tentativa puede postularse mediante los ajustes que es preciso introducir al modelo.

Este trabajo resume los experimentos fisiológicos y el proceso de formulación del modelo, así como de los referidos ajustes.

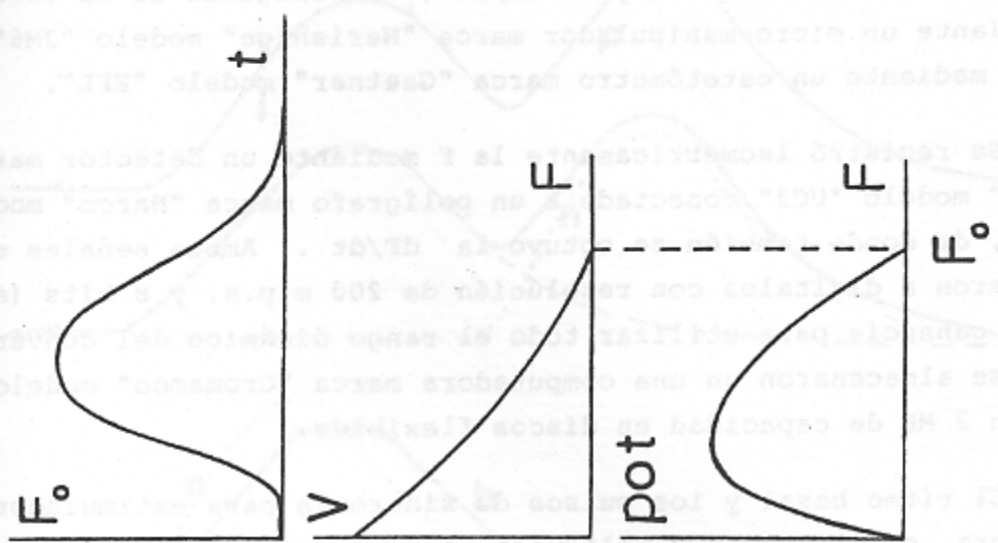
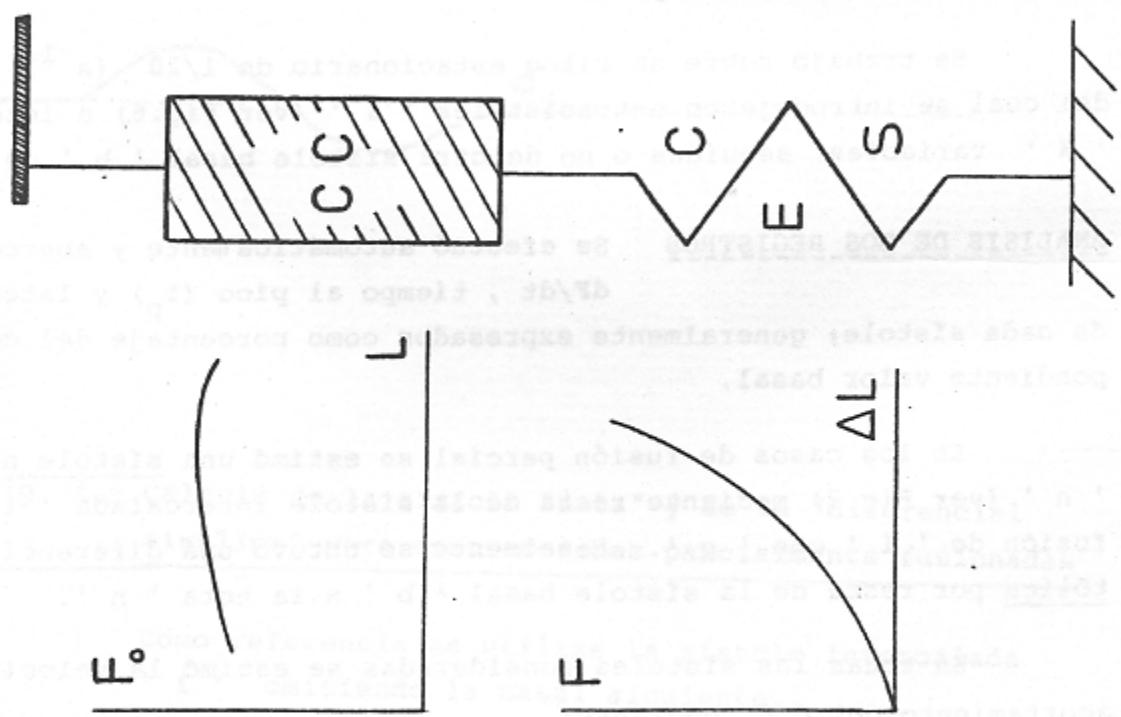


