

Universidade Federal de Juiz de Fora  
Instituto de Ciências Exatas / Faculdade de Engenharia  
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional

**Pedro André Arroyo Silva**

**Modelo matemático com parâmetros que dependem da discretização:  
Aplicação ao estudo de fenômenos de propagação discreta em meios  
excitáveis**

Juiz de Fora

2018

Pedro André Arroyo Silva

**Modelo matemático com parâmetros que dependem da discretização:  
Aplicação ao estudo de fenômenos de propagação discreta em meios  
excitáveis**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Modelagem Computacional.

Orientador: Prof. Rodrigo Weber dos Santos

Coorientador: Prof. Sergio Alonso

Juiz de Fora

2018

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Arroyo Silva, Pedro André.

Modelo matemático com parâmetros que dependem da discretização : Aplicação ao estudo de fenômenos de propagação discreta em meios excitáveis / Pedro André Arroyo Silva. -- 2018. 83 f.

Orientador: Rodrigo Weber dos Santos

Coorientador: Sergio Alonso

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2018.

1. Modelo heterogêneo multiescala. 2. Modelo homogenizado contínuo. 3. Modelo homogenizado discreto. 4. Modelo quase contínuo. 5. Modelo dependente da discretização. I. Weber dos Santos, Rodrigo , orient. II. Alonso, Sergio, coorient. III. Título.


Pedro André Arroyo Silva

**Modelo matemático com parâmetros que dependem da discretização: Aplicação ao estudo de fenômenos de propagação discreta em meios excitáveis**

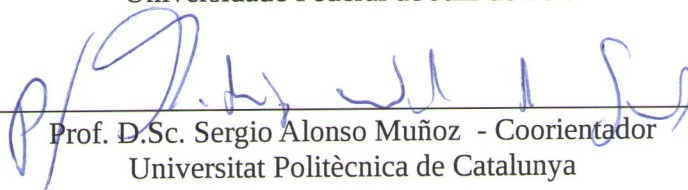
Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Modelagem Computacional.

Aprovada 23 de Abril de 2018.

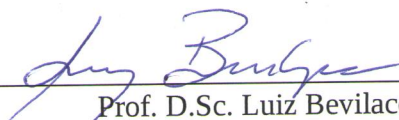
BANCA EXAMINADORA



Prof. D.Sc. Rodrigo Weber dos Santos - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D.Sc. Sergio Alonso Muñoz - Coorientador  
Universitat Politècnica de Catalunya



Prof. D.Sc. Luiz Bevilacqua  
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Prof. D.Sc. Abimael Fernando Dourado Loula  
Laboratório Nacional de Computação Científica



Prof. D.Sc. Elson Magalhães Toledo  
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D.Sc. Bernardo Martins Rocha  
Universidade Federal de Juiz de Fora

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus orientadores os Profs. Rodrigo Weber dos Santos e Sergio Alonso pela dedicação, paciência, incentivo e por todos os ensinamentos. Agradeço aos Membros da Banca, Prof. Luiz Bevilacqua, Prof. Abimael Fernando Dourado Loula, Prof. Elson Magalhães Toledo e ao Prof. Bernardo Martins Rocha.

Agradeço à minha família e amigos pelo apoio e força em todos os momentos.

Agradeço à CAPES, CNPQ, a UFJF e ao PGMC.

## RESUMO

A formação de padrões espaço-temporais são observados em processos químicos e biológicos. Apesar dos sistemas bioquímicos serem altamente heterogêneos, aproximações homogenizadas contínuas formadas por equações diferenciais parciais são utilizadas frequentemente. Estas aproximações são usualmente justificadas pela diferença de escalas entre as heterogeneidades e o tamanho da característica espacial dos padrões. Em certas condições do meio, por exemplo, quando há um acoplamento fraco entre as células cardíacas, os modelos homogenizados discretos são mais adequados. Entretanto, os modelos discretos são menos manejáveis, por exemplo, na geração de malha para 2D e 3D, se comparado com os modelos contínuos. Aqui estudamos um modelo matemático homogenizado contínuo que se aproxima do modelo homogenizado. Este modelo é dado a partir de equações diferenciais parciais com um parâmetro que depende da discretização da malha. Dessa maneira nos referimos a este por um modelo matemático com parâmetros que dependem da discretização. Validamos nossa aproximação em um meio excitável genérico que simula três fenômenos em 1D: a propagação do potencial de ação transmembrânico no tecido cardíaco, a propagação do potencial de ação em filamentos de axônios cobertos por bainhas de mielina e a propagação do ativador e inibidor em microemulsões químicas. Para o caso 2D desenvolvemos uma versão da nossa aproximação que reproduz ondas espirais em um meio com acoplamento fraco.

Palavras-chave: Meios Excitáveis. Modelo Heterogêneo Multiescala. Homogenização. Modelo Homogenizado Contínuo. Modelo Homogenizado Discreto. Modelo Homogenizado Quase-Contínuo. Modelo Dependente da Discretização.

## ABSTRACT

The spatio-temporal patterns formations are observed in chemical and biological processes. Although biochemical systems are highly heterogeneous, homogenized continuum approaches formed by partial differential equations have been employed frequently. These approaches are usually justified by the difference scales between the characteristic spatial size of the patterns. Under some conditions of the medium, for instance, under weak coupling between cardiac cells, discrete models are more adequate. On the other hand discrete models may be less manageable, for instance, in terms of mesh generation, compared to the continuum models. Here we study a mathematical model to approach the discreteness which permits the computer implementation on non-uniform meshes. The model is cast as a partial differential equation but with a parameter that depends on the discretization mesh. Therefore we refer to it as a mathematical model with parameters dependent of discretization. We validate the approach in a generic excitable media that simulates three different phenomena in 1D: the propagation of action potential in cardiac tissue, the propagation of the action potential in filaments of axons wrapped by myelin sheaths, and the propagation of the activator/inhibitor in chemical microemulsions. For the 2D case we develop a version to this approach in microemulsions where it was possible to reproduce spiral waves with weak coupling of the medium.

Key-words: Excitable media. Heterogeneous Multi-scale Media. Homogenization. Continuum Model. Discrete Model. Quasicontinuum Model. Discretization Depends of Model

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>Introdução . . . . .</b>	<b>8</b>
1.1	Contribuição . . . . .	16
1.1.1	Objetivos Específicos . . . . .	17
1.2	Matemática e Biologia . . . . .	17
1.3	Organização do texto . . . . .	18
<b>2</b>	<b>Referencial Teórico . . . . .</b>	<b>20</b>
2.1	Sistemas com Reação-Difusão e Meios Excitáveis . . . . .	20
2.2	Ondas Espirais . . . . .	22
2.2.1	Aplicação em meios excitáveis . . . . .	22
<b>3</b>	<b>Modelos Matemáticos . . . . .</b>	<b>26</b>
3.1	Modelo Heterogêneo Multiescala . . . . .	26
3.2	Modelos Homogenizados . . . . .	28
3.2.1	Técnica de Homogenização . . . . .	29
3.2.2	Modelo Homogêneo Contínuo . . . . .	30
3.2.3	Modelo Homogêneo Discreto . . . . .	30
3.3	Modelo Quase-contínuo . . . . .	32
3.4	<i>Modelo dependente da discretização (DDM)</i> . . . . .	35
3.4.1	Comparando os modelos . . . . .	36
3.4.1.1	DDM $\rightarrow$ QCM . . . . .	36
3.4.1.2	DDM $\rightarrow$ DM . . . . .	37
3.4.1.3	DDM $\rightarrow$ CM . . . . .	37
<b>4</b>	<b>Modelos Computacionais . . . . .</b>	<b>38</b>
4.1	Caso 1D Semi-implícito . . . . .	38
4.2	Malha Não-Uniforme 1D . . . . .	40
4.2.1	Caso 2D . . . . .	43
4.3	Análise de Estabilidade numérica do método aplicado ao DDM . . . . .	45
4.3.1	DDM, uma outra forma de aproximante Q . . . . .	47
4.4	Simulações . . . . .	49
4.4.1	Simulações 1D . . . . .	49
4.4.2	Simulações 2D . . . . .	50
<b>5</b>	<b>Resultados . . . . .</b>	<b>52</b>
5.1	Tecido de células cardíacas . . . . .	52
5.1.1	Modelo de Reação Luo-Rudy . . . . .	52



5.1.2	Modelo de Reação de FitzHugh-Nagumo . . . . .	54
5.2	Neurônios . . . . .	56
5.3	Microemulsões . . . . .	56
5.4	Malha Não-Uniforme . . . . .	58
5.5	Modelos 2D . . . . .	60
<b>6</b>	<b>Discussão . . . . .</b>	<b>65</b>
6.1	Limitações . . . . .	65
6.1.1	Propostas similares . . . . .	66
<b>7</b>	<b>Conclusão . . . . .</b>	<b>68</b>
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>69</b>
	<b>APÊNDICE A – Resoluções . . . . .</b>	<b>77</b>
A.1	DDM com $\bar{\sigma}$ variando no espaço . . . . .	77
A.2	Aproximação de Padé . . . . .	80
A.3	Modelo de Reação de Luo Rudy . . . . .	83

## 1 Introdução

O tema central desta tese é o desenvolvimento, a análise e implementação de uma nova aproximação em equações diferenciais parciais para a solução de problemas de reação-difusão em meios excitáveis com um acoplamento fraco entre as células.

O potencial de ação é gerado por uma diferença de potencial que se desenvolve através da membrana da célula cardíaca e ativa uma sequência de reações bioquímicas [41]. Caso o potencial da membrana não supere um limiar, o potencial de ação não será gerado na célula. Como pode ser visto na Figura 1, o potencial de ação é gerado por (A), mas caso o potencial da membrana seja menor que o limiar a geração do potencial de ação não acontecerá e o impulso voltará para o estado de repouso (B).

Em células cardíacas conectadas, a corrente transmembrânica se propaga por difusão, onde os vizinhos das células repetirão as mesmas reações bioquímicas [116], como pode ser visto na Figura 2 para diferentes instantes de tempo.

Para simular este meio excitável, com resultados próximos a experimentos reais [66], são utilizadas equações diferenciais parciais (EDPs) heterogêneas do tipo reação-difusão [93, 95, 78, 71, 56, 47, 40]. Esta modelagem matemática nos permite reproduzir a propagação do potencial de ação no tecido cardíaco [4]. Veja a Figura 3 onde é mostrado o esquema das células cardíacas acopladas pela variável  $\sigma$ .

Também pode-se simular ondas espirais, que estão relacionadas com arritmias [40, 43]. Estas podem ser geradas devido a um bloqueio da propagação do potencial de ação, ou devido, a presença de uma região com um acoplamento fraco entre suas células [3]. Quando há um acoplamento normal entre as células pode ser observado uma onda propagante, mas quando o acoplamento é fraco o fenômeno é diferente, veja a Figura 4.

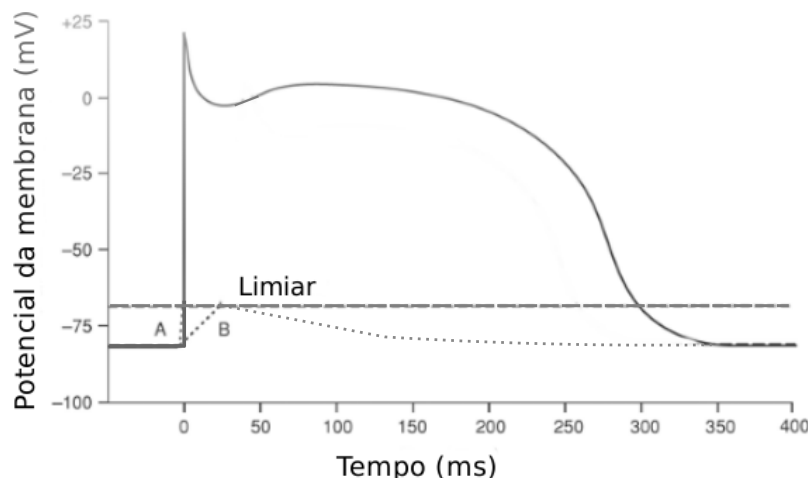


Figura 1 – Potencial de ação gerado quando o potencial da membrana está acima do limiar A), quando o potencial da membrana está abaixo do limiar o potencial de ação não é gerado B)

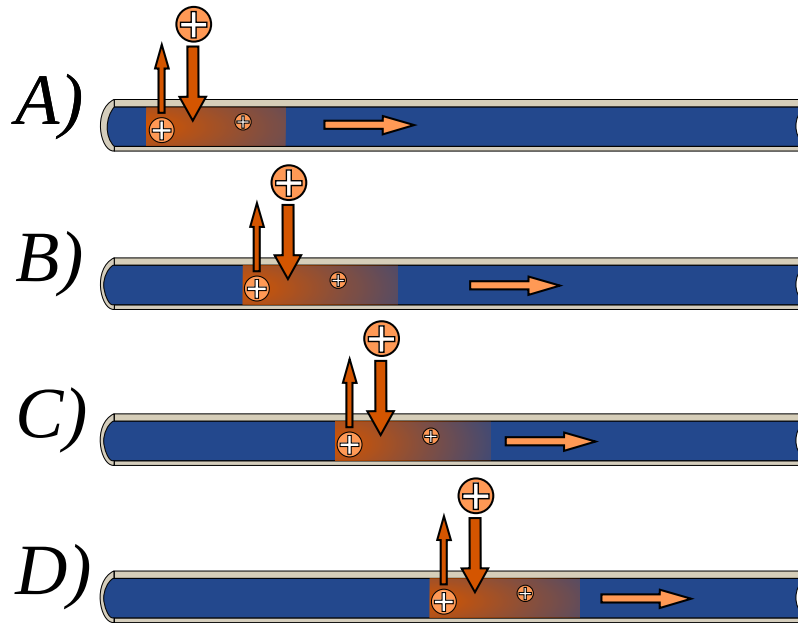


Figura 2 – Potencial de ação se propagando quando  $t = 0ms$  A),  $t = 1ms$  B),  $t = 2ms$  C) e  $t = 3ms$  D)

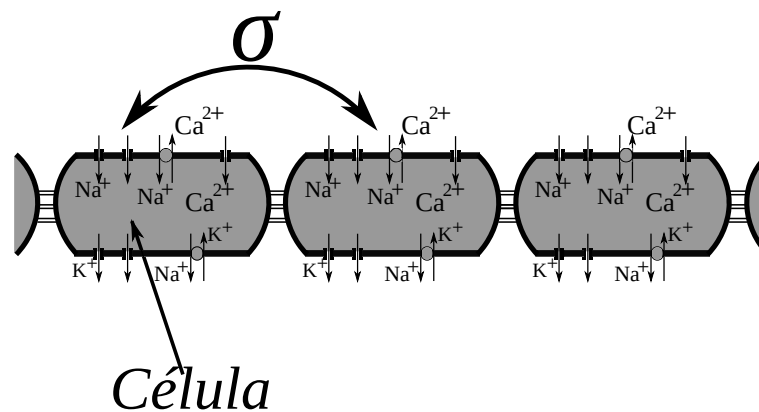


Figura 3 – Esquema da propagação do PA nas células cardíacas. A velocidade de propagação é de  $\approx 67cm/s$

O fenômeno relacionado com o acoplamento fraco, é o objeto de estudo neste trabalho.

Em neurônios do cérebro, também é possível observar um fenômeno similar, o potencial de ação se propaga através dos filamentos de axônios. O axônio é envolvido por bainhas de mielina, que funcionam como isolantes elétricos permitindo velocidade elevadas [41], veja a Figura 5. Para este meio excitável a doença desmielinizante esclerose múltipla ataca as bainhas de mielina, e reduz a velocidade de propagação do potencial de ação e em casos extremos pode acontecer o bloqueio deste [1, 2, 8, 57].

Do mesmo modo em reações químicas não lineares, por exemplo, utilizando a reação de Belouso-Zhabotinsky em microemulsões, que são microgotas de água com reagentes banhados em óleo, é possível obter padrões similares a propagação lenta das ondas e a formação de espirais [37, 54, 98].

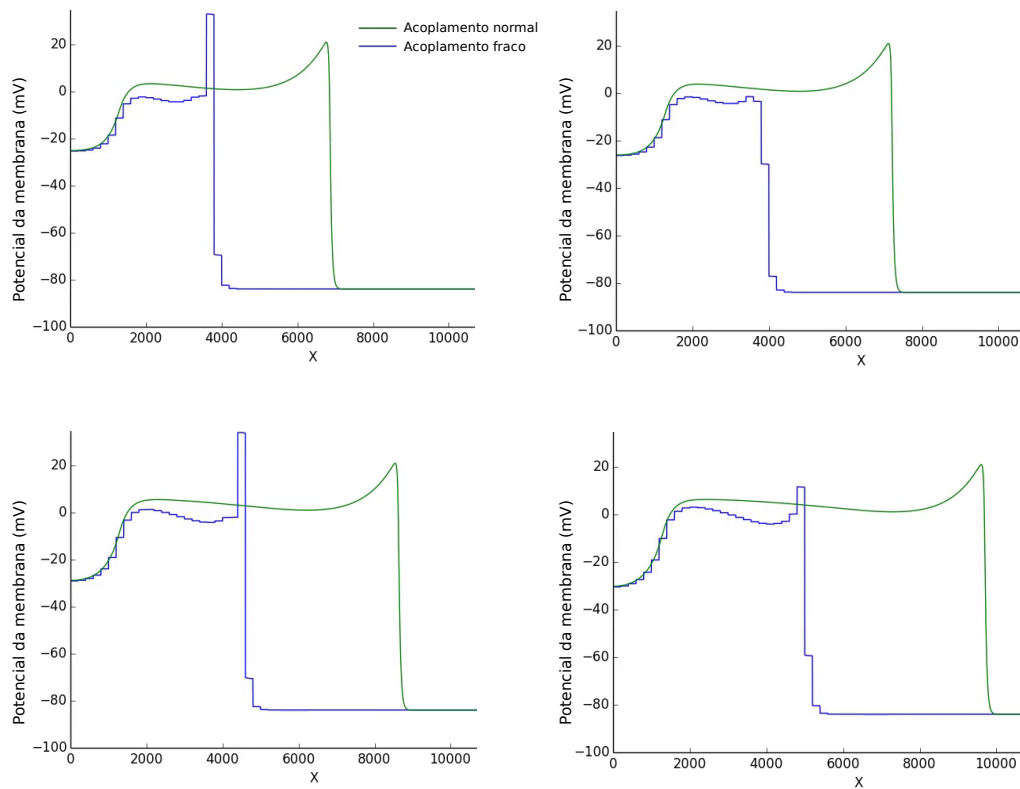


Figura 4 – Esta figura mostra no eixo x os pontos utilizados para discretizar as 64 células e no eixo y o potencial da membrana ( $mV$ ). Mostra-se a evolução espacial do potencial da membrana ( $mV$ ) para vários instantes de tempo A)-D) quando há um acoplamento normal e um acoplamento fraco entre as células.

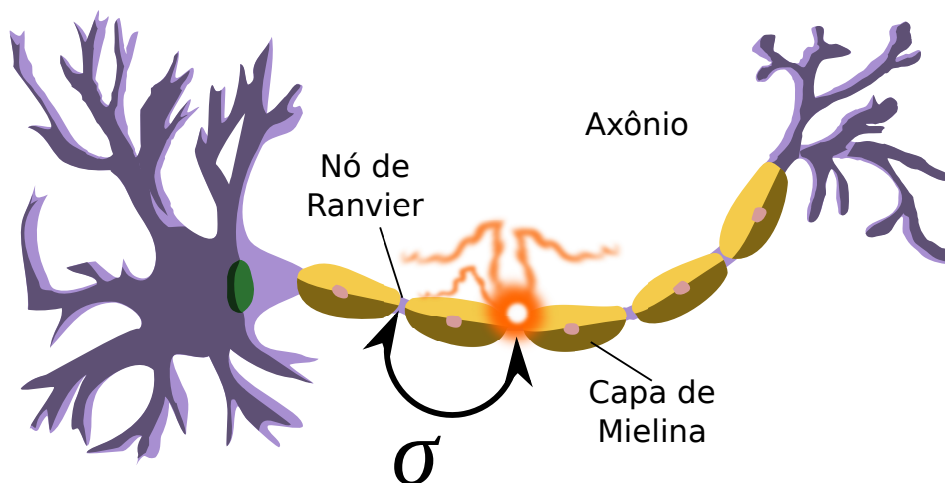


Figura 5 – Esquema da propagação do PA nos neurônios, quando entra no filamento de axônio a propagação será mais rápida devido ao efeito isolante das bainhas de mielina, a recarga do PA apenas acontece nos nós de Ranvier, dessa maneira a propagação do PA tem um efeito pulsátil ou saltatório, a velocidade de propagação é de  $\approx 19,1m/s$ .

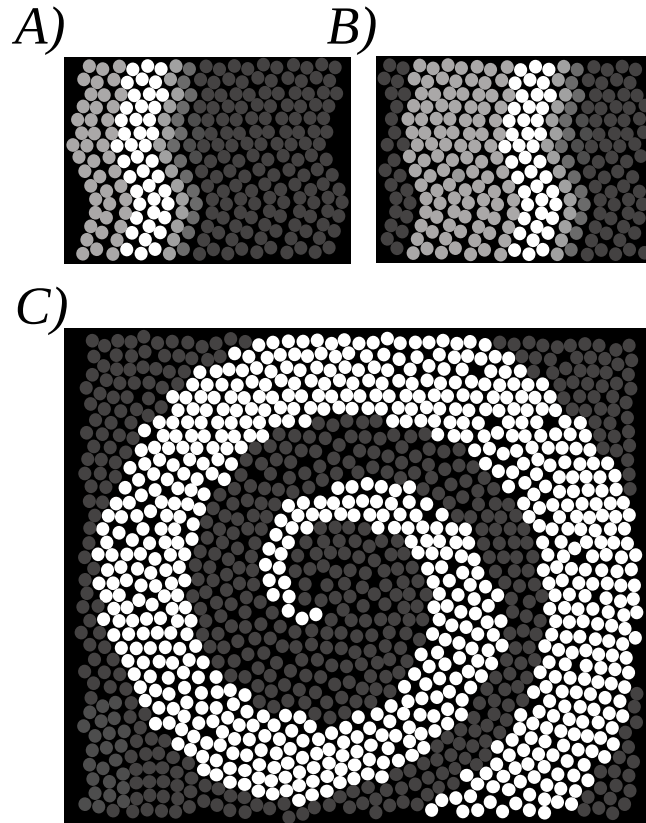


Figura 6 – Esquema representativo da propagação da onda de concentração do inibidor em microemulsões em 2D para dois tempos,  $t_0$  A) e  $t_1$  B) onde a velocidade de propagação é de  $\approx 23\mu m/s$ . O esquema representativo da onda espiral em microemulsões utilizando a reação de BZ é apresentado em C).

Com os modelos heterogêneos multiescala consegue-se reproduzir resultados obtidos experimentalmente [93, 40, 51, 47, 81, 94, 78], entretanto a implementação numérica destes modelos precisa de uma discretização muito refinada que aumenta o número de variáveis, e assim incrementa a complexidade computacional. Por exemplo no tecido cardíaco, uma célula possui um comprimento longitudinal de  $100\mu m$  e o coeficiente de difusão de  $1,035 \times 10^{-3} cm^2/ms$ , as junções gap possuem um comprimento longitudinal de  $0,5\mu m$  com o coeficiente de difusão de  $1,035 \times 10^{-5} cm^2/ms$ . As escalas tem razão de 200 e os coeficientes de difusão possuem razão de 100. A discretização utilizada pelo modelo heterogêneo precisa de no máximo  $0,5\mu m$ , dessa maneira é capaz de considerar a dinâmica das junções gap, mas realizar é necessário utilizar 200 pontos por célula, se consideramos 64 células alinhadas, como em [32, 12], temos 12800 pontos, ou seja 12800 equações a serem resolvidas para cada passo de tempo.

Entre uma das soluções para diminuir esta complexidade podemos recorrer aos modelos homogenizados. Como por exemplo o modelo homogenizado contínuo [6, 45, 82], que utiliza o coeficiente de difusão e as funções de reação constantes [44, 24] com parâmetros efetivos [60], isto reduz a complexidade computacional, entretanto este modelo não reproduz os fenômenos quando há um acoplamento fraco entre as células [32, 12].

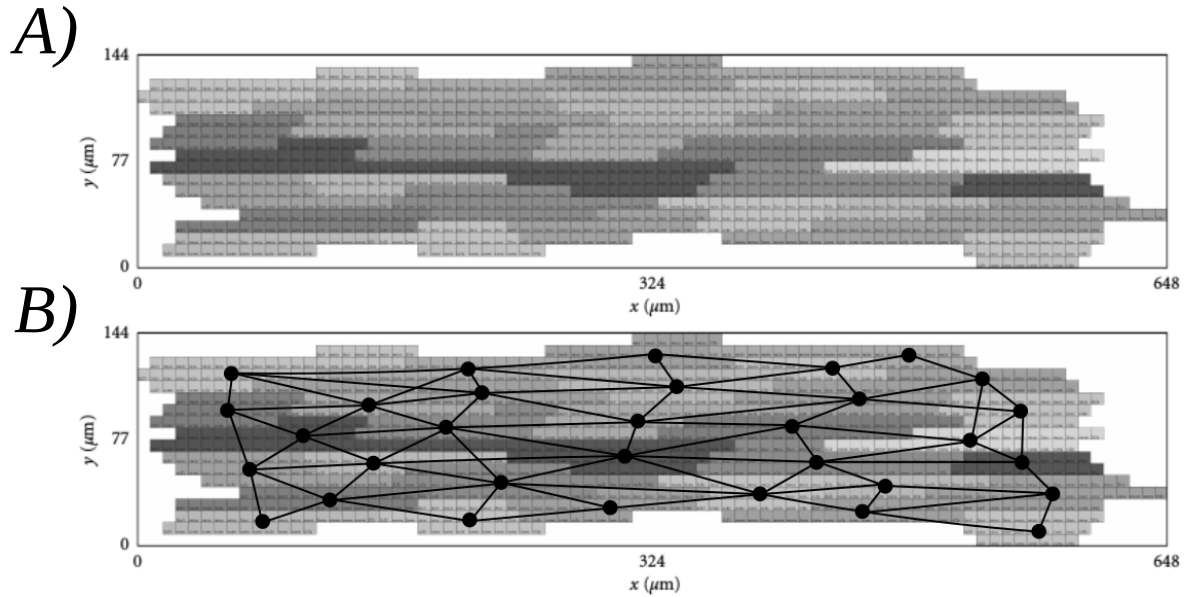


Figura 7 – Malha 2D para o tecido cardíaco, a versão contínua A) e a versão discreta B).

Uma outra opção é o modelo homogenizado discreto [85, 55] que reproduz o fenômeno quando há um acoplamento fraco entre as células e a sua implementação numérica utiliza um ponto por célula, no exemplo mencionado anteriormente daria um total de 64 pontos [32, 12]. Isto reduz ainda mais o custo computacional em relação ao modelo homogenizado contínuo. No entanto uma desvantagem do modelo homogenizado discreto é que passamos a resolver equações diferenciais ordinárias EDOs, ou seja, a criação das malhas precisa da localização exata de cada célula no espaço, uma propriedade desafiadora para dimensões maiores como 2D e 3D. Nestes casos os modelos contínuos homogenizados são amplamente utilizados [82, 45]. Para o caso 2D no tecido cardíaco podem ser encontrados alguns modelos discretos em [40, 35] veja a Figura 7 onde se apresenta uma versão contínua em A) e uma versão discreta em B). Na Figura 8 se apresentam malhas geradas numericamente. Estas malhas são utilizadas para a simulações em 3D dos ventrículos do coração, as quais podem ser não uniformes. Sendo que seria trabalhoso coincidir cada célula com um ponto da malha de maneira que seja respeitado a reação e difusão de cada uma, além de poder representar a rotação das as fibras ou folhas de células do tecido que muda conforme as paredes do músculo cardíaco, acrescentamos ainda que não foi encontrado este tipo de malhas discretas 3D na literatura.

Em resumo, as reações químicas e bioquímicas fora do equilíbrio termodinâmico são altamente não lineares. Em meios contínuos combinado com transporte difusivo tais reações não lineares podem produzir padrões espaço-temporais [33], por exemplo, ondas excitáveis [68]. Estas dinâmicas foram extensivamente estudadas [71, 56] devido a sua relação com importantes processos fisiológicos como o batimento cardíaco [4] e a propagação do estímulo em redes neurais [73]. O estudo da eletrofisiologia cardíaca é de interesse médico-científico pois, auxilia na compreensão de diversos fenômenos, que ainda não estão

bem entendidos, que se relacionam com condições fisiológicas normais e patológicas. Ondas excitáveis são observadas em reações químicas como a reação de Belousov-Zhabotinsky [87] e oxidação de CO em superfícies catalíticas [49] em microemulsões. Portanto os diferentes meios excitáveis, o tecido cardíaco, os neurônios e microemulsões possuem uma grande relevância do ponto de vista econômico industrial e social.

Para o estudo dos sistemas bioquímicos, acima mencionados, as aproximações homogenizadas contínuas formadas por equações diferenciais parciais (EDPs), foram amplamente utilizadas. Técnicas de homogenização permitem que, modelos contínuos capturem detalhes discretos e da pequena escala de um sistema particular ou fenômeno em termos de equações de reação-difusão:

$$\partial_t u^j = F^j(u) + \nabla \cdot (\sigma \nabla u^j), \quad (1.1)$$

onde  $u$  é o vetor das variáveis de interesse,  $u^j$ , e  $\sigma$  é o tensor de difusão homogenizada. Este é o caso do tecido cardíaco, formado por células cardíacas; o cérebro, formado por uma complexa rede de neurônios; e algumas reações químicas que tomam lugar dentro das microgotas formam um conjunto de reatores microscópicos acoplados [37]. As correspondentes versões contínuas e homogenizadas [60] com parâmetros efetivos [6] destes sistemas discretos podem ser obtidas realizando uma aproximação média das reações no meio, e a difusão heterogênea pode ser homogenizada via uma aproximação clássica para meios efetivos [24].

