

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

MODELOVÁNÍ AKČNÍHO POTENCIÁLU SRDEČNÍCH BUNĚK

MODELING OF ACTION POTENTIALS OF HEART CELLS

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE
BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

LADISLAV ZEMÁNEK

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. MILAN RYCHTÁRIK

BRNO, 2011



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Bakalářská práce

bakalářský studijní obor
Biomedicínská technika a bioinformatika

Student: Ladislav Zemánek

ID: 120586

Ročník: 3

Akademický rok: 2010/2011

NÁZEV TÉMATU:

Modelování akčního potenciálu srdečních buněk

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

Seznamte se s principy modelování akčních potenciálů u srdečních buněk a vytvořte rešerši zabývající se danou problematikou. V prostředí MATLAB realizujte několik starších vybraných modelů (Beeler-Reuter 1977, McAllister et. al. 1975, popř. další) a jejich vlastnosti srovnajte. Dále realizujte vhodný moderní model lidské srdeční komorové buňky (např. Grandi et. al.), na kterém demonstřujete některé patofyziologické jevy (např. hyper/hypokalemii apod.) a výsledky srovnajte s dostupnou literaturou. Pro realizované modely vytvořte přehledné GUI umožňující volbu příslušného modelu a zobrazení vybraných komponent.

Práce musí obsahovat teoretický rozbor problematiky, popis postupu a použitých metod pro modelování, dále musí obsahovat funkční vybrané modely realizované v prostředí MATLAB včetně přehledného GUI a srovnání výsledků s dostupnou literaturou.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

- [1] BEELER, G.W., REUTER H. Reconstruction of the Action Potential of Ventricular Myocardial Fibres. J. Physiol., 1977, vol. 268, s. 177-210
- [2] GRANDI, E., ET. AL.: A novel computational model of the human ventricular action potential and Ca transient. J. of Molecular and Cellular Cardiology, 2010, vol. 48, s. 112-121.
- [3] McALLISTER, R.E., NOBLE, D., TSIEN, R.W.: Reconstruction of the Electrical Activity of Cardiac Purkinje Fibres, J. Physiol., 1975, vol. 251, s. 1-59.

Termín zadání: 7.2.2011

Termín odevzdání: 27.5.2011

Vedoucí práce: Ing. Milan Rychtárik

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

Předseda oborové rady

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá studiem a rešerší modelů akčních potenciálů srdečních buněk. Nabízí popis jednotlivých modelů včetně popisu jejich proudových složek. Vlastní řešení práce pak zahrnuje zrekonstruování vybraných modelů srdeční buňky v programovacím prostředí Matlab a srovnání s odbornou literaturou.

KLÍČOVÁ SLOVA

Akční potenciál, srdeční buňka, Matlab, model

ABSTRACT

This bachelor's thesis deals with studies and researches models of action potentials of cardiac cells. It offers a description of the various models including description of their current components. The own solution of this project includes reconstruction of models of cardiac cell in numerical computing environment Matlab and compared with literature.

KEYWORDS

The action potential, cardiac cell, Matlab, model

ZEMÁNEK, L. *Modelování akčního potenciálu srdečních buněk*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2011. 60 s. Vedoucí bakalářské práce Ing. Milan Rychtárik.

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci na téma Modelování akčního potenciálu srdečních buněk jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením tohoto projektu jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

V Brně dne 27. května 2011

.....
podpis autora

Poděkování

Děkuji vedoucímu bakalářské práce Ing. Milanu Rychtárikovi za účinnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady při zpracování mé bakalářské práce.

V Brně dne 27. května 2011

.....
podpis autora

Obsah

1	Úvod.....	6
2	Modelování srdečního akčního potenciálu	7
2.1	Skladby a vlastnosti biologické membrány.....	7
2.2	Klidové membránové napětí	7
2.3	Akční potenciál	8
2.4	Modelování srdečního akčního potenciálu.....	9
2.5	Metody měření membránových proudů.....	10
3	Historie modelování elektrických jevů na buněčných membránách	10
3.1	Hodgkin a Huxley 1952, Kvantitativní popis el. jevů na buněčných membránách.....	10
3.1.1	Draslíková vodivost a sodíková vodivost.....	11
3.2	Denis Noble 1961, Modifikované Hodgkin-Huxleyho rovnice aplikované na akční potenciál Purkyňova vlákna	13
3.2.1	Draslíkový proud	13
3.2.2	Sodíkový proud.....	13
3.3	Mc Allister, Noble a Tsien 1975, Klasický model srdečního akčního potenciálu.....	14
3.4	Beller Reuter 1977.....	15
3.5	Moderní model srdečního akčního potenciálu	16
3.6	Di Francesco Noble 1985.....	16
3.7	Luo a Rudy 1991	17
3.8	Luo a Rudy 1994	17
4	Vlastní řešení modelů.....	18
4.1	Model Mc Allister, Noble , Tsien 1975	18
4.2	Model Beeler Reuter 1977	28

4.3	Grandi Pasqualini Bers 2010.....	37
4.4	Vliv extracelulárních iontů na průběh akčního napětí	47
4.4.1	Draslík.....	47
4.4.2	Sodík	49
4.5	Srovnání modelů.....	51
4.5.1	Mc Allister, Noble, Tsien 1975	51
4.5.2	Beeler, Reuter 1977	51
4.5.3	Shrnutí.....	53
4.5.4	Grandi Pasqualini Bers.....	53
5	Realizace modelu	55
5.1	Numerické simulace	55
5.2	Realizace uživatelského prostředí GUI.....	55
6	Závěr	57
	Seznam literatury.....	58
	Seznam příloh.....	60
	A Přiložené CD.....	60

Seznam obrázků

2.1 Buněčná membrána, http://cytoplazmaticka-membrana.navajo.cz/	7
2.2 Akční potenciál srdeční buňky. 0 - prudká depolarizace; 1 - rychlá repolarizační fáze; 2 - fáze plató; 3 - rychlejší depolarizace; 4- pomalá diast. depolarizace; PP - prahový potenciál; KP - klidový potenciál; http://ekg.kvalitne.cz/arytmie.htm	9
3.1 Náhradní elektrické schéma H-H modelu axonu hlavonožce.[8]	11
3.3.2 Schematický diagram popisující tok proudů přes membránu (Mc Allister, Noble a Tsien), http://models.cellml.org	14
3.3 Schematický diagram popisující tok proudů přes membránu (Beeler a Reuter), http://models.cellml.org	16
4.1 Průběh sodíkového proudu I_{Na}	18
4.2 Průběh proudu I_{sj}	19
4.3 Průběh draslíkového proudu I_{K2}	20
4.4 Průběh draslíkového proudu I_{x1}	21
4.5 Průběh proudu I_{K2} a I_{x1} - McAllister, Noble, Tsien[15].....	21
4.6 Průběh draslíkového proudu I_{x2}	21
4.7 Průběh proudu I_{Cl}	22
4.8 Průběh akčního potenciálu McAllister, Noble, Tsien.	23
4.9 Průběh akčního potenciálu McAllister, Noble, Tsien[15].....	24
4.10 Vliv velikosti maximální vodivosti na průběhu AP.	25
4.11 Závislost velikosti maximální vodivosti na průběhu AP[15].....	25
4.12 Průběh dynamických proměnných s a x_1	26
4.13 Průběh dynamických proměnných s a x_1 [15].	26
4.14 Průběh AP při $I_{Na} = 0$	26
4.15 Průběh AP při $I_{Na} = 0$, $I_{x1} = I_{x2} = 0$ [15].	27
4.16 Průběh AP při $I_{x1} = I_{x2} = 0$	27
4.17 Průběh sodíkového proudu I_{Na}	28

4.18 Průběh draslíkového proudu I_{K1}	29
4.19 Průběh draslíkového proudu I_{x1}	29
4.20 Průběh proudu I_s	30
4.21 Průběh dynamiky koncentrace vápníku.....	31
4.22 Průběh akčního potenciálu Beeler, Reuter.....	31
4.23 Průběh akčního potenciálu Beeler, Reuter[1].	32
4.24 Průběh dynamických proměnných f a $x1$	33
4.25 Průběh dynamických proměnných f a $x1$ [1].	33
4.26 Průběh AP v závislosti na velikosti maximální vodivosti g_s	34
4.27 Průběh AP v závislosti na velikosti maximální vodivosti g_s [1].....	34
4.28 Vliv změny koncentrace vápníku na průběh AP.	35
4.29 Vliv změny koncentrace vápníku na průběh AP[1].	35
4.30 Vliv změny rovnovážného napětí E_s na průběh AP.....	36
4.31 Vliv změny rovnovážného napětí E_s na průběh AP[1].	36
4.32 Průběh sodíkového proudu I_{Na}	38
4.33 Průběh sodíkového proudu I_{Na} [6].	38
4.34 Průběh draslíkového proudu I_{Kr}	39
4.35 Průběh draslíkového proudu I_{Kr} [6].....	39
4.36 Průběh draslíkového proudu I_{Ks}	40
4.37 Průběh draslíkového proudu I_{Ks} [6].....	41
4.38 Průběh rychlé a pomalé složky proudu I_{to}	42
4.39 Průběh rychlé a pomalé složky proudu I_{to} [6].....	42
4.40 Průběh draslíkového proudu I_{K1}	43
4.41 Průběh draslíkového proudu I_{K1} [6].	43
4.42 Průběh sodíkového proudu I_{Nak}	44
4.43 Průběh sodíkového proudu I_{Nak} [6].	44

4.44 Průběh proudu I_{CaL}	45
4.45 Průběh proudu I_{CaL} [6].....	45
4.46 Průběh akčního potenciálu Grandi, Pasqualini, Bers.....	46
4.47 Průběh akčního potenciálu Grandi, Pasqualini, Bers[6].	46
4.48 Průběh AP při $K_0 = 2,5$ mmol/l.....	48
4.49 Průběh AP při $K_0 = 7$ mmol/l.....	49
4.50 Průběh AP při $Na_0 = 160$ mmol/l.	50
4.51 Průběh AP při $Na_0 = 130$ mmol/l.	50
4.52 Průběh AP při stimulační frekvenci 2 Hz.	52
4.53 Průběh AP při stimulační frekvenci 0,5 Hz.	52
4.54 Průběh AP při stimulační frekvenci 2 Hz.	54
5.1 Volba příslušného modelu.	55
5.2. Ukázka uživatelského prostředí.	56

1 Úvod

V dnešní elektrofyziologii je zejména důležité získávání nových informací a poznatků o jednotlivých srdečních buňkách, soustavách buněk a celém srdci. Elektrické měření vlastností izolovaných srdečních buněk a následná kvantitativní analýza naměřených dat je důležitou složkou pro získání nových dat. Kvantitativní analýza naměřených membránových proudů je také důležitá při zkoumání působení specifických látek s jednotlivými iontovými kanály. Elektrofyziologie srdce je neodmyslitelnou součástí pro průmyslové odvětví zabývající se vývojem léků a při vyvíjení nových léčebných postupů v léčbě kardiovaskulárních chorob.

