



Mariana da Costa Novo Pimenta Brandão

**Modelagem da Eletrodinâmica Cardíaca e dos Efeitos da
Resolução Espacial e Temporal em Mapas Ópticos.**

Tese de Doutorado

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Física da PUC-Rio como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor em Física.

Orientadores: Isabel Cristina dos Santos Carvalho
Elisabeth Costa Monteiro

Rio de Janeiro, fevereiro de 2011



Mariana da Costa Novo Pimenta Brandão

Modelagem da Eletrodinâmica Cardíaca e dos Efeitos da Resolução Espacial e Temporal em Mapas Ópticos.

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Física da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

Prof. Isabel Cristina dos Santos Carvalho

Orientador
Departamento de Física - PUC-Rio

Prof. Elisabeth Costa Monteiro

Orientador
Departamento de Metrologia - PUC-Rio

Prof. Marcio Nogueira de Souza

UFRJ

Prof. Daniel Acosta Avalos

CBPF

Prof. Carlos Roberto Hall Barbosa

Departamento de Metrologia - PUC-Rio

Prof. Welles Antônio Martinez Morgado

Departamento de Física - PUC-Rio

Prof. Jorge Luis Gonzalez Alfonso

UFES

Prof. José Eugênio Leal

Coordenador(a) Setorial do Centro Técnico Científico - PUC-Rio

Rio de Janeiro, 02 de fevereiro de 2011

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, da autora e do orientador.

Mariana da Costa Novo Pimenta Brandão

Graduou-se Física pela Universidade Federal de Juiz de Fora-UFJF em 2004. É mestre em física na área de Óptica pela Universidade Federal de Juiz de Fora-UFJF em 2006 e doutora em física pela PUC-Rio na área de Biofísica.

Ficha Catalográfica

Brandão, Mariana da Costa Novo Pimenta

Modelagem da eletrodinâmica cardíaca e dos efeitos da resolução espacial e temporal em mapas ópticos / Mariana da Costa Novo Pimenta Brandão ; orientadoras: Isabel Cristina dos Santos Carvalho, Elisabeth Costa Monteiro. – 2011.

116 f. : il.(color.) ; 30 cm

Tese (doutorado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Física, 2011.

Inclui bibliografia

1. Física – Teses. 2. Potencial de ação óptico. 3. Modelagem matemática. 4. Resolução espacial e temporal. 5. Mapeamento óptico. 6. Processamento de sinais. I. Carvalho, Isabel Cristina dos Santos. II. Monteiro, Elisabeth Costa. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Física. III. Título.

CDD: 530

Dedico esta tese à Ruth Costa Novo Pimenta (in memoriam).

Agradecimentos

À Dra. Isabel Cristina dos Santos Carvalho e Dra. Elisabeth Costa Monteiro pela orientação, presença, compreensão e amizade;

Ao Dr. Eduardo Andrade de Lima pela paciência, generosidade e colaboração de extrema pertinência;

À Dra. Fátima Gunning e Dr. Andrew Ellis pela oportunidade e orientação durante estágio no Tyndall National Institute;

Ao Dr. Jorge Luis Gonzalez Alfonso pelas conversas e ajuda nos problemas de programação;

Ao Dr. Carlos Roberto Hall Barbosa pela ajuda com a modelagem da propagação da atividade elétrica;

Ao Dr. John P. Wikswo pela disponibilizar a infra-estrutura para medições de mapas ópticos em corações isolados no Viibre;

À Dra. Luciana Garzoni pela colaboração e contribuição para este trabalho;

À Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, pela infraestrutura para realização do curso de doutorado;

A CAPES e CNPq por fornecer a bolsa de estudos que possibilitou a realização deste trabalho;

Ao Dr. Hélio Ricardo pela disposição e ajuda durante este trabalho;

Aos alunos da sala 656L por tornar os dias mais agradáveis;

Aos amigos do Laboratório de Optoeletrônica pelo apoio e risadas;

Aos meus familiares, em especial aos meus pais e irmão Gabriel, pelo apoio em todas as horas.

A todos os amigos pela paciência em todos os dias que não pude comparecer, em particular aos atletas de mesa pela disposição em tornar os dias mais alegres;

Em especial, à Rian, Blau e Paula por todos os momentos divertidos que ajudam a manter a mente sã;

E ao Otto porque o sol já nasceu.