Entretanto, tais descrições homogêneas contínuas podem falhar quando o comprimento da onda é pequeno e próximo à escala da célula ou microgota do sistema. Nestas condições uma descrição detalhada e microscópica é tipicamente utilizada, usualmente, baseada em equações diferenciais parciais heterogêneas. Além disso, quando há um acoplamento fraco do meio, os modelos homogenizados contínuos não reproduzem os fenômenos da propagação do potencial de ação nem do bloqueio da propagação [32, 12]. Portanto não conseguem reproduzir ondas espirais nestas condições, as quais estão fortemente relacionadas com arritmias, enxaquecas e esclerose múltipla. Este fenômeno é complexo devido as características heterogêneas e de multiescala de cada meio. Que se traduz, em problemas matemáticos complexos que exigem uma solução numérica robusta e eficiente. Uma outra opção é utilizar modelos discretos com parâmetros efetivos que imitam a homogenização realizada nos modelos contínuos. Neste trabalho, um modelo discreto se refere a um conjunto discreto de equações,

$$\frac{d}{dt} u_i^j = F^j(u_i) + \sum_k G^j(u_k^j), \quad (1.2)$$

onde  $i$  identifica um componente discreto do sistema, isto é, uma célula ou uma microgota,  $u$  é o vetor das variáveis de interesse,  $u^j$ , e a soma sobre  $k$  mostra as relações que cada célula tem com as outras células mais próximas. Para o caso unidimensional esta soma

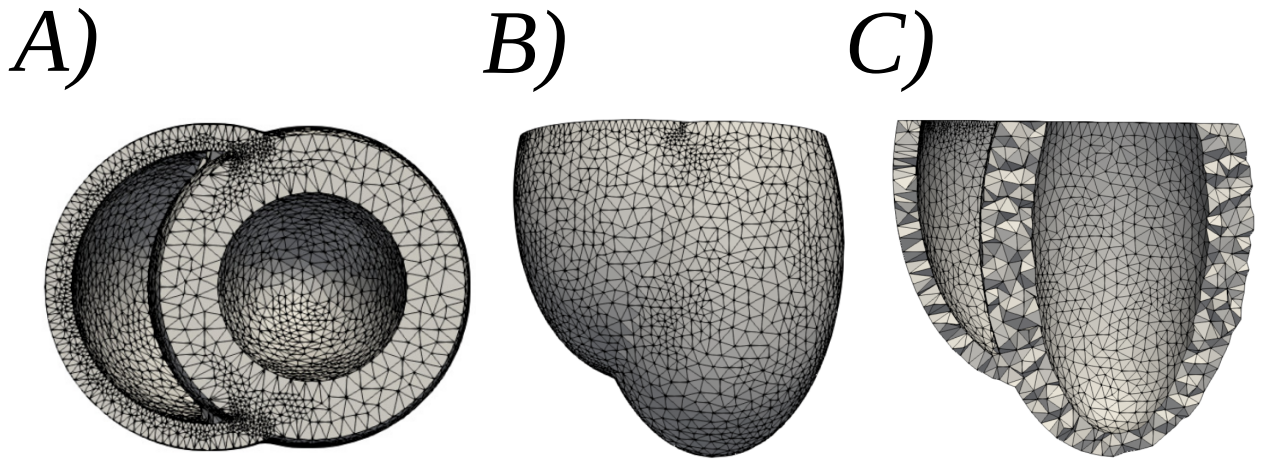


Figura 8 – Malha não uniforme em 3D da geometria do ventrículo cardíaco, vista de cima A), de lado em B) e realizado um corte vertical C)

abrange os primeiros vizinhos da esquerda e da direita, representando assim, por exemplo, o operador Laplaciano discreto. Mesmo assim, é possível utilizar redes complexas nesta soma de termos [73, 50]. Em resumo, o espaço contínuo é substituído por um conjunto discreto de componentes enquanto que o tempo permanece contínuo, levando a um sistema acoplado de equações diferenciais ordinárias, EDOs.

Em casos de propagação lenta, podem ocorrer bloqueios, que por sua vez estão relacionados a ondas espirais. Ondas espirais são ondas que se propagam para fora em forma de redemoinho, também é uma característica presente nos meios excitáveis. No tecido cardíaco as ondas espirais podem ser obtidas utilizando o protocolo S1-S2 [63]. Este protocolo consiste em aplicar uma concentração ou estímulo depois de um certo tempo que a onda excitável passou por essa região e é novamente possível obter a geração do potencial de ação, este tempo é chamado de período refratário. Na Figura 9 pode ser visto um segundo estímulo dado em (A) após o período refratário, neste caso, aplicamos o estímulo quando  $t = 20s$ . Em (B),  $t = 25s$ , vemos que este estímulo não se propaga com velocidade igual nos eixos  $x$  e  $y$ . A propagação em  $y$  é mais rápida do que em  $x$ , onde ocorre um bloqueio da propagação. Em (C),  $t = 27s$ , a propagação da onda excitável em  $y$  segue normal e em  $x$  começou a se propagar. Em (D), quando  $t = 29s$  a origem da rotação da espiral que pode ser observado a seguir na Figura 10.

Com tudo o apresentado acima, idealmente deseja-se ter um modelo que:

1. capture o fenômeno.
2. não seja complexo nem custoso computacionalmente.
3. seja escrito em EDPs.

Neste trabalho propomos um modelo matemático que reproduz os fenômenos do meio excitável quando há um acoplamento fraco entre suas células para o tecido cardíaco,



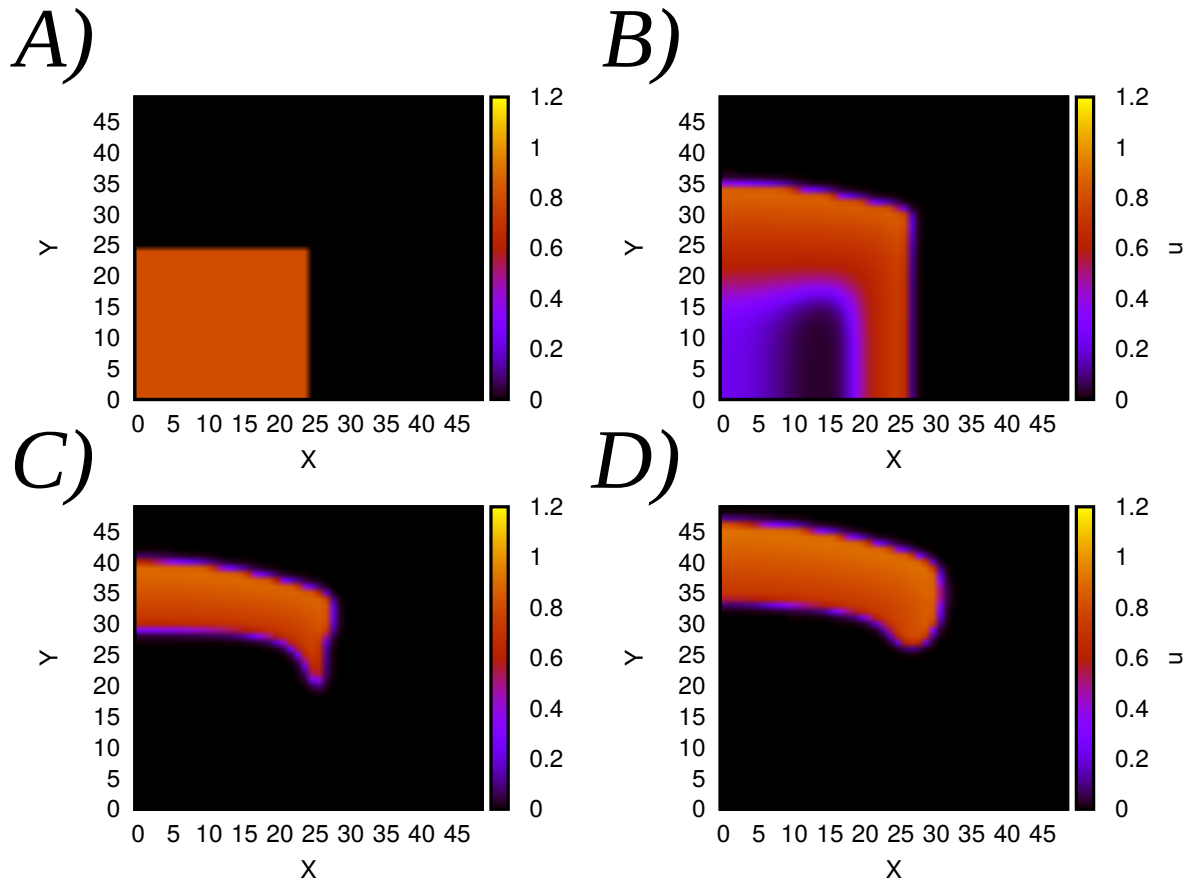


Figura 9 – Uma segunda concentração é aplicada região na  $[0 : 25] \times [0 : 25]$  após o período refratário quando o tempo da simulação é  $t = 20s$  A). A propagação não é igual nos dois eixos, sendo mais rápida em  $y$ , em  $x$  acontece o bloqueio da propagação  $t = 25s$  B) A propagação em  $y$  segue normal e em  $x$  começa a se propagar  $t = 27s$  C) É o início da espiral pois é possível a propagação em  $x$  quando  $t = 29s$  D)

neurônios e microemulsões. A implementação numérica deste modelo não é complexa e é escrito em EDPs [32, 12], ou seja cumpre as três propriedades acima mencionadas. Este modelo utiliza as informações do meio heterogêneo multiescala e acrescenta um parâmetro com a informação da malha utilizada para a sua discretização, portanto o novo modelo recebeu o nome de *modelo dependente da discretização, do inglês DDM*. No caso 1D, os testes realizados avaliaram a velocidade da propagação do potencial de ação, onde o DDM reproduziu resultados próximos ao modelo heterogêneo multiescala em casos de acoplamento fraco entre as células para diferentes discretizações de malhas uniformes. Foi constatado também a aplicabilidade do DDM para malhas não-uniformes em 1D. Foi gerada uma versão do modelo para 2D em meios isotrópicos, onde o teste consistia na sustentação da rotação de uma espiral, novamente o DDM foi o único capaz de manter a rotação da espiral. Para a implementação numérica dos modelos mencionados foi utilizado o método de diferenças finitas e o método de volumes finitos.

A nova aproximação DDM, pode ser vista como uma extensão dos trabalhos em modelos quasicontinuum [99, 31, 84, 59] que propõem EDPs que aproximam o discreto.

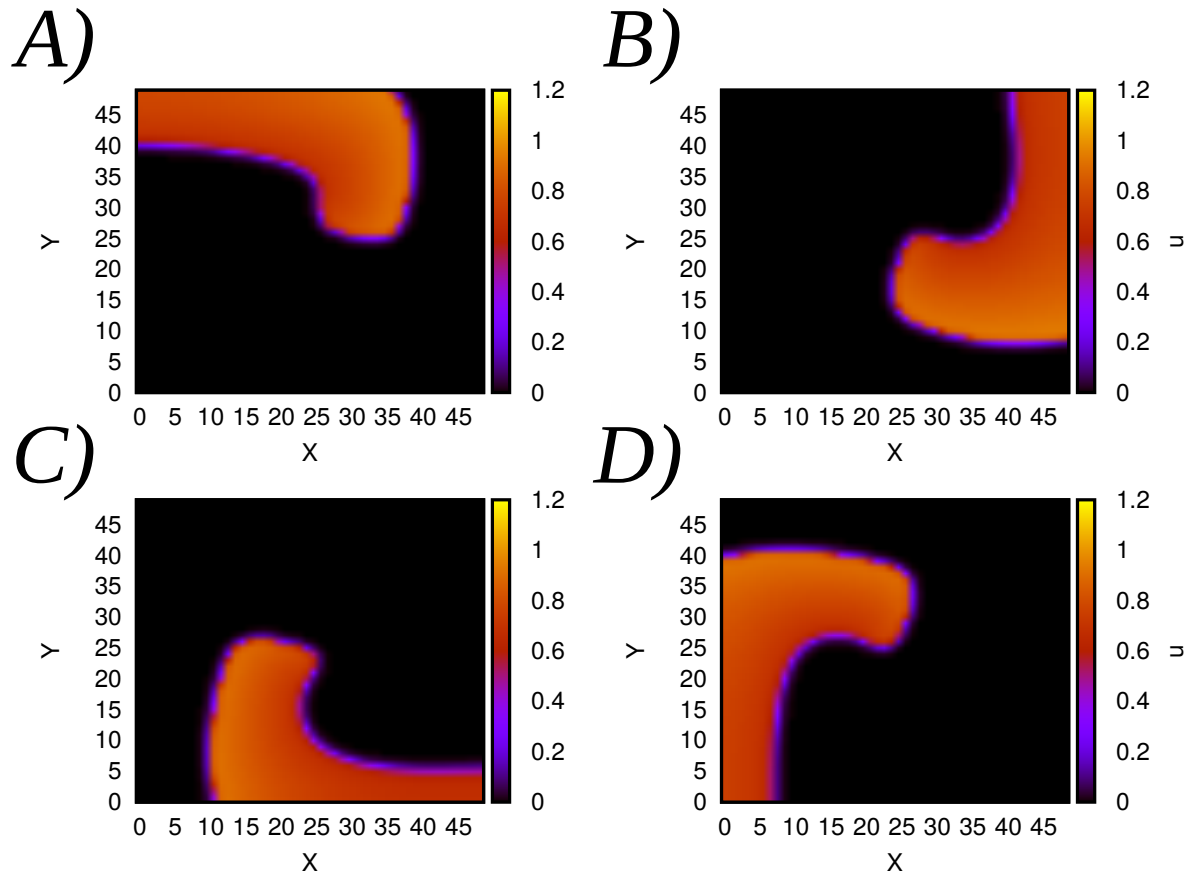


Figura 10 – Após uma segunda concentração aplicada na região  $[0 : 25] \times [0 : 25]$  a onda espiral começou a rotacionar. O tempo transcorrido foi de  $t = 32s$  em A), de  $t = 38s$  em B), de  $t = 44s$  em C) e  $t = 50s$  D).

Para obter a formulação destes modelos matemáticos, e da sua expressão em equações diferenciais parciais, é necessário levar em conta altas ordens do operador de difusão para aproximar, de uma maneira contínua, a natureza discreta do problema [10]. Vale ressaltar que modelos semelhantes também foram propostos recentemente no campo de transição de fase [100] e em mecânica estrutural [28, 29].

### 1.1 Contribuição

Neste trabalho, avaliamos o DDM, em três diferentes meios excitáveis, o tecido cardíaco com condutividade reduzida, filamentos de axônios envoltos por bainhas de mielina com a condução lenta do impulso, e reações químicas dentro de microgotas banhadas por óleo. Escolhemos estes fenômenos, visto que cada um destes apresenta escalas espaço-temporais distintas.

Em particular avaliamos o desempenho do DDM, em microemulsões, para uma malha não uniforme unidimensional e também para malhas bidimensionais uniformes.

Nossos resultados sugerem que quando aplicamos o DDM nos três sistemas bi-químicos, este superou, nos testes realizados, ao modelo homogenizado contínuo como

também ao modelo quasicontínuo. Além disso, mostrou resultados similares ao modelo discreto, mas com a vantagem da sua flexibilidade em termos da discretização da malha numérica que não precisa coincidir com a topologia do sistema discreto.

### 1.1.1 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos neste trabalho são os seguintes:

1. Formulação e aplicação do DDM para meios excitáveis.

Para o tecido cardíaco, utilizamos o DDM [32] com o modelo de reação de Luo-Rudy [66]. Mostraremos que é possível aplicar o DDM a outros meios excitáveis.

2. Formulação e aplicação do DDM em malhas não uniformes unidimensionais.

O modelo discreto consegue reproduzir o fenômeno da propagação lenta, mas precisa de um trabalho adicional na criação de malha para a implementação em 2D. Entretanto, malhas em 2D nem sempre são uniformes, dessa maneira surge uma outra dificuldade referente a simulações utilizando um modelo com uma malha fixa como o DM. Para superar isto, formulamos uma versão do DDM para malhas não uniformes. E mostramos que este consegue reproduzir o fenômeno de propagação lenta.

3. Formulação e aplicação do DDM para 2D.

Para poder estudar as ondas espirais precisamos considerar um tecido ou uma rede de neurônios conectada, dessa maneira expandimos nosso DDM para uma versão bidimensional. Da premissa que as microemulsões nos ajudam a estudar o funcionamento bioquímico dos outros dois sistemas realizamos as primeiras simulações neste meio.

## 1.2 Matemática e Biologia

A biologia e a matemática se interceptam na esfera dos modelos [48], onde os modelos são representações simplificadas de sistemas, sendo que estes sistemas biológicos podem abranger diferentes escalas no tempo e espaço. Os modelos matemáticos podem fornecer uma maior clareza nestas características [76]. Por fim isto é formalizado em equações [46].

Esta é uma tese interdisciplinar que permitiu desenvolver uma nova aproximação a partir de problemas biológicos. Estudando o fenômeno do bloqueio de propagação no tecido cardíaco criamos uma nova aproximação para os modelos discretos. Aplicamos as formulações homogenizadas contínuas e discretas, mas estas não foram suficientes para conseguir resultados satisfatórios. Com isto, voltamos para os modelos matemáticos e

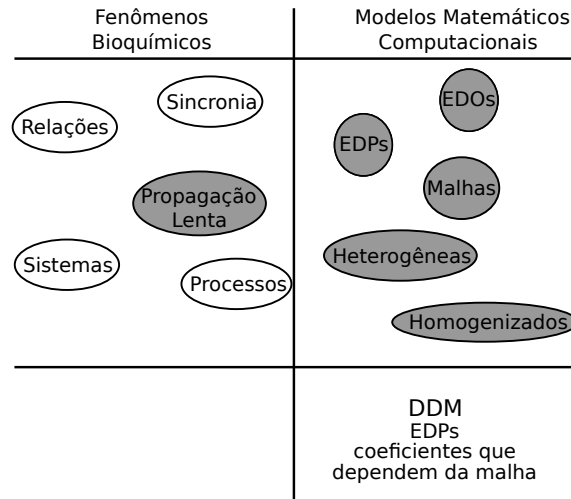


Figura 11 – Este procedimento nos permitiu adicionar informação da malha além de obter a expressão para um modelo homogenizado.

desenvolvemos o DDM. Este processo está representado na Figura 11 onde mostramos que quando utilizamos EDOs, EDPs, malhas, informações do meio heterogêneo multiescala e técnicas de homogenização obtivemos uma nova aproximação, o DDM.

### 1.3 Organização do texto

Nosso trabalho se divide nos seguintes capítulos:

O segundo capítulo é o referencial teórico que abordará os sistemas de difusão-reação e meios excitáveis. Explicaremos um pouco de cada sistema, o tecido cardíaco, os filamentos de axônios cobertos por mielina e as microemulsões, além de apresentar as ondas espirais.

O terceiro capítulo é sobre os modelos matemáticos onde apresentamos o modelo heterogêneo multi-escala HMM. A técnica de homogenização permite obter modelos homogêneos como o modelo homogêneo contínuo CM e o modelo homogêneo discreto DM. Apresentamos também os modelos homogêneos quasicontinuum QCM. Apresentamos a aproximação de Padé que nos permite obter um intervalo maior de estabilidade numérica e apresentamos uma expansão que nos permite integrar os modelos homogêneos e o quasicontinuum o DDM que é a nossa contribuição neste trabalho.

O quarto capítulo é sobre os métodos numéricos utilizados para realizar as simulações para o caso unidimensional, utilizamos um método semi-implícito e apresentamos uma versão do DDM. A seguir a versão do DDM para simulações em malhas não-uniformes em 1D. Apresentamos uma versão do DDM para simulações em 2D seguindo a ideia do método semi-implícito utilizado em 1D.

O quinto capítulo é dos resultados, onde comparamos os valores da velocidade

obtidos pelos modelos matemáticos para cada sistema, tecido cardíaco, neurônios e microemulsões para o caso 1D. Ainda em 1D utilizamos uma malha não uniforme para o sistema de microemulsões para avaliar o desempenho do DDM relativo ao CM e QCM. Por último, avaliamos a geração de espirais quando o coeficiente da difusão diminui no caso 2D isotrópico.

O sexto capítulo apresenta uma discussão onde apresentamos como foi o início deste trabalho, de um modelo biológico para uma nova aproximação, ou novas EDPs. Apresentamos também as limitações do DDM e os trabalhos futuros a serem realizados.

O sétimo capítulo é sobre a conclusão deste trabalho.

## 2 Referencial Teórico

Neste capítulo será apresentado os conceitos fundamentais dos meios excitáveis e das ondas espirais.

### 2.1 Sistemas com Reação-Difusão e Meios Excitáveis

No tecido cardíaco e nos neurônios existe o fenômeno da propagação e sustentação do potencial de ação (PA), e em microemulsões químicas o fenômeno da propagação do ativador/inibidor. Estes fenômenos podem ser aproximados ou simulados por equações diferenciais parciais de reação-difusão. Entretanto, estes sistemas possuem algumas características adicionais, que são encontradas em meios excitáveis.

Um meio excitável é um sistema com uma dinâmica distribuída continuamente no espaço, onde cada célula possui a propriedade de excitabilidade. As células vizinhas do meio excitável interagem entre elas por meio da difusão. Em um meio excitável é possível que a excitação passe de uma célula para outra por meio do acoplamento entre estas. Um meio excitável é um sistema que está em um estado de não equilíbrio que possui um estado de repouso uniforme linearmente estável mas susceptível a perturbações finitas. Para uma perturbação sub-limiar, a resposta decrescerá, mas para uma perturbação supra-limiar teremos a excitação do elemento e conseqüentemente a resposta será forte. Após a geração de uma resposta forte, a excitação em cada elemento retorna para o seu estado inicial de repouso, e esta dinâmica pode se propagar por todo o meio [116].

Um exemplo típico de excitabilidade é a geração de um pico do potencial de ação realizado por uma célula cardíaca ou miócito, que é induzida por uma pequena perturbação elétrica do estado de repouso. Aliás, uma subsequente excitação só poderá ser gerada após um intervalo de tempo, que é denotado por *período refratário*, veja a Figura 9. O modelo de reação de FitzHugh-Nagumo modificado [83] simula estas propriedades, veja a Figura 12 onde mostramos o formato da onda obtida pelo FHN para um instante de tempo.

A resposta supra-limiar em um meio excitável 2D, é uma onda não-decrescente que se propaga pelo meio [21]. Na Figura 13 podemos ver como a resposta supra-limiar aplicada no início (A) se propaga no decorrer do tempo (B)–(D), onde cada célula ou microgota repetirá a mesma dinâmica que aconteceu a seu vizinho da esquerda. O fenômeno da propagação do PA ou ativador pode ser visto como *o estudo da propagação de ondas em meios excitáveis*.

Dependendo da forma destas perturbações, uma variedade de padrões pode ser obtida, entre ondas solitárias espirais. A velocidade e forma de tais ondas é determinada pelas propriedades do meio [68].

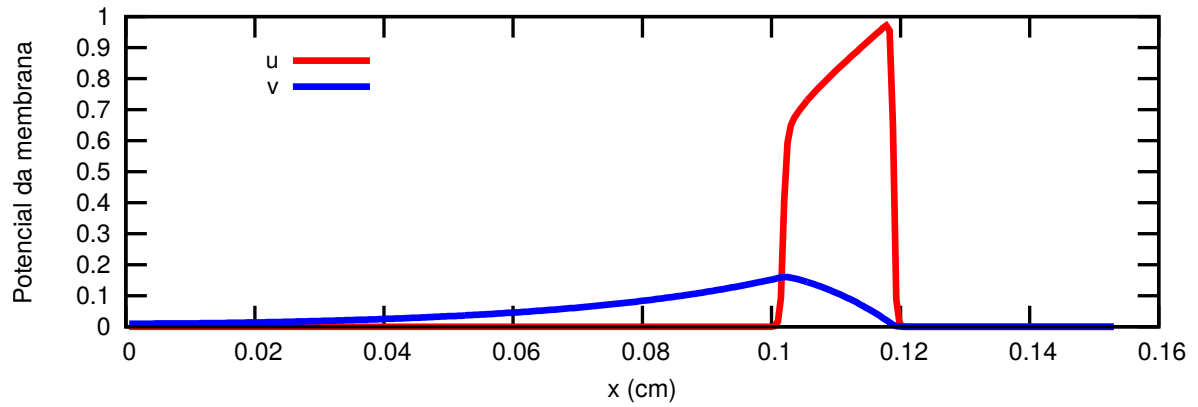


Figura 12 – Propagação da concentração onde é utilizado a reação de FitzHugh-Nagumo, apresentamos duas concentrações: o ativador  $u$  e o inibidor  $v$ .

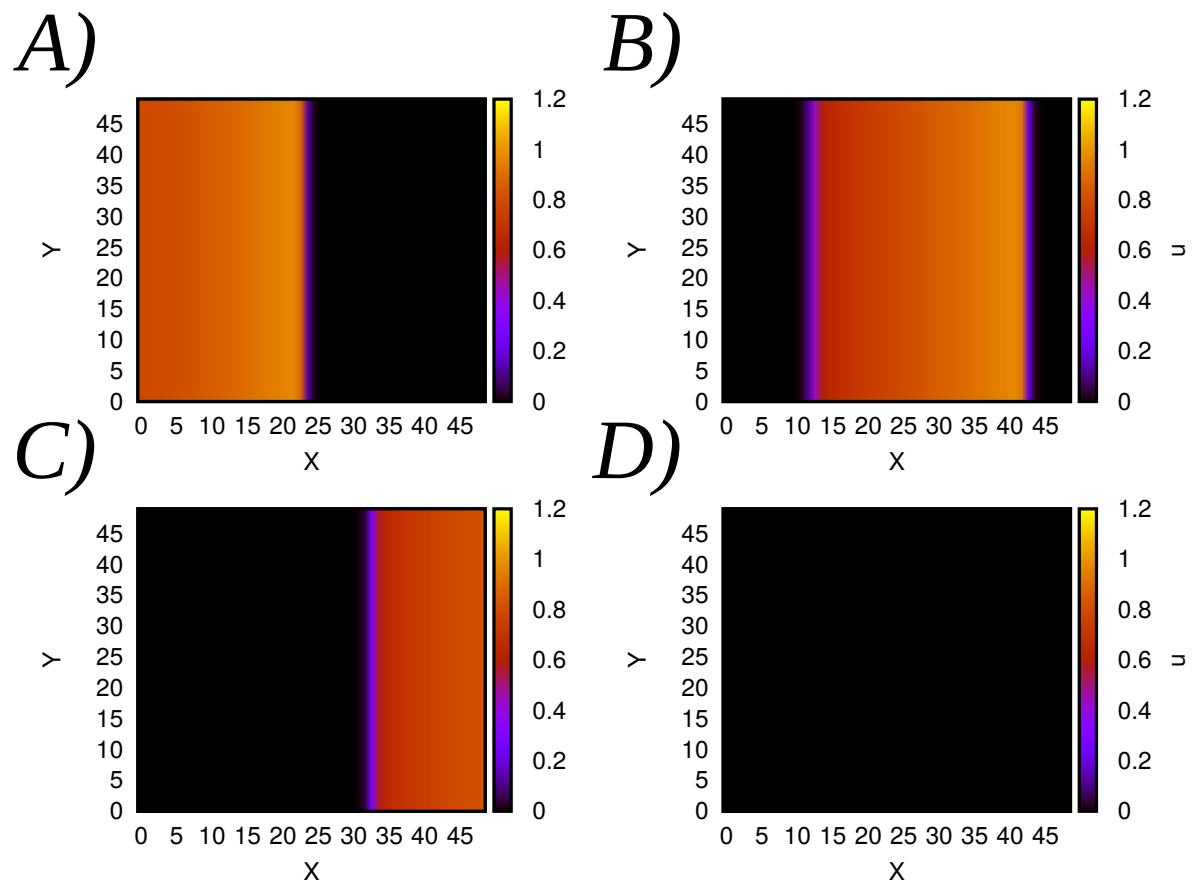


Figura 13 – Evolução espaço-temporal da propagação de uma onda não decrescente em um meio excitável para os instantes de tempo  $t = 4s$  A)  $t = 8s$  B)  $t = 12s$  C) e  $t = 16s$  D)

## 2.2 Ondas Espirais

Ondas espirais, são um tipo de ondas que circulam para fora de um centro em espiral seguindo o formato de um redemoinho, sendo fontes auto-sustentáveis no espaço e tempo [89], veja na Figura 14 a evolução espaço-temporal de uma espiral.

O primeiro relato de onda espiral em meios de reação-difusão foi visto inicialmente em microemulsões com o modelo de reação Belousov-Zhabotinsky (BZ), os resultados foram publicados, em 1971 por Zhabotinsky [113]. O comportamento da onda em um meio bidimensional, com anéis concêntricos emanando de marcapassos, foi descrito por Zaikin e Zhabotinsky em 1970 [112], e Winfree seguiu com seu artigo em ondas espirais em 1972 [105]. As descobertas deles colocaram em movimento extensivos estudos teóricos e experimentais que continuam até hoje. As pesquisas que iniciaram, hoje se tornaram o campo da dinâmica química não-linear, as primeiras pesquisas apareceram em 1951 por Boris P. Belousov e por Anatol M. Zhabotinsky [106, 18, 114]. Um outro pioneiro na dinâmica da química não-linear foi Robert Luther, que sucedeu a Wilhelm Ostwald no Physico-Chemical Institute na Universidade de Leipzig. Luther pensou que as ondas de propagação de reação-difusão que ele descobriu poderiam ser relevantes para a transmissão do impulso elétrico nos neurônios, e ele apresentou seu trabalho em 1906 [67, 90, 89]. Ele propôs uma fórmula para a velocidade da propagação da onda,  $v = a(kD)^{1/2}$ , onde  $a$  é uma constante de proporção,  $k$  é uma constante da variação, e  $D$  é o coeficiente de difusão, o qual é equivalente a equação da velocidade da onda publicada por Fisher [38] e Kolmogorov et al. [62] trinta anos depois.

Uma das áreas de pesquisa mais ativas em sistemas complexos está focada na sincronização da dinâmica de subsistemas. Onde a sincronização tem um papel vital nos processos fundamentais como o ritmo do batimento cardíaco e a propagação de informação nos neurônios entre outros sistemas bioquímicos. O padrão que as ondas espirais reproduzem, veja Fig.14, simula doenças como arritmia, esclerose múltipla, epilepsia, enxaqueca.