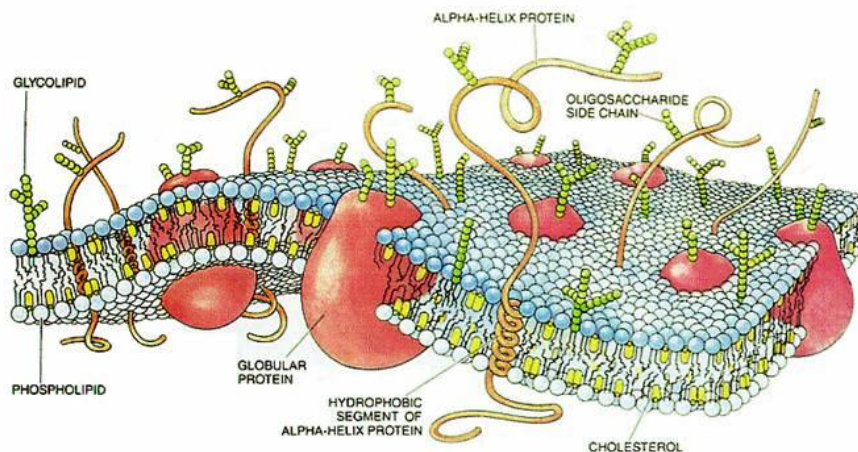
Úvodní část této práce poskytuje historický přehled o vývoji modelování elektrofyziologických dějů na srdečních buňkách. V této části je zmíněn historicky první model elektrických vlastností buněčné membrány i modely, které byli popsány v posledních několika letech.

Úkolem této práce je provést rešerši modelů akčního potenciálu srdečních buněk a porovnat jednotlivé modely akčního potenciálu v historickém sledu od nejstarších a k těm nejnovějším. Dalším úkolem je zrekonstruování průběhu akčního potenciálu vybraných modelů – McAllister, Noble a Tsien, další model Beeler, Reuter a nakonec model Grandi, který popsali Paqualini a Bers a jeho srovnání s odbornou literaturou. Posledním úkolem je vytvořit přehledné uživatelské GUI, které umožní simulovat průběh akčního potenciálu.

2 Modelování srdečního akčního potenciálu

2.1 Skladby a vlastnosti biologické membrány

Buněčná membrána je převážně tvořena proteiny, lipidy a malou měrou také sacharidy. Projevy života buňky jsou spojeny s funkcemi membrány, zvláště pak s funkcí transportní. Buněčná membrána odděluje buňku od vnějšího a vnitřního prostředí a tím vytváří prostor pro transport látek. Uspořádání složek je následující: dvojitá vrstva fosfolipidů a do ní vnořené proteiny, cholesterol a sacharidové zbytky. Proteiny zajišťují specifické procesy v membráně, jako je například transport iontů a dalších látek. Základní funkcí buněčné membrány jsou propustnost, dynamika membránových molekul, řízený transport látek, zpracování informací a elektrické vlastnosti[19]. Právě komunikace mezi jednotlivými buňkami probíhá pomocí elektrických signálů vyvolané jednotlivými změnami membránového potenciálu[21].



2.1 Buněčná membrána, <http://cytoplazmaticka-membrana.navajo.cz/>

2.2 Klidové membránové napětí

Vnitřní prostředí živé buňky má jiný elektrický potenciál než okolní prostředí buňky. Měřením membránového napětí, které je definováno jako rozdíl potenciálů mezi elektrodou zavedenou do vnitřního prostředí buňky a elektrodou umístěnou v okolním prostředí buňky, se o tomto jevu můžeme přesvědčit[20]. Je-li buňka v klidu, na její membráně se vytváří klidové membránové napětí. U živočišných buněk se rozmezí hodnot pohybuje mezi -90 mV až -50mV[20]. Klidové membránové napětí je dáno na základě nerovnoměrného rozložení

základních fyziologických iontů na obou stranách membrány[11]. To je dáno rozdílnou propustností buněčné membrány pro odlišné ionty. Živočišná buňka je částečně propustná pro ionty draselné, ne však pro ionty sodné. Membrána totiž obsahuje malé množství kanálů propouštějící draselné ionty. Proto mají ionty draslíku snahu opustit buňku ve svém koncentračním spádu, tím ale vytváří gradient elektrický, který tomuto proudu brání. Jakmile elektrický gradient vyrovná gradient koncentrační, nastává rovnováha mezi proudem iontů do buňky a z buňky. Činností Na^+/K^+ pumpy se v buňce udržuje rovnováha pohybu kladných iontů (3 Na^+ ionty ven a 2 K^+ ionty dovnitř buňky)[11]. Propustnost buněčné membrány je ovlivněna řadou faktorů, mezi něž patří: pH, složení intracelulárního roztoku, rozpustnost iontů. Propustnost buněčné membrány je ovlivněna i hormony. Klidové membránové napětí vykazují všechny buňky, ale pouze buňky excitabilní (nervové, srdeční a svalové) umějí reagovat na elektrický podnět změnou propustnosti pro ionty[11].

2.3 Akční potenciál

Vzrušivé buňky jsou schopny reagovat na podráždění vznikem akčního potenciálu (AP). Akční potenciál nervové buňky je typický dvěma fázemi. Fáze, kdy membránový potenciál stoupá ze záporných hodnot ke kladným, se nazývá depolarizace[11]. Depolarizace začíná pasivně, při změně napětí na membráně se otevře malý počet sodíkových kanálů. Následuje proud Na^+ iontů do buňky, který zvětší napětí, opakováním tohoto jevu vzniká kladná zpětná vazba. Jejím působením se co nejrychleji otevřou téměř všechny sodné kanály[11]. V terminální fázi, repolarizaci, se membrána stává znovu propustnější pro K^+ ionty a membránový potenciál se začíná vracet na svou klidovou hodnotu[19].

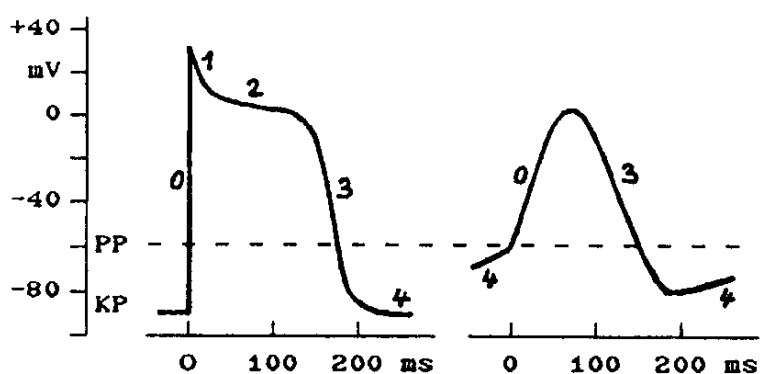
První fáze akčního potenciálu srdečního myokardu je depolarizace. Průběh akčního potenciálu je stejný jako u nervové buňky. Následuje krátká repolarizace. Charakteristická krátkým a rychlým poklesem membránového potenciálu. Je způsobena inaktivací Na^+ kanálů a krátkodobým otevřením specifických K^+ kanálů. Poté je zahájena typická fáze myokardu tzv. „plateau“ fáze. Hodnota zůstává pozitivní (po dobu cca 200ms). V této době je kationový proud přes membránu v obou směrech vyrovnaný. Z buňky proudí K^+ ionty, směrem do buňky proudí Ca^{2+} ionty, to je způsobeno otevřením specifických Ca^{2+} kanálů. Poslední fází je repolarizace, kdy převažuje proud iontů ven z buňky. To je způsobeno inaktivací Ca^{2+} kanálů, což má za následek pokles membránového potenciálu do záporných hodnot[11]. U buněčné

membrány vznikne akční potenciál v místě nadprahového podráždění, odtud se pak šíří dál[20]. Kladná zpětná vazba způsobí, že depolarizace pokračuje spontánně[12].

Srdeční akční potenciál se však značně oproti neuronovému akčnímu potenciálu liší. Pravděpodobně kvůli větší odlišnosti iontových kanálů přítomných v srdečních myocytech a interacelulárních spojeních. V roce 1977 Beeler a Reuter pomoci vápenatého proudu úspěšně popsali ventrikulární akční potenciál s charakteristickou „plateau“ fází, která je nezbytná pro řádnou srdeční kontrakci. Od této doby přibýly početné modely iontových kanálů a kompartmentů vápníkové dynamiky (Di Francesco a Noble 1985, Luo a Rudy 1994), složení současných modelů je značně komplexnější. Přesto mnoho těchto membránových kanálů stále vychází z formulace Hodgkin - Huxleyho rovnic[1].