Resumo

Brandão, M.P.; Carvalho, I.C.S. **Modelagem da Eletrodinâmica Cardíaca e dos Efeitos da Resolução Espacial e Temporal em Mapas Ópticos**. Rio de Janeiro, 2011. 116p. Tese de Doutorado - Departamento de Física, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

A detecção da fluorescência de corantes poteciométricos aplicados em tecidos excitáveis vem sendo utilizada não somente para a realização de estudos da propagação da frente de onda da excitação elétrica tecidual, como também na análise dos diferentes parâmetros eletrofisiológicos caracterizados pela morfologia do potencial de ação óptico. Apesar dos avanços no desenvolvimento de sistemas de detecção, o compromisso entre taxa de amostragem temporal, sensibilidade, resolução espacial e campo de visão na técnica de mapeamento óptico frequentemente acarreta um potencial de ação medido experimentalmente que não corresponde à resposta elétrica de uma única célula, mas à soma da atividade elétrica de várias células adjacentes. Consequentemente, a análise e interpretação de estudos quantitativos de parâmetros eletrofisiológicos da ativação elétrica tecidual, comparando o potencial de ação óptico com o potencial de ação de uma única célula, como o obtido por medição intracelular utilizando microeletrodo, podem ser afetadas pelo efeito de integração espacial do detector óptico. Adicionalmente, o potencial de ação óptico e a visualização da propagação da atividade elétrica podem ser distorcidos por mapas ópticos cuja resolução temporal da aquisição seja inadequada. Neste trabalho, por meio de simulações matemáticas, mapeamento óptico e processamento de sinais, foram estudados os impactos na configuração do potencial de ação óptico associados à resolução espacial e temporal utilizada na detecção da fluorescência em resposta à ativação elétrica tecidual em corações isolados.

Palavras-chave

Potencial de Ação Óptico; Modelagem Matemática; Resolução Espacial e Temporal; Mapeamento Óptico; Processamento de Sinais.

Abstract

Brandao, M.P.; Carvalho, I.C.S. (Advisor). **Modeling of the Cardiac Electrodynamics and of the Effects of Spatial and Time Resolution on Optical Maps**. Rio de Janeiro, 2011. 116p. PhD Thesis - Departamento de Física, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Fluorescence studies using potentiometric dyes to optically measure the action potential of cardiac cells constitute an important tool to better understand the electrophysiology of the heart. However, in many experimental setups, the finite sensing area of optical detectors cannot be neglected. As a consequence, the detected fluorescence signal may effectively correspond to the sum of the electrical activity of a group of adjacent cells, and variations observed in the fluorescence signal may be strongly influenced by the spatial resolution of the optical instrumentation employed in the experiment. In addition, the optical action potential and the visualization of its propagation may be distorted by inadequate temporal resolution when recording optical maps. In this work, we present simulated and experimental studies demonstrating the effects of both temporal and spatial resolutions of the fluorescence detection system on electrophysiological parameter estimates obtained from optical action potential recordings. The analysis of the influence of the spatial and temporal resolutions of the optical fluorescence mapping detection system on the optical action potential morphology were performed by means of experimental optical mapping recordings, action potential simulations, and digital processing of the simulated and experimental signals.

Keywords

Optical Action Potential; Mathematical Model; Spatial and Temporal Resolution; Optical Mapping; Signal Processing.

Sumário

1. Introdução	19
2. Medição Óptica da Atividade Elétrica Celular	22
2.1. Eletrofisiologia Celular ^[25-29]	22
2.1.1. Cardiomiócito	24
2.1.2. Correntes Transmembranares e Modelagem Matemática	27
2.2. Mapas ópticos e sua instrumentação	31
2.2.1. Corantes Potenciométricos [19,47-49]	31
2.2.2. Sensores CCD	33
2.3. Processamento de Sinais	36
2.3.1. Filtro Butterworth	36
2.3.2. Interpolação por Cubic Spline e Spline Fit	36
3. Metodologia	38
3.1. Mapeamento óptico da fluorescência gerada pela atividade elétrica de corações isolados	38
3.1.1. Preparação do coração para mapeamento óptico	39
3.1.2. Montagem Experimental	40
3.2. Simulação da resposta elétrica de células cardíacas	42
3.2.1. Simulação de uma célula ventricular do coração de coelho	43
3.2.2. Simulação de um grupo de 125 células ventriculares do coração de coelho	53
3.3. Processamento de sinais experimentais e simulados	54
3.3.1. Filtragem do Ruído por Filtros Butterworth.	55
3.3.2. Redução da resolução espacial por binagem	56
3.4. Indicadores de distorção do potencial de ação	57
4. Resultados	60
4.1 Simulação da resposta elétrica de células cardíacas	60
4.1.1. Simulação de uma célula ventricular do coração de coelho	60

