

REENTRADA EN FIGURA DE OCHO EN EPICARDIO VENTRICULAR SUJETO A ISQUEMIA REGIONAL: ESTUDIO DE SIMULACIÓN

Figure-eight reentry in ventricular epicardium subject to regional ischemia: a simulation study

RESUMEN

Estudiamos mapas isocronales y electrogramas de simulaciones bidimensionales de taquicardia ventricular en un modelo virtual de epicardio sujeto a isquemia regional. Reentradas en figura de ocho fueron obtenidas, sus respectivos potenciales analizados, al igual que el comportamiento de las corrientes involucradas en heterogeneidad fisiológica y bioquímica. El circuito reentrante consiste de un arco funcional de bloqueo de conducción alrededor del cual el frente de activación avanza de manera circular con una lenta e irregular velocidad.

PALABRAS CLAVES: Electrograma, epicardio, heterogeneidad celular, isquemia regional, modelo Luo-Rudy, reentrada en figura ocho, simulación bidimensional.

ABSTRACT

We studied electrograms and isochronal map of the bidimensional simulations of ventricular tachycardia in a virtual epicardium model subject regional ischemia. Figure-eight re-entry are obtained, the potentials respective analyzed and current compartment involved in the cellular and biochemical heterogeneity. The re-entrant circuit consisted of a functional arc of conduction block around which the activation wave front advanced in a circular manner at slow and irregular speed.

KEYWORDS: *Bi-dimensional simulations, cellular heterogeneity, figure-eight re-entry, electrogram, epicardium, regional ischemia, Luo-Rudy model.*

1. INTRODUCCIÓN

La taquicardia ventricular en eventos isquémicos es responsable de un número importante de muertes en el mundo y una de sus manifestaciones es la muerte súbita[1]; definida como la muerte inesperada de origen cardíaco, en una persona sin antecedentes de enfermedades potencialmente fatales, durante la primera hora de inicio de los síntomas, representando el 50% de todas las de origen cardíaco [2-4]. La enfermedad coronaria, esta presente en la mayoría (70% a 80%) de los pacientes con muerte súbita, siendo el arresto cardíaco, en el 50% de las veces, el resultado final de este proceso [5], con una frecuencia de resucitación exitosa muy baja, promediando únicamente el 1%, en la mayoría de las ciudades[6].

La isquemia aguda (disminución del flujo de sangre arterial debido a oclusión arterial por ateroma congestivo), es la principal causa de dicha taquicardia ventricular polimorfa primaria, aun en la ausencia de enfermedad estructural cardíaca preexistente [7;8]. Producción de arritmias por reentrada en figura de ocho son debidas a fenómenos recirculantes del potencial eléctrico en torno a una heterogeneidad electrofisiológica[9;10]. La iniciación de la reentrada es posible debido a la diferencia en los periodos refractarios

Fecha de Recepción: 23 de Enero de 2008

Fecha de Aceptación: 19 de Mayo de 2008

Oscar A. Henao G.

Licenciado en Física, Ph.D.

Profesor Auxiliar

Universidad Tecnológica de Pereira

oscarhe@utp.edu.co

Eduardo Ramírez V.

Medico, Especialista en Medicina Interna y Cardiología.

Profesor Asociado

Universidad Tecnológica de Pereira

edrava5@hotmail.com

José M. Ferrero, Jr

Ingeniero Industrial, Ph.D.

Catedrático de Universidad

Universidad Politécnica de Valencia

cferrero@eln.upv.es

Javier Saiz R.

Ingeniero Industrial, Ph.D.

Catedrático de Universidad

Universidad Politécnica de Valencia

jsaiz@eln.upv.es

de fibras cardíacas adyacentes perpetuando su circulación en el músculo ventricular isquémico [11;12]. El pulso prematuro que inicia la reentrada se bloquea en fibras con corta duración del potencial (ocasionada por la isquemia regional) y conduce a través de fibras con cortos periodos refractarios (zona de borde) retornando al punto inicial del bloqueo, pero propagándose en dirección contraria a la estimulación [13;14].