2.4 Modelování srdečního akčního potenciálu

Původně byl model akčního potenciálu popsán pro neuron. Brzy však byl popsán model akčního potenciálu i pro srdeční buňky. Byly popsány malé rozdíly v kvantitativní popisu Na^+ a K^+ kanálů. Iontovými kanály srdečních myocytů protéká proud Ca^{2+} iontů. Tomuto proudu iontů odpovídá tzv. fáze „plateau“, která se shoduje se svalovou kontrakcí ventrikulárních myocytů. Srdce obsahuje mnoho druhů buněk, které vyžadují rozdílné úvahy pro vyvíjení modelů. Pace-makerové buňky v sinoatriálním uzlu umožňují autonomní sled akčních potenciálů. Zatímco Purkyňova vlákna představují účinný systém vedení signálu a následný převod na rychlou a jednotnou excitaci ventrikulárních myocytů[1].



2.2 Akční potenciál srdeční buňky. 0 - prudká depolarizace; 1 - rychlá repolarizační fáze; 2 - fáze plató; 3 - rychlejší depolarizace; 4- pomalá diast. depolarizace; PP - prahový potenciál; KP - klidový potenciál; <http://ekg.kvalitne.cz/arytmie.htm>

2.5 Metody měření membránových proudů

Pro měření membránových proudů se používají skleněné mikroelektrody, které se vyrábějí z tenkých skleněných trubiček o průměru 1 mm. Jedná se o skleněnou kapiláru naplněnou vhodným roztokem, který je složením blízký vnitřnímu složení buňky. Skleněná trubička se uprostřed nažhaví a tažením od sebe se získáme 2 mikroelektrody, které mají v průměru méně než 1 μm . Používají se 2 typy skleněných mikroelektrod. Průniková elektroda se zavádí do buňky přes buněčnou membránu. Zatímco dotyková buňkou neproniká, jen se jí dotkne. Kontakt s vnitřním prostředím dochází dotykem mikroelektrody a následným zvyšováním podtlaku, membrána se tak vchlípí do mikroelektrody, dalším zvýšením dojde k porušení membrány, tím pádem získáme přímý kontakt s vnitřním prostředím buňky. Mikroelektroda se do buňky zavádí pod kontrolou mikroskopu[20].

Ke kvantitativnímu popisu elektrických dějů na buněčné membráně se používá metody vnuceného napětí a metody vnuceného proudu. Při metodě vnuceného napětí se na membránu přikládá napětí a měří se odezva membránového proudu, naopak při metodě vnuceného proudu se registruje odezva membránového napětí na vnucený proud. Cílem je rozložit celkový membránový proud na jednotlivé složky a zjistit, jak se tyto složky podílejí na celkovém proudu. Proudů směřujících do buňky membránu depolarizují – proudy záporné (např. proud sodíkový a vápníkový). Proudů směřujících ve z buňky membránu repolarizují – proudy kladné (např. draslíkový proud). V odezvě na vnucené napětí můžeme pomocí skleněné dotykové mikroelektrody měřit proud jedním kanálem. Tato metoda je nazývá patch clamp a umožňuje snímat proudy celé buňky, nebo jen proud procházející jedním iontovým kanálem[20].

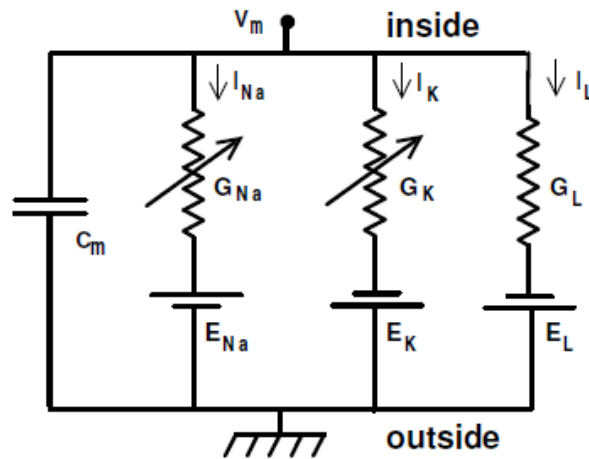
3 Historie modelování elektrických jevů na buněčných membránách

3.1 Hodgkin a Huxley 1952, Kvantitativní popis el. jevů na buněčných membránách

V roce 1952 završili svoji práci dva angličtí badatelé A. L. Hodgkin a A. F. Huxley, z které vychází téměř všechny modely popisující elektrofyziologické děje na srdečních buňkách. Zabývali se popisem elektrických dějů na membránách vzrušivých (excitabilních) buněk hlavonožce (sépie *Loligo*). Model byl založen na základě přímého experimentálního měření a následném matematickém vyjádření získaných dat. Jako první matematicky popsali napět'ově

řízené kanály a to jak pro sodné, tak pro draselné ionty. V roce 1963 jim byla udělena Nobelova cena za lékařství a fyziologii[20].

Hodgkin - Huxley model (dále jen „H-H“) je založen na myšlence, že elektrické vlastnosti membrány mohou být modelovány náhradním elektrickým obvodem[5]. H-H vytvořili náhradní elektrické schéma biologické membrány. Buněčnou membránu popsali jako kapacitu, jelikož odděluje od sebe dvě vodivá prostředí a pohyb iontů přes kanály vyjádřili jako vodivosti paralelně zapojené s rovnovážným zdrojem napětí[19]. V náhradním obvodu má tok proudu přes membránu dvě hlavní složky, kapacitní a iontovou. Iontový proud je dále rozdělen do tří zřetelných komponent. Skládá se ze sodíkového proudu I_{Na} , draslíkového proudu I_K a malých unikajících proudů I_L , které jsou primárně nesený chloridovými ionty[5]. H-H rovněž spočítali vodivosti těchto kanálů[8].



3.1 Náhradní elektrické schéma H-H modelu axonu hlavonožce.[8]

3.1.1 Draslíková vodivost a sodíková vodivost

$$g_K = \frac{I_K}{U_m - U_K}, \quad g_{Na} = \frac{I_{Na}}{U_m - U_{Na}} \quad (1)$$

Průběh vodivosti g_K přesně neodpovídá prosté exponenciále. Vyrůstá s nepatrným zpožděním v odezvě napěťového skoku. Jako nejlepší řešení se jeví aproximace tohoto průběhu čtvrtou mocninou exponenciální funkce[20]. Průběh vodivosti g_{Na} lze popsat stejným způsobem. Pro tento případ je však nutné zavést dvě veličiny m a h . Veličina m popisuje aktivaci g_{Na} . Zatímco druhá veličina h popisuje pomalý pokles[8]. Nejlepším řešením je

aproximovat průběh veličiny m třetí mocninou exponenciální funkce, průběh veličiny h bude aproximován mocninou první[20].

Draslíková vodivost je popsána jako:

$$g_K = \bar{g}_K n^4, \frac{dn}{dt} = \alpha_n (1-n) - \beta_n n, \quad (2)$$

kde g je konstanta s rozměry vodivost /cm², α_n a β_n jsou rychlostní konstanty, které se mění s napětím, ale ne s časem; n je bezrozměrná proměnná, která se pohybuje v rozmezí 0 a 1[8].

Průběh vodivosti g_{Na} lze popsat stejným způsobem. Pro tento případ je však nutné zavést dvě veličiny – m a h . Veličina m popisuje aktivaci g_{Na} . Zatímco druhá veličina h popisuje pomalý pokles[8]. Nejlepším řešením je aproximovat průběh veličiny m třetí mocninou exponenciální funkce, průběh veličiny h bude aproximován mocninou první[20]

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h, \frac{dm}{dt} = \frac{1}{\tau_m} (m_\infty - m), \frac{dh}{dt} = \frac{1}{\tau_h} (h_\infty - h). \quad (3)$$

Rovnice, která platí obecně při změnách napětí a poskytuje celkový proud na membráně v závislosti na čase a napětí[8].

$$\frac{dU_m}{dt} = \frac{1}{C} [I_m - \bar{g}_K n^4 (U_m - U_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (U_m - U_K) - \bar{g}_{bg} (U_m - U_{bg})], \quad (4)$$

kde, \bar{g}_K , \bar{g}_{Na} , \bar{g}_{bg} jsou maximální hodnoty vodivostí, U_K , U_{Na} , U_{bg} jsou rovnovážná napětí jednotlivých kanálů. Dynamické proměnné popisují veličiny m , h a n . Veličina C reprezentuje kapacitu membrány, U_m membránové napětí. I_m reprezentuje průběh na odezvu stimulačního impulsu.

Údaje získané metodou vnuceného napětí se používají k odvození rovnic, které popisují změny sodné a draselné vodivosti spojených se změnou membránového potenciálu. Rovnice byly použity pro predikci kvantitativního chování modelu neuronu za různých podmínek, které odpovídali experimentům iontových proudů[8].

3.2 Denis Noble 1961, Modifikované Hodgkin-Huxleyho rovnice aplikované na akční potenciál Purkyňova vlákna

První model srdeční buňky je Nobleho model obecné Purkyňovy buňky. Obsahuje tři primární proudy: Na^+ , K^+ a na pozadí předpokládaný proud zprostředkovaný proudem Cl^- . Rovnice formulované Hodgkinem a Huxleyem (1952) vedly k popsání elektrické aktivity nervu hlavonožce a byly pozměněny k popsání akčního a pace-makerového srdečního potenciálu Purkyňových buněk. Rovnice draselných proudů se liší od H-H tím, že předpokládají průtok K^+ iontů přes dva typy kanálů v membráně: jeden v kterém se g_K snižuje, když je membrána depolarizovaná a další v kterém g_K velmi pomalu stoupá. Rovnice sodíkového proudu jsou velmi podobné rovnicím Hodgkin a Huxleyho a jsou z části založené na Wiemannovu měření vlastností systému srdečního svalu (1955)[8]. Model popisuje předpokládané změny vodivosti a iontových proudů. Změna ve vypočtené membránové impedanci během akčního a pace-makerového potenciálu se shoduje s experimenty pozorovanými na Purkyňových vláknech. Všeobecné chování rovnic odpovídá pozorovanému chování na Purkyňových vláknech[16].