Fig.1 - Modelo Físico del Miocardio



M E T O D O L O G I A

EXPERIMENTACION FISIOLOGICA Se usaron tiras de ventrículo de rana de 0.5 x 10.0 mm aproximadamente, perfundidas con Ringer normal (mM: Na=114 K=3 Ca=2 Cl=121 Glucosa=5 ---- Tris=2 ; pH=7.4), estimuladas en forma masiva y supra-máxima mediante pulsos cuadrados de 20 ms y 50 mA/cm². La longitud de la tira se fijó mediante un micro-manipulador marca "Narishige" modelo "JM6" y se midió mediante un catetómetro marca "Gaetner" modelo "EFL".

Se registró isométricamente la F mediante un detector marca "Statham" modelo "UC3" conectado a un polígrafo marca "Narco" modelo "DMP-4B", de donde también se obtuvo la dF/dt . Ambas señales se -- convirtieron a digitales con resolución de 200 m.p.s. y 8 bits (ajustando la ganancia para utilizar todo el rango dinámico del convertidor), y se almacenaron en una computadora marca "Cromemco" modelo --- "III" con 2 MB de capacidad en discos flexibles.

El ritmo basal y los pulsos de sincronía para estimulador, -- computadora, osciloscopio y polígrafo se generaron mediante una tableta de evaluación del procesador "6802" marca "Motorola" modelo "D5", para no interferir con los programas de medición y control ejecutados por la computadora principal.

Se trabajó sobre un ritmo estacionario de $1/20$ (s^{-1}), dentro del cual se introdujeron extrasístoles ' i ' (ver Fig.6) a intervalos ' X ' variables, seguidas o no de otra sístole basal ' b ' de prueba.

ANALISIS DE LOS REGISTROS Se efectuó automáticamente y abarcó F , dF/dt , tiempo al pico (t_p) y latencia (l) de cada sístole; generalmente expresados como porcentaje del correspondiente valor basal.

En los casos de fusión parcial se estimó una sístole neta -- ' n ' (ver Fig.2) mediante resta de la sístole intercalada ' i ' a la fusión de ' i ' con ' p '. Finalmente se obtuvo una diferencial sistólica por resta de la sístole basal ' b ' a la neta ' n '.

En todas las sístoles consideradas se estimó la velocidad de acortamiento del C.C. mediante:

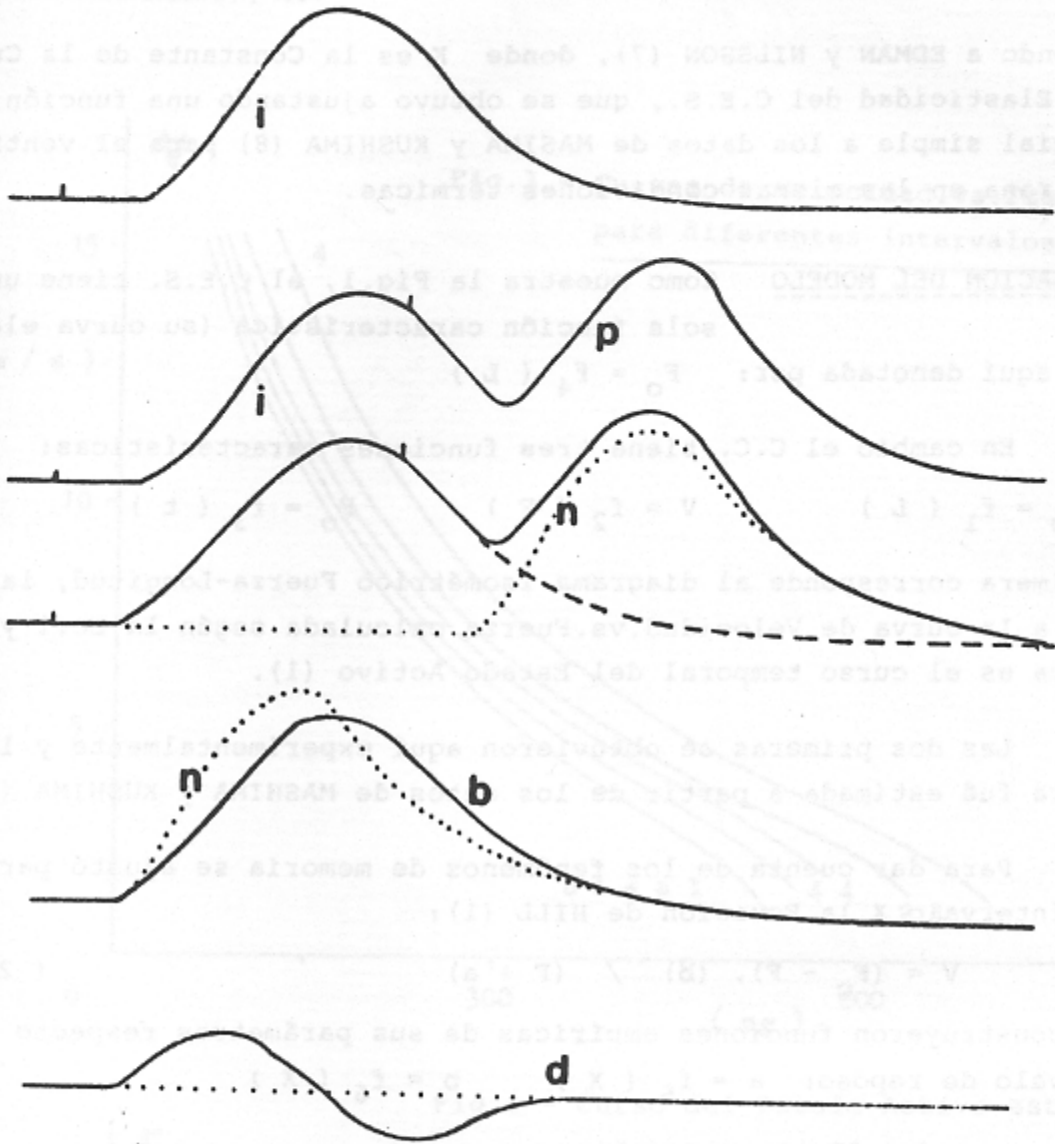


Fig. 2 - Cálculo de la sístole "neta" y de la "diferencial sistólica" para contracciones parcialmente fusionadas

Como referencia se utiliza la sístole intercalada ' i ' omitiendo la basal siguiente.

$$V = - dL / dt = (1 / K) \cdot (1 / F) \cdot (dF / dt) \quad (1)$$

siguiendo a EDMAN y NILSSON (7), donde K es la Constante de la Curva de Elasticidad del C.E.S., que se obtuvo ajustando una función exponencial simple a los datos de MASIMA y KUSHIMA (8) para el ventrículo de rana en las mismas condiciones térmicas.

FORMULACION DEL MODELO Como muestra la Fig.1, el C.E.S. tiene una sola función característica (su curva elástica) aquí denotada por: $F_o = f_4 (L)$

En cambio el C.C. tiene tres funciones características:

$$F_o = f_1 (L) \quad V = f_2 (F) \quad F_o = f_3 (t)$$

la primera corresponde al diagrama isométrico Fuerza-Longitud, la segunda a la curva de Velocidad.vs.Fuerza calculada según la Ec.1 y la tercera es el curso temporal del Estado Activo (1).

Las dos primeras se obtuvieron aquí experimentalmente y la tercera fué estimada a partir de los datos de MASHIMA y KUSHIMA (8).

Para dar cuenta de los fenómenos de memoria se ajustó para cada intervalo X la Ecuación de HILL (1):