### 2.2.1 Aplicação em meios excitáveis

O sistema elétrico interno do coração é de vital importância no controle da frequência e do ritmo do batimento cardíaco [17], pois, detrás de cada batimento cardíaco, há um sinal elétrico que se propaga ordenadamente da parte superior do coração para a parte inferior [41]. No tecido cardíaco as ondas espirais reproduzem a desordem da ativação do sinal elétrico ou potencial de ação PA, impedindo que este percorra seu caminho normal, provocando a perda da sincronia da sua contração. A arritmia pode ser vista como uma mudança da velocidade da propagação do PA, ou do caminho que este percorre [3]. Durante uma arritmia, o coração pode bater rápido ou devagar, ou chegar a produzir um ritmo irregular. Algumas arritmias são inofensivas, mas podem se tornar sérias ou mesmo



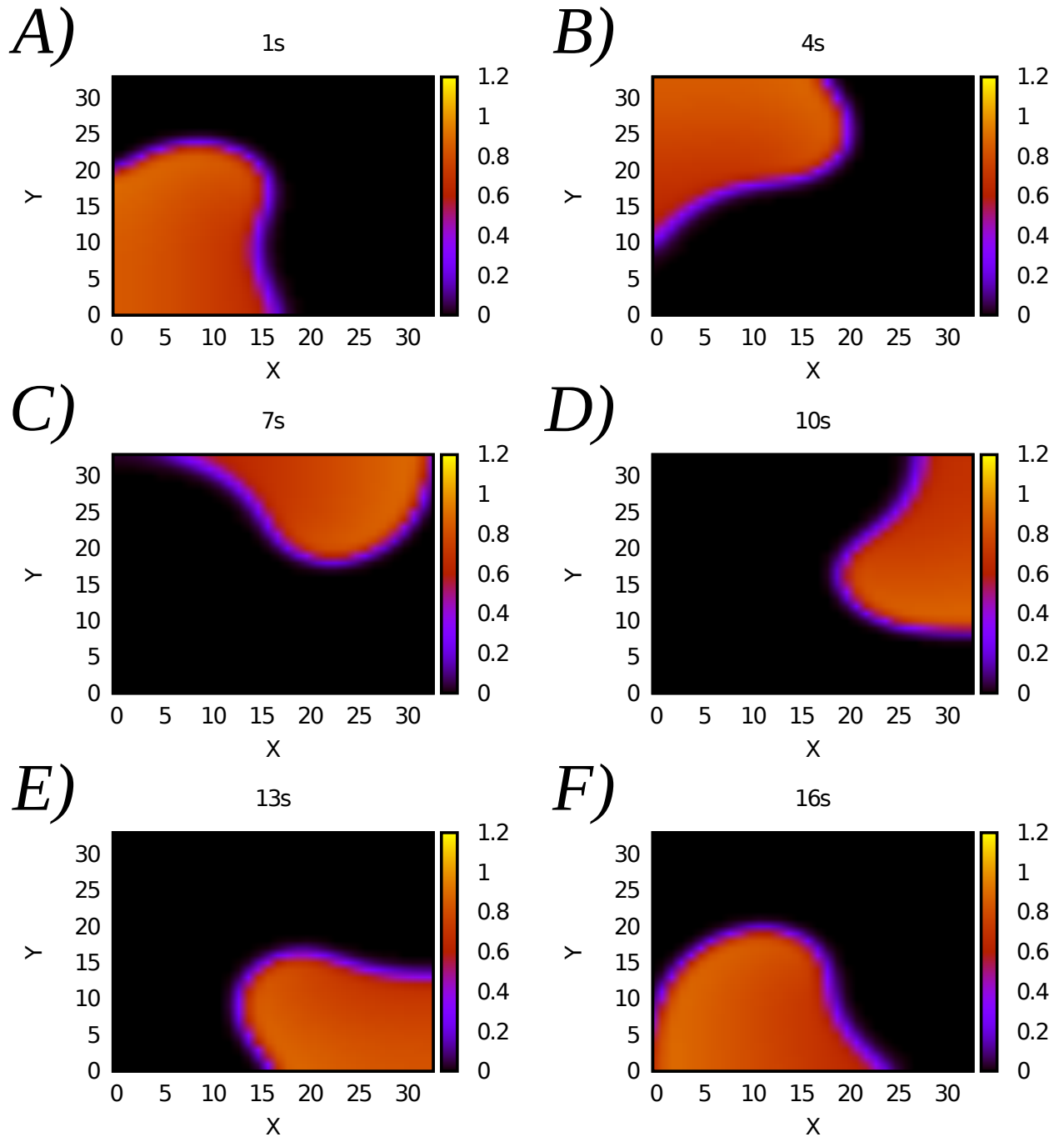


Figura 14 – Evolução espaço-temporal de uma onda espiral obtida via simulação numérica utilizando o modelo de reação de FitzHugh-Nagumo [39] para o sistema de microemulsões em diferentes tempos 1s A) 4s B) 7s C) 10s D) 13s E) 16s F).

fatais. Por exemplo quando acontece a fibrilação dos átrios, um tipo comum de arritmia, os sinais elétricos viajam através do átrio de forma rápida e desordenada, fazendo com que o órgão trema ao invés de se contrair. Outro exemplo, é a fibrilação ventricular, uma desorganização espaço-temporal, devida a espirais erráticas à deriva [43, 40]. Este fenômeno impede que o coração bombeie sangue para o corpo todo; assim, a falta do fluxo de sangue poderá danificar o cérebro, o próprio coração, e outros órgãos. O controle e supressão das ondas espirais são uma forma de tratamento contra as arritmias cardíacas [79]. A desfibrilação pode eliminar as espirais, entretanto, pode causar danos ao tecido porque ativa o músculo cardíaco através de um forte choque elétrico.

No tecido cardíaco, as mudanças na propagação da velocidade, tais como a diminuição da velocidade de condução, e a forma do potencial de ação estão relacionadas com a resistência que acontece entre os miócitos, as chamadas junções gap [85, 92, 88, 64, 51]. A propagação por uma região afetada por infarto ou isquemia é lenta, sendo que pode ocorrer o bloqueio, dessa maneira participa ativamente na geração de espirais que são vistas em arritmias.

Em casos de epilepsia ou enxaqueca, caracterizadas por um desordem da ativação neuronal [77], o comportamento pode ser reproduzido via espirais [101, 69, 104]. Nos neurônios do cérebro o impulso elétrico ou o PA, se propaga para o próximo neurônio por um filamento chamado axônio. Os axônios apresentam regiões separadas por nós de Ranvier que estão envolvidas por bainhas de mielina que agem como isolantes elétricos, isto muda a forma da propagação do PA fazendo que tenha um efeito pulsátil ou saltatório em cada nó [41].

Em neurônios, a esclerose múltipla (EM), é uma doença desmielinizante que danifica o sistema nervoso central, cérebro e medula espinhal, caracterizada por uma reação inflamatória onde são danificadas as bainhas ou capas de mielina que envolvem os filamentos chamados axônios nos neurônios cerebrais e na medula espinhal [97]. A desmielinização afeta a capacidade das células nervosas do cérebro e da medula espinhal se comunicarem entre si através da transmissão do PA, perturba o fluxo de informação causando lesões nestas regiões e isto gera um vasto quadro de sintomas e sinais [57]. Normalmente, o cérebro envia sinais rápidas através da medula espinhal e daí aos nervos que se ramificam por todos os órgãos e partes do corpo, mas quando a mielina que os envolve é danificada ou destruída, os nervos não funcionam apropriadamente e não enviam os sinais pelo caminho certo, desse modo a velocidade da propagação do PA diminui a tal ponto que pode acontecer o bloqueio desta [8]. Na EM, o próprio sistema imune do corpo ataca e destrói a mielina, e uma vez destruída, os axônios deixam de poder transmitir o potencial de ação entre neurônios ficando assim a propagação ou condução do estímulo nervoso interrompida [2, 1].

Em reações químicas, utilizando a reação de BZ em microemulsões se observam

padrões espaço-temporais como a propagação de uma onda e espirais. Os reagentes apo-lares ativador/inibidor se difundem através do óleo e a reação acontece apenas dentro das microgotas de água [98]. As espirais da Figura 14 foram simuladas utilizando FHN, desta maneira, o conhecimento desta dinâmica em microemulsões pode auxiliar na compreensão do funcionamento bioquímico do PA em células cardíacas e neurônios [54, 98].

### 3 Modelos Matemáticos

Os sistemas bioquímicos deste trabalho foram simulados via EDPs de reação-difusão. Neste capítulo realizamos um estudo sistemático dos diferentes modelos matemáticos para o caso unidimensional.

#### 3.1 Modelo Heterogêneo Multiescala

Os três sistemas bioquímicos estão esquematizados para o caso unidimensional na Figura 15. Os sistemas estão em uma escala microscópica, diferenciando a heterogeneidade e a multiescala da estrutura por duas regiões distintas, uma sombreada de cinza e a outra em branco. Na região sombreada acontece a reação e está associada com os parâmetros de *difusão*  $\sigma_0$  e *comprimento*  $\ell_0$ . A região em branco, de não-reação, está associada aos parâmetros de *difusão*  $\sigma_1$  e *comprimento*  $\ell_1$ . O padrão apresentado na Figura 15 é periódico no espaço nos três sistemas bioquímicos. A Figura 15 (A) é o esquema do tecido cardíaco, considera os miócitos e as junções gap. A Figura 15 (B) representa os filamentos de axônio do neurônio cobertos por bainhas de mielina. A região sombreada é dos nós de Ranvier onde temos reação. A região branca é o axônio envolto por bainhas mielina. A Figura 15 (C) mostra as microemulsões. A região sombreada composta por micro-gotas é onde acontece a reação, e a região branca é a oleosa onde apenas se dá a difusão.

Dessa maneira, um modelo matemático criado a partir de EDPs heterogêneas de reação-difusão pode nos auxiliar na simulação, pois, precisamos que o coeficiente de difusão  $\sigma(x)$  e as funções de reação  $f(u, v)$  e  $g(u, v)$  variem no espaço de acordo as escala  $\ell_0$  e  $\ell_1$ . Com isto, a descrição mais precisa do fenômeno é dada pelo *modelo heterogêneo multiescala*, *HMM* (do inglês, *heterogeneous multiscale model*):

$$\begin{aligned}\partial_t u &= f(u, v) + \partial_x(\sigma(x)\partial_x u), & x \in [a, b] \\ \partial_t v &= g(u, v).\end{aligned}\tag{3.1}$$

As funções de reação  $f(u, v)$  e  $g(u, v)$  correspondem às funções de FitzHugh-Nagumo modificadas [39, 83]. Consideramos um sistema isolado, onde as condições de contorno e os valores iniciais são dadas por:

$$\partial_x u(a, t) = 0, \quad \partial_x v(b, t) = 0,\tag{3.2}$$

$$u(x, 0) = u_0, \quad v(x, 0) = v_0, \quad x \in \Omega_0.\tag{3.3}$$

A formulação do HMM foi utilizada em diversos trabalhos onde se obtiveram resultados próximos dos fenômenos experimentais [40, 51, 47, 94, 81]. Por outro lado, devido à malha fina que utiliza aumenta a complexidade do modelo e o custo computacional.

Além da estrutura heterogênea de cada sistema, o tamanho das escalas são distintas entre eles. Por exemplo a duração do potencial de ação, para o caso do tecido cardíaco e

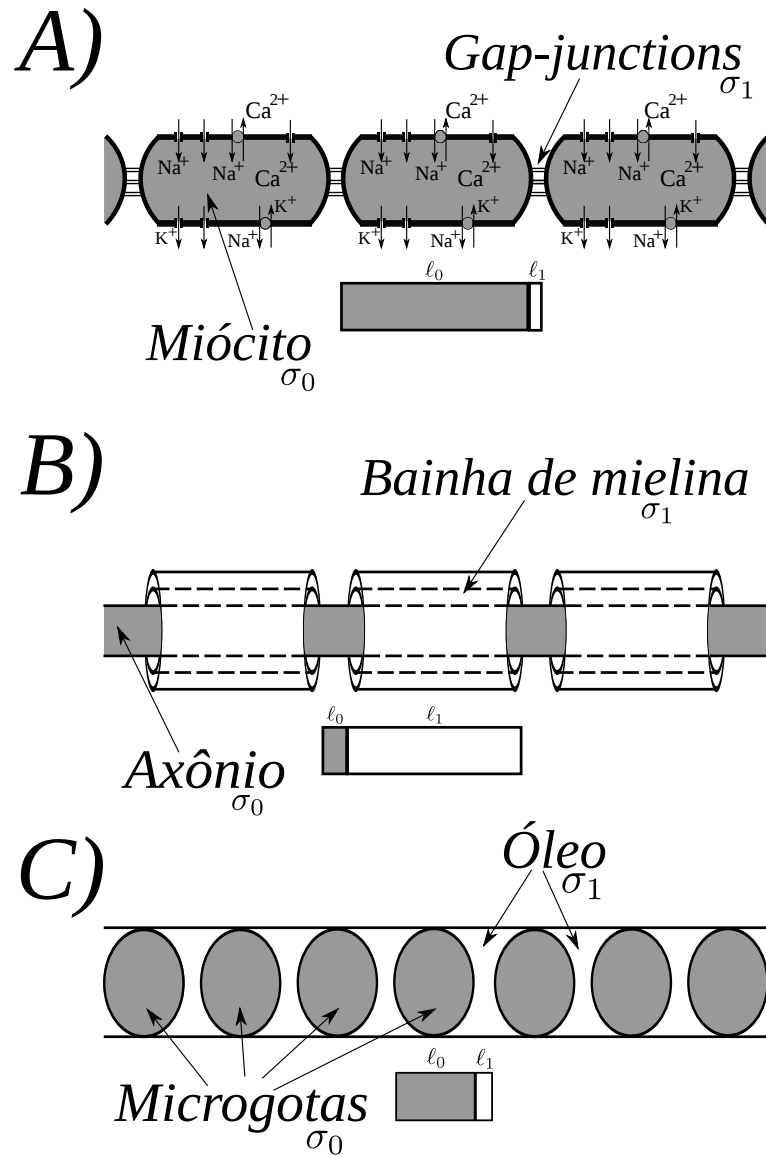


Figura 15 – As propriedades do HMM são consideradas pela região sombreada de tamanho  $l_0$  onde há reação com uma difusão de  $\sigma_0$ , e a região em branco de tamanho  $l_1$  onde não há reação e tem difusão de  $\sigma_1$ . A estrutura Heterogênea e Multiescala do Sistema Cardíaco  $l_0 = 100\mu m$  e  $l_1 = 0,5\mu m$ ,  $\sigma_0 = 1,035 \times 10^{-3} cm^2/ms$  e  $\sigma_1 = 1,035 \times 10^{-5} cm^2/ms$  (A). Do Axônio envolto por Mielina  $l_0 = 2\mu m$  e  $l_1 = 200\mu m$ ,  $\sigma_0 = 3,0 \times 10^{-6} cm^2/ms$  e  $\sigma_1 = 3,0 \times 10^{-3} cm^2/ms$  (B) e das Microemulsões  $l_0 = 5\mu m$  e  $l_1 = 0,1\mu m$ ,  $\sigma_0 = 3,2 \times 10^{-9} cm^2/ms$  e  $\sigma_1 = 1,6 \times 10^{-11} cm^2/ms$  (C).

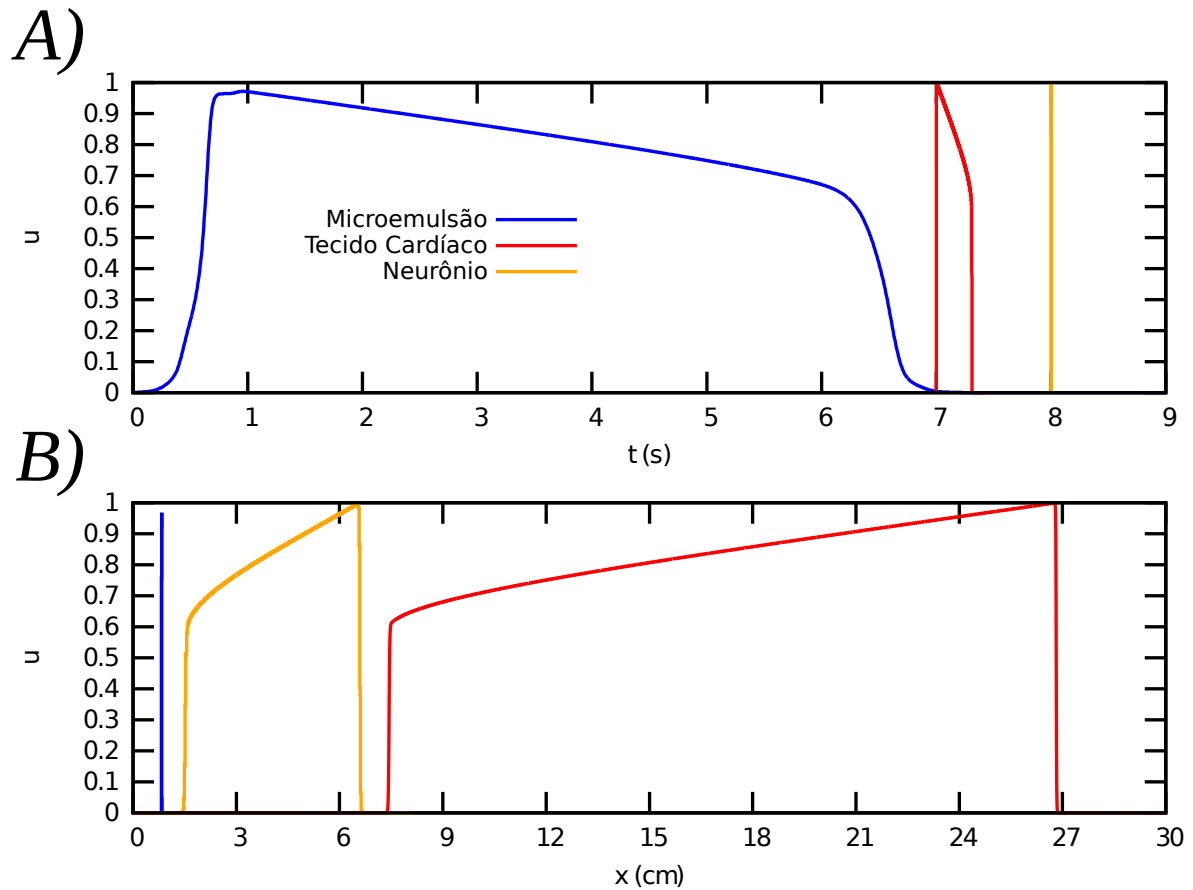


Figura 16 – Comparação da evolução temporal da concentração de  $u(t)$  (A) e do formato espacial da concentração de  $u(x)$  (B) para os três sistemas bioquímicos de reação-difusão, o tecido cardíaco, o neurônio e as microemulsões, utilizando os parâmetros da Tabela 1.

neurônios, e a duração da excitação em microemulsões são apresentadas na Figura 16 (A), e o tamanho da onda de cada sistema é apresentado na Figura 16 (B).

Isto nos permite avaliar os modelos matemáticos em diferentes meios excitáveis. Estes modelos deverão simular a multiescala e heterogeneidade do tecido cardíaco, dos neurônios e das microemulsões.

Podemos observar a estrutura unidimensional do HMM na Figura 17 (A). Este modelo captura a multiescala e a heterogeneidade do meio, assim pode distinguir os dois tamanhos dos comprimentos e os dois valores para os coeficientes de difusão no cabo unidimensional de células ou microgotas conectadas.

### 3.2 Modelos Homogenizados

O alto custo computacional dos HMM no caso unidimensional, nem sempre faz deste modelo a melhor escolha para simulações em 2D ou 3D.

Visto que as mudanças espaciais são pequenas devido à multiescala, o HMM pode

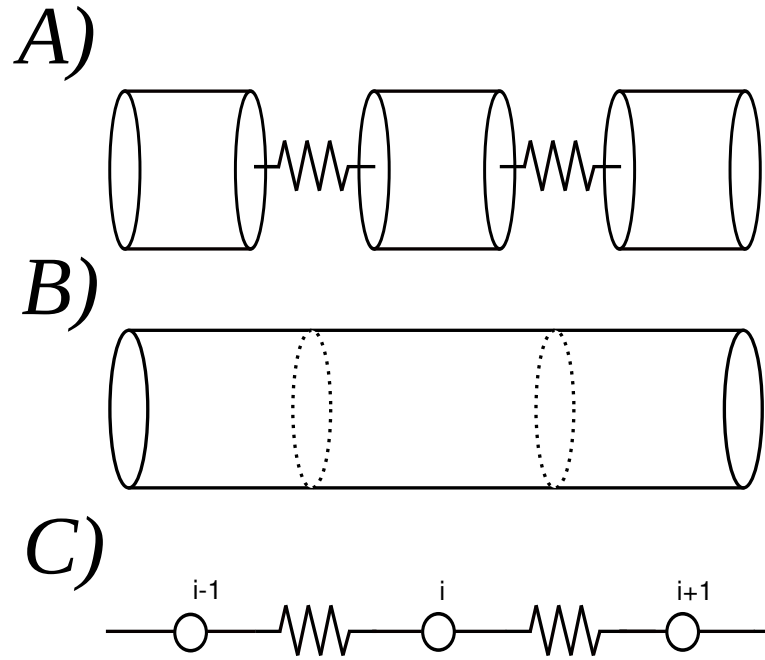


Figura 17 – A estrutura heterogênea do modelo heterogêneo multiescala HMM A); a estrutura contínua homogênea CM B) e a estrutura homogênea discreta DM C) onde o índice  $i$  denota uma célula quando o meio é discretizado.

ser reduzido a um modelo homogenizado contínuo CM. Podemos obter esta simplificação com uma mudança apropriada dos coeficientes das EDPs. Esta mudança pode ser realizada pela técnica de homogenização, veja [24, 44].

### 3.2.1 Técnica de Homogenização

Utilizamos a Expansão assintótica [44] para transformar a difusão heterogênea  $\sigma(x)$  em uma difusão homogênea  $\bar{\sigma}(\sigma(x), \ell)$ , este coeficiente de difusão não varia no espaço  $x$  e pode ser obtido da seguinte maneira

$$\bar{\sigma} = \frac{\ell}{\int_0^{\ell} \frac{1}{\sigma(x)} dx}, \quad (3.4)$$

onde  $\ell$  é a soma do comprimento da região de reação  $\ell_0$  e não-reação  $\ell_1$ ,

$$\ell = \ell_0 + \ell_1. \quad (3.5)$$

A técnica (3.4) também considera os dois valores do coeficiente de difusão  $\sigma_0$  e  $\sigma_1$ . Desse modo, as características do meio heterogêneo multiescala são capturados pelo coeficiente de difusão homogenizado, denotado por  $\bar{\sigma}$ .

Neste trabalho a expressão que resulta da aplicação desta técnica é a seguinte

$$\bar{\sigma} = \frac{\ell}{\frac{\ell_0}{\sigma_0} + \frac{\ell_1}{\sigma_1}}. \quad (3.6)$$

As funções de reação  $f, g$  variam no espaço entre  $f_0, f_1$ , e  $g_0, g_1$ , respectivamente. Portanto podemos obter as seguintes médias:

$$\begin{aligned}\bar{f} &= \left( \frac{f_0 \ell_0 + f_1 \ell_1}{\ell_0 + \ell_1} \right), \\ \bar{g} &= \left( \frac{g_0 \ell_0 + g_1 \ell_1}{\ell_0 + \ell_1} \right),\end{aligned}\tag{3.7}$$

onde  $f_1 = g_1 = 0$ , portanto

$$\begin{aligned}\bar{f} &= f_0 \left( \frac{\ell_0}{\ell_0 + \ell_1} \right), \\ \bar{g} &= g_0 \left( \frac{\ell_0}{\ell_0 + \ell_1} \right).\end{aligned}\tag{3.8}$$

### 3.2.2 Modelo Homogêneo Contínuo

Após a técnica de homogenização (3.4) ter sido aplicada em  $\sigma(x)$  e obtermos uma média para  $f$  e  $g$  temos o *modelo homogenizado contínuo*, *CM* (do inglês, *homogenized continuum model*). O CM possui uma estrutura homogênea, pois, o coeficiente de difusão  $\bar{\sigma}$  é constante, veja a Figura 17 (B):

$$\begin{aligned}\partial_t u &= \bar{f}(u, v) + \bar{\sigma} \partial_x^2 u, \\ \partial_t v &= \bar{g}(u, v).\end{aligned}\tag{3.9}$$

Um modelo contínuo possibilita a identificação de uma solução exata e sua análise [58, 59]. Quando realizamos uma aproximação numérica da equação diferencial parcial aceitamos que a solução terá um número discreto de pontos, ou vértices, na malha. Assim, quanto maior for este número de pontos mais próxima da solução exata será a solução numérica.

### 3.2.3 Modelo Homogêneo Discreto

O *modelo homogêneo discreto*, *DM* (do inglês, *homogenized discrete model*) é o modelo que utiliza uma discretização igual à natureza descontínua do meio  $\ell$ , como por exemplo a soma dos comprimentos longitudinais das capas de mielina  $\ell_1 = 200\mu m$  e dos nós de Ranvier  $\ell_0 = 2\mu m$ ,  $\ell_{neuron} = \ell_0 + \ell_1 = 202\mu m$ . No caso do tecido cardíaco é a soma dos comprimentos longitudinais dos miócitos e as junções gaps; e em microemulsões a soma do diâmetro das microgotas e a região com óleo entre elas. Os valores dos parâmetros utilizados neste trabalho pode-se consultar as Tabelas 1 e 2. O modelo discreto tem uma malha mais grossa, conseqüentemente uma menor complexidade computacional. A dinâmica de uma célula em tal sistema discreto considera as reações não-lineares e a iteração com seus vizinhos mais próximos. Portanto o modelo discreto é dado por:

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt} u_i &= \bar{f}(u_i, v_i) + \bar{\sigma} \partial_\ell^2 u_i, \\ \frac{d}{dt} v_i &= \bar{g}(u_i, v_i),\end{aligned}\tag{3.10}$$



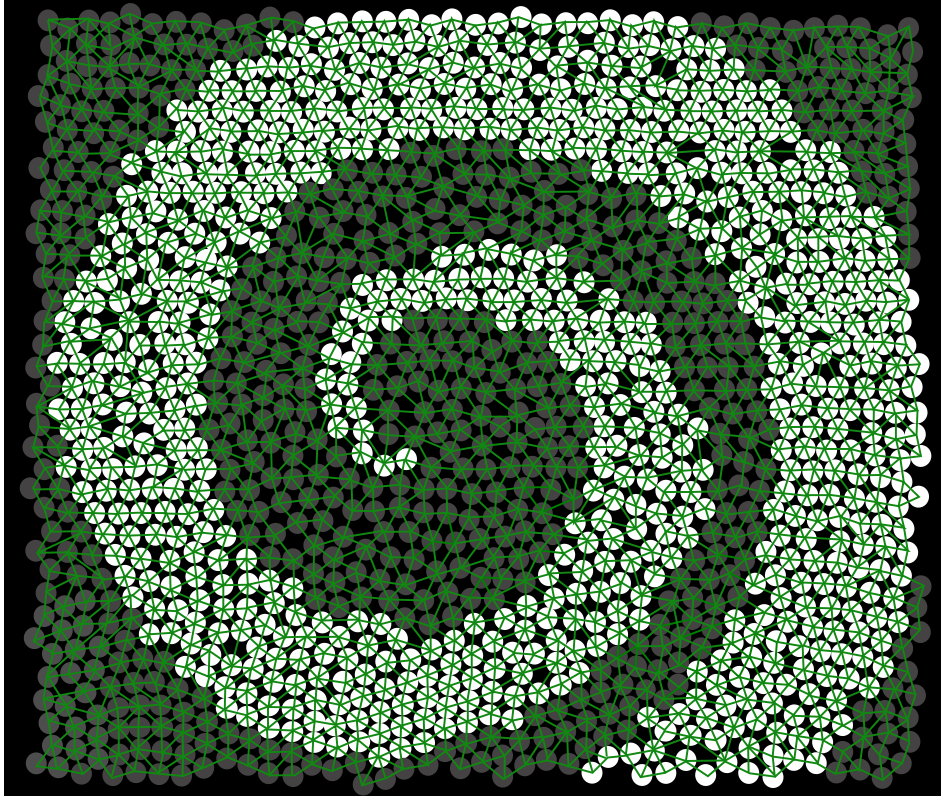


Figura 18 – Esquema de uma discretização de malha em 2D utilizando o meio excitável de microemulsões para realizá-la.

onde  $\bar{\sigma}$ ,  $\bar{f}$  e  $\bar{g}$  são constantes, obtidas pela técnica de homogenização (3.4) e (3.8), e o operador Laplaciano discreto  $\partial_\ell^2$  é dado por:

$$\partial_\ell^2 u = \frac{u(x + \ell) - 2u(x) + u(x - \ell)}{\ell^2}. \quad (3.11)$$

A criação da malha do DM para dimensões maiores como em 2D ou 3D é um desafio numérico, pois é necessário uma precisão na localização que cada célula ou microgota terá na malha 17 (C), o que não é problema para o CM.