3.2.1 Draslíkový proud

Při matematickém popsání draslíkového proudu, je vhodné předpokládat, že K^+ ionty přechází přes membránu dvěma kanály. V jednom je draslíková vodivost (g_{K1}) jako okamžitá funkce membránového potenciálu a klesá při depolarizaci membrány. Další typ vodivostního kanálu (g_{K2}) pomalu stoupá, když je membrána depolarizovaná. Tyto kanály jsou representovány dvěma usměřovači. Vodivost g_{K1} je zastoupena usměřovačem, který jednoduše přenáší proud dovnitř, zatímco g_{K2} je zastoupena usměřovačem, který přenáší proud ven[16].

3.2.2 Sodíkový proud

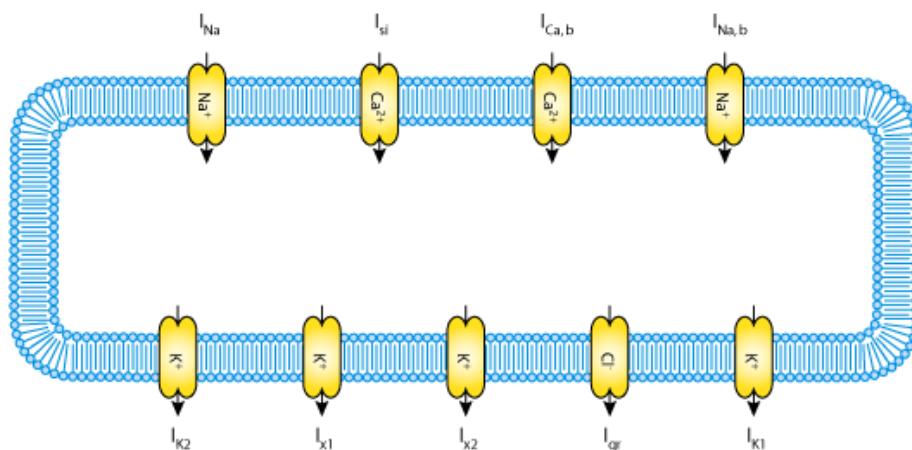
Změny membránového potenciálu mají na sodnou vodivost dvojí účinek. Když je membrána náhle depolarizovaná dojde z počátku k velkému nárůstu g_{Na} . Avšak v případě, že je depolarizace zachována, g_{Na} brzy klesá znovu na nízkou hodnotu. Kromě toho, rozsah počátečního růstu g_{Na} závisí na předchozí hodnotě membránového potenciálu. H-H popisují toto chování za předpokladu, že g_{Na} je určena dvěma proměnnými. Pomocí metody

vnuceného napětí Wiechmann (1955) dokázal, že Purkyňova vlákna jsou velmi podobné buňkám nervu hlavonožce[16].

3.3 Mc Allister, Noble a Tsien 1975, Klasický model srdečního akčního potenciálu

V roce 1975 McAllister, Noble a Tsien představili prototyp numerického modelu pro rytmickou pace-makerovou aktivitu srdečních Purkyňových vláken. Pomocí metody vnuceného napětí studovali vliv membránových proudů na průběh akčního potenciálu[1].

McCallister, Noble a Tsien (dále jen MNT) metodou vnuceného napětí popsali proud I_{X1} , zobecněvanou „plateau“ fázi a depolarizační proud. Tento model byl tedy schopný zároveň popsat charakteristiku pace-makerové aktivity a rychlé vedení impulzu Purkyňovými buňkami. Srdeční sval obsahuje mnoho druhů buněk, model MNT však popisuje jen některé. Jejich model popisuje jen některé z nich. V roce 1977 za tímto účelem vyvinuli Beeler a Reuter numerický model (B-R model) pro ventrikulární myocyty. MNT model zahrnuje vnitřní vápníkový proud (který objevil roku 1962 Noble) spolu s proudem sodíku, tři draslíkové proudy, jeden chloridový proud a tři proudy na pozadí zprostředkované ionty K^+ , Na^+ , Cl^- [1].



3.3.2 Schematický diagram popisující tok proudů přes membránu (Mc Allister, Noble a Tsien),

<http://models.cellml.org>

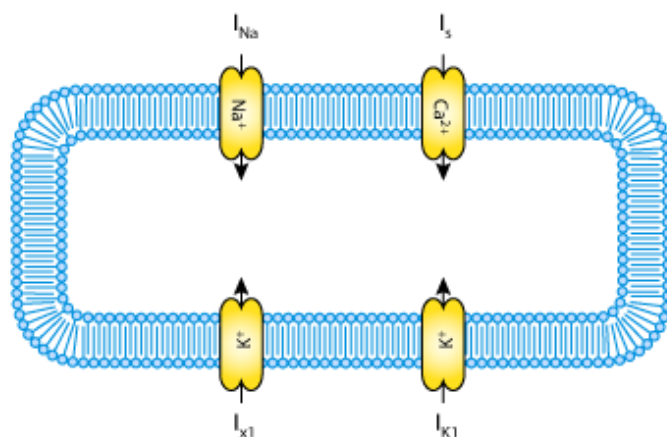
Pomocí matematického modelu membránového proudu byla rekonstruována elektrická aktivita srdečních Purkyňových vláken. Individuální komponenty iontového proudu byly popsány rovnicemi, které byly založeny na experimentech s použitím metody vnuceného napětí[15].

Byly vypočteny membránové akční potenciály a pace-makerová aktivita. Byla studována úloha transitního vnějšího chloridového proudu (I_{Cl}) ve výpočtech rychlé depolarizační fáze. V modelu byl zahrnut sekundární vnitřní proud nesený ionty vápníku (I_{Si})[15].

3.4 Beller Reuter 1977

V roce 1977 Beeler a Reuter vyvinuli numerický model (B-R model) pro ventrikulární myocyty. Tento model zahrnuje proudové komponenty I_S , pomalý do buňky tekoucí Ca^{2+} proud, který je odpovědný za pomalou depolarizaci a nápadnou „plateau“ fázi. Tento proud I_S je popsán pomocí Hodgkin–Huxley formulace, v které proměnné d (aktivace) a f (inaktivace) popisují v čase měnící se vodivosti pomalého vnitřního proudu. Počáteční nízká úroveň intercelulárního vápníku se však mění s příchodem transmembránového proudu I_S . Takto Beeler a Reuter modelovali intracelulární přesunování vápníku, za předpokladu, že teče do buňky a hromadí se v ní.

S tímto modelem Beeler a Reuter začali předpovídat patologické fenomény včetně určujících činitelů po dobu akčního potenciálu a oscilační chování ventrikulárních buněk[1].



3.3 Schematický diagram popisující tok proudů přes membránu (Beeler a Reuter),

<http://models.cellml.org>

Tento model využívá čtyři z osmi různých iontových proudů vyskytujících se v srdeční buňce známých v té době. Beeler a Reuter popsali rychlý vnitřní Na^+ proud, podobný tomu, který používají Hodgkin a Huxley, do modelu ale začlenili druhou pomalejší inaktivační bránu j , časově-závislý vnější proud I_{X1} , časově-nezávislý K^+ vnější proud I_{K1} , a pomalu dovnitř tekoucí proud nesený především Ca^{2+} ionty[1].

3.5 Moderní model srdečního akčního potenciálu

Moderní modely používají mnoho pojmů zavedených klasickými modely. Nynější modely však zahrnují větší soubor iontových kanálů, bohatší experimentální historii a komplex dynamiky intracelulárního a sarkoplazmatického vápníku. Zlepšení početního výkonu a numerických technologií může objasnit mohutné systémy diferenciálních rovnic a také přesněji popsat buněčnou elektrofyziologii a interakci mnoha buněk. Výsledek modelování byl posunut od popisu normálního chování myocytů k popisu patologických fenoménů[1].

3.6 Di Francesco Noble 1985

V roce 1985 Di Francesco a Noble popsali a zdokonalili model akčního potenciálu Purkyňova vlákna (D-N model). Tento model shrnul tradiční formulaci iontových kanálů, současně zlepšil předpoklady pro vápenaté kanály (L-typ a T-typ) a dynamiku intracelulárního

vápníku. Zahrnuje řadu významných pokroků a byl to první model s různou intracelulární sodíkovou koncentrací a intracelulární a extracelulární draslíkovou koncentrací a také sofistikovanější dynamikou kalcia. Model obsahoval další komponenty jako Na^+/K^+ pumpu [1]. Model je popsán celkem osmi proudy a to: depolarizačním proudem I_{Na} a I_{si} , repolaričními proudy I_{K} a I_{K1} , přechodným proudem I_{to} , proudem I_{f} a dvěma proudy na pozadí $I_{\text{b,Ca}}$ a $I_{\text{b,Na}}$. Model používá 16 proměnných, které jsou symbolizovány napětím, intracelulární koncentrací Ca^{2+} , K^+ , Na^+ iontů, koncentrací extracelulárních K^+ iontů, zvyšováním a uvolňováním koncentrace Ca^{2+} iontů sarkoplazmatického retikula a devíti dynamickými proměnnými[4].