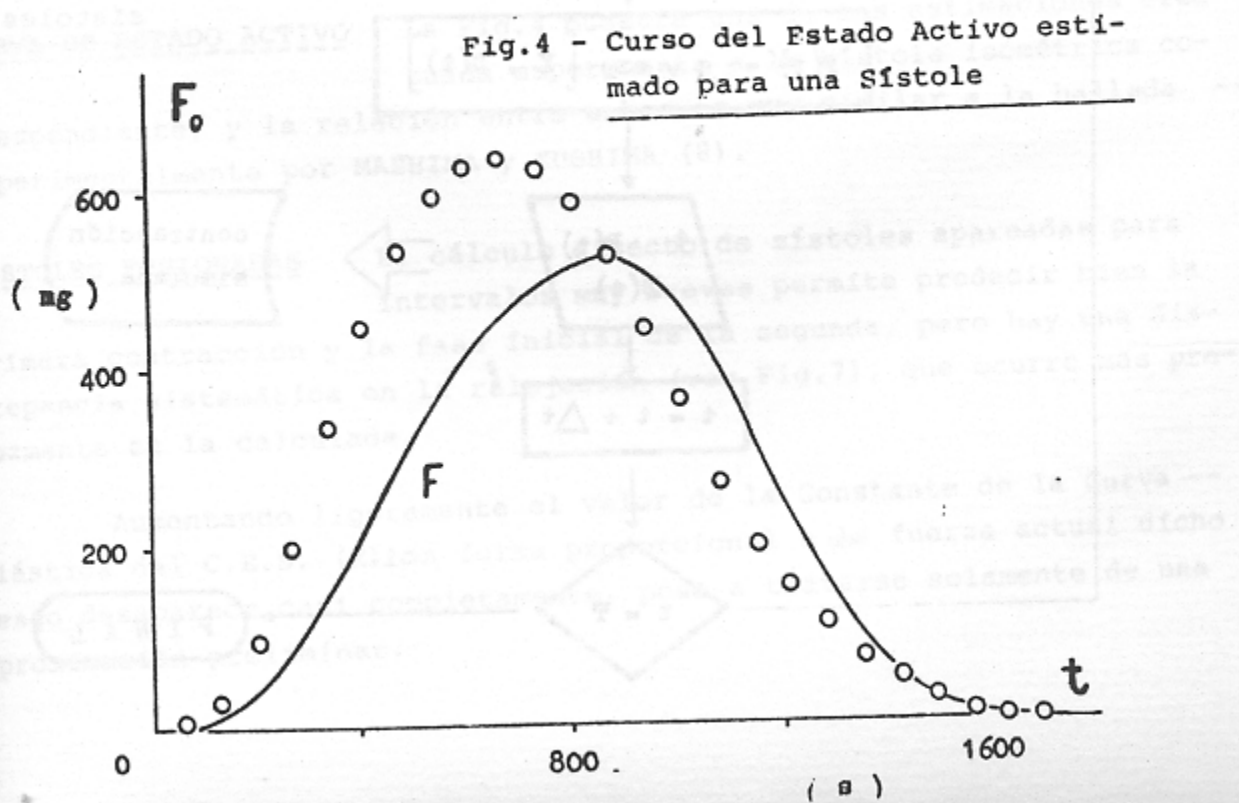
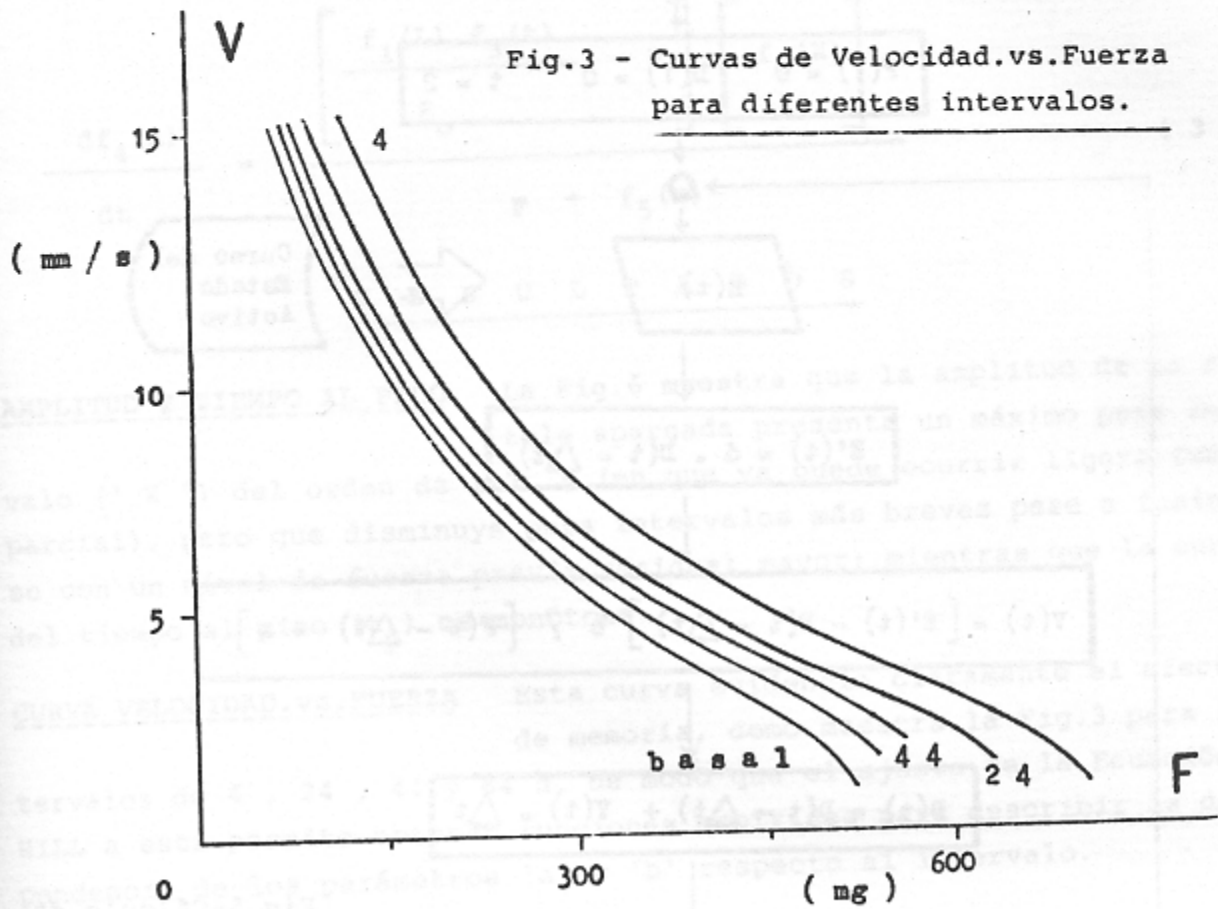
$$V = (F_o - F) \cdot (b) / (F + a) \quad (2)$$