En este trabajo se presenta un modelo 2D de isquemia regional aguda, con diferentes zonas geométricas que presentan heterogeneidades bioquímicas propias de eventos isquémicos para estudiar el comportamiento de la reentrada en forma de ocho en epicardio, utilizando el modelo biofísico de Luo_Rudy [15;16] y un modelo detallado de la corriente de potasio dependiente de ATP activada en miocardio en eventos isquémicos [17]. Un electrograma de todo el tejido es calculado y analizado con base en el trabajo de simulación del electrocardiograma (ECG) de Geselowitz [18].

2. METODOS

Estamos interesados en estudiar el comportamiento de los patrones reentrantes en isquemia aguda y sus mecanismos generadores. Las principales alteraciones bioquímicas de la isquemia: hipoxia, acidosis e

hiperkalemia han sido modelados e incluidos en la descripción cinética de iones a través de la membrana desarrollado por Luo-Rudy [15;16] para miocitos de cobaya. Para modelar las células del epicardio se alteran las conductancias de la corriente transitoria de salida I_{to} [19] y la componente lenta del rectificador de potasio I_{Ks} [16] (pequeño círculo rojo en al parte inferior de la figura 1.). La dinámica del modelo describe las principales corrientes iónicas responsables de la forma de onda del potencial. El modelo incluye 18 diferentes corrientes iónicas a través de la sarcolema (incluyendo diferentes corrientes de Na^+ , K^+ , y Ca^{2+} , así como también bombas electrogénicas e intercambiadores), el vaciado de Ca^{2+} inducido por Ca^{2+} y almacenes de Ca^{2+} intracelular (el modelo completo comprende 85 ecuaciones no lineales). La estructura matemática básica de una célula cardiaca del modelo es (ver modelo en la parte inferior fig. 1):

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

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

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

donde $v_k(w)$ es el potencial de Nernst dependiente de la concentración de un ion k específico, $G_k(v)$ es la conductancia del canal iónico especificado por k , M son las compuertas, $w := (w_1, \dots, w_M)$ las concentraciones y los P_{jk} son enteros. La conductancia de un canal es descrita por una ecuación diferencial no lineal del tipo:

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

2.1 FORMULACIÓN MONODOMINIO

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

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

donde $\vec{\nabla}$ es el operador de Laplace, y D es el tensor difusión del voltaje a través del medio, en modelos isotrópicos el tensor se convierte en una cantidad escalar.