3.7 Luo a Rudy 1991

V roce 1991 Luo a Rudy publikovali zmodernizovanou verzi D-N modelu, který zahrnoval více experimentálních dat pro sodný a draselný proud[1]. Cílem této studie bylo vytvořit model membránového akčního potenciálu savčích ventrikulárních buněk, založený, na experimentálních výsledcích. Tento model formuluje 3 iontové proudy I_{Na} , I_{K} , $I_{\text{K1(T)}}$. Proud I_{Na} je inaktivován dvěma procesy – rychlým a pomalým. Pomalý proces inaktivace naznačuje pomalou obnovu excitability. Proud I_{Na} je charakteristický velkou vodivostí. Dalšími proudy v tomto modelu jsou depolarizační proud I_{si} , depolarizační proud I_{kp} a proud I_{b} na pozadí. Nově objevený draslíkový kanál je realizován jako součást proudu $I_{\text{K1(T)}}$ [13].

3.8 Luo a Rudy 1994

Poté v roce 1994 publikovali Luo a Rudy zdokonalený model, který popsal Di Francesco a Noble. K rekonstrukci akčního potenciálu model používá celkem devět iontových proudů. Depolarizační proudy jsou zastoupeny rychlým sodíkovým proudem I_{Na} , vápníkovým proudem I_{Ca} a $I_{\text{p,Ca}}$ a proudy na pozadí $I_{\text{Na,b}}$ a $I_{\text{Ca,b}}$. Repolarizační proudy jsou zastoupeny draslíkovými proudy I_{K} , I_{K1} , dále I_{kp} a $I_{\text{ns,Ca}}$. Model se skládá z kompartmentů: myoplazmy, sítě sarkoplazmatického retikula. Tento zlepšený model je průlomem v simulacích excitačních kontrakcí. Model simuluje dynamické změny iontových koncentrací. Důraz této studie je kladen na iontové proudy a další procesy, které regulují a určují změny koncentrace intracelulárních Ca^{2+} iontů během akčního potenciálu. Tyto procesy představují důležitý aspekt elektrické aktivity buňky a vytváření akčního potenciálu, ale také stanovení mechanické činnosti buňky přes excitačně kontrakční proces[12].

4 Vlastní řešení modelů

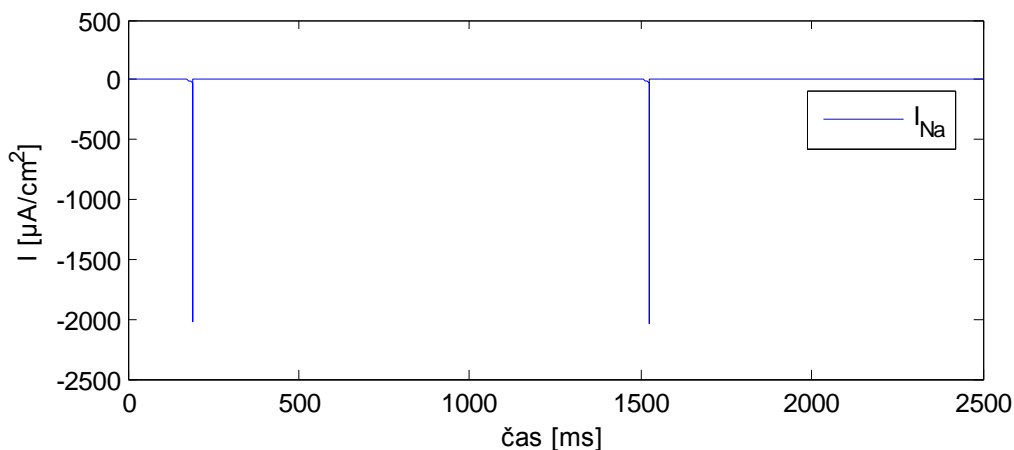
4.1 Model Mc Allister, Noble , Tsien 1975

V roce 1975 McAllister, Noble a Tsien (MNT) prezentovali model pro akční potenciál Purkyňových vláken. Tento model je založen na experimentálních výsledcích, které získali metodou vnuceného napětí[15].

Model tvoří dva vnitřní proudy, I_{Na} a I_{Si} . V modelu MNT jsou tři časově závislé vnější draslíkové proudy I_{K2} , I_{X1} a I_{X2} . Do modelu je také zahrnut vnější časově závislý proud I_{Cl} , který je nesen chloridovými ionty. Jako poslední jsou popsány proudy na pozadí (tzv. background proudy), které jsou časově nezávislé. Proud I_{Na} se podobá sodíkovému proudu, který popsali Hodgkin a Huxley[8] a je popsán rovnicí:

$$I_{Na} = \overline{g_{Na}} \cdot m^3 \cdot h \cdot (E - E_{Na}), \quad (5)$$

kde $\overline{g_{Na}}$ představuje maximální vodivost a nabývá hodnoty 150 mS/cm^2 . Aktivační proměnná m je aproximována třetí mocninou exponenciální funkce, zatímco inaktivační dynamická proměnná vystupuje v první mocnině. Hodnota rovnovážného napětí E_{Na} byla stanovena na 40 mV .



4.1 Průběh sodíkového proudu I_{Na}

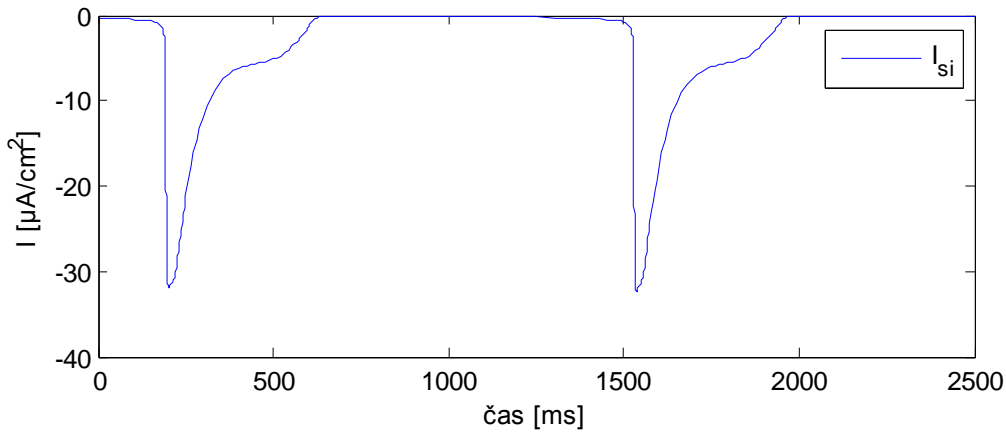
Sodíkový proud je hlavní depolarizační proud[15]. Průběhu tohoto proudu originální práce neposkytuje. Avšak při srovnání s programem COR je průběh proudu stejný.

Dalším vnitřním proudem je sekundární vnitřní proud I_{si} [15]. Tento proud má pomalejší kinetiku než I_{Na} a je částečně nesen ionty vápníku[10]. V popisu tohoto proudu se objevují dvě dynamické proměnné a je popsán rovnicí:

$$I_{si} = \overline{g}_{si} \cdot (E - E_{si}) \cdot d \cdot f + \overline{g}'_{si} \cdot (E - E_{si}) \cdot d', \quad (6)$$

$$d' = 1/(1 + \exp(-0.15 \cdot (E + 40))), \quad (7)$$

kde rovnovážné napětí E_{si} je rovno 70 mV. Maximální vodivost \overline{g}_{si} je rovna 0,8 mS/cm², zatímco \overline{g}'_{si} je rovna 0,4 mS/cm². Dynamické aktivační a inaktivační proměnné d a f jsou časově závislé, zatímco d' je podobná proměnné d , ale je závislá jen na napětí[15].



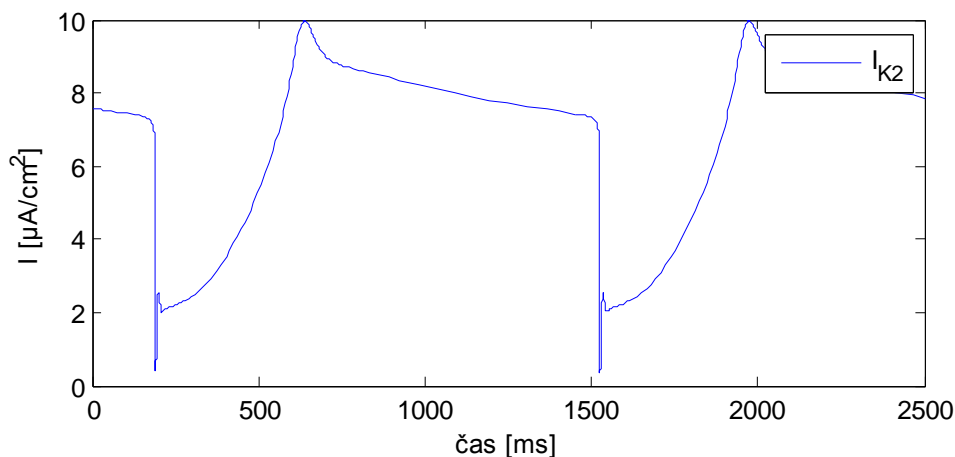
4.2 Průběh proudu I_{si}

Z průběhu tohoto proudu můžeme vyčíst, že se jedná o proud depolarizační. Výsledky průběhu tohoto proudu byly porovnány s programem COR. Průběh proudu I_{si} se shoduje.

V modelu MNT jsou tři časově závislé, vnější draslíkové proudy označené I_{K2} , I_{K1} a I_{X2} . Žádný z nich se nepodobá draslíkovému proudu, který byl z kvantitativního pohledu pozorován u hlavonožce Loligo (Hodgkin - Huxley)[10]. Všechny proudy jsou popsány pomocí aktivačních a inaktivačních proměnných. Proud I_{K2} je nazýván pacemakerový proud, jelikož je odpovědný za periodické zahájení akčního potenciálu[15]. A je popsán rovnicí:

$$I_{K2} = \tilde{t}_{K2} \cdot s, \quad (8)$$

$$\tilde{t}_{K2} = 2.8(\exp(0.04 \cdot (E + 110)) - 1)/(\exp(0.08 \cdot (E + 60)) + \exp(0.04 \cdot (E + 60))), \quad (9)$$



4.3 Průběh draslíkového proudu I_{K2}

kde \bar{t}_{K2} popisuje plnou aktivaci voltampérového vztahu. Dynamická proměnná s je aproximována první mocninou exponenciální funkce[15]. Při srovnání s programem COR je průběh tohoto proudu stejný.