A Figura 18 é um esquema de discretização 2D seguindo os critérios do modelo DM. Esta é uma malha fixa e os testes apenas responderão para este tipo de configuração apresentada. Caso desejarmos modificar a localização, ou o espaçamento entre as microgotas teríamos um trabalho adicional na realocação destas e nas respectivas relações que cada uma terá com seus novos vizinhos. Podemos observar na Figura 19 as diferentes respostas dos modelos HMM, CM, DM quando temos um meio com condutividade normal ( $\sigma_0 = 1,035 \times 10^{-3} \text{cm}^2/\text{s}$ ,  $\sigma_1 = 1,035 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{s}$ ) e quando a condutividade é fraca ( $\sigma_0 = 1,035 \times 10^{-3} \text{cm}^2/\text{s}$ ,  $\sigma_1 = 2,95 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ ), ou seja, quando o respectivo de difusão homogenizado  $\bar{\sigma}$  é diminuído. No primeiro caso as respostas dos três conseguem reproduzir a velocidade entretanto o formato da onda varia para o DM, sendo que o CM é o que mais se aproxima do HMM. Entretanto, no segundo caso, o único que se aproxima

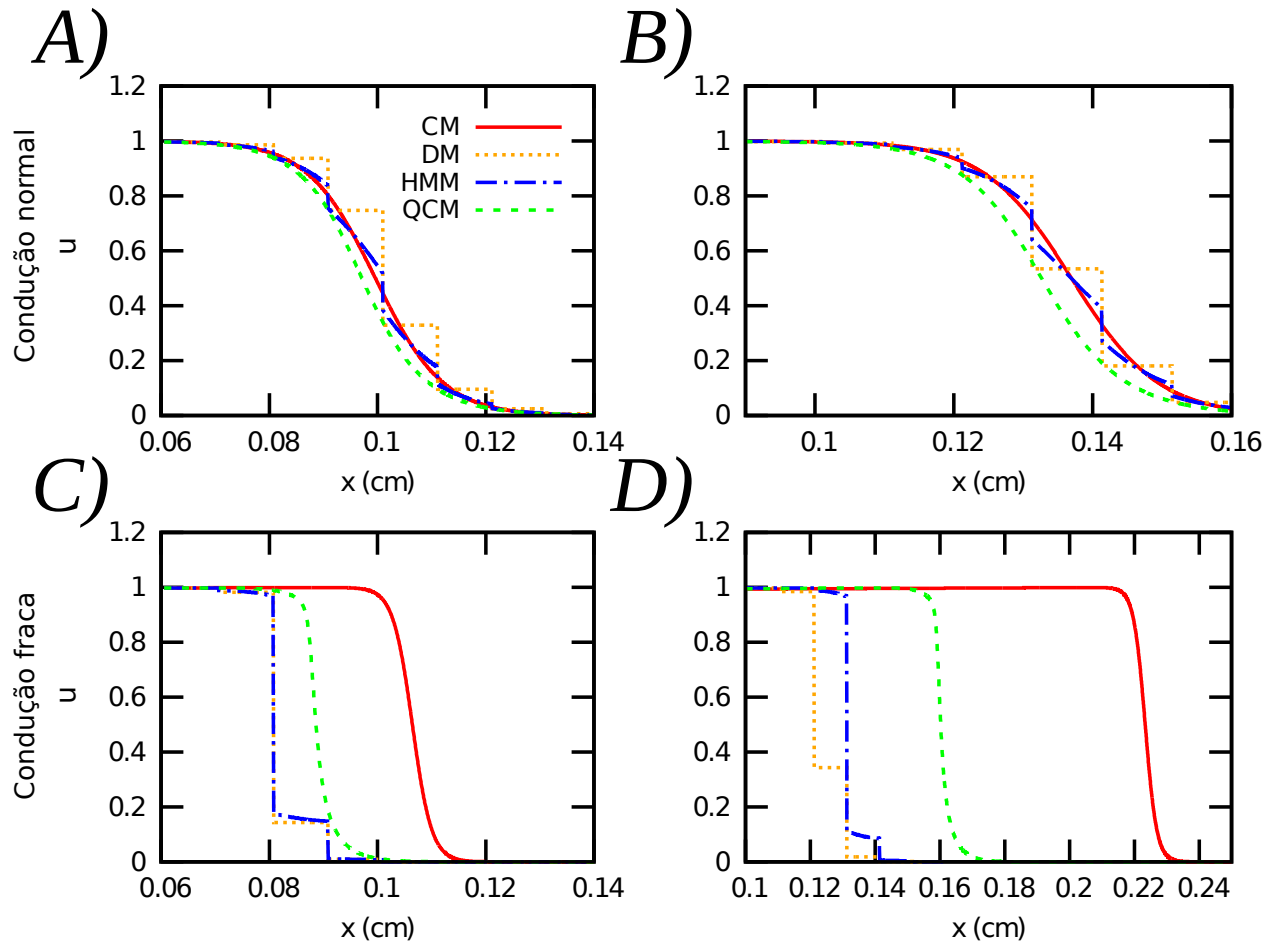


Figura 19 – Propagação da concentração do PA no tecido cardíaco em função da condução, simulado pelos modelos HMM, CM, DM e QCM no caso dos valores normais para condução capturamos dois tempos diferentes  $t = 0,5$ ms A) e  $t = 1,1$ ms B), e para o caso da condução ser fraca capturamos dois tempos diferentes de  $t = 2,2$ ms C) e  $t = 8,3$ ms D).

do HMM é o DM. A velocidade de propagação do CM é muito mais rápida e o formato do CM não é similar ao HMM quando a condutividade do meio é fraca, veja as Figuras 19 (C) e (D).

O *bloqueio da propagação* é uma falha na transmissão numa determinada região onde a velocidade da propagação diminui até um valor que não é possível continuar a se propagar ou difundir, desse modo, ocorre uma perda da sincronia da propagação da região com o meio. Podemos observar um bloqueio na Figura 20 simulado pelo HMM, enquanto que o CM não reproduz este fenômeno pois o PA continua a se propagar.

### 3.3 Modelo Quase-contínuo

Queremos um modelo contínuo capaz de reproduzir as características dos sistemas bioquímicos quando temos a propagação lenta do PA e o bloqueio da propagação de uma concentração. Para que isto aconteça, uma alternativa é que este modelo híbrido considere

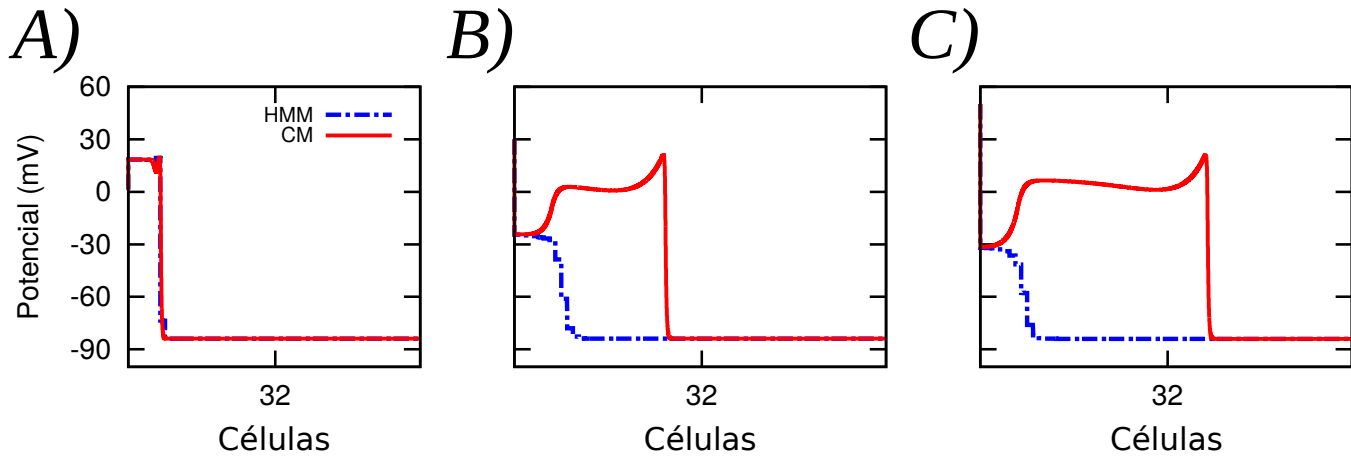


Figura 20 – A evolução espacial da propagação do PA no tecido cardíaco pelos modelos HMM e CM utilizando a reação de Luo-Rudy para diferentes tempos com uma condução reduzida até o valor onde acontece o bloqueio da propagação no HMM 0,54% para o tempo transcorrido de  $t = 1,28\text{ms}$  A),  $t = 30\text{ms}$  B) e  $t = 50\text{ms}$  C).

na sua formulação alguma característica do modelo discreto, como por exemplo a natureza discreta  $\ell$ .

Rosenau [84] propôs os *modelos homogenizados quase-contínuos*, *QCM* (do inglês, *homogenized quasicontinuum model*), como uma solução quando investigava a dinâmica dos modelos de massa-mola não lineares perto do contínuo. Entretanto as aproximações entre o contínuo e discreto começaram em 1877 com Rayleigh e seus estudos na teoria do som [96, 80]. Posteriormente em 1927 Love apresentou um tratado da teoria matemática da elasticidade [65]. Podemos citar entre outros autores Toda e Collins [99, 31], e mais recentemente Kevrekidis [59] e Andrianov [9]. A formulação quase-contínua foi utilizada também em simulações de fraturas em sólidos [42, 115], chamadas de fendas ou rachaduras; em simulações das interações de proteínas e DNA [34, 75, 72]; para modelação hidrológica [20] e também no campo de transição [100] e em estruturas mecânicas [28, 29].

O termo da equação onde aplicamos a aproximação quase-contínua neste trabalho foi no operador de derivada espacial  $\partial_x^2$ . Porém há estudos onde a aproximação é realizada no operador da derivada temporal  $\partial_t^2$  como no caso da equação da onda [96]. Conservar as EDPs nos permite estudar as relações de dispersão, as leis de conservação, e mesmo a solução exata para alguns casos especiais. O QCM utiliza termos de ordem maior no operador laplaciano na sua expansão em série de Taylor, tais como  $\partial^4$ ,  $\partial^6$ , e consideram o tamanho da natureza discreta do sistema  $\ell$ .

A seguir apresentamos uma maneira de se obter a formulação do modelo quase-contínuo que foi utilizado neste trabalho.

Suponhamos que,  $u(x + \ell)$  e  $u(x - \ell)$  podem ser aproximados pelo termo  $u(x)$  e

mais um outro parâmetro, o *aproximante*, para cada lado,  $Q_+$  e  $Q_-$  respectivamente

$$u(x + \ell) = u(x) + Q_+, \quad u(x - \ell) = u(x) + Q_-, \quad (3.12)$$

Utilizando as Séries de Taylor em  $u(x + \ell)$  e  $u(x - \ell)$ , podemos expandi-los da seguinte maneira

$$u(x \pm \ell) = u(x) \pm \ell \partial u + \frac{\ell^2}{2} \partial^2 u \pm \frac{\ell^3}{3!} \partial^3 u + \frac{\ell^4}{4!} \partial^4 u \pm \dots \quad (3.13)$$

Substituindo (3.13) em (3.12)

$$Q_{\pm} = \pm \ell \partial u + \frac{\ell^2}{2} \partial^2 u \pm \frac{\ell^3}{3!} \partial^3 u + \frac{\ell^4}{4!} \partial^4 u \pm \dots \quad (3.14)$$

Portanto, ao voltar para a Eq. (3.11)

$$\partial_{\ell}^2 u = \frac{u(x) + Q_+ - 2u(x) + u(x) + Q_-}{\ell^2}, \quad (3.15)$$

$$= \frac{Q_+ + Q_-}{\ell^2}, \quad (3.16)$$

$$\approx \frac{\ell^2 \partial^2 u + \frac{\ell^4}{12} \partial^4 u}{\ell^2}, \quad (3.17)$$

$$= \partial^2 u + \frac{\ell^2}{12} \partial^4 u. \quad (3.18)$$

Aplicamos a Aproximação de Padé na Serie de Taylor, esta aproximação permite obter uma expressão por quociente de polinômios:

$$\partial_{\ell}^2 u = \frac{1}{1 - \kappa_1 \partial^2} \partial^2 u, \quad (3.19)$$

onde

$$\kappa_1 = \frac{\ell^2}{12}. \quad (3.20)$$

Esta é a mesma expressão que Rosenau e Kevrekidis obtiveram [84, 59]. O modelo QCM é portanto dado por:

$$\begin{aligned} \partial_t u &= \bar{f}(u, v) + \left( \frac{\bar{\sigma}}{1 - \kappa_1 \partial_x^2} \right) \partial^2 u, \\ \partial_t v &= \bar{g}(u, v). \end{aligned} \quad (3.21)$$

O termo  $\kappa_1(\ell)$ , como visto em (3.20), considera a natureza discreta do modelo. Apesar de obtermos uma aproximação contínua do discreto, podemos observar na Figura 19 que o QCM reproduz uma velocidade mais próxima ao HMM do que o CM (C) e (D), entretanto ainda não é capaz de reproduzir o formato da propagação do PA.

Resolvendo implicitamente a Eq. (3.17), temos uma matriz pentadiagonal. No entanto na (3.19) o quociente passará para o lado esquerdo e teremos uma matriz tri-diagonal em cada lado, como feito anteriormente em [32]. Uma outra razão é obter um

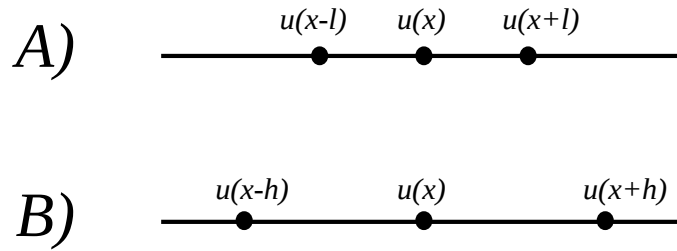


Figura 21 – Discretizações dos modelos, do DM utilizando  $\ell$  A) e da EDP discretizada utilizando  $h$  B), não necessariamente precisam coincidir.

intervalo maior de estabilidade numérica. Quando utilizamos apenas a expansão por séries de Taylor o intervalo de estabilidade numérica que obtido é menor que da aproximação de Padé.

Muitos trabalhos foram realizados na formalização da aproximação de Padé para diversos outros campos de investigação como análise numérica, física teórica e mecânica dos fluídos. O artigo de Brezinski apresenta uma lista de trabalhos relacionados com a Aproximação de Padé e aplicações até o ano de 1976 [23] que possui 412 referências. Baker e Cabannes em seus livros “Padé Approximants” [16, 14, 15] e “Padé Approximants Method and Its Application to Mechanics” [27], apresentam resultados nestas áreas de pesquisa mencionadas. Elphick com suas pesquisa em padrões de ondas [36], Möller usou a aproximação de Padé para capturar os efeitos dos modelos discretos por meio de equação contínuas [70], Kevrekidis utiliza esta mesma ferramenta [59], Andrianov apresenta os estudos de Rayleigh, Love e acrescenta a Aproximação de Padé nos resultados [9, 10], Wuytack realizou pesquisas em análise numérica, integração numérica e frações contínuas [108, 107, 109, 110, 111]. Como também os trabalhos de Ambroladze e Vazquez [7, 102].

### 3.4 Modelo dependente da discretização (DDM)

Para aproximar os modelos discretos neste trabalho, propomos considerar a discretização na expansão do contínuo e acrescentar o parâmetro  $h$  relacionado à malha. Por isto o chamamos de *modelo dependente da discretização*, DDM (*do inglês, discretization dependent model*). Seguindo a ideia apresentada anteriormente:

$$u(x \pm \ell) = u(x \pm h) + Q_{\pm}. \quad (3.22)$$

Cada vizinho  $u(x \pm \ell)$  é aproximado por  $u(x \pm h)$ . Com isto introduz a informação da malha dentro da EDP. Suponhamos que existam aproximantes  $Q_+$  e  $Q_-$  tais que:

$$u(x + \ell) = u(x + h) + Q_+; \quad u(x - \ell) = u(x - h) + Q_-, \quad (3.23)$$

logo expandimos em série de Taylor os termos  $u(x \pm \ell)$  e  $u(x \pm h)$  para obtermos as expressões de  $Q_{\pm}$ :

$$u(x \pm \ell) = u(x) \pm \ell \partial u + \frac{\ell^2}{2} \partial^2 u \pm \frac{\ell^3}{3!} \partial^3 u + \frac{\ell^4}{4!} \partial^4 u \pm \dots, \quad (3.24)$$

realizamos o mesmo com

$$u(x \pm h) = u(x) \pm h\partial u + \frac{h^2}{2}\partial^2 u \pm \frac{h^3}{3!}\partial^3 u + \frac{h^4}{4!}\partial^4 u \pm \dots \quad (3.25)$$

Portanto as aproximantes são:

$$Q_{\pm} = \pm(\ell - h)\partial u + \frac{\ell^2 - h^2}{2}\partial^2 u \pm \frac{\ell^3 - h^3}{3!}\partial^3 u + \frac{\ell^4 - h^4}{4!}\partial^4 u \pm \dots \quad (3.26)$$

Substituindo (3.26) no operador laplaciano discreto (3.11) temos:

$$\partial_{\ell}^2 u = \frac{u(x+h) + Q_+ - 2u(x) + u(x-h) + Q_-}{\ell^2}, \quad (3.27)$$

$$= \frac{u(x+h) - 2u(x) + u(x-h)}{\ell^2} + \frac{Q_+ + Q_-}{\ell^2}, \quad (3.28)$$

$$\approx \frac{h^2}{\ell^2}\partial_h^2 u + \frac{\ell^2 - h^2}{\ell^2}\partial^2 u + \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2}\partial^4 u, \quad (3.29)$$

$$= \partial^2 u + \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2}\partial^4 u, \quad (3.30)$$

$$= \left(1 + \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2}\partial^2\right)\partial^2 u. \quad (3.31)$$

Aplicando a Aproximação de Padé em (3.31) obtemos:

$$\partial_{\ell}^2 u = \frac{1}{1 - \kappa_2 \partial^2} \partial^2 u, \quad (3.32)$$

onde

$$\kappa_2 = \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2}. \quad (3.33)$$

O modelo DDM é:

$$\begin{aligned} \partial_t u &= \bar{f}(u, v) + \left(\frac{\bar{\sigma}}{1 - \kappa_2 \partial_h^2}\right) \partial_x^2 u, \\ \partial_t v &= \bar{g}(u, v). \end{aligned} \quad (3.34)$$

Na (3.33), o parâmetro  $\kappa_2$  depende da discretização da malha  $h$  e da natureza discreta  $\ell$ , ou seja  $\kappa_2(\ell, h)$ .

### 3.4.1 Comparando os modelos

Ao mudarmos a discretização  $h$  em DDM, obtemos todos os modelos homogêneos vistos até agora.

#### 3.4.1.1 DDM $\rightarrow$ QCM

No caso  $h \rightarrow 0$  tem-se que DDM  $\rightarrow$  QCM, isto é

$$\kappa_2 = \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2} \xrightarrow{h \rightarrow 0} \frac{\ell^4}{12\ell^2} = \frac{\ell^2}{12} = \kappa_1. \quad (3.35)$$

Assim, a partir do DDM pode-se obter o QCM, ou seja, conseguimos uma expansão do modelo quasicontinuum.

3.4.1.2 DDM  $\rightarrow$  DM

Quando  $h \rightarrow \ell$ , o modelo DDM se aproxima de DM:

$$\kappa_2 = \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2} \xrightarrow{h \rightarrow \ell} 0. \quad (3.36)$$

Portanto teremos a seguinte expressão:

$$\partial_t u = \frac{1}{1 - 0\partial^2} \partial_\ell^2 u, \quad (3.37)$$

onde com  $h = \ell$  resulta em:

$$\partial_t u = \partial_\ell^2 u, \quad (3.38)$$

que é o modelo discreto.

3.4.1.3 DDM  $\rightarrow$  CM

Ao considerarmos  $h, \ell \rightarrow 0$ , DDM  $\rightarrow$  CM:

$$\frac{1}{1 - \kappa_2 \partial^2} \partial_h^2 u \xrightarrow{\ell \rightarrow 0} \frac{1}{1 - 0} \partial_h^2 u \xrightarrow{h \rightarrow 0} \partial^2 u \quad (3.39)$$

Obtemos o modelo Contínuo CM, pois, considerando  $h \rightarrow 0$ , temos  $\partial_h^2 \rightarrow \partial^2$ .

## 4 Modelos Computacionais

Neste capítulo apresentamos a implementação numérica dos modelos matemáticos vistos anteriormente, também mostramos a configuração utilizada para as simulações das ondas em 1D e 2D.

### 4.1 Caso 1D Semi-implícito

Dada a EDP de reação difusão:

$$\begin{aligned}\partial_t u &= f(u, v) + \partial(\sigma \partial u) \\ \partial_t v &= g(u, v).\end{aligned}\tag{4.1}$$

Utilizamos o separador de operadores como realizado no trabalho [32] dessa maneira separamos a parte linear, o operador difusão, da não linear as funções de reação  $f, g$  A parte da reação é resolvida via Euler explícito:

$$\begin{aligned}u^{n*} &= \Delta t f(u^n, v^n) + u^n \\ v^{n*} &= \Delta t g(u^n, v^n) + v^n\end{aligned}\tag{4.2}$$

Logo a variável  $u$  é atualizada e resolvemos a parte da difusão via Euler Implícito:

$$u^{n+1} - u^{n+\frac{1}{2}} = \Delta t \frac{A}{B} u^{n+1},\tag{4.3}$$

onde A e B são operadores do modelo dependem do modelo matemático a ser utilizado (HMM, CM, DM, QCM).

Para o modelo HMM:

$$\begin{aligned}A &= \frac{\sigma_{i-\frac{1}{2}} (\ )_{i-1} - (\sigma_{i-\frac{1}{2}} + \sigma_{i+\frac{1}{2}}) (\ )_i + \sigma_{i+\frac{1}{2}} (\ )_{i+1}}{h^2}, \\ B &= 1,\end{aligned}\tag{4.4}$$

onde os termos  $( )_i, ( )_{i\pm 1}$  são a discretização espacial, neste caso de  $u$ , e  $\sigma_i, \sigma_{i\pm\frac{1}{2}}$ , que não fazem parte da malha, são os coeficientes de difusão que variam no espaço que são aproximados pela media harmônica dos termos  $\sigma_i, \sigma_{i\pm 1}$ .

Para o modelo CM:

$$\begin{aligned}A &= \bar{\sigma} \left( \frac{(\ )_{i-1} - 2(\ )_i + (\ )_{i+1}}{h^2} \right), \\ B &= 1,\end{aligned}\tag{4.5}$$

onde  $\bar{\sigma} = \frac{\ell}{\frac{\ell_0}{\sigma_0} + \frac{\ell_1}{\sigma_1}}$  é o coeficiente de difusão homogenizado.

Para simplificar a notação define-se:

$$\partial_h^2 = \frac{(\ )_{i-1} - 2(\ )_i + (\ )_{i+1}}{h^2},\tag{4.6}$$



Assim, para o modelo DM, onde  $h = \ell$ :

$$\begin{aligned} A &= \bar{\sigma} \partial_\ell^2, \\ B &= 1, \end{aligned} \quad (4.7)$$

onde  $\ell$  corresponde à natureza discreta do sistema e

$$\partial_\ell^2 = \frac{(\ )_{i-1} - 2(\ )_i + (\ )_{i+1}}{\ell^2}. \quad (4.8)$$

Para o modelo QCM:

$$\begin{aligned} A &= \bar{\sigma} \partial_h^2, \\ B &= 1 - \kappa_1 \partial_h^2. \end{aligned} \quad (4.9)$$

onde  $\kappa_1 = \frac{\ell^2}{12}$ .

Para o modelo DDM:

$$\begin{aligned} A &= \bar{\sigma} \partial_h^2, \\ B &= 1 - \kappa_2 \partial_h^2, \end{aligned} \quad (4.10)$$

onde  $\kappa_2 = \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2}$ .

Escolhemos o método de resolução Euler implícito para evitar as condições de CFL. Utilizamos o Método dos Volumes Finitos Centrado, pois obedece às Leis de Conservação, dessa maneira o potencial de ação ou da concentração do ativador não terá fugas enquanto se propaga pelo seu respectivo sistema, isto é, pelo tecido cardíaco, ou pelo axônio no neurônio ou pelas microgotas e óleo nas microemulsões.

Para a parte de difusão a discretização no tempo e espaço do HMM é da seguinte forma:

$$u_i^{n+1} - u_i^{n*} = \Delta t \left( \frac{\sigma_{i-1/2} u_{i-1}^{n+1} - (\sigma_{i-1/2} + \sigma_{i+1/2}) u_i^{n+1} + \sigma_{i+1/2} u_{i+1}^{n+1}}{h^2} \right), \quad (4.11)$$

separando os termos  $n + 1$  e  $n^*$  temos

$$-\frac{\Delta t}{h^2} \sigma_{i+1/2} u_{i+1}^{n+1} + \left( 1 + \frac{\Delta t}{h^2} (\sigma_{i+1/2} + \sigma_{i-1/2}) \right) u_i^{n+1} - \frac{\Delta t}{h^2} \sigma_{i-1/2} u_{i-1}^{n+1} = u_i^{n*}. \quad (4.12)$$

Seja  $\alpha = \frac{\Delta t}{h^2}$  chegamos a expressão numérica do HMM

$$-\alpha \sigma_{i+1/2} u_{i+1}^{n+1} + \left( 1 + \alpha (\sigma_{i+1/2} + \sigma_{i-1/2}) \right) u_i^{n+1} - \alpha \sigma_{i-1/2} u_{i-1}^{n+1} = u_i^{n*}. \quad (4.13)$$

A resolução da matriz tridiagonal é feita utilizando o algoritmo de Thomas.

De um modo similar o DDM terá a seguinte solução numérica

$$(B - \Delta t A) u^{n+1} = B u^{n+\frac{1}{2}}. \quad (4.14)$$

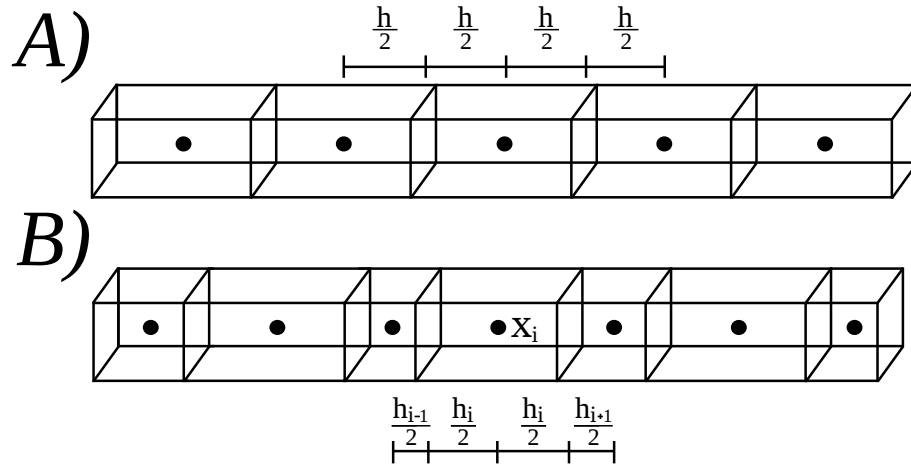


Figura 22 – Esquema da malha uniforme A) com discretização  $h$ , e malha não uniforme B) com discretização  $h_i$ .

A matriz  $B - \Delta t A$  também é tridiagonal e cada volume discretizado tem a seguinte forma

$$\begin{aligned} -r_1 u_{i-1}^{n+1} + (1 + 2r_1) u_i^{n+1} - r_1 u_{i+1}^{n+1} = \\ -r_2 u_{i-1}^{n+\frac{1}{2}} + (1 + 2r_2) u_i^{n+\frac{1}{2}} - r_2 u_{i+1}^{n+\frac{1}{2}}, \end{aligned} \quad (4.15)$$

onde  $r_1 = \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2 h^2} + \bar{\sigma} \frac{\Delta t}{h^2}$  e  $r_2 = \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2 h^2}$ . Ou pode ser representado por

$$r_1 = r_2 + r_m, \quad r_2 = \frac{\kappa_2}{h^2}, \quad (4.16)$$

## 4.2 Malha Não-Uniforme 1D

Mostraremos os esquemas numéricos dos modelos para os casos de malhas uniformes e não-uniformes.

O DM nos limita ao uso de uma única discretização. Para tecidos cardíacos não-uniformes é necessário considerar o comprimento de cada miócito e seus vizinhos, isto se torna um desafio computacional para a criação de malha em 2D ou 3D. Nestes casos uma malha que permita diferentes valores de discretização e formas se adaptará melhor.

Portanto, escolhemos uma malha não-uniforme unidimensional e avaliaremos as versões dos modelos DDM, CM e QCM. Exemplos do esquema de malha uniforme e não-uniforme utilizando o Método dos Volumes Finitos Centrados pode ser vista na Figura 22. Na Figura 22 A) a discretização é a mesma portanto o volume possui comprimento  $h$ , na Figura 22 B) a discretização dependerá de cada  $x_i$ , que é o volume de controle centrado em  $x_i$ , por exemplo  $h_i$  será para  $x_i$ ,  $h_{i+1}$  para  $x_{i+1}$ , não necessariamente iguais.

Utilizaremos o operador separador de operadores para separar a parte não linear, aquela que possui as reações, do termo linear, aquele da difusão. Mais detalhes são encontrados em [32]. Nosso interesse está na discretização dos termos dos coeficientes de difusão.

Para o modelo contínuo homogenizado, CM, o termo linear é o seguinte:

$$\partial_t u = \partial(\sigma(x)\partial u). \quad (4.17)$$

Onde,  $\sigma(x)$  é o coeficiente de difusão com informação da estrutura microscópica do sistema,  $\mathfrak{L}$ , que pode variar, por exemplo quando temos tamanhos de células distintas no meio. Dessa maneira o termo seria:

$$\sigma(x) = \frac{\ell(x)}{\ell_0(x)/\sigma_0(x) + \ell_1(x)/\sigma_1(x)}. \quad (4.18)$$

Além disso, na implementação numérica, pode-se propôr utilizar uma discretização não-uniforme, isto é,  $h(x)$ . O domínio é discretizado sobre  $N$  volumes ou elementos, cada um com tamanho  $h_i$ , com  $i \in \{1, \dots, N\}$ . A Figura 22 mostra exemplos de malhas uniformes e não-uniformes. Utilizando o método clássico de Volumes Finitos para discretizar o espaço temos:

$$\partial_t u_i = \frac{2}{h_i} \left[ \sigma_{i+1/2} \left( \frac{u_{i+1} - u_i}{h_{i+1} + h_i} \right) - \sigma_{i-1/2} \left( \frac{u_i - u_{i-1}}{h_i + h_{i-1}} \right) \right], \quad (4.19)$$

onde  $u_i = u(x_i, t)$ , sendo  $x_i$  a coordenada do centro do volume  $i$ , como é mostrado na Figura 22. Para simplificar a notação definimos  $T_{i\pm 1}^\sigma$ :

$$T_{i\pm 1}^\sigma = \frac{2\sigma_i\sigma_{i\pm 1}}{h_i(h_i\sigma_{i\pm 1} + h_{i\pm 1}\sigma_i)}, \quad (4.20)$$

onde impomos a continuidade dos fluxos nas faces  $i + 1/2$  e  $i - 1/2$  para chegar a uma generalização de uma média harmônica.

Reescrevendo a Eq.(4.19) temos:

$$\partial_t u_i = \left[ T_{i+1}^\sigma (u_{i+1} - u_i) - T_{i-1}^\sigma (u_i - u_{i-1}) \right]. \quad (4.21)$$

Para obter uma solução numérica discretizamos o tempo utilizando o método de Euler Implícito. Isto gera uma matriz tridiagonal que precisa ser resolvida para cada passo da simulação.

Para o caso especial da malha uniforme e  $\sigma$  constante encontramos uma aproximação de segunda ordem no espaço para a equação da difusão:

$$\partial_t u_i = \sigma \frac{u_{i+1} - 2u_i + u_{i-1}}{h^2} \quad (4.22)$$

Isto é a discretização utilizada para resolver o modelo CM homogenizado em uma malha uniforme ou DM, no qual  $h$  é substituído por  $\ell$ .

Para uma malha geral não-uniforme, o DDM é da seguinte forma:

$$\partial_t u = \left( \frac{1}{1 - \kappa_2 \partial^2} \right) \partial(\sigma(x)\partial u). \quad (4.23)$$

Discretizando o numerador do lado direito como anteriormente, e movendo o denominador para o lado esquerdo temos:

$$\partial_t u_i - \kappa_{2i} \partial^2 (\partial_t u_i) = \left[ T_{i+1}^\sigma (u_{i+1} - u_i) - T_{i-1}^\sigma (u_i - u_{i-1}) \right], \quad (4.24)$$

onde  $\kappa_{2i} = (\ell_i^4 - h_i^4)/12\ell_i^2$ . Aqui, não só a malha é não uniforme ( $h_i$ ), a característica discreta do sistema também varia no espaço,  $\ell(x)$ , com uma discretização também dada por  $\ell_i$ .