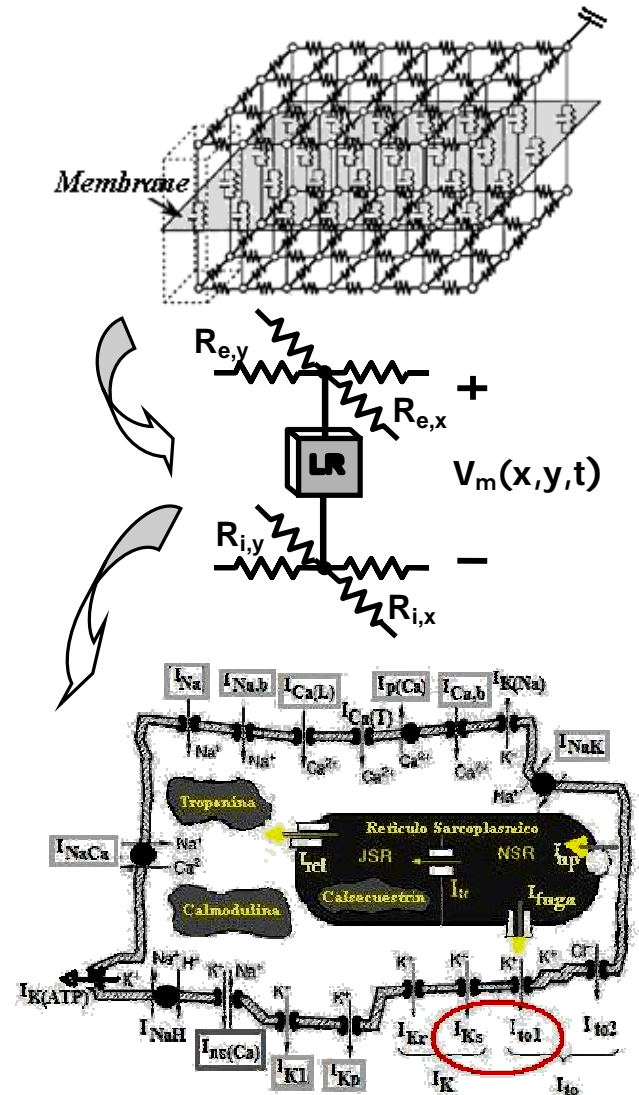


Figura 1. Diagrama circuital de la membrana, distribución de resistencias que modelan el tejido y modelo de célula cardiaca utilizada en este trabajo.

El tejido consiste en una malla de células interconectadas por medio de resistencias que representa las “gap junction” (ver detalle circuital en la parte superior de la figura 1.) La naturaleza microscópica estructural del ventrículo es ignorada y así el tejido es tratado como un sistema continuo modelado por una ecuación de reacción-difusión:

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

donde S_v es el cociente entre superficie y volumen celular, ρ_x y ρ_y son las resistividades en la dirección

transversal y longitudinal respectivamente (parte inferior de la figura 1). En nuestras simulaciones, se considero un tejido representando una porción cuadrada del epicardio (9 cm²), donde se modela isquemia regional como el representado en la figura 2.

2.2 MODELO DEL ELECTROGRAMA

La actividad eléctrica cardiaca involucra la forma del potencial de acción y su propagación a través del corazón. Esta actividad eléctrica determina las fuentes bioeléctricas. Cambios en el volumen conductor son a menudo extra cardiacos y se reflejan en el ECG. A partir del modelo de fuentes doble capa, Geselowitz [18] mostró que el ECG, calculado a partir de (6), puede dar información diagnostica sobre eventos acaecidos en el corazón [18]

$$\phi^s(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi} \int_{S'} \left(\frac{1}{\sigma_e} - \frac{1}{\sigma_i} \right) \frac{J_m(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} dS' + \frac{1}{4\pi} \int_{S'} \frac{V_m(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} (\vec{r} - \vec{r}') \cdot dS' \tag{6}$$

Corrientes de lesión. Lesiones ocasionadas por isquemia en diferentes regiones de la pared cardiaca conlleva cambios en la forma, duración y propagación del potencial. Variaciones de la línea base y deflexiones del segmento ST en el electrocardiograma de superficie son ejemplo de estas corrientes de lesión [22]. **Defectos de conducción.** Enfermedad de alguna estructura que comprometa el sistema de conducción, o presencia de vías accesorias anormales, ocasionan alteración en la velocidad de conducción. Potenciales dobles en ECG son índice de bloqueos de conducción [23]. **Efectos iónicos.** El potencial de acción depende de concentraciones extracelulares y corrientes únicas a través de la membrana. Alteraciones en corrientes iónicas inscriben la onda J, la onda T, y la onda U del ECG [24;25]. Un programa en matlab (marca registrada The Markwors inc) calcula el electrograma con base en una versión discreta de la ecuación (6)

2.3 MODELO DE ZONA ISQUEMICA

Se utiliza un modelo geométrico circular que simula una lesión isquémica con un gradiente bioquímico que representa las principales componentes de la isquemia (hipoxia, acidosis e hiperkalemia). Los valores de los parámetros relevantes, el tamaño de las zonas y sus respectivos gradientes han sido tomados de datos experimentales [26]. Los datos mostrados en la figura 2 corresponden al minuto ocho desde el comienzo de isquemia. En el modelo utilizado se representa una zona central isquémica (CZ), una zona de borde que rodea la zona isquémica (BZ) y una zona normal rodeando esta zona de borde (NZ). Respecto de las componentes principales de la isquemia, la hiperkalemia y la acidosis fueron modeladas como se describió en [27]. La hipoxia decrece el pO₂ después de la oclusión de la arteria