Dalšími draslíkovými proudy jsou tzv. „plató“ proudy I_{X1} a I_{X2} [15]. Rovnice, které v tomto případě MN použili, jsou založeny na experimentální analýze, kterou popsali ve své práci Noble Tsien[17]. Tyto proudy jsou napěťově i časově závislé a jsou popsány těmito rovnicemi:

$$I_{x1} = x_1 \cdot \bar{t}_{x1}, \quad (10)$$

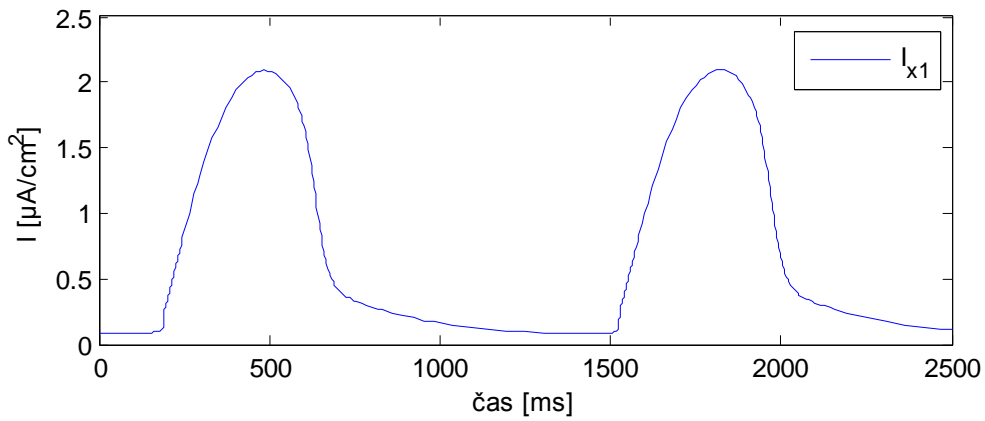
Aktivační proud \bar{t}_{x1} je nelineární funkcí potenciálu. Tyto rovnice využili s použitím Adrianova modelu[15].

$$\bar{t}_{x1} = 1,2 \cdot \left(\exp\left(\frac{E+95}{25}\right) - 1 \right) / \left(\exp\left(\frac{E+45}{25}\right) \right), \quad (11)$$

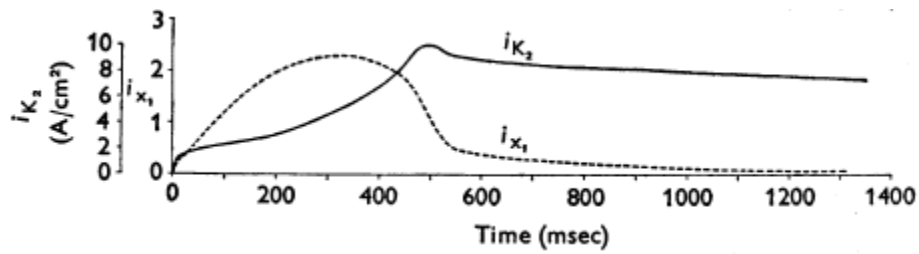
$$I_{x2} = x_2 \cdot \bar{t}_{x2}, \quad (12)$$

$$\bar{t}_{x2} = 25 + E \cdot 0,384. \quad (13)$$

Obě dynamické proměnné x_1 i x_2 jsou popsány jednoduchou exponenciální závislostí[15]. Z průběhu tohoto proudu můžeme vyčíst, že se jedná o proud, který buňku repolarizuje.

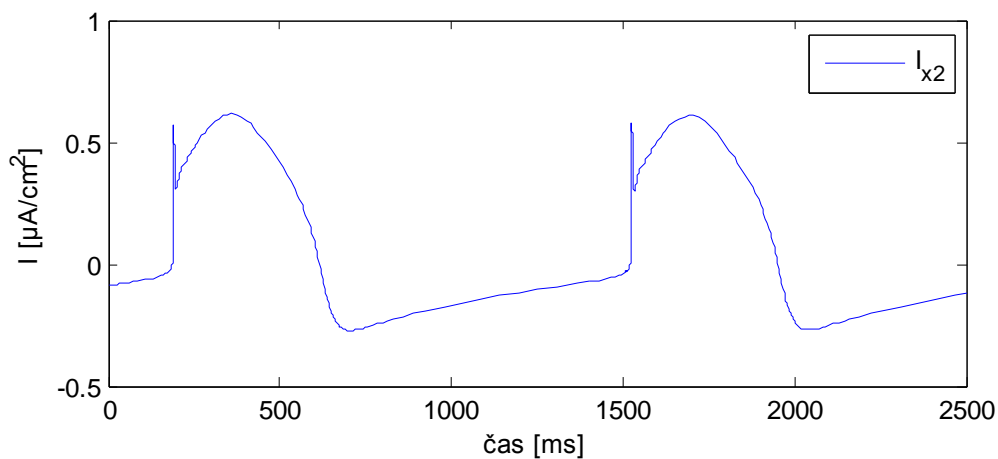


4.4 Průběh draslíkového proudu I_{x1}



4.5 Průběh proudu I_{K2} a I_{x1} - McAllister, Noble, Tsien[15].

Při srovnání průběhu proudu I_{x1} s originální prací bylo dosaženo stejných výsledků. Jeho úloha spočívá v repolarizaci buněčné membrány.



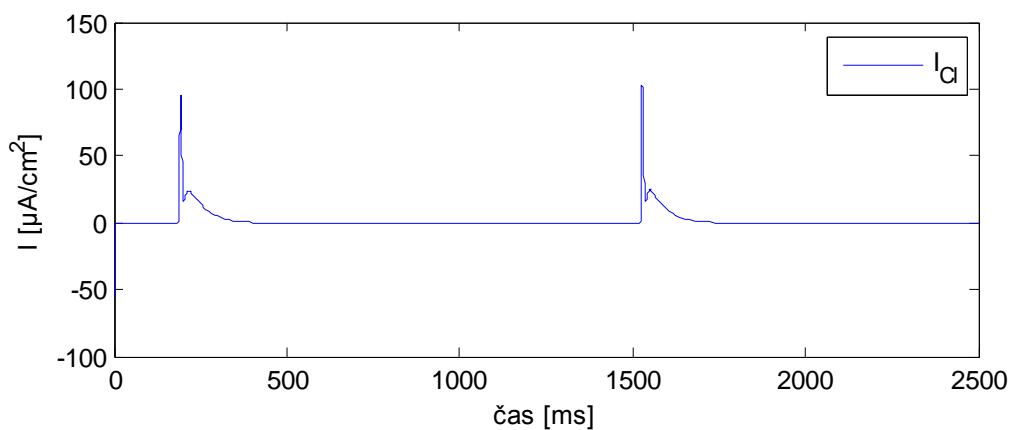
4.6 Průběh draslíkového proudu I_{x2}

I srovnání proudu I_{x2} se shoduje s výsledky programu COR, dle charakteristiky průběhu se tedy jedná o proud, který buněčnou membránu repolarizuje. Originální práce tento průběh neposkytuje.

Do modelu je také zahrnut vnější časově závislý proud I_{Cl} , který je nesen chloridovými ionty a je popsán tímto vztahem[10]:

$$I_{Cl} = \overline{g_{qr}} \cdot q \cdot r \cdot (E - E_{Cl}); \quad (14)$$

kde q je aktivační a r je inaktivační proměnná, $\overline{g_{qr}}$ je maximální vodivost kanálu a jeho hodnota je $16,5 \text{ mS/cm}^2$ a hodnota rovnovážného napětí E_{Cl} je rovna -70 mV . Tento proud přispívá ke zkrácení fáze plató. Výsledky naznačují, že přechodný chloridový proud je převážně odpovědný za brzkou repolarizaci, což popisuje i odborná literatura MNT[15].



4.7 Průběh proudu I_{Cl}

Hodgkin a Huxley ve své analýze membrány nervové buňky hlavonožce popisují malý residuální proud. Tuto komponentu nazvali unikající proud[15]. Do modelu je zahrnuto několik proudů na pozadí (tzv. background proudy), které jsou na čase nezávislé. První z nich se nazývá vnější proud draslíkových iontů a je popsán rovnicí:

$$I_{K1} = \left(\frac{\overline{I_{K2}}}{2,8} \right) + (0,2 \cdot (E - E_{K1}) / (1 - (\exp(-0,04 \cdot (E - E_{K1}))))), \quad (15)$$

kde závislost $\overline{I_{K2}}$ je popsána výše. Tato proudová složka je nesena hlavně draslíkovými ionty[15]. Parametry byly vybrány, tak aby odpovídali voltampérové charakteristice, kterou