4.1.2. Simulação de um grupo de 125 células ventriculares do coração de coelho	62
4.2. Mapeamento óptico da fluorescência gerada pela atividade elétrica de corações isolados	65
4.2.1. Resultados Experimentais	66
4.3. Análise dos efeitos do processamento digital na morfologia de sinais experimentais e simulados	69
4.3.1 Filtragem do Ruído e Melhora da resolução temporal	69
4.3.1.1. Cubic Spline, Spline Fit e Butterworth	69
4.3.1.2. Potenciais de ação ópticos	73
4.4. Análise qualitativa e quantitativa da influência das resoluções espaciais e temporais.	74
4.4.1. Propagação da Atividade Elétrica	74
4.4.2. Parâmetros do upstroke do potencial de ação	80
4.4.2.1. Parâmetros do upstroke do potencial de ação simulado	80
4.4.2.2. Parâmetros do upstroke do potencial de ação ótico	84
5. Discussão e Conclusões	89
5.1. Influência da Resolução Espacial e Temporal em mapeamentos ópticos da atividade cardíaca	89
5.2. Conclusões	98
5.3. Perspectivas e Trabalhos Futuros	99
6. Referências Bibliográficas	102
Apêndice 1	109

Lista de Figuras:

- Figura 1: Potencial de ação cardíaco mostrando cada fase: (4) Repouso, (0) Despolarização, (1) Repolarização Inicial, (2) Platô, (3) Repolarização, e as correntes iônicas relacionadas com a mudança de potencial em cada fase. 25
- Figura 2: Esquema da contração cardíaca, potenciais de ação de cada tipo celular e resposta resultante de eletrocardiograma. 27
- Figura 3: Representação da modelagem matemática do potencial de ação por Hodgkin e Huxley, possuindo canais de sódio e potássio e uma corrente de vazamento, que inclui os outros canais não descritos explicitamente. 28
- Figura 4: Absorção e Emissão do corante di-4-ANEPPS: a carga desloca-se por ressonância, para o final da molécula e se localiza no nitrogênio da anilina. 31
- Figura 5: Orientação das Moléculas de ANEP no interior da membrana celular. 32
- Figura 6: Detecção do potencial de ação de um coração isolado de coelho corado com Di-4-ANEPPS. A excitação foi feita com um laser de argônio operando em 488nm e a detecção foi feita simultaneamente com fotomultiplicadoras em 540 nm e 610 nm (A). Razão entre as duas curvas de fluorescência (B). Um microeletrodo intracelular foi utilizado simultaneamente às medidas (C). 33
- Figura 7: Esquema de um sensor CCD. 34
- Figura 8: Representação do processo de binagem 2x2 de um sensor CCD. 35
- Figura 9: Esquema da montagem experimental para mapeamento óptico 41
- Figura 10: Coração isolado de coelho fixo em sistema Langerdoff na montagem experimental para imageamento óptico de sua atividade elétrica. 42
- Figura 11: Representação das correntes iônicas que compõem a modelagem utilizada para o cálculo do potencial de ação de uma célula ventricular de coração de coelho. 52
- Figura 12: Esquema da distribuição do grupo de 125 células para cálculo do potencial de ação médio gerado (δ_L e δ_T em ms). 54