y se construyeron funciones empíricas de sus parámetros respecto al intervalo de reposo: $a = f_5 (X)$ $b = f_6 (X)$

Por el contrario el Curso del Estado Activo ($f_3(t)$) se normalizó respecto al Efecto Inotrópico ($E(x)$ en Fig.6) en amplitud y al tiempo al pico (t_p en Fig.6).

OPERACION DEL MODELO Se efectuó según el diagrama de flujo que -- muestra la Fig.5 para sucesivos Δt de 1 ms durante los cuales se supuso constante la V del C.C.; lo cual es razonablemente aceptable a la luz de los datos de TARR y TRANK (9).

Tampoco se introdujo corrección por viscosidad en la transición entre intervalos, ya que estos efectos son muy poco marcados, como se desprende de los datos de HENDERSON y BRUTSAERT (3) y de los registros de MASHIMA y KUSHIMA (8)



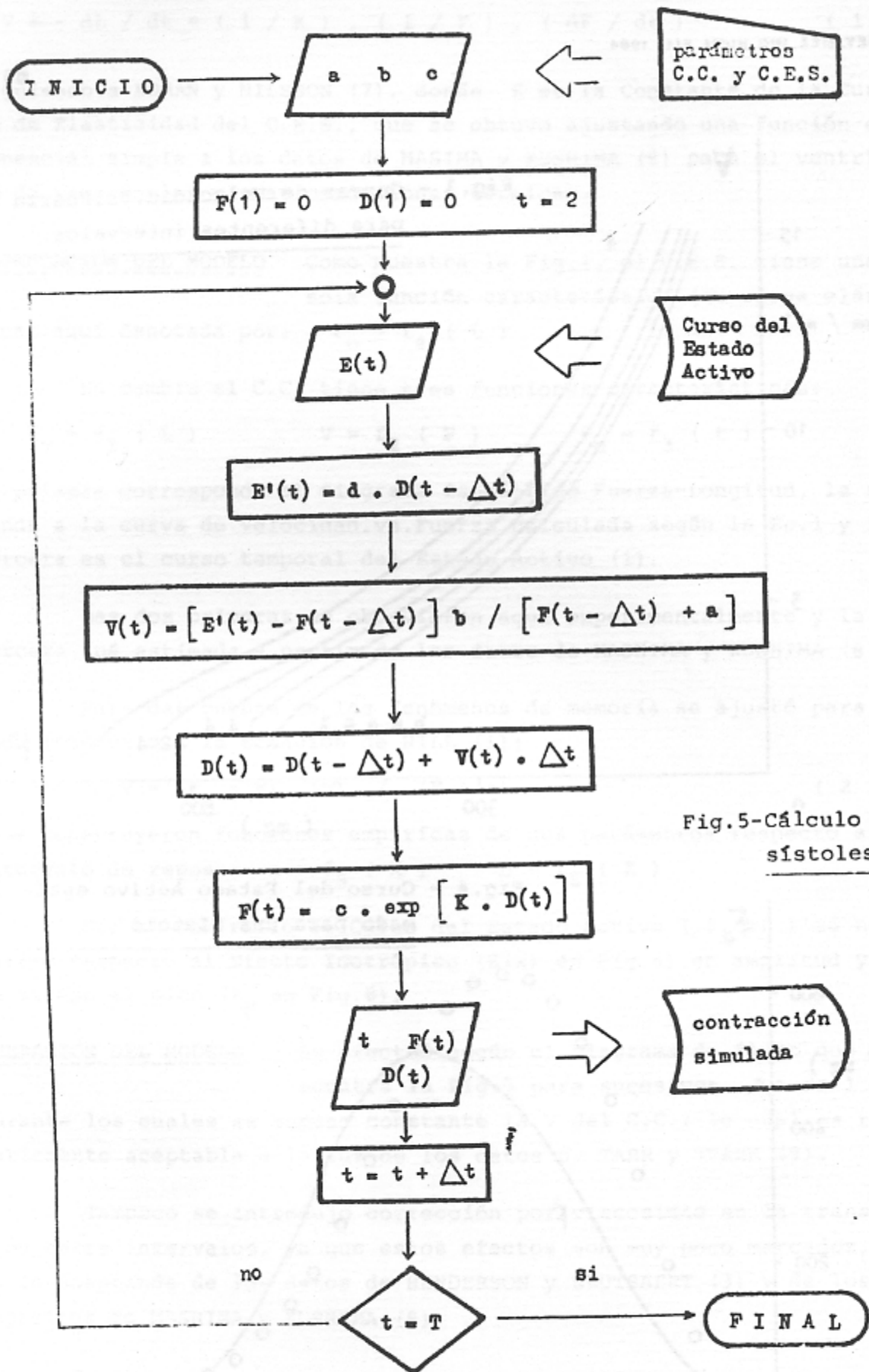


Fig.5-Cálculo de sístoles

De modo que los registros correspondientes a las contracciones simuladas se calcularon según:

$$\frac{df_4(L)}{dt} = \frac{\left[\frac{f_1(L) \cdot f_3(t)}{F_0} - F \right] \cdot \left[f_6(x) \right]}{F + f_5(x)} \quad (3)$$

R E S U L T A D O S

AMPLITUD Y TIEMPO AL PICO La Fig.6 muestra que la amplitud de la sístole apareada presenta un máximo para intervalo ('X') del orden de 1.7 s (en que ya puede ocurrir ligera fusión parcial), pero que disminuye para intervalos más breves pese a fusionarse con un nivel de fuerza previa residual mayor; mientras que la curva del tiempo al pico (t_p) es monótona.

CURVA VELOCIDAD vs. FUERZA Esta curva evidencia claramente el efecto de memoria, como muestra la Fig.3 para intervalos de 4, 24, 44 y 64 s, de modo que el ajuste de la Ecuación de HILL a esta permite obtener funciones empíricas para describir la dependencia de los parámetros 'a' y 'b' respecto al intervalo.

CURVA DE ESTADO ACTIVO La Fig.4 muestra una de las estimaciones efectuada superpuesta a la sístole isométrica correspondiente, y la relación entre ambas es muy similar a la hallada experimentalmente por MASHIMA y KUSHIMA (8).

SISTOLES FUSIONADAS El cálculo directo de sístoles apareadas para intervalos muy breves permite predecir bien la primera contracción y la fase inicial de la segunda, pero hay una discrepancia sistemática en la relajación (ver Fig.7), que ocurre más precozmente en la calculada.

Aumentando ligeramente el valor de la Constante de la Curva Elástica del C.E.S. (K) en forma proporcional a la fuerza actual dicho sesgo desaparece casi completamente, pese a tratarse solamente de una aproximación preliminar.