coronaria, llevando a disminuir la concentración intracelular de ATP y aumenta la concentración de ADP. Estos cambios afectan la activación de la corriente de potasio dependiente de ATP (I_{KATP}), la cual permanece casi inactiva en miocardio normal. Usamos un modelo de I_{KATP} desarrollado por uno de los autores (JM. Ferrero Jr. [17]). La extensión del gradiente lineal es de 1 mm entre la zona normal y la lesión en la parte externa de la zona de borde. La corriente de potasio dependiente de ATP considerada por el modelo se suscriben como:

$$I_{KATP} = g_{ATP} \cdot f_{ATP} (V_m - E_{KATP}) \tag{7}$$

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

$$f_{ATP} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[ATP]_i}{K_m ([ADP]_i)} \right)^{H ([ADP]_i)}} \tag{8}$$

g_{ATP} = f ([K⁺]_o, [Mg²⁺]_i, [Na⁺]_i) los niveles de ATP y ADP proporcionan una fracción de canales dada por f_{ATP} ≈ 0.1% en la zona normal y la zona central isquémica respectivamente [17].

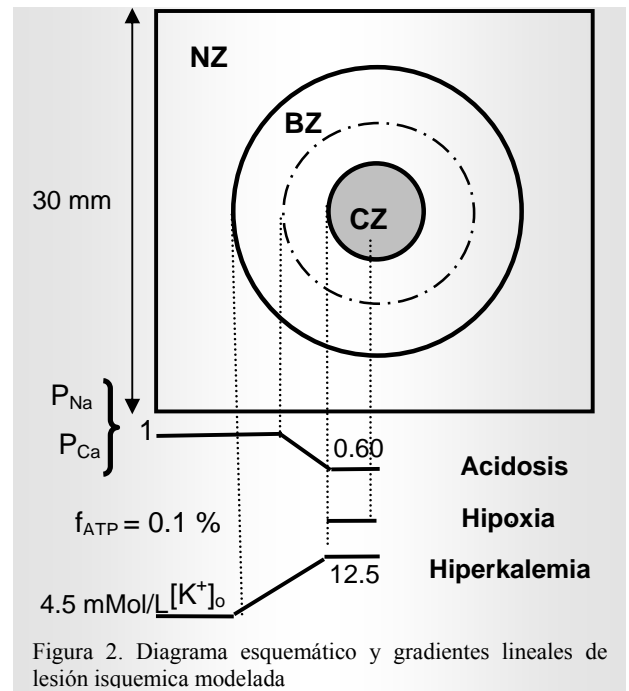


Figura 2. Diagrama esquemático y gradientes lineales de lesión isquémica modelada

El protocolo de estimulación utilizado consiste de dos pulsos de corriente rectangulares aplicados en la parte superior del tejido con diferentes intervalos de acople (CI) como se describió en [27].

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la figura 3 se muestran nueve cuadros que representan la evolución del potencial en un tejido

epicárdico con una lesión isquémica en forma circular. En esta simulación se modela un tejido de 300x300 células de epicardio con una lesión isquémica central, el primer estímulo se aplicó en la parte superior del tejido luego un estímulo prematuro es aplicado con un intervalo de acople de 180 ms como se muestra en la parte A de la figura 3: en la misma posición del tejido; las flechas representan la propagación de los dos estímulos en el tejido, el frente de onda avanza en dirección sur, notándose su ralentización en la zona central isquémica (dos primeros cuadros), cuando llega el estímulo prematuro, encuentra la zona isquémica refractaria y se produce un bloqueo unidireccional del frente permitiendo que el potencial rodee la zona isquémica por la periferia (zona de borde) y reentra por la parte inferior de la lesión. Las singularidades funcionales rotan en la zona isquémica, una reentrada en figura de ocho se forma, permitiendo que el potencial rote una vez y media en torno de la lesión. En la reentrada en forma de ocho, el latido reentrante produce un frente de onda que circula en ambas direcciones en torno a una línea de bloqueo funcional producido por la lesión isquémica, para reunirse en el lado distal del bloqueo. El frente de onda rompe a través del arco de bloqueo y reentra por la parte proximal de la lesión.