Utilizando a mesma discretização espacial do lado esquerdo obtemos:

$$\begin{aligned} \partial_t u_i - [T_{i+1}^{\kappa_2} (\partial_t u_{i+1} - \partial_t u_i) - T_{i-1}^{\kappa_2} (\partial_t u_i - \partial_t u_{i-1})] \\ = \left[ T_{i+1}^\sigma (u_{i+1} - u_i) - T_{i-1}^\sigma (u_i - u_{i-1}) \right], \end{aligned} \quad (4.25)$$

onde

$$T_{i\pm 1}^{\kappa_2} = \frac{2\kappa_{2i}}{h_i(h_i + h_{i\pm 1})}. \quad (4.26)$$

Finalmente, utilizando Euler Implícito para a discretização do tempo obtemos o seguinte sistema linear que precisa ser resolvido a cada instante de tempo  $k$ .

$$\begin{aligned} & - \left( T_{i+1}^{\kappa_2} + \Delta t T_{i+1}^\sigma \right) u_{i+1}^{n+1} \\ & + \left( T_{i+1}^{\kappa_2} + T_{i-1}^{\kappa_2} + 1 + \Delta t \left( T_{i+1}^\sigma + T_{i-1}^\sigma \right) \right) u_i^{n+1} \\ & - \left( T_{i-1}^{\kappa_2} + \Delta t T_{i-1}^\sigma \right) u_{i-1}^{n+1} \\ & = - \left( T_{i+1}^{\kappa_2} \right) u_{i+1}^n + \left( T_{i+1}^{\kappa_2} + T_{i-1}^{\kappa_2} + 1 \right) u_i^n - \left( T_{i-1}^{\kappa_2} \right) u_{i-1}^n, \end{aligned} \quad (4.27)$$

onde  $u_i^n$  é a discretização de  $u(x, t) = u(ih_i, nk)$ , para o caso de discretização uniforme do tempo,  $k$ . O esquema numérico (4.27) é utilizado para integrar os modelos *DDM* e *QCM*. Para *QCM* nós substituímos  $\kappa_2$  por  $\kappa_1$ .

Note que a Eq.(4.27) também gera uma matriz tridiagonal que precisa ser resolvida a cada passo do tempo da simulação. Dessa maneira, o custo computacional dos diferentes modelos, *DDM*, *QCM*, *DM*, é o mesmo e é principalmente afetado pela discretização espacial utilizada,  $h$ .

A versão da malha não-uniforme para o CM é:

$$\partial_t u_i = \left[ T_{i+1}^\sigma (u_{i+1} - u_i) - T_{i-1}^\sigma (u_i - u_{i-1}) \right]. \quad (4.28)$$

onde

$$T_{i\pm 1}^{\bar{\sigma}} = \frac{2\bar{\sigma}}{h_i(h_i + h_{i\pm 1})}, \quad (4.29)$$

A parte do EDP do modelo *DDM* para malha não-uniforme na variável  $u$  é:

$$\partial_t u = \left( \frac{1}{1 - \kappa_2 \partial^2} \right) \partial(\sigma(x) \partial u), \quad (4.30)$$

passando o quociente pra esquerda e discretizando no espaço obtemos:

$$\begin{aligned} \partial_t u_i - [T_{i+1}^{\kappa_2} (\partial_t u_{i+1} - \partial_t u_i) - T_{i-1}^{\kappa_2} (\partial_t u_i - \partial_t u_{i-1})] \\ = [T_{i+1}^{\bar{\sigma}} (u_{i+1} - u_i) - T_{i-1}^{\bar{\sigma}} (u_i - u_{i-1})], \end{aligned} \quad (4.31)$$

onde

$$T_{i\pm 1}^{\kappa_2} = \frac{2\kappa_{2i}}{h_i(h_i + h_{i\pm 1})}. \quad (4.32)$$

e

$$\kappa_{2i} = \frac{\ell_i^4 - h_i^4}{12\ell_i^2}. \quad (4.33)$$

A Eq.(4.30) não é apenas para uma malha não-uniforme ( $h_i$ ), pois considera a variação da natureza discreta do sistema no espaço,  $\ell(x)$  como uma discretização dada por  $\ell_i$ . Para obtermos o *QCM* substituímos  $\kappa_2$  por  $\kappa_1$ .

#### 4.2.1 Caso 2D

Para o caso isotrópico em microemulsões temos as seguintes EDPs:

$$\begin{aligned} \partial_t u &= \partial_x^2 u + \partial_y^2 u + f(u, v) \\ \partial_t v &= \partial_x^2 v + \partial_y^2 v + g(u, v). \end{aligned} \quad (4.34)$$

Para o caso 2D, ao invés de utilizarmos uma resolução de uma matriz pentadiagonal resolvemos duas matrizes tridiagonais.

Neste método usamos o operador separador de operadores para resolver a reação em um tempo anterior e também separamos a solução de  $u$  e  $v$ . Primeiro resolvemos o eixo  $x$ , a variável  $u$  para  $\Delta t/2$  em seguida a variável  $v$  para o próximo  $\Delta t/2$ . Depois de resolver o eixo  $x$ , as variáveis são atualizadas e resolvemos o eixo  $y$  para  $u$  e  $v$ . Com isto mantivemos o esquema de resolução implícito Eq.(4.2),(4.3).

Separamos a parte linear da não linear pelo operador separador, e realizaremos duas iterações, primeiro resolveremos a reação e a difusão no eixo  $x$  Eq. (4.35), e em seguida a reação e difusão no eixo  $y$  Eq. (4.36).

$$\begin{aligned} u^{n+\frac{1}{2}*} &= \frac{\Delta t}{2} f(u^n, v^n) + u^n \\ v^{n+\frac{1}{2}*} &= \frac{\Delta t}{2} g(u^n, v^n) + v^n. \\ u^{n+\frac{1}{2}} - u^{n+\frac{1}{2}*} &= \Delta t \frac{A(x)}{B(x)} u^{n+\frac{1}{2}}, \\ v^{n+\frac{1}{2}} - v^{n+\frac{1}{2}*} &= \Delta t \frac{A(x)}{B(x)} v^{n+\frac{1}{2}}, \end{aligned} \quad (4.35)$$

$$\begin{aligned}
u^{n+1*} &= \frac{\Delta t}{2} f(u^{n+\frac{1}{2}}, v^{n+\frac{1}{2}}) + u^{n+\frac{1}{2}} \\
v^{n+1*} &= \frac{\Delta t}{2} g(u^{n+\frac{1}{2}}, v^{n+\frac{1}{2}}) + v^{n+\frac{1}{2}}, \\
u^{n+1} - u^{n+1*} &= \Delta t \frac{A(y)}{B(y)} u^{n+1}, \\
v^{n+1} - v^{n+1*} &= \Delta t \frac{A(y)}{B(y)} v^{n+1}.
\end{aligned} \tag{4.36}$$

Onde  $A(x)$ ,  $B(x)$ ,  $A(y)$  e  $B(y)$  serão operadores de derivadas aplicados no eixo  $x$  e  $y$  respectivamente os quais dependerão de qual modelo a ser utilizado.

Para o modelo CM:

$$\begin{aligned}
A(x) &= \bar{\sigma} \left( \frac{(\ )_{i-1,j} - 2(\ )_{i,j} + (\ )_{i+1,j}}{h_x^2} \right), \\
A(y) &= \bar{\sigma} \left( \frac{(\ )_{i,j-1} - 2(\ )_{i,j} + (\ )_{i,j+1}}{h_y^2} \right), \\
B(x) &= 1, \\
B(y) &= 1.
\end{aligned} \tag{4.37}$$

Onde por simplificação denotaremos

$$\begin{aligned}
\partial_{hx}^2 &= \frac{(\ )_{i-1,j} - 2(\ )_{i,j} + (\ )_{i+1,j}}{h_x^2}, \\
\partial_{hy}^2 &= \frac{(\ )_{i,j-1} - 2(\ )_{i,j} + (\ )_{i,j+1}}{h_y^2}.
\end{aligned} \tag{4.38}$$

Para o modelo QCM:

$$\begin{aligned}
A(x) &= \bar{\sigma} \partial_{hx}^2, \\
A(y) &= \bar{\sigma} \partial_{hy}^2, \\
B(x) &= 1 - \kappa_1 \partial_{hx}^2, \\
B(y) &= 1 - \kappa_1 \partial_{hy}^2.
\end{aligned} \tag{4.39}$$

Para o modelo DDM:

$$\begin{aligned}
A(x) &= \bar{\sigma} \partial_{hx}^2, \\
A(y) &= \bar{\sigma} \partial_{hy}^2, \\
B(x) &= 1 - \kappa_2 \partial_{hx}^2, \\
B(y) &= 1 - \kappa_2 \partial_{hy}^2.
\end{aligned} \tag{4.40}$$

As condições de contorno serão de Neumann Homogêneo, similar ao caso unidimensional, com as condições iniciais

$$u(x, y, 0) = u_0(x, y) \tag{4.41}$$

$$v(x, y, 0) = v_0(x, y) \tag{4.42}$$

### 4.3 Análise de Estabilidade numérica do método aplicado ao DDM

Para avaliar a estabilidade numérica da Eq. (4.15) começaremos escrevendo esta equação na forma matricial.

$$K\mathbf{u}^{n+1} = F\mathbf{u}^{n+\frac{1}{2}}. \quad (4.43)$$

onde  $\mathbf{u}^n = (u_1^n, u_2^n, \dots, u_N^n)^T$  é a solução vetorial dos  $N$  volumes discretos.

A Eq.(4.43) é estável se os valores absolutos dos autovalores  $\mu_i$  da matriz  $F^{-1}K$  sejam menores que 1. Calculando os autovalores da matriz  $F^{-1}K$  obtemos

$$|\mu_i| = \left| \frac{1 + 4r_2 \sin^2\left(\frac{i\pi}{2N}\right)}{1 + 4r_1 \sin^2\left(\frac{i\pi}{2N}\right)} \right| < 1,$$

que pode ser escrito como

$$-1 < \frac{1 + 4r_2 \sin^2\left(\frac{i\pi}{2N}\right)}{1 + 4r_1 \sin^2\left(\frac{i\pi}{2N}\right)} < 1, \quad (4.44)$$

onde  $r_1$  e  $r_2$  são os mesmo que na Eq.4.15. Visto que  $r_1 > r_2$ , a inequação do lado direito da Eq.4.44 sempre é verdade. Desta maneira, a inequação do lado esquerdo de Eq.4.44 nos dá condições de estabilidade, condições CFL do método de Euler implícito aplicado ao DDM.

$$\begin{aligned} r_2 + r_1 + \frac{1}{2} &> 0 \\ \frac{\ell^4 - h^4}{6\ell^2 h^2} + \frac{\bar{\sigma}\Delta t}{h^2} + \frac{1}{2} &> 0. \end{aligned} \quad (4.45)$$

É interessante notar que para o caso de  $\ell = h$ , a implementação numérica de DDM, CM e DM são exatamente a mesma, isto é, o método Euler implícito é o mesmo. Para este caso, o método é incondicionalmente estável. De fato  $\ell = h$ , as condições de CFL 4.45 se reduz a  $\bar{\sigma}\frac{\Delta t}{\ell^2} + \frac{1}{2} > 0$ , o qual será sempre positivo para qualquer valor de  $\Delta t$ .

Para o caso de  $\ell > h$ , as condições de CFL 4.45 também são satisfeitas. Entretanto podemos observar que não é possível aumentar indefinidamente o termo  $h$ , há um limite para esta variável  $h < h_{\text{sup}}$  de maneira que seja mantida as condições CFL. Caso superemos tal limite  $h > h_{\text{sup}}$ , o termo da esquerda será suficientemente negativo para que as condições de CFL não sejam mais válidas.

Se fixamos os parâmetros da condição CFL com os valores utilizados na simulação como podem ser vistas na Tabela 1, e fixamos  $\Delta t$  com os valores utilizados na simulação  $\Delta t = 0,0001ms$ , podemos ter as condições de CFL como uma função  $f$  que dependerá apenas de  $h$ , onde

$$f(h) = \frac{\ell^4 - h^4}{6\ell^2 h^2} + \frac{\bar{\sigma}\Delta t}{h^2} + \frac{1}{2}. \quad (4.46)$$

Quando temos que as condições de CFL são negativas teremos que nosso modelo será instável numericamente como vemos na Figura 23. Os resultados numéricos que

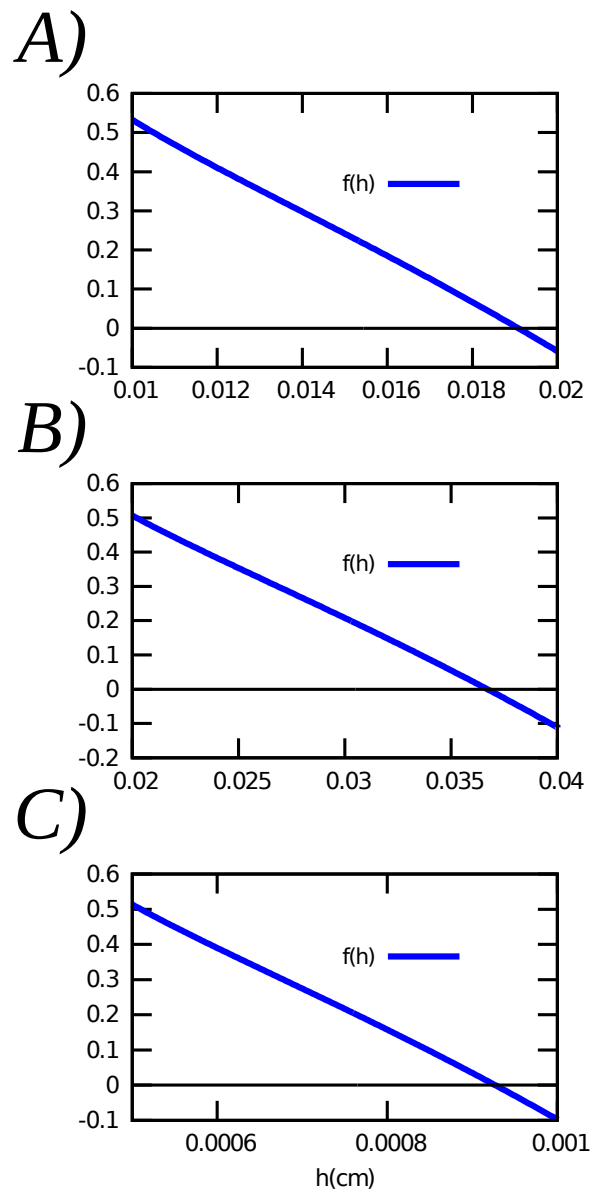


Figura 23 – Intervalo de estabilidade numérica do método de Euler implícito aplicado no modelo DDM. Para o tecido cardíaco A), para os neurônios B), e para microemulsões C). A estabilidade numérica acontece quando  $f(h) > 0$ .



observamos para a implementação do DDM referentes a estabilidade numérica em condições de propagação lenta foram que a discretização era limitada por  $h < 190\mu m$  no tecido cardíaco Figura 23 A),  $h < 365\mu m$  nos neurônio Figura 23 B), e  $h < 9,25\mu m$  nas microemulsões Figura 23 C).

Suponhamos que tenhamos um caso extremo que a discretização temporal  $\Delta t$  seja suficientemente pequeno ou que a difusão  $\bar{\sigma}$  seja muito reduzida e perto de zero. Desta maneira o termo da direita das condições de CFL será nulo e temos

$$\begin{aligned} \frac{\ell^4 - h^4}{6\ell^2 h^2} + \frac{1}{2} &> 0, \\ \ell^4 - h^4 + 3\ell^2 h^2 &> 0. \end{aligned} \quad (4.47)$$

Neste caso temos que as condições de CFL apenas estão relacionadas com a discretização espacial  $h$  e o tamanho das células  $\ell$ . Seja  $y = h^2$ , então

$$-y^2 + 3\ell^2 y + \ell^4 = 0$$

Resolvendo a equação

$$\begin{aligned} y &= \left( \frac{3 + \sqrt{13}}{2} \right) \ell^2 \\ y &= 3,3027\ell^2 \end{aligned}$$

Assim

$$h = 1,82\ell.$$

Portanto, teremos estabilidade se  $h < 1,82\ell$ . Isto significa que a máxima discretização possível de utilizar nos esquemas numéricos aplicados neste trabalho será de  $h < 182\mu m$  para o caso do tecido cardíaco,  $h < 367\mu m$  para o neurônio e  $h < 9,1\mu m$  para as microemulsões. Estes valores estão muito próximos dos que obtivemos numericamente. Para o caso do modelo de reação de Luo-Rudy foi realizado um desenvolvimento análogo no material suplementar em [32].

#### 4.3.1 DDM, uma outra forma de aproximante Q

Aqui mostraremos os passos realizados em um trabalho anterior [32]. A ideia desta vez recai na aproximação do operador laplaciano discreto  $\partial_\ell^2$  e o operador laplaciano contínuo  $\partial_h^2$ , onde

$$\begin{aligned} \partial_\ell^2 u &= \frac{u(x + \ell) - 2u(x) + u(x - \ell)}{\ell^2}, \\ \partial_h^2 u &= \frac{u(x + h) - 2u(x) + u(x - h)}{h^2}. \end{aligned} \quad (4.48)$$

Portanto suponha que exista um aproximante  $Q$  tal que:

$$\partial_\ell^2 = \partial_h^2 + Q \quad (4.49)$$

Pela Eq.(4.48) segue que podemos expressar a Eq.(4.49) da seguinte maneira

$$Q = \frac{1}{\ell^2} (u(x + \ell) - u(x + h) + u(x - \ell) - u(x - h)) - \frac{\ell^2 - h^2}{\ell^2} \partial_h u. \quad (4.50)$$

De fato, da Eq.(4.50) temos

$$\begin{aligned} Q &= \frac{1}{\ell^2} \left( \ell^2 \partial_\ell^2 u + 2u(x) - \left( h^2 \partial_h^2 u + 2u(x) \right) \right) - \frac{\ell^2 - h^2}{\ell^2} \partial_h u, \\ &= \partial_\ell^2 u - \frac{h^2}{\ell^2} \partial_h^2 u - \frac{\ell^2 - h^2}{\ell^2} \partial_h^2 u, \\ &= \partial_\ell^2 u - \partial_h^2 u. \end{aligned} \quad (4.51)$$

Então utilizando a (4.50) expandimos em séries de Taylor até a quarta ordem os termos  $u(x + \ell)$ ,  $u(x - \ell)$ ,  $u(x + h)$ ,  $u(x - h)$

$$\begin{aligned} u(x \pm h) &= u \pm h \partial u + \frac{h^2}{2!} \partial^2 u \pm \frac{h^3}{3!} \partial^3 u + \frac{h^4}{4!} \partial^4 u \pm \dots, \\ u(x \pm \ell) &= u \pm \ell \partial u + \frac{\ell^2}{2!} \partial^2 u \pm \frac{\ell^3}{3!} \partial^3 u + \frac{\ell^4}{4!} \partial^4 u \pm \dots. \end{aligned} \quad (4.52)$$

Segue que

$$\begin{aligned} u(x + \ell) + u(x - \ell) &= 2u + \ell^2 \partial^2 u + \frac{\ell^4}{12} \partial^4 u + \dots, \\ u(x + h) + u(x - h) &= 2u + h^2 \partial^2 u + \frac{h^4}{12} \partial^4 u + \dots. \end{aligned} \quad (4.53)$$

Com isto nosso aproximante tem a seguinte expressão

$$Q \approx \frac{\ell^2 - h^2}{\ell^2} \partial^2 u + \left( \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2} \right) \partial^4 u + \frac{\ell^2 - h^2}{\ell^2} \partial_h^2 u, \quad (4.54)$$

considerando que  $\partial^2 u \approx \partial_h^2 u$ . Obtemos por fim a expressão para o aproximante

$$Q \approx \left( \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2} \right) \partial^4 u, \quad (4.55)$$

que substituímos a Eq. (4.55) na Eq.(4.49) dessa maneira

$$\begin{aligned} \partial_\ell^2 u &\approx \partial^2 u + \kappa_2 \partial^4 u, \\ &= \frac{1}{1 - \kappa_2 \partial^2} \partial^2 u \end{aligned} \quad (4.56)$$

onde  $\kappa_2 = \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2}$ . E assim obtemos o mesmo resultado como apresentado no texto.

Parâmetros	Cardíaco	Neurônio	Microemulsões
$k(ms^{-1})$	36,0	800,0	$80,0 \times 10^{-3}$
$\varepsilon$	$4,5 \times 10^{-5}$	$2,4 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-3}$
$\sigma_0(cm^2/ms)$	$1,035 \times 10^{-3}$	$3,0 \times 10^{-6}$	$3,2 \times 10^{-9}$
$\sigma_1(cm^2/ms)$	$1,035 \times 10^{-5}$	$3,0 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-11}$
$\ell_0(\mu m)$	100	2,0	5,0
$\ell_1(\mu m)$	0,5	200	0,1
$\tau(ms)$	308	2,7	6300
$\lambda(cm)$	20	5,1	0,2
<i>Velocidade (cm/ms)</i>	$6,7 \times 10^{-2}$	1,9	$2,3 \times 10^{-6}$

Tabela 1 – Tabela com os valores utilizados nos sistemas cardíaco, neurônio e microemulsões utilizando o modelo de reação de FHN.

#### 4.4 Simulações

Apresentamos as configurações das simulações para 1D e 2D.

##### 4.4.1 Simulações 1D

Para o caso unidimensional os modelos HMM, CM, DM, QCM e DDM as simulações foram realizadas com 100 a 400 células ou microgotas conectadas.

Para a condição inicial aplicamos uma concentração não-dimensional de 1 para o ativador  $u$  nos 10% das primeiras células, nas demais o valor de  $u$  e do inibidor  $v$  foi 0. O tempo de simulação foi  $500ms$  para o tecido cardíaco e neurônios, e 50s para microemulsões e foi suficiente para obtermos os resultados nos testes de velocidade de propagação.

No sistema cardíaco utilizamos dois modelos de reação, o Luo-Rudy [32] e o FitzHugh-Nagumo modificado. O modelo Luo-Rudy é descrito por um sistema não linear de 9 equações diferenciais ordinárias do tipo:

$$\begin{aligned}\partial_t u &= f(u, \bar{v}), \\ \partial_t v &= g(u, \bar{v}).\end{aligned}\tag{4.57}$$

Onde  $\bar{v}$  é um vetor de  $v_i$ , com  $i = 2, \dots, 9$  descreve todas as reações bioquímicas da célula, como por exemplo, as concentrações de sódio, potássio, entre outras. Este modelo é adaptado para descrever a corrente transmembrânica nos miócitos do ventrículo em mamíferos como o Preá-da-Índia. A formulação de Luo-Rudy é deixado no Apêndice A.3.

No neurônio e nas microemulsões utilizamos o modelo de reação de FitzHugh-Nagumo. Podemos observar os valores das constantes utilizadas e da velocidade quando a difusão é normal nas Tabelas 1 e 2.

Os modelos matemáticos propostos foram comparados utilizando a velocidade de propagação, calculada no meio do cabo.

Parâmetros	Valor
$\sigma_c$	$4,0mS/cm$
$G$	$0,628\mu S$
$A$	$235,6\mu m^2$
$\bar{\sigma}$	$1,5998mS/cm$
$\ell$	$0,0100cm$
$C_m$	$1,0\mu F/cm^2$
$\beta$	$1400,01/cm^2$

Tabela 2 – Tabela com os valores utilizados na simulação do tecido cardíaco utilizando o modelo de reação de Luo-Rudy.

Para cada sistema realizamos três testes que poderá ser observados nas Figuras 28, 29, 30 no próximo Capítulo 5. Para obter estes resultados utilizamos uma malha uniforme. No teste em uma malha não-uniforme, Figura 31 (B), comparamos os CM, QCM e DDM (A) quando diminuimos  $\bar{\sigma}$ . Mostramos apenas uma malha, entretanto realizamos vários testes obtendo resultados similares para o cálculo da velocidade e do bloqueio da propagação.

#### 4.4.2 Simulações 2D

Para as simulações em 2D utilizamos o sistema de microemulsões em meio isotrópico. Para facilitar a simulação, as gotas possuem um formato quadrado de  $5,1\mu m \times 5,1\mu m$  espalhadas uniformemente como podemos na Figura 24A) o qual apresenta a versão do DM para 2D. As condições iniciais foram uma espiral em rotação, de maneira que, nos permita determinar qual modelo matemático é capaz de manter a rotação desta. Também testamos se o modelo matemático, quando diminuimos a difusão no meio, segue a manter a rotação. Este último cenário está relacionado às doenças como arritmia e esclerose múltipla. Para gerar a espiral reproduzimos o protocolo S1-S2 [63] adaptado para o caso de microemulsões, veja a Figura 25A).

A realização deste protocolo foi da seguinte maneira. O meio 2D tem  $50 \times 50$  microgotas. A onda propagante foi iniciada injetando uma alta concentração não-dimensional do ativador 1 nas  $[0 : 10] \times [0 : 50]$  microgotas. Após 20s de simulação quando a onda terminou de se propagar no meio e é possível excitar novamente as primeiras microgotas, injetamos uma concentração não-dimensional de 1 de ativador, nas microgotas localizadas em  $[0 : 25] \times [0 : 25]$ . Isto permite a geração de uma onda espiral.

Depois de obter a entrada S1-S2 e confirmar a periodicidade da rotação da espiral, guardamos o formato apresentado na Figura 25A).

Como realizado no caso unidimensional, utilizamos uma malha grosseira para a simulação. A passagem de uma malha para outra foi realizada via media harmônica onde visamos manter o formato da espiral visto que a média aritmética proporcionava valores

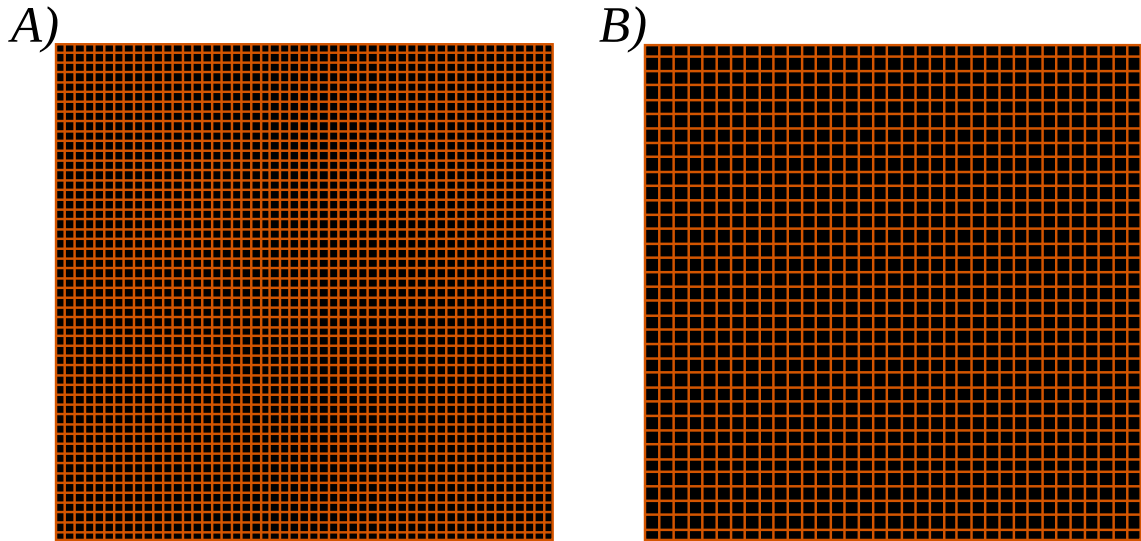


Figura 24 – Malhas com discretização de  $50 \times 50$  A) e  $34 \times 34$  B).

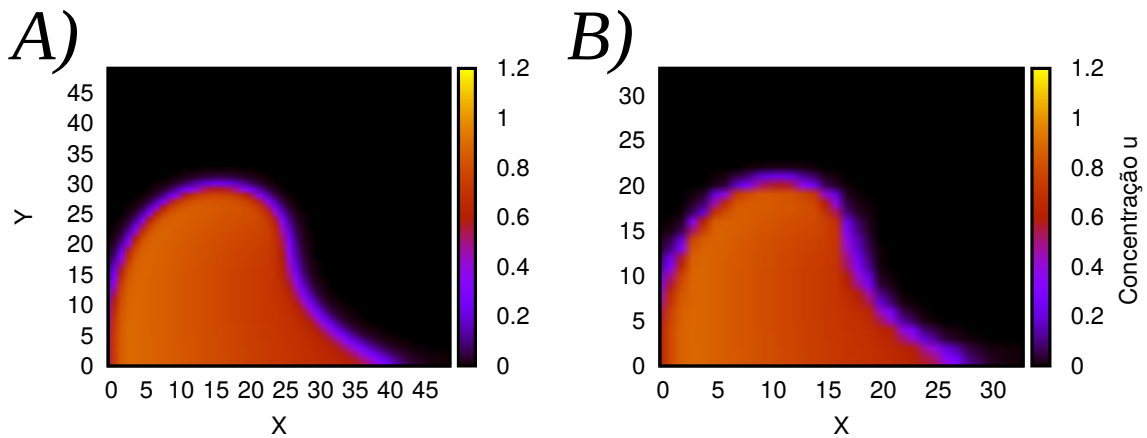


Figura 25 – Condição inicial da Espiral com discretização de  $50 \times 50$   $5,1\mu\text{m}$  A) e  $34 \times 34$   $7,5\mu\text{m}$  B)

adicionais para a interface do ativador (entre a concentração 1 e concentração 0). Como poderemos apreciar nos resultados a rotação da espiral em difusão normal é simulada pelos três modelos CM, QCM e DDM na Figura 32.

A discretização da malha em 2D será de  $h = 7.5\mu\text{m}$  para ambos eixos, assim passamos a ter  $34 \times 34$  quadrados na malha. Neste novo cenário diminuimos o coeficiente de difusão  $\bar{\sigma}$  e avaliamos qual modelo podia manter a rotação da espiral. Para visualizar a periodicidade da espiral escolhemos o ponto (5, 5) na malha.

## 5 Resultados

Este capítulo apresenta os resultados obtidos pelos modelos matemáticos quando comparamos as velocidades de propagação lenta do PA e os bloqueios da propagação do PA. O HMM foi o modelo padrão para comparação com os modelos homogêneos. Os testes foram aplicados para o caso unidimensional em todos os sistemas bioquímicos. Depois utilizamos uma malha não uniforme unidimensional e uma malha uniforme 2D.