- Figura 13: Representação dos parâmetros $T_{S(max)}$, $V_{S(max)}$ e V_S^* para o *upstroke* de um potencial de ação médio simulado para um grupo de 125 células. 58
- Figura 14: Potencial de ação e correntes iônicas gerados por meio de modelagem matemática. I_{Na} : Corrente de sódio rápida; I_{Kr} : Corrente de potássio ativada rapidamente; I_{Ks} : Corrente de potássio ativada lentamente; I_{Kp} : Corrente de potássio de Plateau; I_{k1} : Corrente de potássio independente do tempo; $I_{Ca,L}$: Corrente de cálcio que atravessa canais do tipo-L; $I_{Ca,T}$: Corrente de cálcio que atravessa canais do tipo-T; $I_{Na,b}$: Corrente de fundo de sódio; $I_{Ca,b}$: Corrente de fundo de cálcio; I_{pCa} : Corrente da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático; I_{NaCaX} : Fluxo pelo trocador sódio-cálcio; $I_{Na,K}$: Corrente da bomba sódio-potássio; $I_{to,f}$: Corrente transiente de saída rápida e $I_{to,s}$: Corrente transiente de saída lenta. 62
- Figura 15: Comparação da forma do potencial de ação de uma única célula e do potencial de ação médio de um grupo de 125 células cardíacas. 63
- Figura 16: Derivada no tempo dos potenciais de ação simulados para uma célula, AP_{cell} , e para o AP_{avg} de 125 células. Os efeitos da integração espacial na morfologia do sinal são mais evidentes nas regiões do *upstroke* e da repolarização do potencial de ação. 64
- Figura 17: Comparação da forma dos *upstrokes* dos potenciais de ação para uma célula e para o grupo de 125 células. 65
- Figura 18: Mapas ópticos da ativação do tecido cardíaco com formas geométricas para indicando 10 pixels. Vermelho representa excitação e azul representa repouso ou em estágio de repolarização. 67
- Figura 19: Potenciais de ação ópticos para os 10 pixels marcados na sequência de mapas de ativação apresentada na Figura 18. As linhas A e Q mostram o primeiro e o último mapa da sequência. 68
- Figura 20: Potenciais de ação simulados para um grupo de 125 células, AP_{avg} , com resolução temporal de 2,0ms e processados com resoluções temporais de 0,1ms, 0,2ms, 0,3ms, 0,4ms, 0,5ms e 1,0ms por meio de Cubic Spline (A) e Spline Fit (B) e suas respectivas derivadas temporais (C e D). 70
- Figura 21: Potenciais de ação médios simulados com resolução temporal de 0,1ms e 2,0ms, com adição de ruído e resolução temporal de 2,0ms e

processamento digital por Butterworth, com duas frequências de corte (75Hz e 88Hz) e Spline Fit com resolução temporal final de 0,1ms (A); e suas respectivas derivadas (B). 72

Figura 22: Ampliação dos sinais nos *upstrokes* dos potenciais de ação médios simulados com resolução temporal de 0,1ms e 2,0ms, com adição de ruído e resolução temporal de 2,0ms e processados digital por Butterworth com duas frequências de corte (75Hz e 88Hz) e Spline Fit com resolução temporal final de 0,1ms. 73

Figura 23: Potencial de ação óptico registrado pelos pixels **+** e **○**, antes e depois do processamento digital por Butterworth e Spline Fit. 74

Figura 24: Ativação elétrica do coração isolado de coelho, em determinado instante, para as resoluções espaciais de 0,4mm (128x128 pixels por quadro), 0,8mm (64x64 pixels por quadro), 1,2mm (32x32 pixels por quadro) e 3,2mm (16x16 pixels por quadro). 75

Figura 25: Potenciais de ação ópticos registrado pelos pixels **+** (esquerda) e **○** (direita) e processados por binagem para reduzir a resolução espacial em combinações de 2x2, 3x3, 4x4 e 8x8. 76

Figura 26: Comparação de uma sequência de frames de 953,4ms (I) a 1024,62ms (Q), com intervalo entre eles de 10,18ms, para mapas ópticos com diferentes resoluções espaciais: 128x128 pixels, 64x64 pixels, 32x32 pixels e 16x16 pixels. 77

Figura 27: Mapa de ativação no instante 967,57ms (entre os instantes J e L), com resolução espacial de 0,4mm (128x128 pixels) e 3,2mm (16x16 pixels) com indicação da posição do pixel **#** (seta) onde ocorre um bloqueio visualizado somente no mapa com maior resolução espacial (128x128 pixels). 78

Figura 28: Potenciais de ação dos pixels **✕**, **#** e **☆** para as resoluções espaciais de 0,4mm (A) e 3,2mm (B), com a indicação dos instantes de A a Q. Os pixel **✕** e o pixel B (onde ocorre um bloqueio de condução) são individualmente visualizados somente no registro com maior resolução espacial (0,4mm) 79

Figura 29: Duração do upstroke de potenciais de ação, medidos por meio de mapeamento óptico (linhas sólidas) e por meio de microeletrodos (linha tracejada), como função da velocidade de condução da frente de onde plana.

A variação da velocidade se deve à variação do acoplamento elétrico das células na direção de propagação. A duração do upstroke do potencial de ação óptico para uma onda plana se afastando (linha preta, círculo sólido) e perpendicular (linha cinza, quadrado sólido) à superfície do tecido, e dos potenciais de ação medido eletricamente (linha tracejada), que foram iguais para os dois casos(onda plana se afastando e perpendicular a superfície).