En la parte B de la figura 3 se muestran los potenciales correspondientes a la célula (135,30 en negro) de la zona normal del epicardio, la célula (135,80 en magenta) representando la zona de borde y las células (135,110 en verde) y la célula (135,130 en azul) de la zona isquémica. El primer potencial mostrado en las cuatro células corresponde al estímulo de acondicionamiento S1, el segundo potencial es el estímulo prematuro aplicado al tejido, en la primera célula (en magenta) se puede notar que el estímulo llega sin que haya terminado su periodo refractario. Las porciones de flecha muestran la dirección de activación, haciendo énfasis en el retardo en la propagación y el cambio en la morfología del potencial a medida que pasa por las diferentes zonas modeladas. La tardía activación de la célula (135,30) muestra que su tercer potencial es inducido por el circuito reentrante, ya que en la célula (135,110) se puede notar el surgimiento de un pequeño potencial en un instante más temprano que el analizado en la célula de la zona normal. El segundo potencial en la zona de borde presenta una disminución en su duración y distorsión morfológica bien prominente, el valor del potencial de reposo cambia de -88.6 mV en la zona normal hasta -65.4 en la zona isquémica simulada.

En la figura 4 se muestran las corrientes de las mismas cuatro células del tejido analizadas anteriormente, el esquema de colores es el mismo que la parte B de la figura 3. En la parte A. se muestra la corriente de sodio, se nota la disparidad entre el tercer pulso que corresponde a la reentrada; un pequeño pico aparece en la primera célula, mientras que en la tercera y cuarta no aparece, lo que sugiere que la reentrada no se mantiene

por despolarización de sodio dentro del tejido virtual.

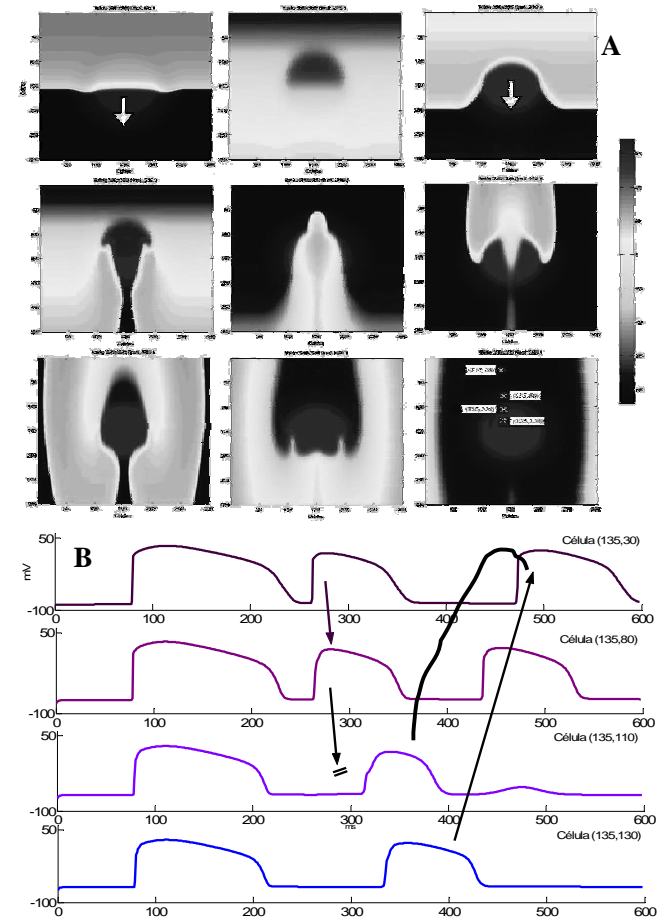


Figura 3. A. Reentrada en forma de ocho en porción de epicardio simulando el minuto ocho de isquemia regional. B. Potencial en los diferentes sitios mostrados en el último recuadro de la parte A. resaltando en detalle la circulación del frente reentrante y el bloqueo final del potencial inducido por la reentrada