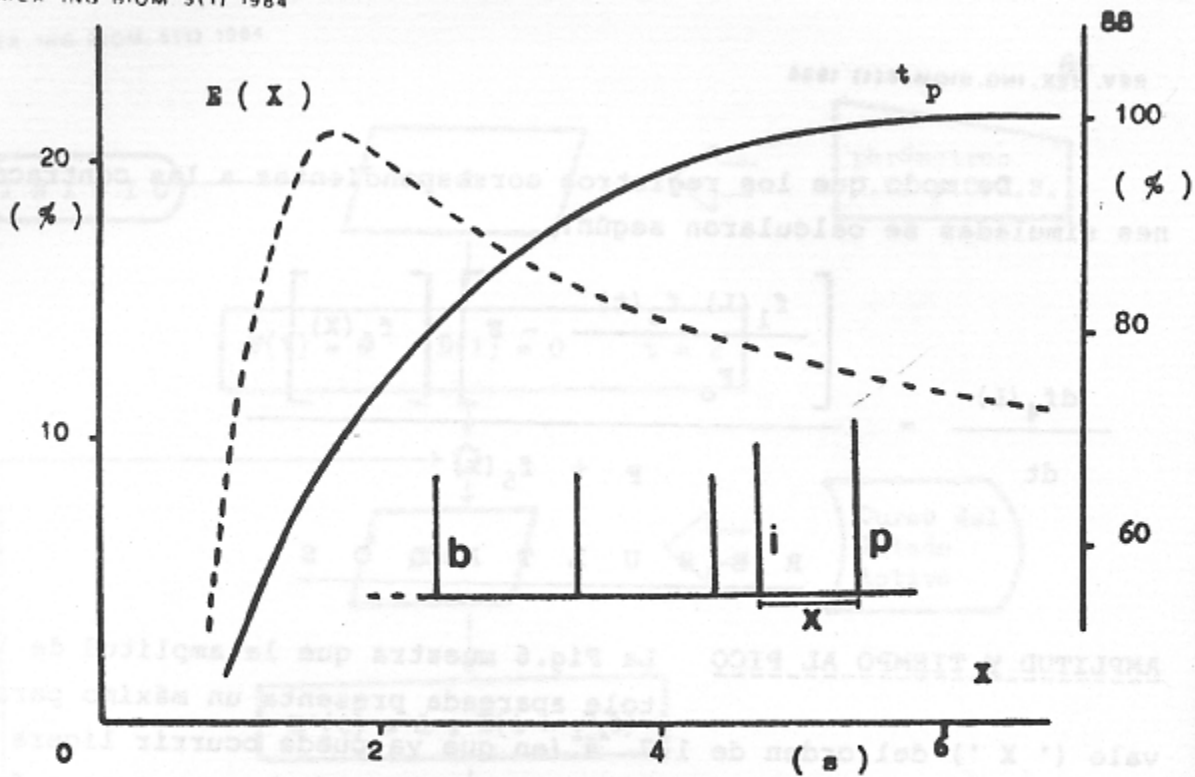


Fig.6 - Efecto Inotrópico y Tiempo al Pico en función del intervalo.