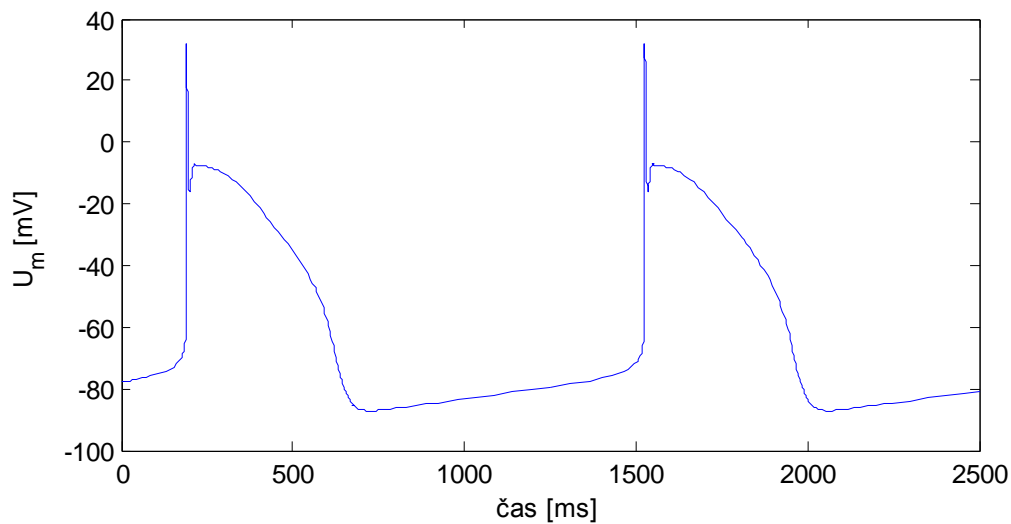
získali McAllister a Noble[14]. Dalším proudem na pozadí je vnitřní sodíkový proud. K jeho rekonstrukci MNT použili následující rovnice:

$$I_{Na,b} = g_{Na,b} \cdot (E - E_{Na}), \quad (16)$$

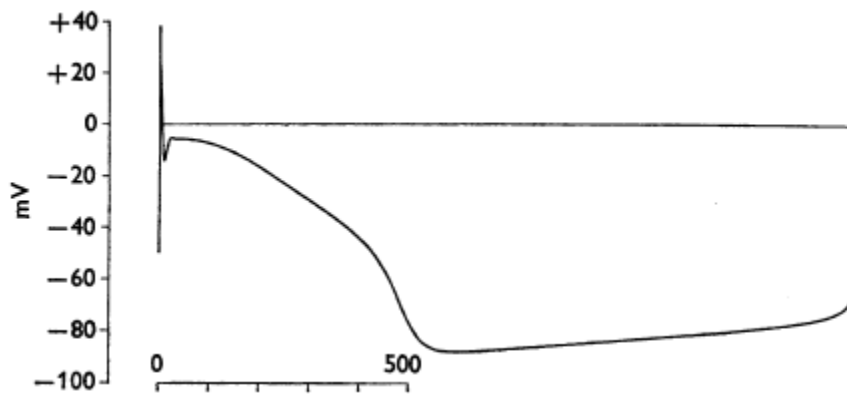
kde vodivost $g_{Na,b}$ je rovna $0,105 \text{ mS/cm}^2$ a rovnovážné napětí $E_{Na} = 40\text{mV}$ se shoduje s výsledky, kterých dosáhli Bosteels a Carmeliet[3]. Poslední z proudů na pozadí je proud $I_{Cl,b}$. Tato proudová složka je nesena chloridovými ionty[15]. Tento proud je dán rovnicí:

$$I_{Cl,b} = g_{Cl,b} \cdot (E + E_{Cl}), \quad (17)$$

kde vodivost $g_{Cl,b}$ je rovna $0,01 \text{ mS/cm}^2$ a rovnovážné napětí pro $E_{Cl} = -70\text{mV}$ [15]. Všechny tyto proudy na pozadí se shodují s předlohou, kterou poskytuje program COR.



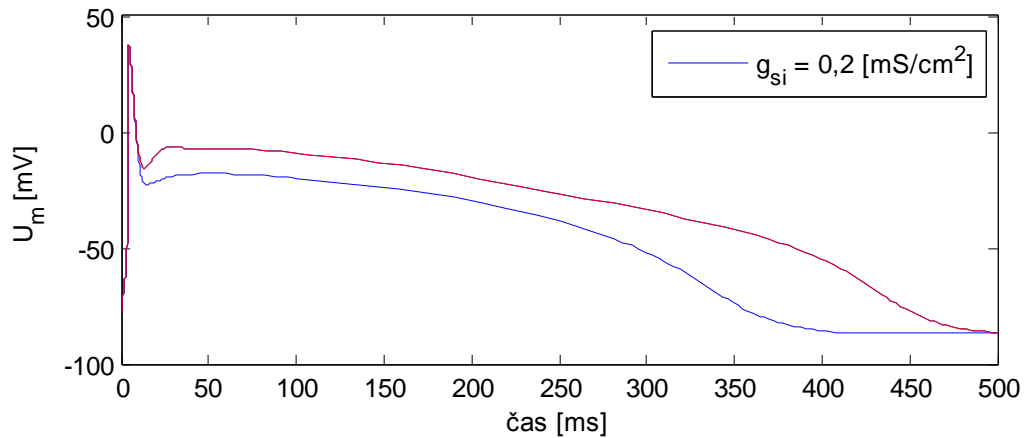
4.8 Průběh akčního potenciálu McAllister, Noble, Tsien.



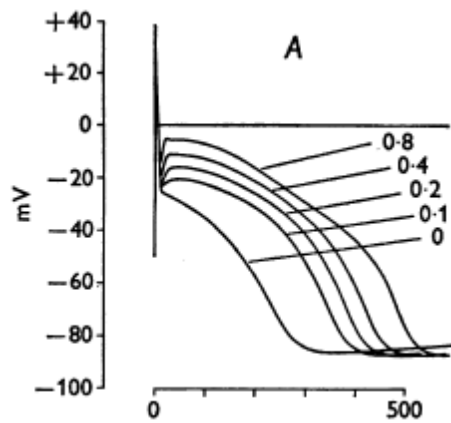
4.9 Průběh akčního potenciálu McAllister, Noble, Tsien[15]

Závislost na obrázku **Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.** zobrazuje výstup akčního napětí z modelu, který zrealizovali Mc Allister, Noble a Tsien a je srovnáván s výstupem na obrázku **4.9 Průběh akčního potenciálu McAllister, Noble, Tsien[15]**. V čase 190 ms dochází k první odezvě na stimulační impuls. Počáteční hodnota membránového napětí je -78 mV, tato hodnota vychází z práce MNT. Při depolarizaci hodnota membránového napětí dosahuje hodnoty 40 mV. Rychlá repolarize, která je způsobena zavřením sodných kanálů způsobí pokles membránového napětí na hodnotu -16 mV. V originální práci je hodnota membránového napětí při depolarizaci shodně 40 mV, po té rychlou depolarizací klesá na -15 mV a následně se pohybuje v pozitivním směru na -5 mV. Následně se projevuje tzv. fáze „plató“, maximální hodnota membránového napětí při této fázi AP je -7 mV. Doba „plató“ fáze trvá asi 490 ms. Buňka je tedy opět repolarizována a přechází do stavu klidového membránového napětí. Během následující doby se připravuje na další spontánní depolarizaci buněčné membrány, která přichází asi 800 ms od skončení prvního stimulu. K odezvě na druhý stimulační impuls dochází v čase 1525 ms a vykazuje stejné chování jako je tomu u první stimulace srdeční buňky. Celková doba trvání AN je tedy 500 ms, což odpovídá práci MNT a také programovému prostředí COR, které se zabývá stimulací srdeční buňky a s kterým jsem právě svůj model srovnával.

MNT zkoumali roli proudu I_{Si} na plató fázi a zářez mezi rychlou repolarizací a plató fází. Vliv velikosti vodivosti \bar{g}_{Si} na průběh akčního napětí je poměrně značný. Z průběhu AP je zřejmé, že čím je vodivost nižší, tím se méně projeví proud nesený Ca^{2+} ionty a tím dochází i k většímu vyhlazení plató fáze.



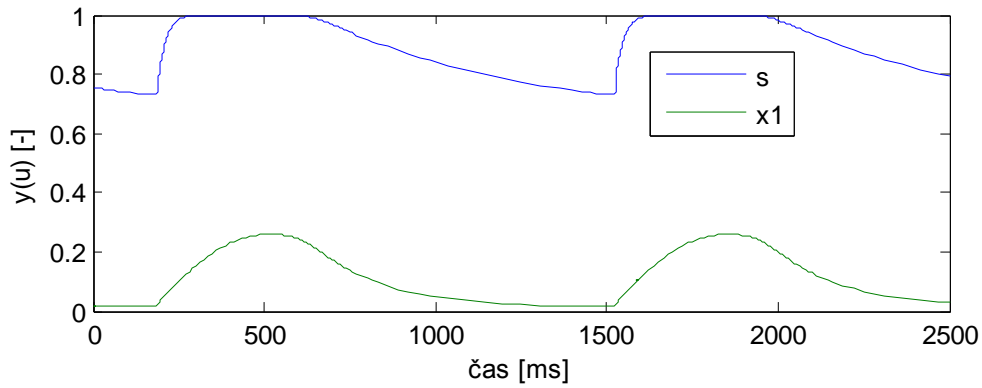
4.10 Vliv velikosti maximální vodivosti na průběhu AP.



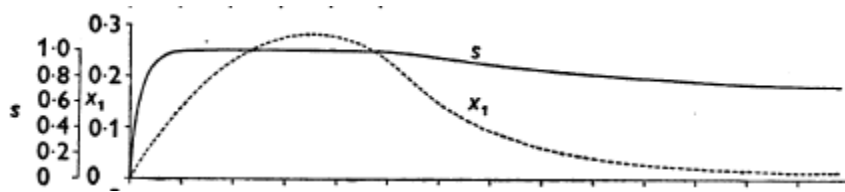
4.11 Závislost velikosti maximální vodivosti na průběhu AP[15]

Srovnání vlivu velikosti maximální vodivosti g_{si} na průběh AN; průběh vykreslený červeně popisuje průběh při standardní velikosti maximální vodivosti.