En la parte B de la figura 4 muestra la corriente de calcio a través de los canales de calcio tipo L. En las cuatro células, el último pulso aparece bien definido lo que muestra que la nueva despolarización es mantenida por vaciado de calcio. La parte C y la Parte D muestran las corrientes I_{to} e I_{Ks} que gobiernan la heterogeneidad fisiológica del modelo, una característica preponderante es que no existen estas corrientes en las dos últimas células analizadas, que corresponden con la zona lesionada del modelo y que sugieren la intensa influencia del gradiente de potasio extracelular en el tejido.

En la figura 5 se muestra el electrograma de la simulación mostrada en la figura 3; su morfología refleja un primer complejo QRS correspondiente con el primer estímulo aplicado al tejido virtual. Aparece una deflexión negativa del segmento TQ debido al gradiente de ascenso de potasio a través de la zona de borde hasta la zona isquémica. Cuando se aplica el pulso prematuro, la onda T del primer pulso se interrumpe y forma un pequeño pico de despolarización, que se encuentra deformado, no solo en amplitud, sino también en duración.

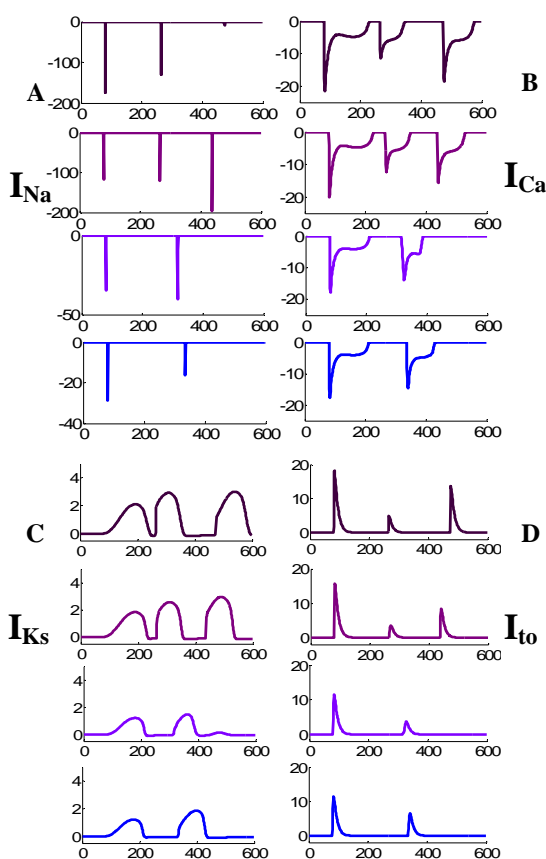


Figura 4. Corrientes iónicas en diferentes células del tejido epicárdico sometido a isquemia regional. **A.** Corriente de sodio. **B.** Corriente de calcio a través de los canales tipo L. **C.** Componente lenta del rectificador de potasio. **D.** Corriente transitoria de salida de potasio

Este nuevo pulso genera una configuración de doble potencial en el electrograma, al presentarse doble pico de despolarización entre final del pulso de acondicionamiento y llegada del pulso prematuro, muy acorde con los dos arcos de despolarización reentrante que se forma en el bloqueo central que se presenta en la reentrada en figura de ocho.

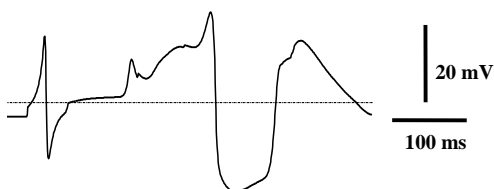


Figura 5. Electrograma de lesión isquémica epicárdica mostrada en la figura 2, calculado con electrodo a 1 mm de la zona central isquémica.