O coeficiente de difusão está relacionado com a velocidade e a forma da propagação do PA, como visto em experimentos numéricos, a redução do coeficiente de difusão nas junções gap,  $\sigma_1$ , reproduz as mudanças esperadas na forma e na velocidade da propagação do PA no tecido cardíaco [30, 86, 92, 88, 64, 51]. Utilizamos disto para a simulação de arritmias, do mesmo modo nos neurônios a esclerose múltipla causa uma redução do coeficiente de difusão nas bainhas de mielina ocasionando velocidades de propagação lentas e, por analogias, nas microemulsões modificaremos a velocidade da propagação do ativador por meio da redução do coeficiente de difusão do meio oleoso.

### 5.1 Tecido de células cardíacas

As arritmias usualmente estão relacionadas com a velocidade de propagação do PA. Portanto avaliamos os modelos matemáticos com velocidades de propagação normal e lenta.

#### 5.1.1 Modelo de Reação Luo-Rudy

Para o simular a propagação do PA no tecido cardíaco primeiramente apresentamos os resultados utilizando o modelo monodomínio com o modelo de reação de Luo-Rudy [66] utilizado em [32]. Na Figura 26 podemos observar a variação da velocidade em função da percentagem do coeficiente de difusão. A velocidade de propagação é calculada para três modelos HMM, CM, DM.

Em condições normais, a velocidade de propagação é  $69\text{cm/s}$  para o HMM e DM, que considera o mesmo coeficiente  $\bar{\sigma}$  que o CM [53].

O HMM apresenta o bloqueio da propagação quando a condutividade das junções gap é menor que 0,56%. Por outro lado o modelo contínuo persiste na propagação. Em particular quando a redução da difusão das junções gap é 1% a velocidade é  $3,85\text{ cm/s}$  no HMM e o DM, mas é o dobro no CM. Em termos da velocidade de propagação o DM se aproxima melhor do HMM do que o CM.

A Figura 27 mostra o erro da velocidade da propagação para os modelos CM, DDM, e o DDM4, chamado de modelo semicontínuo. O DDM4 é o DDM sem aplicar a

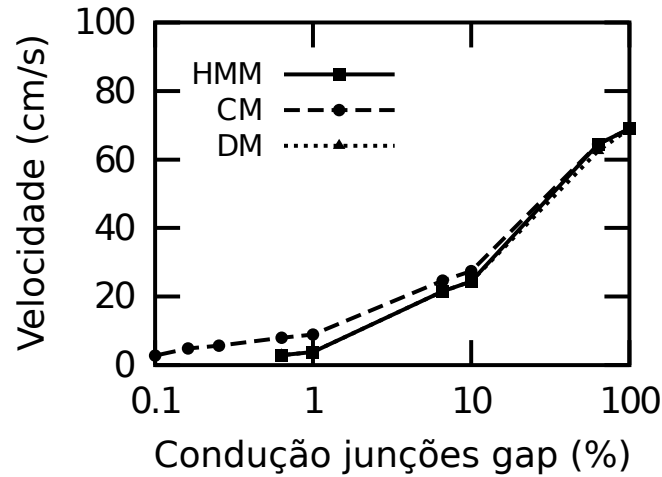


Figura 26 – Velocidade da propagação do PA para o modelo do tecido cardíaco utilizando Luo-Rudy, em função da percentagem do valor normal da difusão nas junções gap  $100\%\sigma_1$ , para escalas menores,  $h = 0,5\mu\text{m}$  em HMM e CM, e  $h = 100,5\mu\text{m}$  em DM.

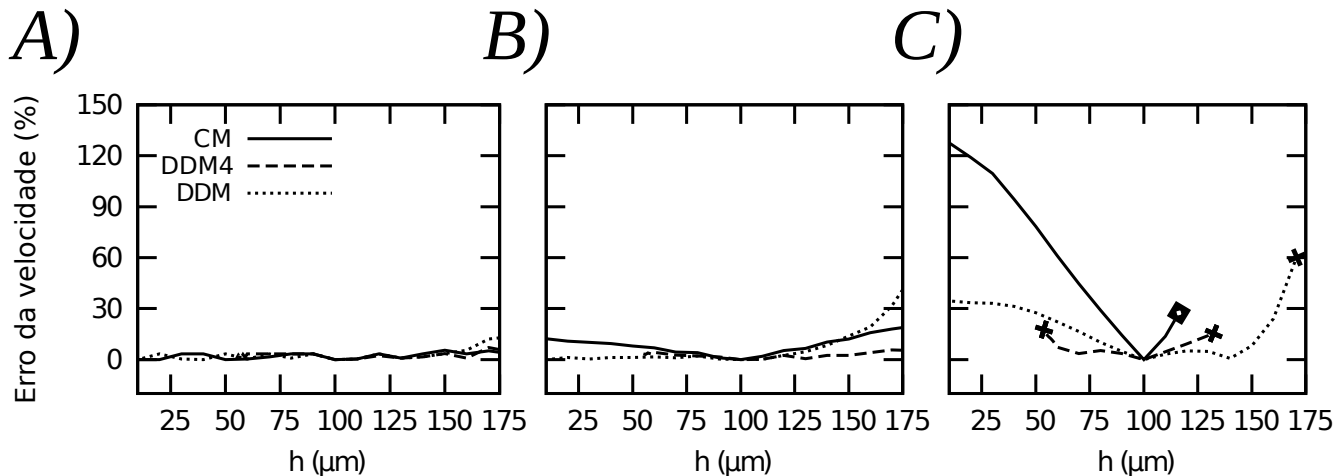


Figura 27 – Erro da velocidade de propagação (%) dos modelos homogêneos CM, DDM4 e DDM comparados com o HMM, para diferentes casos de redução da difusão nas junções gap  $\sigma_1$ : quando não há redução 100% (A), há redução de 10% (B) e redução de 1% (C). O quadrado denota bloqueio e o  $x$  a instabilidade numérica 4.3.

aproximação de Padé, onde temos apenas a expressão em series de Taylor 5.1.

$$\partial_t u = \bar{\sigma} \left( \partial^2 u + \kappa_2 \partial^4 u \right). \quad (5.1)$$

Este modelo apresenta bons resultados entretanto o intervalo onde ele pode ser aplicado é menor que o DDM. Este modelo pode ser visto como um modelo de difusão anômala com fluxo bimodal utilizada por Bevilacqua em [91].

Para uma difusão normal os modelos mostram erros ao redor de 5%. Entretanto, quando a difusão das junções gap é reduzida, particularmente no caso de 1%, o modelo que produz maior erro é o CM. Visto que o erro cresce de  $\sim 0\%$  a  $\sim 131\%$  quando diminuimos a discretização de  $100\mu\text{m}$  a  $1\mu\text{m}$ . Quando utilizamos o modelo DDM4 este produz erros

menores que os demais, entretanto observa-se que este modelo é condicionalmente estável numericamente com uma pequena janela de estabilidade de  $55\mu m$  a  $130\mu m$ . Por este motivo deixamos de utilizar o SCM.

Por outro lado o DDM produz menores erros que o CM, menos que 35% no pior dos casos e permite o uso de um intervalo maior para as discretizações. A instabilidade numérica é denotada por  $X$ .

Uma outra limitação do CM é quando a difusão nas junções gap é reduzida a 1%, para uma discretização maior que  $115\mu m$  ocorre o bloqueio da propagação, representado por um quadrado. É observado porém que a velocidade de propagação nos modelos HMM e DM é ao redor de  $4\text{ cm/s}$ . O DDM é estável numericamente para discretizações  $h < 180\mu m$  4.3.

### 5.1.2 Modelo de Reação de FitzHugh-Nagumo

O estudo da velocidade da propagação do PA em uma versão do modelo adaptado ao tecido cardíaco via FitzHugh-Nagumo modificado (FHN) é mostrado na Figura 28.

O bloqueio da propagação do PA, na Figura 28 A), é simulada pelo HMM, com discretização  $0,5\mu m$ , e o DM, com discretização de  $100,5\mu m$ . Entretanto, o CM, com  $0,5\mu m$ , não reproduz o bloqueio do PA.

Para um  $\bar{\sigma}_B \approx 4,2 \times 10^{-5} \mu m^2/ms$  o HMM tem o bloqueio da propagação, isto não se observa no modelo CM, que mantém a sua propagação inclusive para valores menores que  $\bar{\sigma}_B$ . A velocidade do CM, perto do bloqueio, não é reduzida de igual maneira que as velocidades de HMM e DM. Sendo assim, o fenômeno não é simulado pelo CM.

Na Figura 28 (B) a discretização é fixa a  $h = 160\mu m$  para os modelos CM, QCM e DDM, enquanto que a condutividade  $\bar{\sigma}$  diminui. Não é suficiente aumentar a discretização nos modelos CM e QCM para que estes sejam capazes de se comportar como o HMM. Apesar de obtermos o bloqueio em CM e QCM, o modelo com velocidade e valor de bloqueio similar ao HMM é o DDM. O CM e o QCM apresentam bloqueios prematuros.

Na Figura 28 (C) o  $\bar{\sigma} = 6,5 \times 10^{-5} m^2/ms$  é fixo e a velocidade de propagação do PA no HMM é de  $10\text{ cm/s}$ . Comparamos os modelos homogêneos CM, QCM e DDM para diferentes discretizações de  $h$  que variam entre  $10\mu m$  e  $180\mu m$ .

Quando  $h \rightarrow 0$ , a velocidade obtida com o CM é maior em comparação com o HMM, entretanto, a velocidade obtida por QCM tende para a do DDM, a qual é relativamente próxima à velocidade do HMM. O CM e QCM não podem ser utilizados para uma discretização maior que  $120\mu m$ , porque apresentam um bloqueio de propagação prematuro. Denotado por um quadrado vazio na Figura 28. O DDM supera as discretizações permitidas pelo CM e QCM, mas está limitado pela sua instabilidade numérica, onde a discretização  $h$  não pode superar  $180\mu m$ , denotada por uma cruz. No intervalo de



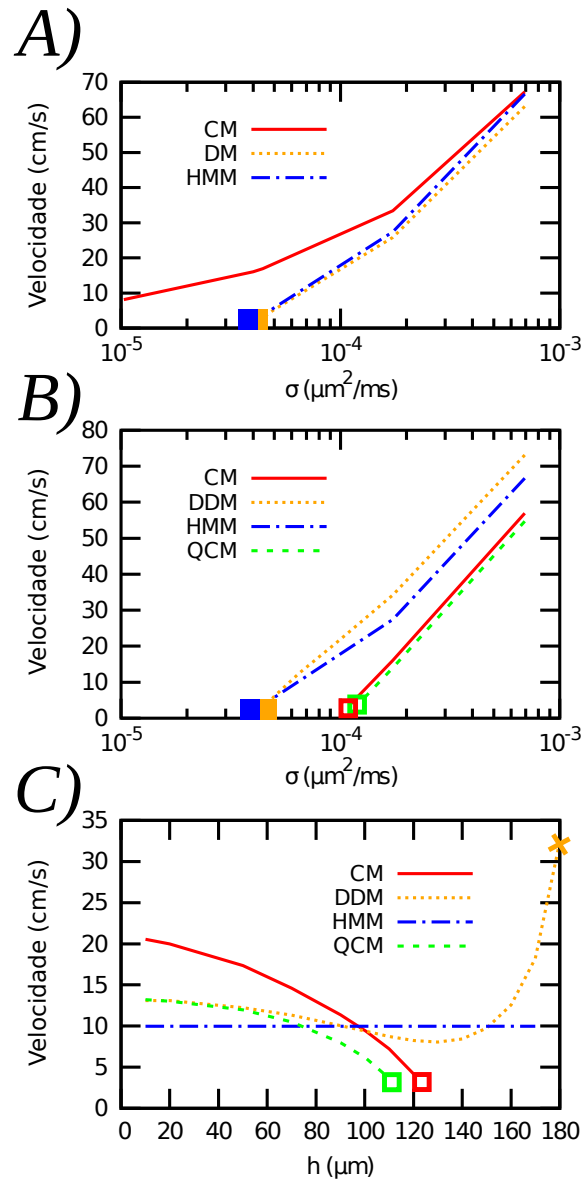


Figura 28 – Velocidade da propagação do potencial de ação na versão do modelo adaptado para tecido cardíaco em função do coeficiente de difusão  $\bar{\sigma}$  para escalas menores  $0,5\mu\text{m}$  no CM e  $h = 100,5\mu\text{m}$  no DM A) e escalas maiores  $160\mu\text{m}$  B); e em função da discretização  $h$  mantendo constante  $\bar{\sigma}$  em  $6,5 \times 10^{-5}$ . O bloqueio da condução e a instabilidade são denotados  $\blacksquare$ ,  $\square$ , e  $\times$  respectivamente.

$120\mu m$  a  $160\mu m$  o DDM é uma boa aproximação, capaz de reproduzir uma velocidade de propagação do PA igual a do HMM.

## 5.2 Neurônios

A esclerose múltipla está relacionada com a velocidade da propagação do PA nos neurônios. Em uma propagação lenta pode acontecer o bloqueio do impulso, vindo este a desaparecer. O estudo da velocidade da propagação do PA em uma versão do modelo adaptado ao neurônio, FHN-modificado, é mostrado na Figura 29.

O bloqueio da propagação do PA, na Figura 29(A), é simulado pelo HMM, com discretização  $1\mu m$ , e o DM, com discretização de  $202\mu m$ . Entretanto, o CM, com  $1\mu m$ , não reproduz o bloqueio do PA. Para um  $\bar{\sigma}_B \approx 3,7 \times 10^{-3} \mu m^2/ms$  o HMM apresenta o bloqueio da propagação do PA, não sendo observado no modelo CM, que mantém a sua propagação inclusive para valores menores que  $\bar{\sigma}_B$ . A velocidade do CM, perto do bloqueio, não é reduzida de igual maneira que as velocidades de HMM e DM, sendo assim o bloqueio não é reproduzido pelo modelo homogêneo contínuo.

Na Figura 29 (B) a discretização é fixa a  $h = 300\mu m$  para os modelos CM, QCM e DDM, enquanto que a condutividade  $\bar{\sigma}$  diminui. Apesar de obtermos o bloqueio em CM e QCM, o modelo com velocidade e valor de bloqueio similar ao HMM é o DDM. O CM e QCM apresentam bloqueios prematuros.

Na Figura 29 (C) o  $\bar{\sigma} = 7,1 \times 10^{-3} m^2/ms$  é fixo e a velocidade de propagação do PA no HMM é  $628,8 cm/s$ . Comparamos os modelos homogêneos CM, QCM e DDM para diferentes discretizações de  $h$  que variam de  $20\mu m$  para  $380\mu m$ .

Quando  $h \rightarrow 0$ , a velocidade obtida com o CM é maior em comparação com o HMM, entretanto, a velocidade obtida por QCM tende a do DDM, a qual é próxima à velocidade do HMM. O CM e QCM não podem ser utilizados para uma discretização maior que  $250\mu m$  e  $230\mu m$  respectivamente, porque apresentam um bloqueio de propagação prematuro, denotado por um quadrado vazio na Figura 29. O DDM supera as discretizações permitidas pelo CM e QCM, mas está limitado pela sua instabilidade numérica, a discretização  $h$  não pode superar  $380\mu m$ , denotada por uma cruz. No intervalo de  $202\mu m$  a  $350\mu m$  o DDM é uma boa aproximação, capaz de reproduzir uma velocidade de propagação do PA igual a do HMM.

## 5.3 Microemulsões

O estudo da velocidade da propagação do ativador em uma versão do modelo adaptado a microemulsões, utilizando o FHN modificado, é mostrado na Figura 30. O bloqueio da propagação do ativador, na Figura 30 (A), é simulada pelo HMM, com discretização

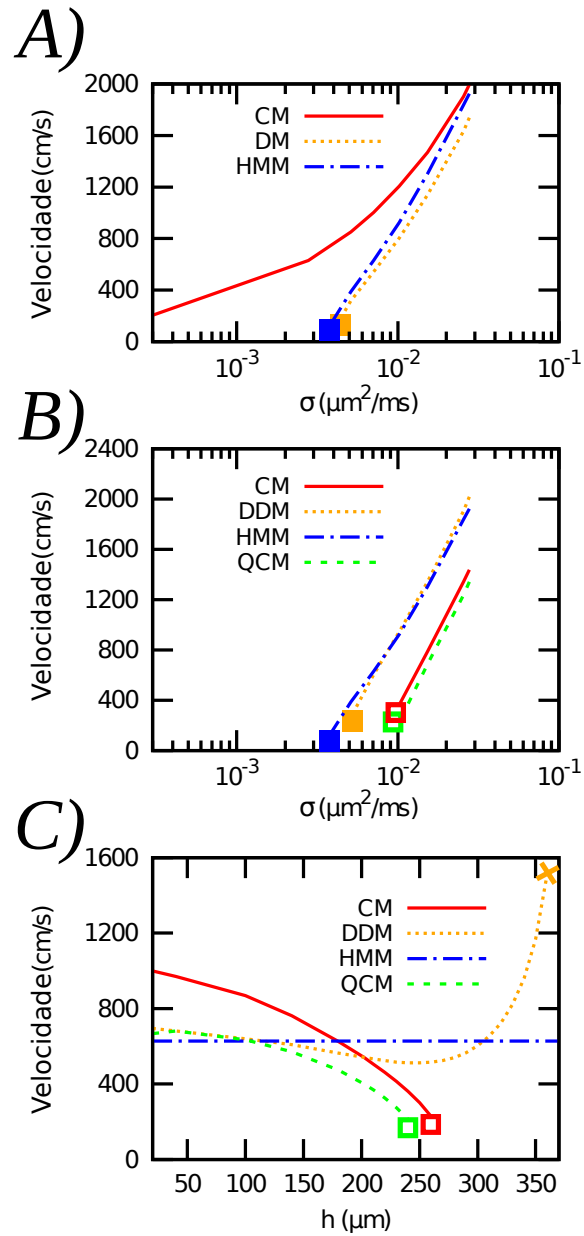


Figura 29 – Velocidade da propagação do potencial de ação na versão do modelo adaptado para neurônio em função do coeficiente de difusão  $\bar{\sigma}$  para escalas menores  $h = 1\mu\text{m}$  para o CM e  $h = 202\mu\text{m}$  para DM A), e escalas maiores  $300\mu\text{m}$  B); e em função da discretização  $h$  mantendo constante o  $\bar{\sigma}$  em  $7,1 \times 10^{-3}\text{m}^2/\text{ms}$ . O bloqueio da condução e a instabilidade são denotados por ■, □, e × respectivamente.

$0,1\mu\text{m}$ , e o DM, com discretização  $5,1\mu\text{m}$ . Entretanto, o CM, com  $0,1\mu\text{m}$  não reproduz o bloqueio da propagação do PA.

Para um  $\bar{\sigma}_B \approx 3,6 \times 10^{-7} \text{m}^2/\text{s}$  o HMM apresenta o bloqueio da propagação do ativador, o que não se observa no modelo CM, que mantém a sua propagação inclusive para valores menores que  $\bar{\sigma}_B$ . A velocidade do CM, perto do bloqueio, não é reduzida de maneira igual que a velocidade de HMM e DM, sendo assim o bloqueio não é reproduzido pelo modelo homogêneo contínuo.

Na Figura 30 (B) a discretização é fixa a  $h = 7,5\mu\text{m}$  para os modelo CM, QCM e DDM, enquanto que a condutividade  $\bar{\sigma}$  diminui. Apesar de obtermos o bloqueio em CM e QCM, o modelo com velocidade e valor de bloqueio similares ao HMM é o DDM. O CM e QCM apresentam bloqueios prematuros.

Na Figura 30 (C) o  $\bar{\sigma} = 4,6 \times 10^{-7} \text{m}^2/\text{s}$  é fixo, portanto a velocidade de propagação da concentração do ativador é  $14,5\text{m}/\text{s}$  no HMM. Comparamos os modelos homogêneos CM, QCM e DDM para diferentes valores de  $h$  entre  $1\mu\text{m}$  e  $8\mu\text{m}$ .

Quando  $h \rightarrow 0$ , a velocidade obtida com o CM é maior em comparação com o HMM, entretanto, a velocidade obtida por QCM tende para uma igual a do DDM, que é próxima à velocidade do HMM. O CM e QCM não podem ser utilizados para uma discretização maior que  $5,5\mu\text{m}$  e  $4,5\mu\text{m}$  respectivamente, porque apresentam um bloqueio de propagação prematuro, denotado por um quadrado vazio na Figura 29. O DDM supera as discretizações permitidas pelo CM e QCM, mas está limitado pela sua instabilidade numérica, onde a discretização  $h$  não pode superar  $8\mu\text{m}$ , denotada por uma cruz. No intervalo de  $5\mu\text{m}$  a  $7,5\mu\text{m}$  o DDM é uma boa aproximação, capaz de reproduzir uma velocidade de propagação da concentração do ativador igual a do HMM.

#### 5.4 Malha Não-Uniforme

Repetimos o teste realizado na Figura 30 B) para uma malha não-uniforme. Comparamos os modelos homogêneos CM, QCM e DDM em uma malha não-uniforme quando o coeficiente de difusão  $\bar{\sigma}$  diminui até aparecer o bloqueio veja Figura 31 (A). A discretização varia  $h$  aleatoriamente entre  $4,5,6,7\mu\text{m}$  com uma discretização media de  $5,35\mu\text{m}$  e variância  $1,27$ . A Figura 31 (B) apresenta os valores da discretização  $h_i$  para cada elemento  $i$  onde  $i \in 1, \dots, 100$ .

Obtemos um resultado similar a da Figura 30 B). Os modelos CM e QCM possuem um bloqueio de propagação prematuro mostrado na Figura 31 (A). Entretanto o DDM reproduz um bloqueio próximo a HMM. Além desta configuração de malha, foram testadas outros tipos utilizando os mesmos valores para  $h$ . Os resultados foram similares aos apresentados aqui.

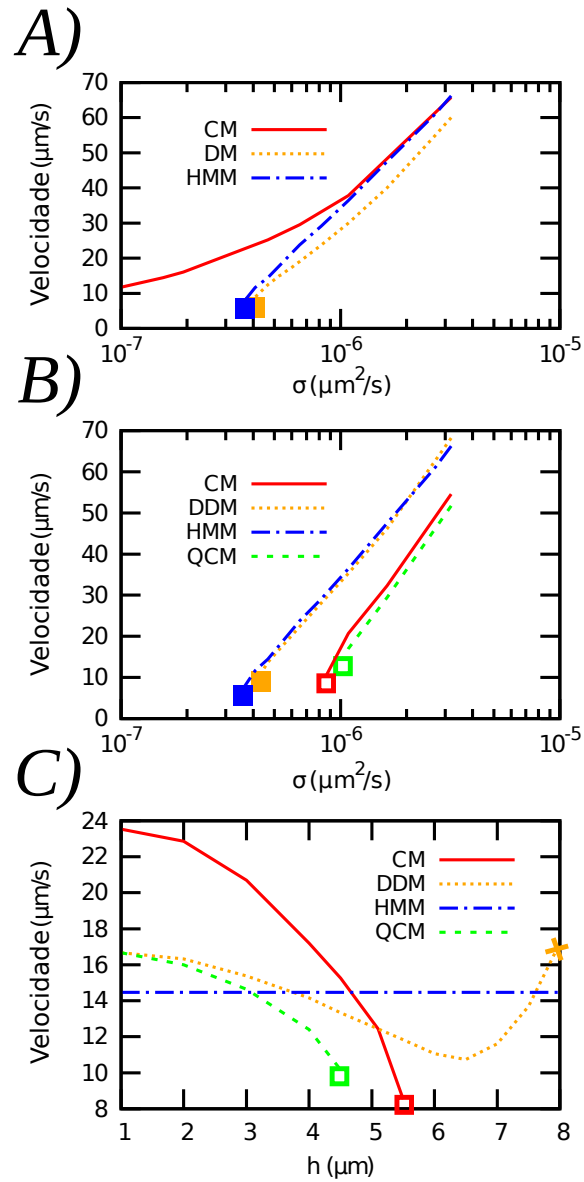


Figura 30 – Velocidade de propagação do ativador na versão do modelo adaptado a microemulsões em função do coeficiente difusão  $\bar{\sigma}$  para escalas menores  $h = 0,1\mu\text{m}$  para o CM e  $h = 5,1\mu\text{m}$  do DM A) e escalas maiores  $7,5\mu\text{m}$  B); e em função da discretização  $h$  mantendo constante  $\bar{\sigma} = 4,6 \times 10^{-7} \text{m}^2/\text{s}$ . O bloqueio da propagação e a instabilidade numérica são denotados por ■, □, e × respectivamente.

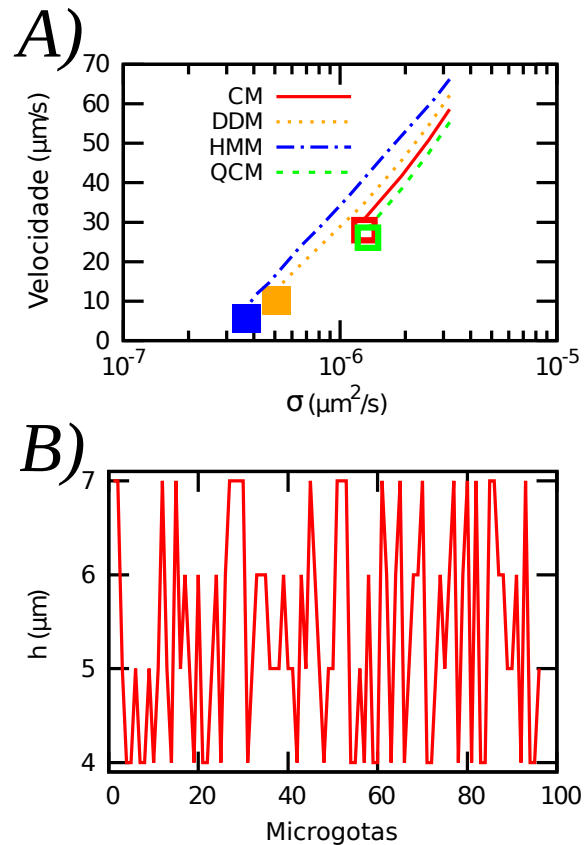


Figura 31 – Velocidade da propagação da concentração do ativador na versão do modelo adaptado a microemulsões em função do coeficiente de difusão  $\bar{\sigma}$  A), utilizando a malha não uniforme B) com discretizações variando entre  $h = 4, 5, 6, 7\mu m$  com um comprimento medio de 5,35 e variância de 1,27. O bloqueio da condução é denotado pelos quadrados  $\blacksquare, \square$ .

## 5.5 Modelos 2D

As simulações em 2D foram realizadas no sistema de microemulsões. O teste consistiu na manutenção da espiral, onde além de considerarmos um meio isotrópico com uma difusão normal com  $\bar{\sigma} = 3,2 \times 10^{-6} \mu^2 m/s$ , e também utilizamos uma difusão fraca  $\bar{\sigma} = 1,6 \times 10^{-6} \mu^2 m/s$ , pois este é o cenário onde temos uma propagação lenta que pode estar relacionada com o sistema cardíaco propenso a doenças, onde são observadas espirais.

Os resultados apresentados estão relacionados com o caso unidimensional do sistema de microemulsões Figura 30 (B). Escolhemos uma discretização  $h_x = 7.5\mu m$ ,  $h_y = 7.5\mu m$  e diminuímos a difusão  $\bar{\sigma}$  até obter um bloqueio na rotação da espiral pelos modelos CM e QCM a  $1.6 \times 10^{-6} \mu^2 m/s$ .

Para uma difusão normal a Figura 32 mostra a evolução espaço-temporal dos modelos homogêneos DDM, CM e QCM. Na coluna da esquerda (A), (C) e (E) temos  $t = 10s$  na coluna à direita (B), (D) e (F) a evolução da onda quando  $t = 30s$ . Todos os modelos conseguem manter o formato da espiral e a rotação desta quando a difusão é

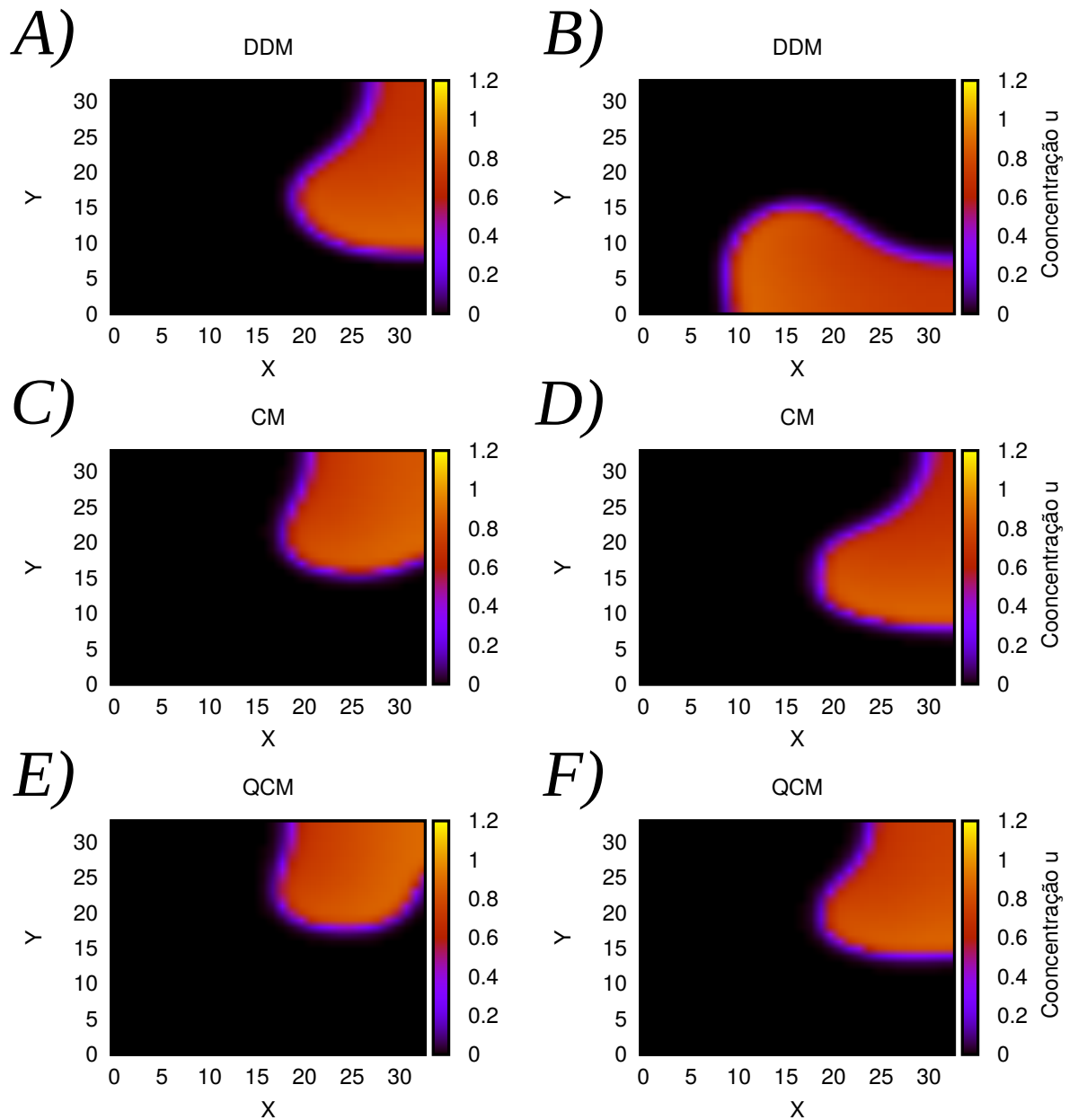


Figura 32 – Comparação da evolução espaço-temporal dos modelos DDM, CM e QCM utilizando a discretização  $7,5\mu m \times 7,5\mu m$  para um tempo  $t = 10s$  A), C) e E) e para um tempo  $t = 30s$  B), D) e F) com coeficiente de difusão normal,  $\bar{\sigma} = 3,2 \times 10^{-6} \mu^2 m/s$ .