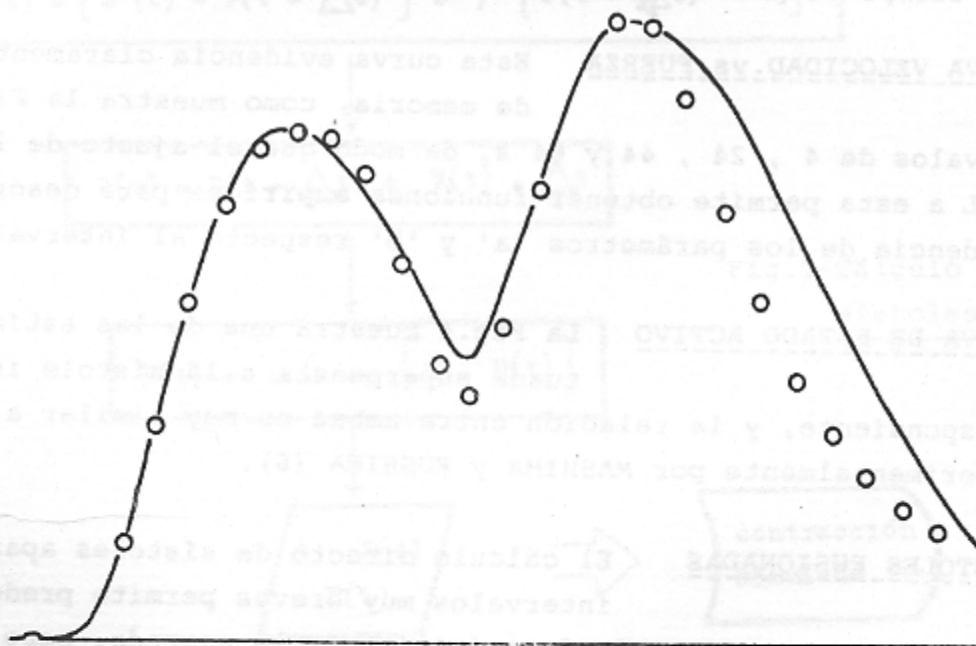


Fig.7 - Simulación (o) de sístoles apareadas comparada con los registros experimentales.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La inclusión en el modelo de HILL de parámetros que describen los efectos de memoria en el miocardio permitió obtener una razonable concordancia entre predicción y experimento, aún en condiciones relativamente complejas como son las de intervalos muy breves.

El planteo efectuado es concordante con el efectuado por TARR y TRANK (9) para interpretar la existencia de un lapso en que la V del C.C. es independiente de la F, aunque aquí se ha utilizado estimación completa del curso del Estado Activo.

El cambio de elasticidad que es necesario suponer para lograr ajuste correcto en los casos de intervalos muy breves es relativamente coherente con las observaciones de BOZLER (10) y de BRUTSAERT et al. (11) en el miocardio de rana, así como con las de PARMIGGIANI y STEIN (12), en el músculo esquelético, pese a que en este último la potenciación únicamente ocurre asociada a fusión parcial.

Finalmente, el hecho de que exista un intervalo óptimo de potenciación, solamente predecible incluyendo las propias funciones empíricas de 'a' y 'b', sugiere la existencia de un efecto limitante sobre la intensidad del Estado Activo por falta de restitución en este. Teniendo en cuenta que el efecto de acortamiento del C.C. es poco importante, es más correcto suponer involucrada a la disponibilidad de sustrato metabólico, y en particular de 'MAP-cíclico', cuya variación durante un ciclo ha sido registrada por FLITNEY y EVANS (6).

R E F E R E N C I A S

- 1 HILL A.V. The abrupt transition from rest to activity in muscle. Proc.Roy.Soc.(London) B 136: 399-463; 1949.
- 2 MASHIMA H. y MATSUMURA M. The Effect of Temperature on the Mechanical Properties and Action Potential of Isolated Frog Ventricle. Jap. J. Physiol. 14: 422-238; 1964.
- 3 HENDERSON A. y BRUTSAERT D. Force-Velocity-Length Relationship in Heart Muscle: Lack of Time-Independence During Twitch Contractions

- of Frog Ventricular Strips with Caffeine. Pflugers Archiv. 348: 59-64; 1974.
- 4 GARCIA MOREIRA C., RIOS E., ALVAREZ E., BARRIOS E., PEREZ S. y SANCHEZ A. The Inotropic Memory of Amphibian Myocardium (II): Quantitative Verification of a Model. Arch.Int.Physiol.Biochim. 65: 435-453; 1977.
 - 5 KLITZNER M. y MORAD M. Changes of Membrane Permeability in Frog Myocardium during Activity. J.Physiol. 257: 975-994; 1983.
 - 6 FLITNEY J. y EVANS M. Cyclic Nucleotides Changes during Activity in the Frog's Myocardium. J.Physiol. 262: 325-357; 1982.
 - 7 EDMAN J. y NILSSON K. Development of Isometric Myocardial Force. Acta Physiol. Scand. 72: 121-132; 1968.
 - 8 MASHIMA H. Y KUSHIMA H. Determination of the Active State by the Graphical, Esperimental and Instantaneous Methods in the Frog - Ventricle. Jap. Heart J. 12: 545-561; 1971.
 - 9 TARR M., TRANK J., LEIFFER P. Y SHEPERD N. Evidence that Velocity of Sarcomere Shortening in Single Frog Atrial Cells is -- Load-Dependent. Circulation Res. 48: 200-206; 1981.
 - 10 BOZLER E. Mechanical Control of Time-Course of Contraction of - the Frog Heart. J. Gen. Physiol. 65: 328-344, 1975.
 - 11 BRUTSAERT D., DE CLERCK N., GOETHALS M. y HOUSEMANS P. Relaxation of Ventricular Cardiac Muscle. J. Physiol. 283: 469-480; 1978.
 - 12 PARMIGGIANI F. y STEIN R. Non-Linear Summation of Contraction in Cat Muscle (II): Later Facilitation and Stiffnes Changes. J. Gen. Physiol. 78: 295-311; 1981.