A continuación un profundo segmento Rs, de amplitud mayor que el primer pulso y duración retardada es visto en el electrograma, lo que nos indica una alteración en el

proceso de despolarización del tejido virtual y un cambio en la dirección del repolarización del tejido mostrado por el deformado segmento ST y una anómala onda T final en el electrograma. Estas alteraciones en amplitud y duración del electrograma están en concordancia con trabajos experimentales [28;29].

En el modelo de figura de ocho, el latido reentrante genera un frente de onda que circula en torno a una línea de bloqueo funcional, uniéndose en la parte distal del bloqueo. Los trabajos de El-Sherif [11;13;14] describieron por primera vez la reentrada en forma de ocho en capas de epicardio que sobrevivió a infarto severo después de oclusión de la arteria descendente anterior en corazones caninos utilizando isócronas de superficie por medio de electrodos insertados en el epicardio. Mapeos eléctricos en corazones isquémicos de cerdos permitió encontrar reentrada en forma de ocho en epicardio [11;14;29]. Utilizando mapeos ópticos la reentradas en forma de ocho se ha encontrado en epicardio canino sujeto a alta estimulación eléctrica que desarrolla fibrilación [30]. Los patrones hallados en este trabajo se parecen cualitativamente con los hallados en el trabajo experimental anterior y los patrones de corriente analizados sugieren que este tipo de reentrada es mantenida por la corriente de calcio.

Aunque estos resultados son esperanzadores desde el punto de vista teórico en la búsqueda de mecanismos fisicoquímicos para el inicio de la fibrilación ventricular, es necesario discutir algunas limitaciones del modelo. En primer lugar el modelo iónico es de cobaya y utiliza formalismo HH para las corrientes iónicas, se conoce que existen modelos mas recientes que incluyen modelos de estado utilizando cadenas de Markov para miocitos humanos [31].

4. CONCLUSIÓN

El modelo desarrollado en este trabajo permite estudiar detalladamente la reentrada en figura de ocho y buscar las diferentes variantes fisicoquímicas de su génesis en eventos isquémicos. En condiciones experimentales las distintas corrientes y el electrograma analizadas con el modelo computacional no estarían disponibles, lo que hace de esta herramienta una ayuda muy valiosa en estudio de la génesis, detección y comportamiento de las arritmias por reentrada en epicardio ventricular.

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Rubart and D. P. Zipes, "Mechanisms of sudden cardiac death," *J. Clin. Invest.*, vol. 115, no. 9, pp. 2305-2315, Sept.2005.
- [2] D. P. Zipes, "Mechanisms of clinical arrhythmias," *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 26, no. 8, pp. 1778-1792, Aug.2003.
- [3] R. J. Myerburg, "Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 12, no. 3, pp. 369-381, Mar.2001.