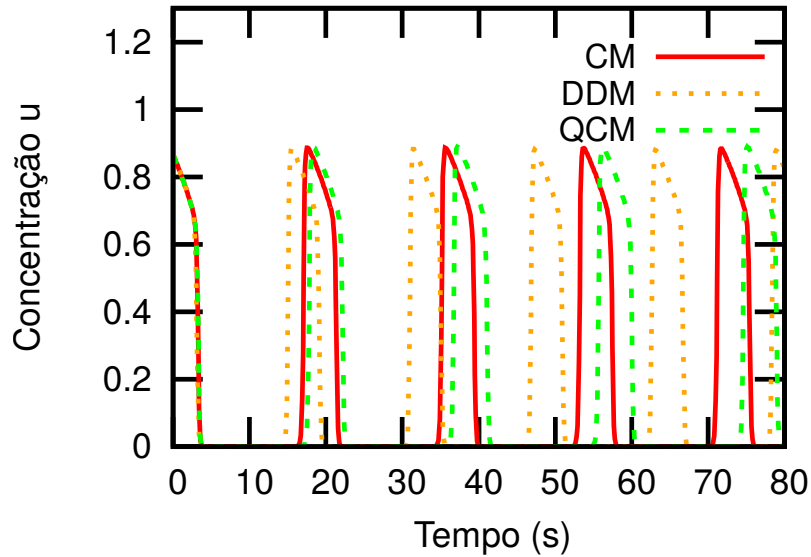


Figura 33 – A evolução temporal do CM DDM e QCM para quando temos uma difusão normal,  $\bar{\sigma} = 3,2 \times 10^{-6} \mu^2$  m/s para o ponto (5, 5) na malha.

normal, como visto na Figura 30 B).

Além da evolução em 2D com uma difusão normal, visto na Figura 33, verificamos a evolução temporal da espiral para o ponto (5, 5). Vemos que a periodicidade do DDM é  $\approx 15$ s, e este possui a mesma velocidade de propagação que o HMM segundo visto em 30 (B). Entretanto os demais modelos possuem uma periodicidade maior, uma resposta análoga à velocidade do CM e QCM em 30 (B).

Na Figura 34, quando diminuimos o coeficiente de difusão, os modelos CM e QCM apresentam um tipo diferente de padrão espaço-temporal. O DDM consegue manter a rotação da espiral quando o tempo da simulação é  $t = 10$ s, veja 34 (A). No entanto os modelos CM e QCM tem suas espirais bloqueadas. A propagação da concentração do ativador fica restrita a uma região  $[0 : 10] \times [18 : 21]$  onde está ativa sem poder se propagar, veja Figura 34 (C) e (E) até  $t = 21$ s, que é quando aparece uma outra onda propagante. Para  $t = 30$ s vemos a propagação do CM em (D) e do QCM em (F).

A Figura.35 mostra a não periodicidade dos modelos CM e QCM, entretanto o DDM mostra uma periodicidade da ativação  $\approx 20$ s. No tempo  $t = 30$ s acontece um aumento de concentração do CM e QCM mas isto corresponde ao estranho comportamento dos modelos mostrado na atividade em 2D que até  $t = 21$ s permanece presa na região  $[0 : 10] \times [18 : 21]$  veja Fig. 34 (C) e (E).



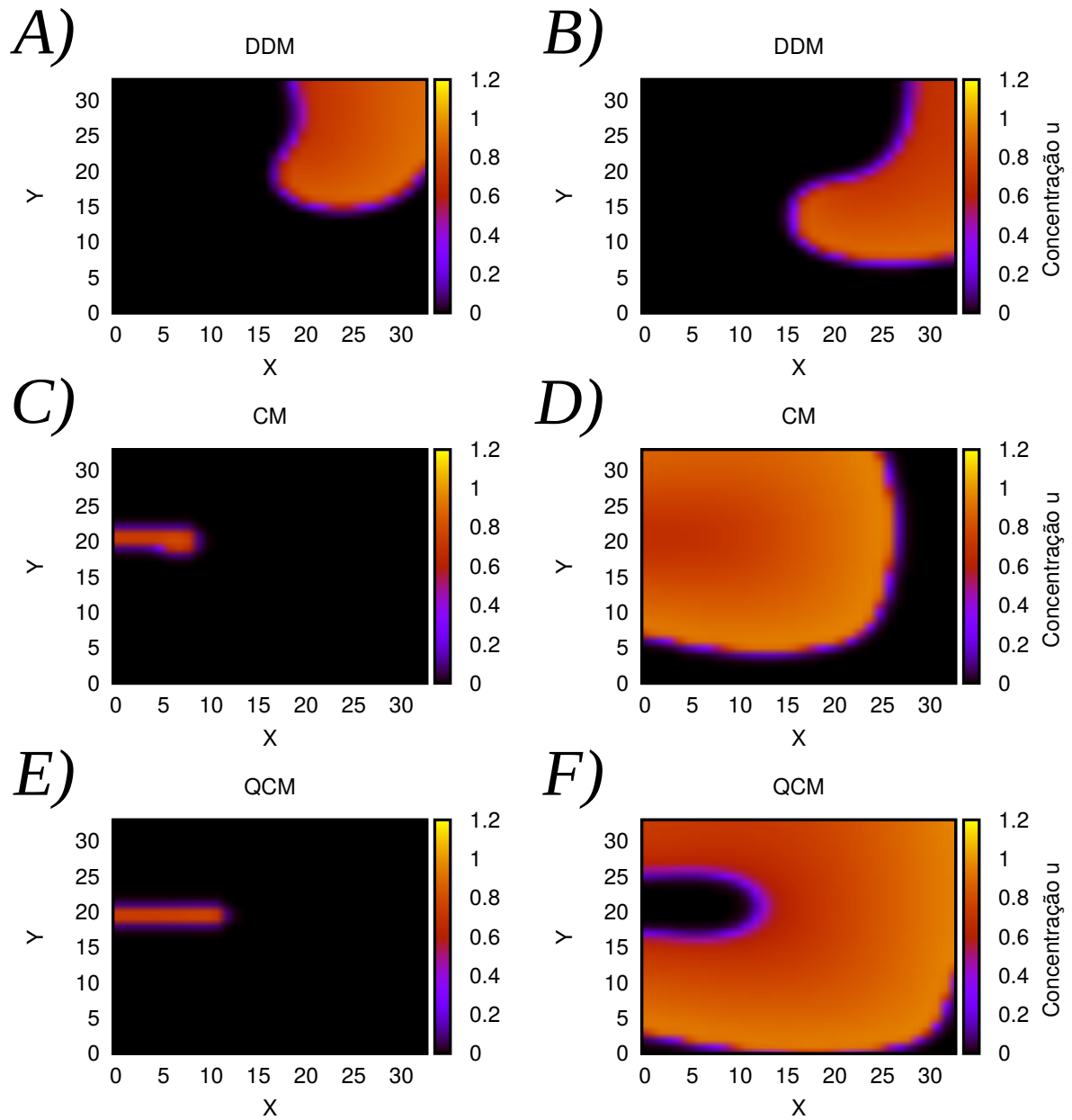


Figura 34 – Comparação da evolução espaço-temporal do DDM, CM e QCM no tempo  $t = 10s$  A), C) e E) e para  $t = 30s$  B), D) e F) com coeficiente de difusão fraco,  $\bar{\sigma} = 1,6 \times 10^{-6} \mu^2 m/s$ .

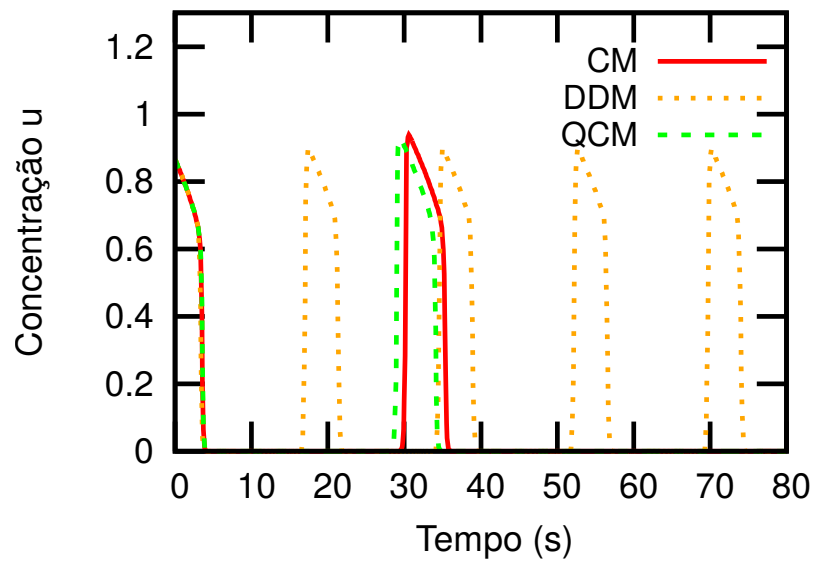


Figura 35 – A evolução temporal do CM, DDM e QCM com coeficiente de difusão fraco,  $\bar{\sigma} = 1,6 \times 10^{-6} \mu^2 \text{m/s}$  para o ponto (5,5) na malha.

## 6 Discussão

O início deste trabalho foi a reprodução do bloqueio da propagação do PA no tecido cardíaco em 1D. Para estudar este fenômeno utilizou-se o modelo de reação de Luo-Rudy. O modelo homogenizado contínuo reproduz os fenômenos quando o acoplamento entre as células é normal, mas não é capaz de simular o bloqueio de propagação, que está relacionado com um acoplamento fraco das células. Por outro lado o modelo homogenizado discreto reproduz este fenômeno. Infelizmente o modelo homogenizado discreto precisa de uma malha com uma certa configuração em particular para cada meio. Assim, procuramos por um novo modelo que tenha as vantagens de ambos. Esta nova aproximação mostrou resultados satisfatórios no tecido cardíaco e então a aplicamos para outros meios excitáveis. Esta nova proposta, chamada modelo dependente da discretização DDM, considera a informação da discretização da malha em coeficientes das EDPs. Esta nova proposta nos permitiu reproduzir o fenômeno da propagação de ondas lentas e o bloqueio em 1D. Depois de realizar estes testes, indagamos na possibilidade de utilizar uma malha não-uniforme e uma malha em 2D. Para o caso da malha não uniforme unidimensional obtivemos uma versão do DDM que se adaptou satisfatoriamente, dessa maneira superou o modelo discreto. Para os experimentos realizados no caso bidimensional obtivemos bons resultados para o caso do meio ser isotrópico, já que, o DDM foi o único modelo homogenizado que, utilizando uma malha grosseira, foi capaz de manter a rotação da espiral. Dessa forma, obtivemos um modelo que nos permite estudar as mudanças intermediárias entre um sistema sadio e um sistema patológico, como o tecido cardíaco e os neurônios, além de poder simular padrões espaço-temporais em microemulsões.

Vale ressaltar que, apesar de termos apresentado apenas resultados do teste de velocidade, avaliamos outras características que não foram apresentadas neste trabalho. Por exemplo, avaliamos como cada modelo capturou a distribuição espacial da duração do potencial de ação e ou da onda de excitação. Também avaliamos a derivada máxima de  $u$  no tempo dependendo de  $\sigma$ . Estes e outros testes podem ser encontrados nos artigos publicados durante o desenvolvimento deste trabalho. [12, 32].

### 6.1 Limitações

Ainda há questões a serem respondidas e métodos numéricos a serem testados. Os modelos foram simulados via o método de volumes finitos e o método de diferenças finitas. O método de elementos finitos pode ser testado em trabalhos futuros. Restringimos os meios excitáveis para um padrão periódico de heterogeneidade e multiescala no espaço. Um outro trabalho futuro é testar a aplicabilidade do DDM para meios cujos padrões variam no espaço. Nosso modelo DDM possui uma estabilidade numérica restrita a uma discretização  $h$  que satisfaz  $h < 1.8\ell$  onde  $\ell$  é o comprimento característico discreto do

sistema biológico ou químico. A técnica de homogenização foi a expansão assintótica, que pode ser encontrada em [44]. No entanto, pode-se usar outras técnicas de homogenização. Ainda não foi respondido se, acrescentando termos maiores da expansão por séries de Taylor ao modelo matemático, obteremos melhores resultados numéricos conservando a complexidade computacional. No caso 2D consideramos um meio isotrópico. Porém, sabe-se que o tecido cardíaco é anisotrópico. Neste caso o desenvolvimento do modelo DDM ainda não foi realizado.

### 6.1.1 Propostas similares

É interessante notar que o DDM e o QCM propõem modificações no coeficiente de difusão, isto é similar com as modificações propostas para lidar com casos de difusão anômala [91]. Entre outras técnicas cita-se a difusão não-local [13] e fracionária. O DM pode ser escrito como um modelo de difusão não-local, tomando duas função delta de Dirac como função Kernel das equações integro-diferenciais, assim obtemos um operador discreto unidimensional. Portanto, o DDM também é uma aproximação não-local. Com isto, a difusão não-local e a fracionária poderiam ser equivalentes em um certo sentido. Recentemente, o modelo de reação-difusão fracionária foi utilizado para a modelagem do tecido cardíaco [25] onde toda a informação da microestrutura do tecido foi projetada na difusão fracionária [26]. Num futuro compararemos o DDM com modelos de difusão, não-local, anômala e fracionaria.

Há propostas similares que modificam o termo de difusão  $\Delta^{\alpha/2}$  ou atrasam a reação por um tempo  $\tau$ . Podemos citar trabalhos na área de difusão como os casos de [19, 91] que apresentam uma aproximação para a difusão utilizando uma derivada de segunda e uma de quarta ordem obtendo uma equação similar à seguinte expressão:

$$\partial_t u = \alpha \sigma_1 \partial_x^2 u - \alpha(1 - \alpha) \sigma_2 \partial_x^4 u, \quad (6.1)$$

onde  $u$  é a variável de interesse que é a concentração,  $\alpha$ ,  $D$  e  $R$  são constantes do meio.

Um outro exemplo de modelo matemático que modifica o operador de difusão, é a *difusão fracionária* [25]. O autor aplica esta técnica no modelo do tecido cardíaco para o estudo da propagação do potencial de ação, o modelo utilizado é semelhante à seguinte expressão:

$$\partial_t u = -D_\alpha (-\Delta)^{\alpha/2} u - \frac{1}{C_m} (f(u) - f_{stim}), \quad 1 < \alpha \leq 2, \quad (6.2)$$

a concentração do potencial de ação é  $u$ ,  $D_\alpha$  é o coeficiente de difusão,  $(-\Delta)^{\alpha/2}$  é o Laplaciano fracionário,  $C_m$ ,  $f_{stim}$  são constantes do meio e  $f$  é a função de reação.

Além disso, supondo que o termo de reação dependa da solução no tempo, podemos introduzir um parâmetro de atraso na reação  $\tau$ :

$$\partial_t u(x, t) = D_1 \partial_x^2 u(x, t) + f(u(x, t), u(x, t - \tau)), \quad (6.3)$$

onde  $\tau > 0$  e modificando a lei de Fick, considerando um fluxo com um termo de memória, uma equação integro diferenciável de Volterra [11], pode ser introduzida na equação de maneira a obter uma equação de reação-difusão com atraso não fickiana como apresentado por Branco [22]:

$$\partial_t u(x, t) = D_1 \partial_x^2 u(x, t) + \frac{D_2}{\beta} \int_0^t e^{-\frac{t-s}{\beta}} \partial_x^2 u(x, s) ds + f(u(x, t), u(x, t - \tau)), \quad (6.4)$$

para  $x \in (a, b)$ ,  $t > 0$ .

Como último exemplo, tem-se a equação da difusão não-local:

$$\partial_t u(x, t) = \int_{\mathbb{R}} K(y, x) u(y, t) dy - u(x, t), \quad (6.5)$$

onde  $K(x - y)$  é a distribuição de probabilidade ou o kernel. Um tipo de kernel que é utilizado em modelos de difusão é da forma  $K(y, x) = J(x - y)$ . Entre os trabalhos que utilizam esta abordagem podemos citar os seguintes [74, 61, 103]. Portanto, há vários modelos propostos não-locais na literatura, que são recentes e reproduzem a propagação da concentração  $u$  para diferentes sistemas.

## 7 Conclusão

A nossa pesquisa em três sistemas biológicos, o tecido cardíaco, o neurônio e microemulsões, nos permitiu encontrar uma nova aproximação matemática, o modelo dependente da discretização, DDM. Este modelo matemático foi capaz de reproduzir o bloqueio da propagação com a aplicabilidade do modelo homogenizado contínuo e com um custo menor que o modelo homogenizado discreto. O DDM é escrito em EDPs e comprovamos que pode ser aplicado em malhas não uniformes para o caso unidimensional. Os testes do cálculo da velocidade da propagação da onda realizados nestas malhas mostraram que o bloqueio da condução obtido pelo DDM está de acordo com os resultados gerados pelo modelo heterogêneo multiescala. O DDM superou a aproximação quase contínua do discreto. O DDM mostrou ser computacionalmente menos custoso pois, precisou de menos pontos na malha em comparação com os outros modelos. De igual maneira, no caso 2D isotrópico o DDM foi o único capaz de manter a rotação da espiral quando consideramos um acoplamento fraco no meio, que corresponde a padrões de doenças como arritmia e esclerose múltipla, no tecido cardíaco e no cérebro respectivamente, além de poder reproduzir os padrões de ondas em microemulsões. O DDM satisfaz os requisitos mencionados no início deste trabalho: reproduziu os fenômenos dos modelos heterogêneos multiescala, resultou ser menos custoso que o modelo discreto, e pode ser escrito em EDPs. Em resumo a partir do estudo de doenças cardíacas desenvolvemos esta nova aproximação: uma EDP com coeficientes que dependem da discretização. Nossos resultados iniciais sugerem que este novo tipo de EDP pode ser útil para a modelagem de diversos problemas onde a natureza multiescala, discreta, ou heterogeneidade é importante, dessa maneira pode simular outros sistemas além dos meios excitáveis.

## REFERÊNCIAS

- [1] Alasdair Coles Alastair Compston. Multiple sclerosis. *The Lancet*, 359(9313):1221–1231, 2002.
- [2] Alasdair Coles Alastair Compston. Multiple sclerosis. *The Lancet*, 372(9648):1502–1517, 2008.
- [3] Sergio Alonso and Markus Bär. Reentry near the percolation threshold in a heterogeneous discrete model for cardiac tissue. *Physical review letters*, 110(15):158101, 2013.
- [4] Sergio Alonso, Markus Bär, and Blas Echebarria. Nonlinear physics of electrical wave propagation in the heart: a review. *Reports on Progress in Physics*, 79(9):096601, 2016.
- [5] Sergio Alonso, Rodrigo Weber dos Santos, and Markus Bär. Reentry and ectopic pacemakers emerge in a three-dimensional model for a slab of cardiac tissue with diffuse microfibrosis near the percolation threshold. *PLOS ONE*, 11(11):1–23, 11 2016.
- [6] Sergio Alonso, Raymond Kapral, and Markus Bär. Effective medium theory for reaction rates and diffusion coefficients of heterogeneous systems. *Physical review letters*, 102(23):238302, 2009.
- [7] Amiran Ambroladze and Hans Wallin. Approximation by repeated Padé approximants. *Journal of computational and applied mathematics*, 62(3):353–358, 1995.
- [8] A.R.A. Anderson and B.D. Sleeman. Wave front propagation and its failure in coupled systems of discrete bistable cells modelled by Fitzhugh Nagumo dynamics. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 5(01):63–74, 1995.
- [9] I. Andrianov and J. Awrejcewicz. Love and Rayleigh correction terms and Padé approximants. *Mathematical Problems in Engineering*, 2007, 2007.
- [10] I.V. Andrianov, J. Awrejcewicz, and D. Weichert. Improved continuous models for discrete media. *Mathematical Problems in Engineering*, 2010, 2010.
- [11] George B. Arfken and Hans J. Weber. *Mathematical methods for physicists*, 1999.
- [12] Pedro André Arroyo, Sergio Alonso, and Rodrigo Weber dos Santos. Discretization-dependent model for weakly connected excitable media. *Phys. Rev. E*, 97:032214, Mar 2018.
- [13] Clemens Bachmair and Eckehard Schöll. Nonlocal control of pulse propagation in excitable media. *The European Physical Journal B*, 87(11):276, Nov 2014.
- [14] George A. Baker and Peter Graves-Morris. Padé approximants. part 2: Extensions and applications. *Encyclopedia of Mathematics and its applications, Reading, Mass.: Addison-Wesley, 1981*, 1981.
- [15] George A. Baker and Peter Graves-Morris. *Padé approximants*, volume 59. Cambridge University Press, 1996.

- [16] George A. Baker Jr. The theory and application of the Padé approximant method. Technical report, Los Alamos Scientific Lab., Univ. of California, N. Mex., 1964.
- [17] Jonathan Bell and Chris Cosner. Threshold behavior and propagation for nonlinear differential-difference systems motivated by modeling myelinated axons. *Quarterly of Applied Mathematics*, 42(1):1–14, 1984.
- [18] Boris P. Belousov. A periodic reaction and its mechanism. *Oscillation and Travelling Waves in Chemical Systems*, 1951.
- [19] L. Bevilacqua, A.C.N.R. Galeão, J.G. Simas, and Ana Paula Rio Doce. A new theory for anomalous diffusion with a bimodal flux distribution. *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, 35(4):431–440, 2013.
- [20] Ravi Bhadauria and N.R. Aluru. A quasi-continuum hydrodynamic model for slit shaped nanochannel flow. *The Journal of chemical physics*, 139(7):074109, 2013.
- [21] V.N. Biktashev, I.V. Biktasheva, A.V. Holden, M.A. Tsyganov, J. Brindley, and N.A. Hill. Spatiotemporal irregularity in an excitable medium with shear flow. *Physical Review E*, 60(2):1897, 1999.
- [22] J.R. Branco, J.A. Ferreira, and P. da Silva. Non-fickian delay reaction-diffusion equations: Theoretical and numerical study. *Applied Numerical Mathematics*, 60(5):531 – 549, 2010.
- [23] Claude Brezinski. A bibliography on Padé approximation and some related matters. In *Padé Approximants Method and Its Applications to Mechanics*, pages 245–267. Springer, 1976.
- [24] D. A. G. Bruggeman. Berechnung verschiedener physikalischer Konstanten von heterogenen Substanzen. I. Dielektrizitätskonstanten und Leitfähigkeiten der Mischkörper aus isotropen Substanzen. *Annalen der Physik*, 416(7):636–664, 1935.
- [25] Alfonso Bueno-Orovio, David Kay, Vicente Grau, Blanca Rodriguez, and Kevin Burrage. Fractional diffusion models of cardiac electrical propagation: role of structural heterogeneity in dispersion of repolarization. *Journal of The Royal Society Interface*, 11(97):20140352, 2014.
- [26] Alfonso Bueno-Orovio, Irvin Teh, Jürgen E Schneider, Kevin Burrage, and Vicente Grau. Anomalous diffusion in cardiac tissue as an index of myocardial microstructure. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(9):2200–2207, 2016.
- [27] Henri Cabannes. Padé approximants method and its applications to mechanics. In *Padé Approximants Method and Its Applications to Mechanics*, volume 47, 1976.
- [28] Noël Challamel, Vincent Picandet, Bernard Collet, Thomas Michelitsch, Isaac Elishakoff, and Chien Ming Wang. Revisiting finite difference and finite element methods applied to structural mechanics within enriched continua. *Eur. J. Mech.*, 53:107–120, 2015.
- [29] Miguel Charlotte and Lev Truskinovsky. Lattice dynamics from a continuum viewpoint. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 60(8):1508–1544, 2012.



- [30] W.C. Cole, J.B. Picone, and N. Sperelakis. Gap junctional uncoupling and discontinuous propagation in the heart. *Biophys. J.*, 53:809–818, 1988.
- [31] Michael A. Collins. A quasicontinuum approximation for solitons in an atomic chain. *Chemical Physics Letters*, 77(2):342–347, 1981.
- [32] Caroline Mendonca Costa, Pedro Andre Arroyo Silva, and Rodrigo Weber dos Santos. Mind the gap: A semicontinuum model for discrete electrical propagation in cardiac tissue. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 63(4):765–774, 2016.
- [33] Mark C. Cross and Pierre C. Hohenberg. Pattern formation outside of equilibrium. *Reviews of modern physics*, 65(3):851, 1993.
- [34] Joseph O. Dada and Pedro Mendes. Multi-scale modelling and simulation in systems biology. *Integr. Biol.*, 3:86–96, 2011.
- [35] Bruno Gouvêa de Barros. Simulações computacionais de arritmias cardíacas em ambientes de computação de alto desempenho do tipo multi-gpu. Master’s thesis, UFJF - Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2013.
- [36] C Elphick, E Meron, and EA Spiegel. Patterns of propagating pulses. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 50(2):490–503, 1990.
- [37] Irving R. Epstein and Vladimir K. Vanag. Complex patterns in reactive microemulsions: Self-organized nanostructures? *Chaos*, 15(4):047510, 2005.
- [38] Ronald Aylmer Fisher. The wave of advance of advantageous genes. *Annals of Human Genetics*, 7(4):355–369, 1937.
- [39] Richard FitzHugh. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical Journal*, 1:445–466, 1961.
- [40] Bruno Gouvêa de Barros, Rafael Sachetto Oliveira, Wagner Meira, Marcelo Lobosco, and Rodrigo Weber dos Santos. Simulations of complex and microscopic models of cardiac electrophysiology powered by multi-gpu platforms. *Comput. Math. Methods Med.*, 2012, 2012.
- [41] A. Guyton. *Textbook of medical physiology*. Saunders, 2006.
- [42] Y. Hangai and Nobuhiro Yoshikawa. Quasicontinuum models for interface multiscale model. In *Key Engineering Materials*, volume 261, pages 729–734. Trans Tech Publ, 2004.
- [43] Harold M. Hastings, Flavio H. Fenton, Steven J. Evans, Omer Hotomaroglu, Jagannathan Geetha, Ken Gittelsohn, John Nilson, and Alan Garfinkel. Alternans and the onset of ventricular fibrillation. *Physical Review E*, 62(3):4043, 2000.
- [44] Mark H. Holmes. *Introduction to perturbation methods*, volume 20. Springer Science & Business Media, 2012.
- [45] Darren A. Hooks, Karl A. Tomlinson, Scott G. Marsden, Ian J. LeGrice, Bruce H. Smaill, Andrew J. Pullan, and Peter J. Hunter. Cardiac microstructure. *Circulation research*, 91(4):331–338, 2002.

- [46] Anne-Marie Hoskinson. How to build a course in mathematical–biological modeling: Content and processes for knowledge and skill. *CBE-Life Sciences Education*, 9(3):333–341, 2010.
- [47] Marjorie Letitia Hubbard, Wenjun Ying, and Craig S. Henriquez. Effect of gap junction distribution on impulse propagation in a monolayer of myocytes: a model study. *Europace*, 9(suppl 6):vi20–vi28, 2007.
- [48] Philip Hunter. Biology is the new physics: The increasing use of mathematics in biology is both inspiring research in mathematics and creating new career options for mathematical biologists. *EMBO reports*, 11(5):350–352, 2010.
- [49] Ronald Imbihl and Gerhard Ertl. Oscillatory kinetics in heterogeneous catalysis. *Chemical Reviews*, 95(3):697–733, 1995.
- [50] Thomas Isele and Ekehard Schöll. Effect of small-world topology on wave propagation on networks of excitable elements. *New Journal of Physics*, 17(2):023058, 2015.
- [51] Vincent Jacquemet and Craig S. Henriquez. Loading effect of fibroblast-myocyte coupling on resting potential, impulse propagation, and repolarization: insights from a microstructure model. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 294(5):H2040–H2052, May 2008.
- [52] Harold Jeffreys and Bertha Jeffreys. *Methods of mathematical physics*. Cambridge university press, 1999.
- [53] R.W. Joyner. Effects of the discrete pattern of electrical coupling on propagation through an electrical syncytium. *Circulation Research*, 50(2):192–200, 1982.
- [54] Raymond Kapral and Kenneth Showalter. *Chemical waves and patterns*, volume 10. Springer Science & Business Media, 2012.
- [55] Ivan V. Kazbanov, Kirsten H.W.J. Ten Tusscher, and Alexander V. Panfilov. Effects of heterogeneous diffuse fibrosis on arrhythmia dynamics and mechanism. *Scientific Reports*, 6, 2016.
- [56] J. Keener and J. Sneyd. *Mathematical Physiology*. Springer, 1998.
- [57] James P. Keener. Propagation and its failure in coupled systems of discrete excitable cells. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 47(3):556–572, 1987.
- [58] J.P. Keener. The effects of gap junctions on propagation in myocardium: a modified cable theory. *Ann N Y Acad Sci.*, 591:257–77, 1990.
- [59] P.G. Kevrekidis, I.G. Kevrekidis, A.R. Bishop, and E.S. Titi. Continuum approach to discreteness. *Phys. Rev. E*, 65:046613, Apr 2002.
- [60] Scott Kirkpatrick. Percolation and conduction. *Reviews of modern physics*, 45(4):574, 1973.
- [61] Donald L. Koch and John F. Brady. A non-local description of advection-diffusion with application to dispersion in porous media. *Journal of Fluid Mechanics*, 180:387–403, 1987.