Figura adaptada da referência 17.

94

Figura 30: Esquema da montagem experimental da técnica de medição óptica na PUC-Rio.

101

Lista de Tabelas:

Tabela 1: Parâmetros $T_{S(max)}$, $V_{S(max)}$ e V_S^* calculados para potenciais simulados AP_{cell} e de um grupo de 125 células, AP_{avg} , com resoluções temporais de 0,1ms, 0,2ms, 0,3ms, 0,4ms, 0,5ms, 1,0ms e 2,0ms.	81
Tabela 2: Parâmetros $T_{S(max)}$, $V_{S(max)}$ e V_S^* calculados para potenciais AP_{avg} de 125 células, simulados com resoluções temporais de 0,1ms a 2,0ms, esse último com adição de ruído e submetido à aplicação dos filtros Butterworth (or.4 Fc 88Hz) e Spline Fit, interpolados para resoluções temporais de 0,1ms a 1,0ms	83
Tabela 3: Parâmetros $T_{F(max)}$, $V_{F(max)}$ e V_F^* calculados para os OAP dos pixels \oplus e \ominus , processados por Butterworth e Spline Fit obtendo interpolação para 0,1ms, para resoluções espaciais de 0,4mm, 0,8mm, 1,2mm, 1,6mm e 3,2mm....	85
Tabela 4: Parâmetros $T_{F(max)}$, $V_{F(max)}$ e V_F^* calculados para os OAP dos pixels \oplus e \ominus , com resolução espacial de 0,4mm e processados por Butterworth e Spline Fit obtendo resoluções temporais de 0,1ms, 0,2ms, 0,3ms, 0,4ms, 0,5ms e 1,0ms.	87
Tabela 5: Parâmetros $T_{S(max)}$, $V_{S(max)}$ e V_S^* do <i>upstroke</i> dos potenciais de ação simulados para uma célula (AP_{cell}) e para o grupo de 125 células (AP_{avg}), com resolução temporal de 0,1ms.	91
Tabela 6: Parâmetros $T_{S(max)}$, $V_{S(max)}$ e V_S^* do <i>upstroke</i> dos potenciais de ação simulados de AP_{cell} com resolução temporal de 0,1ms; AP_{avg} com resolução temporal de 0,1ms e 2,0ms; AP_{avg} com resolução temporal de 2,0ms com adição de ruído; e AP_{avg} com resolução temporal de 2,0ms e aplicação de processamento digital (filtragem por Butterworth e interpolação por Spline Fit).	92
Tabela 7: Diferença entre Parâmetros $T_{F(max)}$, $V_{F(max)}$ e V_F^* calculados para os potenciais de ação ópticos entre os pixels \oplus e \ominus , processados por Butterworth e Spline Fit obtendo resolução temporal de 0,1ms para resoluções espaciais de 0,4mm, 0,8mm, 1,2mm, 1,6mm e 3,2mm.	95
Tabela 8: Diferença entre Parâmetros $T_{F(max)}$, $V_{F(max)}$ e V_F^* calculados para os potenciais de ação ópticos entre os pixels \oplus e \ominus com resolução espacial de	

0,4mm e processados por Butterworth e Spline Fit obtendo resoluções temporais de 0,1ms, 0,2ms, 0,3ms, 0,4ms, 0,5ms e 1,0ms..... 96

Tabela 9: Variação dos parâmetros eletrofisiológicos para os resultados simulados (A) e experimentais (B), em função da resolução espacial ou temporal. A seta ↓ indica diminuição do valor e a seta, ↑ aumento do valor. 97

Definição dos Símbolos:

- ↵ V: potencial da membrana, mV;
- ↵ dV/dt : derivada no tempo de V, mV/ms;
- ↵ I_T : corrente total dos canais iônicos, $\mu A/\mu F$;
- ↵ I_{st} corrente do estímulo aplicado, $\mu A/\mu F$;
- ↵ C_m : capacitância da membrana, μF ;
- ↵ F: constant de Faraday, 96,500, C/mol;
- ↵ R: constante de gas, 1,987 calorias/mol/°K;
- ↵ T: temperatura, °K;
- ↵ Z_A : valência do íon A;
- ↵ $[A]_0$ e $[A]_i$: concentrações extracelulares e intracelulares do íon A, respectivamente, mmol/L;
- ↵ E_A : potencial de Nerst do íon A, mV;
- ↵ P_A : permeabilidade da membrana ao íon A, cm/s;
- ↵ P_{AB} : razão da permeabilidade da membrana ao íon A para íon B;
- ↵ γ_A : coeficiente de atividade do íon A;
- ↵ α_y e β_y : constantes da taxa de abertura e fechamento do portão y, respectivamente, ms^{-1} ;
- ↵ τ_y : constante de tempo do portão y, ms;
- ↵ X_i, R_i, Y_i : variáveis de portão do canal i;
- ↵ \bar{I}_i : corrente máxima que passa através do canal i, $\mu A/\mu F$;
- ↵ G_i condutância do canal i, mS/ μF ;
- ↵ $K_{m,i}$: concentração de meia-saturação do canal i, mmol/L;
- ↵ I_{Na} : Corrente de sódio rápida, $\mu A/\mu F$;
- ↵ m: portão de ativação de I_{Na} ;
- ↵ h: portão de inativação rápido de I_{Na} ;
- ↵ j: portão de inativação lento de I_{Na} ;
- ↵ I_{Kr} : Corrente de potássio ativada rapidamente, $\mu A/\mu F$;
- ↵ I_{Ks} : Corrente de potássio ativada lentamente, $\mu A/\mu F$;
- ↵ $I_{Ca,L}$: Corrente de cálcio que atravessa canais do tipo-L, $\mu A/\mu F$;
- ↵ d: portão de ativação de $I_{Ca,L}$;
- ↵ f: portão de inativação (dependente da voltagem) de $I_{Ca,L}$;
- ↵ f_{ca} : portão de inativação (dependente da concentração de cálcio) de $I_{Ca,L}$;

- ↪ $I_{Ca,T}$: Corrente de cálcio que atravessa canais do tipo-T, $\mu A/\mu F$;
- ↪ b : portão de ativação de $I_{Ca,T}$;
- ↪ g : portão de inativação (dependente da voltagem) de $I_{Ca,T}$;
- ↪ I_{K1} : Corrente de potássio independente do tempo, $\mu A/\mu F$;
- ↪ K_i : portão de inativação de I_{K1} ;
- ↪ I_{Kp} : Corrente de potássio de Plateau, $\mu A/\mu F$;
- ↪ K_p : portão de inativação de I_{Kp} ;
- ↪ I_{NaCaX} : Fluxo pelo trocador sódio-cálcio, $\mu A/\mu F$;
- ↪ k_{NaCa} : fator de escala da I_{NaCaX} , $\mu A/\mu F$;
- ↪ k_{sat} : fator de saturação da I_{NaCaX} para potenciais muito negativos;
- ↪ η : posição da barreira de energia controlando a dependência da voltagem de I_{NaCaX} ;
- ↪ I_{NaK} : Corrente da bomba sódio-potássio, $\mu A/\mu F$;
- ↪ f_{NaK} : parâmetro dependente da voltagem em I_{NaK} ;
- ↪ σ : fator dependente da concentração extracelular de sódio em I_{NaK} ;
- ↪ $I_{To,r}$: Corrente transiente de saída rápida, $\mu A/\mu F$;
- ↪ $I_{To,s}$: Corrente transiente de saída lenta, $\mu A/\mu F$;
- ↪ I_{pCa} : Corrente da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático, $\mu A/\mu F$;
- ↪ I_{Cab} : Corrente de fundo de cálcio, $\mu A/\mu F$;
- ↪ I_{Nab} : Corrente de fundo de sódio, $\mu A/\mu F$;
- ↪ I_{rel} : Corrente de liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático de junção (JSR), $mmol/L.ms$;
- ↪ G_{rel} : taxa máxima de liberação de cálcio do JSR, ms ;
- ↪ I_{up} : Corrente de entrada de cálcio no retículo sarcoplasmático em rede (NSR), $mmol/L.ms$;
- ↪ I_{leak} : Corrente de vazamento de cálcio do retículo sarcoplasmático em rede (NSR), $mmol/L.ms$;
- ↪ K_{leak} : taxa de vazamento de cálcio do NSR, ms^{-1} ;
- ↪ I_{tr} : Corrente de transferência de cálcio do retículo sarcoplasmático em rede (NSR) para o retículo sarcoplasmático de junção (JSR), $mmol/L.ms$;
- ↪ R_yR_{open} : taxa de abertura de canais de liberação de cálcio do JSR.
- ↪ R_yR_{close} : taxa de fechamento de canais de liberação de cálcio do JSR.

"Still round the corner there may wait, a new road or a secret gate."

J. R. R. Tolkien