- [4] B. Surawicz, "Ventricular fibrillation," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 5, no. 6 Suppl, pp. 43B-54B, June1985.
- [5] D. P. Zipes and H. J. Wellens, "Sudden cardiac death," *Circulation*, vol. 98, no. 21, pp. 2334-2351, Nov.1998.
- [6] D. J. Callans, "Management of the patient who has been resuscitated from sudden cardiac death," *Circulation*, vol. 105, no. 23, pp. 2704-2707, June2002.
- [7] E. Carmeliet, "Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias," *Physiol Rev.*, vol. 79, no. 3, pp. 917-1017, July1999.
- [8] W. E. Cascio, "Myocardial ischemia: what factors determine arrhythmogenesis?," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 12, no. 6, pp. 726-729, June2001.
- [9] O. Henao, "Vulnerabilidad a arritmias reentrantes por reentrada en pared ventricular heterogénea en presencia de isquemia regional: estudio teórico de simulación." Ph.D Tesis, Universidad Politécnica de Valencia,2007.
- [10] A. T. Winfree, "Electrical instability in cardiac muscle: phase singularities and rotors," *J. Theor. Biol.*, vol. 138, no. 3, pp. 353-405, June1989.
- [11] N. El-Sherif, R. A. Smith, and K. Evans, "Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits," *Circ. Res.*, vol. 49, no. 1, pp. 255-265, July1981.
- [12] J. M. Ferrero, Jr., B. Trenor, B. Rodriguez, and J. Saiz, "Electrical activity and reentry during acute regional myocardial ischemia:insights from simulations," *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 13, no. 12, pp. 3703-3715, 2003.
- [13] N. El-Sherif, W. B. Gough, R. H. Zeiler, and R. Hariman, "Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 12. Spontaneous versus induced reentry and intramural versus epicardial circuits," *J Am. Coll. Cardiol.*, vol. 6, no. 1, pp. 124-132, July1985.
- [14] N. El-Sherif, "Reentry revisited," *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 11, no. 9, pp. 1358-1368, Sept.1988.
- [15] C. H. Luo and Y. Rudy, "A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes," *Circ. Res.*, vol. 74, no. 6, pp. 1071-1096, June1994.
- [16] P. C. Viswanathan, R. M. Shaw, and Y. Rudy, "Effects of IKr and IKs heterogeneity on action potential duration and its rate dependence: a simulation study," *Circulation*, vol. 99, no. 18, pp. 2466-2474, May1999.
- [17] J. M. Ferrero, Jr., J. Saiz, J. M. Ferrero, and N. V. Thakor, "Simulation of action potentials from metabolically impaired cardiac myocytes. Role of ATP-sensitive K⁺ current," *Circ. Res.*, vol. 79, no. 2, pp. 208-221, Aug.1996.
- [18] D. B. Geselowitz, "On the theory of the electrocardiogram," *Proceedings of the IEEE*, vol. 77, no. 6, pp. 857-876, 1989.
- [19] R. Dumaine et al, "Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent," *Circ. Res.*, vol. 85, no. 9, pp. 803-809, Oct.1999.
- [20] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve," *J. Physiol*, vol. 117, no. 4, pp. 500-544, Aug.1952.
- [21] S. Weidmann, "Electrical constants of trabecular muscle from mammalian heart," *J. Physiol*, vol. 210, no. 4, pp. 1041-1054, Nov.1970.
- [22] M. J. Janse et al, "Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms," *Circ. Res.*, vol. 47, no. 2, pp. 151-165, Aug.1980.
- [23] B. Olshansky, D. Moreira, and A. L. Waldo, "Characterization of double potentials during ventricular tachycardia. Studies during transient entrainment," *Circulation*, vol. 87, no. 2, pp. 373-381, Feb.1993.
- [24] C. Antzelevitch, "Cellular Basis for the Repolarization Waves of the ECG," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1080, pp. 268-281, Oct.2006.
- [25] A. vanOosterom, "The dominant T wave and its significance," *J Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 14, no. 10 Suppl, p. S180-S187, Oct.2003.
- [26] A. A. Wilde and A. G. Kleber, "The combined effects of hypoxia, high K⁺, and acidosis on the intracellular sodium activity and resting potential in guinea pig papillary muscle," *Circ. Res.*, vol. 58, no. 2, pp. 249-256, Feb.1986.
- [27] O. Henao, E. Ramírez, A. Gómez, and J. M. j. Ferrero, "Procesos fisicoquímicos asociados con isquemia en miocardio y su influencia en arritmias: un estudio de simulación," *Scientia et Technica*, vol. 12, no. 32, pp. 425-430, Dec.2006.
- [28] K. Okumura et al, "Demonstration of the presence of slow conduction during sustained ventricular tachycardia in man: use of transient entrainment of the tachycardia," *Circulation*, vol. 75, no. 2, pp. 369-378, Feb.1987.
- [29] M. J. Janse and A. L. Wit, "Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction," *Physiol Rev.*, vol. 69, no. 4, pp. 1049-1169, Oct.1989.
- [30] F. X. Witkowski et al, "Spatiotemporal evolution of ventricular fibrillation," *Nature*, vol. 392, no. 6671, pp. 78-82, Mar.1998.
- [31] V. Iyer, R. Mazhari, and R. L. Winslow, "A computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte," *Biophys. J.*, vol. 87, no. 3, pp. 1507-1525, Sept.2004.