- [62] A.N. Kolmogorov, I.G. Petrovskii, and N.S. Piskunov. A study of the diffusion equation with increase in the amount of substance, and its application to a biological problem. *Selected Works of AN Kolmogorov I*, pages 248–270, 1937.
- [63] David E. Krummen and Sanjiv M. Narayan. Mechanisms for the initiation of human atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 6(8):S12–S16, 2009.
- [64] J.P. Kucera, S. Rohr, and Y. Rudy. Localization of sodium channels in intercalated disks modulates cardiac conduction. *Circ Res*, 91(12):1176–1182, 2002.
- [65] Augustus Edward Hough Love. *A treatise on the mathematical theory of elasticity*. Cambridge university press, 2013.
- [66] C.H. Luo and Y. Rudy. A model of the ventricular cardiac action potential. depolarization, repolarization, and their interaction. *Ann N Y Acad Sci.*, 591:257–77, 1990.
- [67] Robert Luther. Propagation of chemical reactions in space. *Journal of Chemical Education*, 64(9):740, 1987.
- [68] Ehud Meron. Pattern formation in excitable media. *Physics reports*, 218(1):1–66, 1992.
- [69] John G. Milton, Po Hsiang Chu, and Jack D. Cowan. Spiral waves in integrate-and-fire neural networks. In *Advances in neural information processing systems*, pages 1001–1006, 1993.
- [70] Joakim Möller, Olof Runborg, Panayotis G. Kevrekidis, Kurt Lust, and Ioannis G. Kevrekidis. Effective equations for discrete systems: A time stepper based approach. *arXiv preprint physics/0307153*, 2003.
- [71] James D. Murray. *Mathematical Biology*. Springer-Verlag New York, 2002.
- [72] C. R. Myers, S.R. Arwade, E. Iesulauro, P.A. Wawrzynek, M. Grigoriu, A.R. Ingraffea, P.R. Dawson, M.P. Miller, and J.P. Sethna. Digital material: A framework for multiscale modeling of defects in solids. *MRS Proceedings*, 538, 1998.
- [73] Javier G. Orlandi, Jordi Soriano, Enrique Alvarez-Lacalle, Sara Teller, and Jaume Casademunt. Noise focusing and the emergence of coherent activity in neuronal cultures. *Nature Physics*, 9(9):582–590, 2013.
- [74] Shuxia Pan. Traveling wave fronts of delayed non-local diffusion systems without quasimonotonicity. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 346(2):415–424, 2008.
- [75] Rob Phillips, Markus Dittrich, and Klaus Schulten. Quasicontinuum representations of atomic-scale mechanics: From proteins to dislocations. *Annual Review of Materials Research*, 32(1):219–233, 2002.
- [76] Rob Phillips and Ron Milo. A feeling for the numbers in biology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(51):21465–21471, 2009.
- [77] Juan José Poza. Chapter 9 - The genetics of focal epilepsies. In Hermann Stefan and William H. Theodore, editors, *Epilepsy*, volume 107 of *Handbook of Clinical Neurology*, pages 153 – 161. Elsevier, 2012.

- [78] Yann Prudat and Jan P. Kucera. Nonlinear behaviour of conduction and block in cardiac tissue with heterogeneous expression of connexin 43. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 76:46–54, 2014.
- [79] J.I. Ramos. Wave propagation and suppression in excitable media with holes and external forcing. *Chaos, Solitons & Fractals*, 13(6):1243–1251, 2002.
- [80] John William Strutt Rayleigh. 3d baron. *The Theory of Sound*, pages 132–138, 1878.
- [81] Sarah F. Roberts, Jeroen G. Stinstra, and Craig S. Henriquez. Effect of nonuniform interstitial space properties on impulse propagation: A discrete multidomain model. *Biophysical Journal*, 95(8):3724–3737, 2008.
- [82] B. M. Rocha, F. Kicking, Anton J. Prassl, Gundolf Haase, Edward J. Vigmond, R.W. dos Santos, Sabine Zaglmayr, and Gernot Plank. A macro finite-element formulation for cardiac electrophysiology simulations using hybrid unstructured grids. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(4):1055–1065, 2011.
- [83] Jack M. Rogers and Andrew D. McCulloch. A collocation-galerkin finite element model of cardiac action potential propagation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 41(8):743–757, 1994.
- [84] Philip Rosenau. Dynamics of nonlinear mass-spring chains near the continuum limit. *Physics Letters A*, 118(5):222–227, 1986.
- [85] Y. Rudy and W. Quan. A model study of the effects of the discrete cellular structure on electrical propagation in cardiac tissue. *Circ Res*, 61:815–823, 1987.
- [86] Yoram Rudy and WeiLun Quan. A model study of the effects of the discrete cellular structure on electrical propagation in cardiac tissue. *Circulation research*, 61(6):815–823, 1987.
- [87] Francesc Sagués and Irving R. Epstein. Nonlinear chemical dynamics. *Dalton transactions*, 0(7):1201–1217, 2003.
- [88] Robin M. Shaw and Yoram Rudy. Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue. *Circulation research*, 81(5):727–741, 1997.
- [89] Kenneth Showalter and Irving R. Epstein. From chemical systems to systems chemistry: Patterns in space and time. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 25(9):097613, 2015.
- [90] Kenneth Showalter and John J. Tyson. Luther’s 1906 discovery and analysis of chemical waves. *Journal of Chemical Education*, 64(9):742, 1987.
- [91] Luciano G. Silva, Diego C. Knupp, Luiz Bevilacqua, Augusto C.N.R. Galeão, and Antônio J Silva Neto. Inverse problem in anomalous diffusion with uncertainty propagation. *Computer Assisted Methods in Engineering and Science*, 21(3/4):245–255, 2017.
- [92] Madison S. Spach and J. Francis Heidlage. The stochastic nature of cardiac propagation at a microscopic level. *Circulation research*, 76(3):366–380, 1995.

- [93] M.S. Spach and P.C. Dolber. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res*, 58:356–371, 1986.
- [94] Jeroen Stinstra, Rob MacLeod, and Craig Henriquez. Incorporating histology into a 3d microscopic computer model of myocardium to study propagation at a cellular level. *Annals of Biomedical Engineering*, 38:1399–1414, 2010. 10.1007/s10439-009-9883-y.
- [95] Jeroen G. Stinstra, C.S. Henriquez, and R.S. MacLeod. Comparison of microscopic and bidomain models of anisotropic conduction. In *Computers in Cardiology, 2009*, pages 657–660. IEEE, 2009.
- [96] John William Strutt. *The theory of sound*, 1877.
- [97] M.S. T. Jock Murray. *Multiple sclerosis: the history of a disease*. Demos medical publishing, 2004.
- [98] Shashi Thutupalli and Stephan Herminghaus. Tuning active emulsion dynamics via surfactants and topology. *The European Physical Journal E*, 36(8):91, 2013.
- [99] Morikazu Toda. Development of the theory of a nonlinear lattice. *Progress of Theoretical Physics Supplement*, 59:1–35, 1976.
- [100] Lev Truskinovsky and Anna Vainchtein. Quasicontinuum models of dynamic phase transitions. *Continuum Mechanics and Thermodynamics*, 18(1):1–21, 2006.
- [101] Mauro Ursino and Giuseppe-Emiliano La Cara. Travelling waves and eeg patterns during epileptic seizure: analysis with an integrate-and-fire neural network. *Journal of theoretical biology*, 242(1):171–187, 2006.
- [102] Hector Vazquez-Leal, Arturo Sarmiento-Reyes, Yasir Khan, Uriel Filobello-Nino, and Alejandro Diaz-Sanchez. Rational biparameter homotopy perturbation method and Laplace-Padé coupled version. *Journal of Applied Mathematics*, 2012, 2012.
- [103] Mingxin Wang and Yuanming Wang. Properties of positive solutions for non-local reaction–diffusion problems. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 19(14):1141–1156, 1996.
- [104] Qingyun Wang, Matjaž Perc, Zhisheng Duan, and Guanrong Chen. Delay-enhanced coherence of spiral waves in noisy hodgkin–huxley neuronal networks. *Physics Letters A*, 372(35):5681–5687, 2008.
- [105] Arthur T. Winfree. Spiral waves of chemical activity. *Science*, 175(4022):634–636, 1972.
- [106] Arthur T. Winfree. The prehistory of the Belousov-Zhabotinsky oscillator. *Journal of Chemical Education*, 61(8):661, 1984.
- [107] Luc Wuytack. Extrapolation to the limit by using continued fraction interpolation. *The Rocky Mountain Journal of Mathematics*, 4(2):395–397, 1974.

- [108] Luc Wuytack. On some aspects of the rational interpolation problem. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 11(1):52–60, 1974.
- [109] Luc Wuytack. Numerical integration by using nonlinear techniques. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 1(4):267–272, 1975.
- [110] Luc Wuytack. Applications of Padé approximation in numerical analysis. In *Approximation Theory*, pages 453–466. Springer, 1976.
- [111] Luc Wuytack. The use of Padé approximation in numerical integration. In *Padé Approximants Method and Its Applications to Mechanics*, pages 69–77. Springer, 1976.
- [112] A.N. Zaikin and A.M. Zhabotinsky. Concentration wave propagation in two-dimensional liquid-phase self-oscillating system. *Nature*, 225(5232):535, 1970.
- [113] A.M. Zhabotinsky and A.N. Zaikin. Oscillatory processes in biological and chemical systems. *Izdatelstro "Nauka" Publishers, Moscow*, 1967.
- [114] Anatol M. Zhabotinsky. A history of chemical oscillations and waves. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 1(4):379–386, 1991.
- [115] Zhennan Zhang and Xiurun Ge. A new quasi-continuum constitutive model for crack growth in an isotropic solid. *European Journal of Mechanics-A/Solids*, 24(2):243–252, 2005.
- [116] Vladimir S. Zykov. Excitable media. *Scholarpedia*, 3(5):1834, 2008.

## APÊNDICE A – Resoluções

### A.1 DDM com $\bar{\sigma}$ variando no espaço

Esta seção apresenta o desenvolvimento do DDM quando  $\bar{\sigma}$  varia no espaço. Descreveremos o fluxo do potencial de ação para o caso 1D.

Seja o fluxo  $J = -\sigma\partial u$ , podemos escrever a EDP parabólica da seguinte maneira

$$\partial_t u = -\partial J, \quad (\text{A.1})$$

onde temos a expressão da difusão em termos do fluxo.

Suponha que  $h$  e  $\ell$  sejam dois tamanhos distintos utilizados para a discretização do meio. Podemos aproximar o fluxo pelas seguintes expressões

$$\partial u \approx \frac{u(x + h/2) - u(x - h/2)}{h} = \partial_h u, \quad (\text{A.2})$$

$$\partial u \approx \frac{u(x + \ell/2) - u(x - \ell/2)}{\ell} = \partial_\ell u. \quad (\text{A.3})$$

Afirmamos o seguinte, podemos substituir as expressões de  $\partial_h u$  e  $\partial_\ell u$  por

$$\begin{aligned} \partial u \approx \partial_h u &\approx \frac{u(x + h/2) - u(x - h/2)}{h} + \frac{h^2}{24} \partial_h^3 u, \\ \partial u \approx \partial_\ell u &\approx \frac{u(x + \ell/2) - u(x - \ell/2)}{h} + \frac{\ell^2}{24} \partial_\ell^3 u. \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

Mostraremos que esta aproximação é válida para o primeiro caso da Eq.(A.4), o segundo segue uma resolução análoga.

Discretizando via diferenças finitas centradas temos

$$\begin{aligned} &= \frac{u(x + h/2) - u(x - h/2)}{h} + \frac{h^2}{24} \left[ \frac{u(x + h) - 2u(x + h/2) + 2u(x - h/2) - u(x - h)}{2(\frac{h}{2})^3} \right] \\ &= \frac{u(x + h/2) - u(x - h/2)}{h} + \frac{1}{6h} \left[ u(x + h) - 2u(x + h/2) + 2u(x - h/2) - u(x - h) \right] \\ &= \frac{1}{6h} \left[ u(x + h) + 4u(x + h/2) - 4u(x - h/2) - u(x - h) \right] \end{aligned}$$

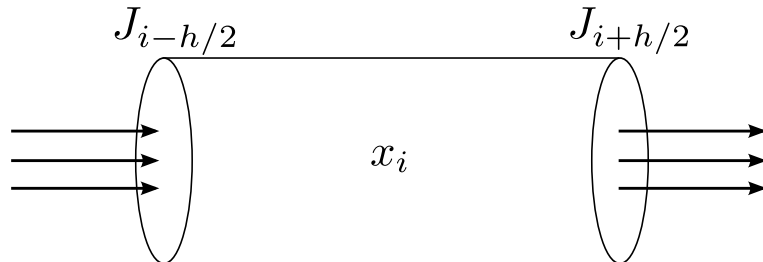


Figura 36 – O esquema do fluxo que atravessa uma célula.

Agrupando os termos

$$= \frac{1}{6h} \left[ u(x+h) - u(x-h) \right] + \frac{4}{6h} \left[ u(x+h/2) - u(x-h/2) \right]$$

Substituindo pelas aproximações das derivadas

$$\begin{aligned} &= \frac{1}{3} \partial_h u + \frac{2}{3} \partial_h u \\ &= \partial_h u \end{aligned}$$

Portanto temos que  $\partial_h u$  pode ser aproximado por

$$\partial_h u \approx \frac{u(x+h/2) - u(x-h/2)}{h} + \frac{h^2}{24} \partial_h^3 u. \quad (\text{A.5})$$

Podemos realizar uma aproximação semelhante para  $\partial_\ell u$

$$\partial_\ell u \approx \frac{u(x+\ell/2) - u(x-\ell/2)}{\ell} + \frac{\ell^2}{24} \partial_\ell^3 u. \quad (\text{A.6})$$

Suponha que seja possível aproximar de uma maneira continua a aproximação discreta Eq.(A.6), por meio de um aproximante  $Q$  tal que

$$\partial_\ell u = \partial_h u + Q. \quad (\text{A.7})$$

O aproximante  $Q$  da Eq.(A.7) pode ser também reescrito por

$$\begin{aligned} Q &= \frac{1}{\ell^2} \left[ \ell u(x+\ell/2) - hu(x-h/2) - \ell u(x-\ell/2) + hu(x-h/2) + \frac{\ell^4}{24} \partial_\ell^3 u - \frac{h^4}{24} \partial_h^3 u \right] \\ &\quad - \frac{\ell^2 - h^2}{\ell^2} \partial_h u. \end{aligned} \quad (\text{A.8})$$

De fato, pelas Eq.(A.5) e (A.6) temos

$$\begin{aligned} Q &= \frac{1}{\ell^2} \left[ \ell^2 \partial_\ell u - \frac{\ell^4}{24} \partial_\ell^3 u - h^2 \partial_h u + \frac{h^4}{24} \partial_h^3 u + \frac{\ell^4}{24} \partial_\ell^3 u - \frac{h^4}{24} \partial_h^3 u \right] - \frac{\ell^2 - h^2}{\ell^2} \partial_h u, \\ &= \partial_\ell u - \frac{h^2}{\ell^2} \partial_h u - \partial_h u + \frac{h^2}{\ell^2} \partial_h u, \\ Q &= \partial_\ell u - \partial_h u. \end{aligned}$$

Portanto podemos utilizá-lo também em vez da Eq. (A.7) usaremos (A.8).

Utilizando as séries de Taylor aproximaremos os termos  $u(x \pm \ell/2)$ ,  $u(x \pm h/2)$ .

$$\begin{aligned} u(x+\ell/2) - u(x-\ell/2) &\approx \ell \partial u + \frac{(\ell/2)^3}{3} \partial^3 u \\ u(x+h/2) - u(x-h/2) &\approx h \partial u + \frac{(h/2)^3}{3} \partial^3 u \end{aligned} \quad (\text{A.9})$$



Aproximaremos do mesmo modo os termos  $\frac{\ell^4}{24}\partial_\ell^3 u$  e  $\frac{h^4}{24}\partial_h^3 u$

$$\begin{aligned}
\frac{\ell^4}{24}\partial_\ell^3 u &\approx \frac{\ell^4}{24} \left[ \frac{u(x+\ell) - 2u(x+\ell/2) + 2u(x-\ell/2) - u(x-\ell)}{2(\frac{\ell}{2})^3} \right], \\
&= \frac{\ell}{6} [u(x+\ell) - u(x-\ell) - 2(u(x+\ell/2) - u(x-\ell/2))], \\
&= \frac{\ell}{6} \left[ 2\ell\partial u + \frac{\ell^3}{3}\partial^3 u - 2 \left( \ell\partial u + \frac{h^3}{24}\partial^3 \right) \right], \\
&= \frac{\ell^4}{24}\partial^3 u,
\end{aligned} \tag{A.10}$$

se repetimos os casos obtemos uma expressão análoga

$$\frac{h^4}{24}\partial_h^3 u \approx \frac{h^4}{24}\partial^3 u. \tag{A.11}$$

Portanto utilizando as Eq. (A.9),(A.10) e (A.11) podemos desenvolver a expressão de  $Q$  da Eq.(A.8) e assim

$$Q \approx \left( \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2} \right) \partial_h^3 u. \tag{A.12}$$

Em vez do  $\partial u$  usaremos o seguinte termo  $\partial \bar{u}$  onde

$$\begin{aligned}
\partial \bar{u} &= \frac{u_{x+h/2} - u_{x-h/2}}{h} + \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2} \partial_h^3 u, \\
\partial \bar{u} &= \partial_h u + \kappa_2 \partial_h^3 u,
\end{aligned} \tag{A.13}$$

e  $\kappa_2 = \frac{\ell^4 - h^4}{12\ell^2}$ .

Com isto o fluxo Eq.(A.1) seria escrito

$$\begin{aligned}
\partial_t u &= -\frac{1}{h} (J_{i+h/2} - J_{i-h/2}) \\
&= \frac{1}{h} (\sigma_{i+h/2} \partial \bar{u}_{i+h/2} - \sigma_{i-h/2} \partial \bar{u}_{i-h/2}) \\
&= \frac{1}{h} \left[ \sigma_{i+h/2} (\partial_h u_{i+h/2} + \kappa_2 \partial_h^3 u_{i+h/2}) - \sigma_{i-h/2} (\partial_h u_{i-h/2} + \kappa_2 \partial_h^3 u_{i-h/2}) \right] \\
&= \frac{1}{h} \left[ \sigma_{i+h/2} \left( \frac{\partial_h u_{i+h/2}}{1 - \kappa_2 \partial_h^2} \right) - \sigma_{i-h/2} \left( \frac{\partial_h u_{i-h/2}}{1 - \kappa_2 \partial_h^2} \right) \right] \\
&= \frac{\partial(\sigma \partial u)}{1 - \kappa_2 \partial^2},
\end{aligned} \tag{A.14}$$

Assim conseguimos uma nova expressão que para o caso de termos o  $\sigma$  variando no espaço

$$\partial_t u = \frac{1}{1 - \kappa_2 \partial^2} \partial(\sigma \partial u). \tag{A.15}$$

A seguir discretizaremos a Eq. (A.15) no tempo e espaço de maneira a obtermos um modelo implícito

$$\begin{aligned}
(1 - \kappa_2 \partial^2) \partial_t u &= \partial (\sigma \partial u) \\
(\partial_t u - \kappa_2 \partial^2 \partial_t u) &= \partial (\sigma \partial u) \\
\left[ \frac{u_i^{n+1} - u_i^n}{\Delta t} - \kappa_2 \partial^2 \left( \frac{u_i^{n+1} - u_i^n}{\Delta t} \right) \right] &= \\
\frac{\sigma_{i+1/2} u_{i+1}^{n+1} - (\sigma_{i+1/2} + \sigma_{i-1/2}) u_i^{n+1} + \sigma_{i-1/2} u_{i-1}^{n+1}}{h^2}. & \quad (A.16)
\end{aligned}$$

Seja  $\alpha = \frac{\Delta t}{h^2}$ . Da Eq.(A.16) obtemos

$$\begin{aligned}
\left[ u_i^{n+1} - u_i^n - \kappa_2 \partial^2 (u_i^{n+1} - u_i^n) \right] &= \\
\alpha \left[ \sigma_{i+1/2} u_{i+1}^{n+1} - (\sigma_{i+1/2} + \sigma_{i-1/2}) u_i^{n+1} + \sigma_{i-1/2} u_{i-1}^{n+1} \right] & \quad (A.17)
\end{aligned}$$

Agrupando os termos com índice  $n + 1$  e  $n$  da Eq.(A.17)

$$\begin{aligned}
\left( -\frac{\kappa_2}{h^2} - \alpha \sigma_{i+1/2} \right) u_{i-1}^{n+1} + \left[ 2\frac{\kappa_2}{h^2} + 1 + \alpha (\sigma_{i+1/2} + \sigma_{i-1/2}) \right] u_i^{n+1} + \left( -\frac{\kappa_2}{h^2} - \alpha \sigma_{i-1/2} \right) u_{i+1}^{n+1} \\
= \left( -\frac{\kappa_2}{h^2} \right) u_{i-1}^n + \left[ 2\frac{\kappa_2}{h^2} + 1 \right] u_i^n + \left( -\frac{\kappa_2}{h^2} \right) u_{i+1}^n \quad (A.18)
\end{aligned}$$

Seja  $r_2 = \frac{\kappa_2}{h^2}$  da Eq.(A.18) temos

$$\begin{aligned}
(-r_2 - \alpha \sigma_{i+1/2}) u_{i-1}^{n+1} + \left[ 2r_2 + 1 + \alpha (\sigma_{i+1/2} + \sigma_{i-1/2}) \right] u_i^{n+1} + (-r_2 - \alpha \sigma_{i-1/2}) u_{i+1}^{n+1} \\
= -r_2 u_{i-1}^n + (2r_2 + 1) u_i^n - r_2 u_{i+1}^n \quad (A.19)
\end{aligned}$$

E com isto temos a expressão numérica do DDM para o caso do  $\bar{\sigma}$  variar no espaço a Eq. (A.19).

## A.2 Aproximação de Padé

Mencionamos a aproximação de Padé na resolução dos modelos quasicontinuum, aqui a apresentamos com mais detalhes. Enunciamos de uma maneira não muito rigorosa o Teorema da aproximação de Weierstrass [52].

*Pode-se aproximar qualquer função contínua em um intervalo fechado por um polinômio com uma tolerância arbitrária.*

Uma aproximação de Padé, é uma função racional cuja expansão em séries de potências coincide com uma série de potência da mais alta ordem possível.

Se a função racional é

$$R(x) = \frac{p(x)}{q(x)} = \frac{\sum_{i=0}^n p_i x^i}{1 + \sum_{i=1}^m q_i x^i}. \quad (\text{A.20})$$

A função  $R(x)$  de grau  $N = n + m$  é uma aproximação de Padé para a série

$$f(x) \approx \sum_{i=0}^{\infty} a_i (x - x_0)^i, \quad (\text{A.21})$$

se

$$R(0) = f(0), \quad (\text{A.22})$$

e também se

$$f^k(0) = R^k(0), \quad k = 1, 2, \dots, N. \quad (\text{A.23})$$

Visto que esta classe de funções inclui os polinômios, funções racionais com  $q(x) \equiv 1$  são polinômios, esperamos que a aproximação racional de grau  $N$  dê resultados ao menos que sejam tão bons como as aproximações polinomiais de grau  $N$ .

Portanto temos o seguinte

$$f(x) - R(x) = f(x) - \frac{p(x)}{q(x)} = \frac{f(x)q(x) - p(x)}{q(x)}. \quad (\text{A.24})$$

Utilizamos as séries de Taylor e por simplicidade adotamos  $x_0 = 0$ , têm-se

$$f(x) - R(x) = \frac{\sum_{i=0}^{\infty} a_i x^i \sum_{i=0}^m q_i x^i - \sum_{i=0}^n p_i x^i}{q(x)}. \quad (\text{A.25})$$

Dessa maneira pode-se expressar os coeficientes de  $x^k$ :

$$\sum_{i=0}^{\infty} a_i x^i \sum_{i=0}^m q_i x^i - \sum_{i=0}^n p_i x^i = 0, \quad k = 0, 1, \dots, N, \quad (\text{A.26})$$

por

$$\sum_{i=0}^k a_i q_{k-i} = p_k. \quad (\text{A.27})$$

Considere o seguinte exemplo.

**Exemplo A.2.1** Encontre a aproximação de Padé de grau 5, onde  $f(x) \approx a_0 + a_1 x + \dots + a_5 x^5$  é a série de Taylor de  $f(x)$  em torno no ponto  $x_0 = 0$ .

**Solução A.2.1** Pela Eq.(A.27), As correspondentes equações são:

$$\begin{array}{l|l}
 x^0 & a_0 & -p_0 = 0 \\
 x^1 & a_0q_1 + a_1 & -p_1 = 0 \\
 x^2 & a_0q_2 + a_1q_1 + a_2 & -p_2 = 0 \\
 x^3 & a_0q_3 + a_1q_2 + a_2q_1 + a_3 & -p_3 = 0 \\
 x^4 & a_0q_4 + a_1q_3 + a_2q_2 + a_3q_1 + a_4 & -p_4 = 0 \\
 x^5 & a_0q_5 + a_1q_4 + a_2q_3 + a_3q_2 + a_4q_1 + a_5 & -p_5 = 0.
 \end{array} \tag{A.28}$$

Note que  $p_0 = a_0$  (Isto reduz o número de incógnitas e equações por um). Note que temos liberdade no grau do numerador  $n$  e denominador  $m$ . Feito isto temos os valores para a Eq. (A.20), a qual pode ter os formatos de  $R(x)_{n,m}$  onde  $n, m$  variam entre 0 e 5, de modo que  $n + m = 5$ .

$$\begin{aligned}
 R(x)_{1,4} &= \frac{p_0 + p_1x}{1 + q_1x + q_2x^2 + q_3x^3 + q_4x^4}, \\
 R(x)_{2,3} &= \frac{p_0 + p_1x + p_2x^2}{1 + q_1x + q_2x^2 + q_3x^3}.
 \end{aligned} \tag{A.29}$$

Com isto terminamos nosso exemplo.

Neste trabalho tem-se os operadores diferenciais  $\partial^k$  com os quais pode-se fazer algo análogo. Considere primeiro vamos para a expressão obtida na Eq.(3.18)

$$\partial_\ell^2 = \partial^2 + \kappa_1 \partial^4, \tag{A.30}$$

$$= (1 + \kappa_1 \partial^2) \partial^2. \tag{A.31}$$

Onde para poder aplicar a aproximação de Padé, primeiro utiliza-se a Transformada de Fourier em (A.30).

Resolvendo assim a seguinte expressão  $f(x) = 1 + \kappa_1 x^2$ , onde escolhemos o formato de 0/2, dessa maneira  $p(x) = p_0 + 0x + 0x^2$ ,  $q(x) = 1 + q_1x + q_2x^2$  e  $R(x) = p(x)/q(x)$

$$\begin{array}{l|l}
 x^0 & a_0 & -p_0 = 0 \\
 x^1 & a_0q_1 + a_1 & -0 = 0 \\
 x^2 & a_0q_2 + a_1q_1 + a_2 & -0 = 0
 \end{array} \tag{A.32}$$

Temos que  $p_0 = 1$ ,  $q_1 = 0$  e  $q_2 = -\kappa_1$ , com isto

$$R(x) = \frac{1}{1 - \kappa_1 x^2}. \tag{A.33}$$

Voltando para a Eq. (A.30) temos a seguinte expressão:

$$\partial_\ell^2 = \frac{1}{1 - \kappa_1 \partial^2} \partial^2. \tag{A.34}$$

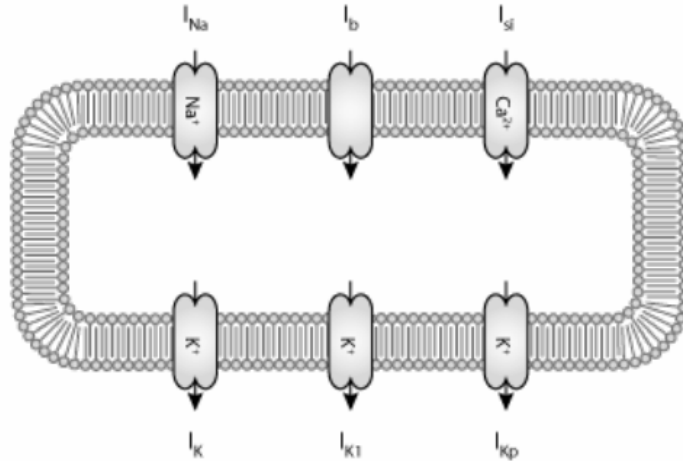


Figura 37 – Modelo de Reação de Luo-Rudy.

### A.3 Modelo de Reação de Luo Rudy

O modelo de reação de Luo-Rudy [66], descreve o comportamento dos miócitos do ventrículo do Preá-da-Índia, este modelo possui seis correntes iônicas. Onde  $I_{Na}$  é a corrente rápida de sódio,  $I_{si}$  é a corrente lenta de entrada,  $I_K$  é a corrente de potássio que depende do tempo,  $I_{K1}$  é a corrente de potássio independente do tempo,  $I_{Kp}$  é a corrente de potássio de platô e  $I_b$  é a corrente de fundo independente do tempo, veja Figura 37.

As correntes seguem o modelo de Hodgkin-Huxley, sendo descritas por outras equações diferenciais ordinárias não-lineares. A soma destas correntes iônicas mais uma corrente de estímulo  $I_{st}$  e a corrente capacitiva  $C_m$  constituem a equação principal do modelo que descreve o potencial de ação, esta é dada por:

$$C_m \partial_t u = - (I_{st} + I_{Na} + I_{si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b). \quad (\text{A.35})$$

onde:

$$\begin{aligned} I_{Na} &= \bar{G}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (u - E_{Na}), \\ I_{si} &= 0.09 \cdot d \cdot f \cdot (u - E_{Si}), \\ I_K &= \bar{G}_K \cdot X \cdot X_i \cdot (u - E_K), \\ I_{K1} &= \bar{G}_{K1} \cdot K1_\infty \cdot (u - E_{K1}), \\ I_{Kp} &= \bar{G}_{Kp} \cdot Kp \cdot (u - E_{Kp}), \\ I_b &= \bar{G}_b \cdot (u - E_b), \end{aligned} \quad (\text{A.36})$$

e  $u$  é o potencial transmembrânico (mV);  $\bar{G}_i$  é a condutância máxima do canal  $i$  ( $mS/cm^2$ ),  $m$ ,  $h$ ,  $j$  são as portas de ativação, porta de ativação rápida, e porta de desativação lenta de  $I_{Na}$ ,  $d$ ,  $f$  portas de ativação e desativação de  $I_{si}$ ;  $X$ ,  $X_i$ , porta de ativação e desativação de  $I_K$ ;  $K1$ , porta de desativação de  $I_{K1}$ ;  $E_i$  é o potencial de Nerst de  $i$ .