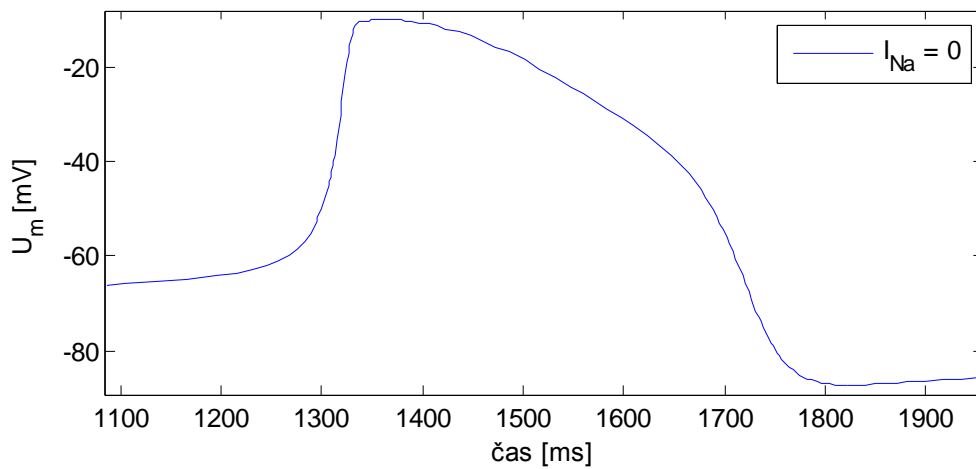
Následuje srovnání dynamických proměnných s a x_I . Z jejich průběhu lze vyčíst, že obě tyto dynamické proměnné mají aktivační charakter.



4.12 Průběh dynamických proměnných s a x_1

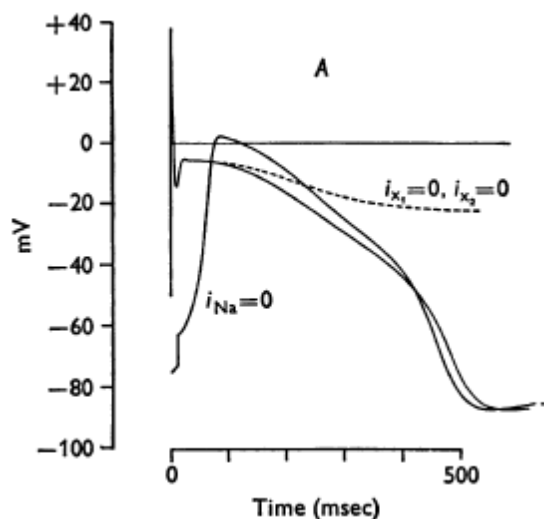


4.13 Průběh dynamických proměnných s a x_1 [15].

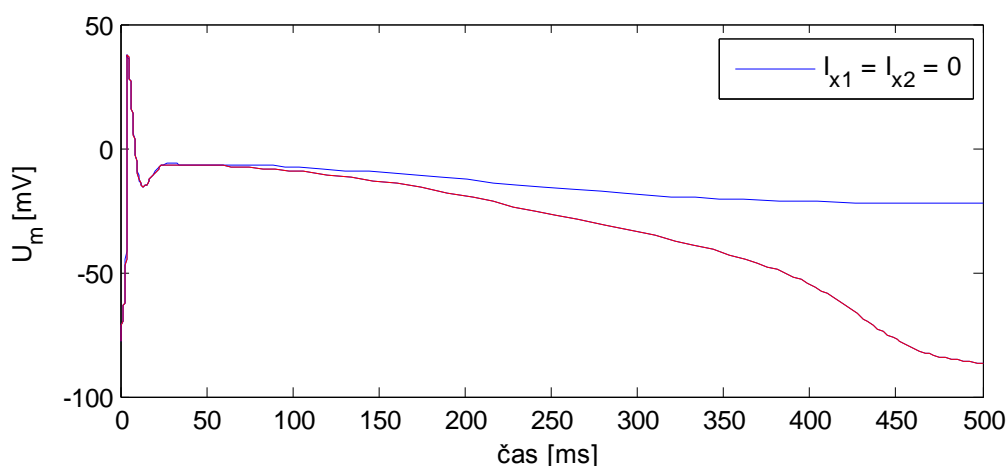


4.14 Průběh AP při $I_{Na} = 0$.

V nepřítomnosti sodíkového proudu ($I_{Na} = 0$), nedochází k překmitu membránového napětí do kladných hodnot. Sekundární vnitřní proud však částečně jeho úlohu přebírá, což na obrázku 4.15 Průběh AP při $I_{Na} = 0, I_{x1} = I_{x2} = 0$ [15]. McAllister, Noble a Tsien popisují[15].



4.15 Průběh AP při $I_{Na} = 0$, $I_{x1} = I_{x2} = 0$ [15].



4.16 Průběh AP při $I_{x1} = I_{x2} = 0$.

Roli draslíkového proudu I_{x1} na repolarizaci zkoumali Noble a Tsien[18]. Při nastavení hodnot proudů I_{x1} a I_{x2} na nulovou hodnotu dochází k depolarizaci i průběhu plató fáze, avšak nedochází k repolarizaci membrány, za niž jsou odpovědné právě draslíkové proudy, jak popisují Noble a Tsien[17]. Průběh zobrazený červenou barvou vykresluje standardní průběh AP.

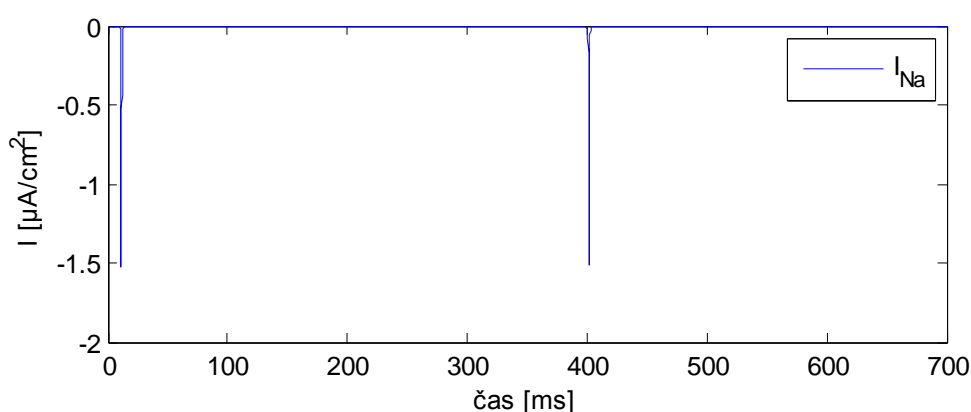
4.2 Model Beeler Reuter 1977

V roce 1977 krátce po popsání modelu MNT vytvořili Beeler a Reuter (dále jen „BR“) další model. Tento model popisuje rekonstrukci akčního potenciálu ventrikulárních buněk. Stejně jako předchozí model je i tento model založen na experimentálních měřeních. Beeler – Reuterovi rovnice jsou méně komplikované než rovnice modelu MNT. Model popisují čtyři transmembránové proudy, dva proudy vnitřní a dva proudy vnější, z nichž jeden je časově závislý a druhý je časově nezávislý[10].

Jako obvykle, zde vystupuje sodíkový vnitřní proud, popsáný rovnicí:

$$I_{Na} = (\overline{g_{Na}} \cdot m^3 \cdot h \cdot j + g_{NaC}) \cdot (V - E_{Na}), \quad (18)$$

kde $\overline{g_{Na}}$ je hodnota maximální vodivosti a je rovna 4 mS/cm^2 . Veličinu g_{NaC} BR definují jako sodíkovou vodivost na pozadí a její velikost je $0,003 \text{ mS/cm}^2$. Hodnota rovnovážného napětí E_{Na} byla v tomto modelu stanovena 50 mV . Dynamické proměnné vystupující v tomto proudu jsou m , h a j . Beeler a Reuter zjistili, že je nutné zahrnout reaktivační konstantu j . Na základě práce Haas et al.[7] BR zavedli další inaktivační parametr j . Tento proces reaktivace je mnohem pomalejší než proces inaktivace. Dynamickou proměnnou m převzali z modelu vytvořený Hodgkin-Huxleyem[1]. Sodíkový proud je tedy aktivován proměnnou m , inaktivován proměnnou h a reaktivován proměnnou j , která je nejpomalejší ze všech tří proměnných[1].

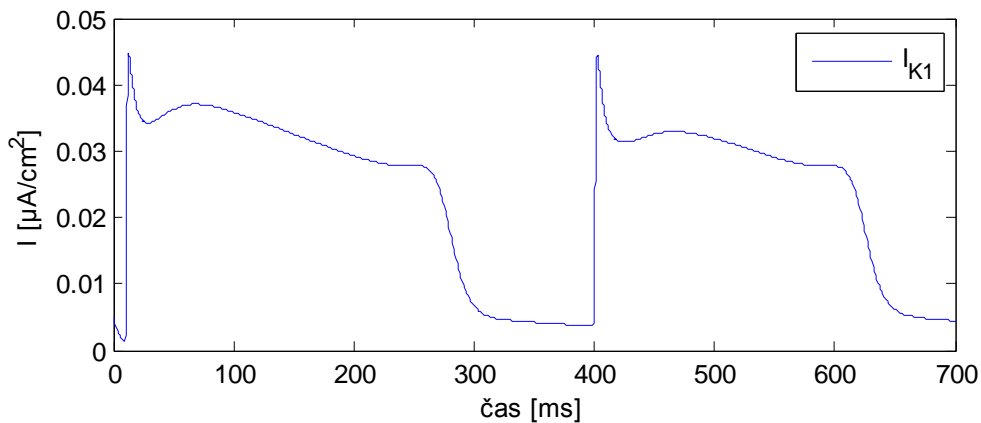


4.17 Průběh sodíkového proudu I_{Na} .

Vždy s odezvou na stimulační impuls dojde k aktivaci tohoto hlavního depolarizačního proudu[1].

Experimentální práce na srdečních Purkyňových vlákních naznačila možnost přítomnosti tří časově aktivovaných proudů (I_{K2} , I_{x1} a I_{x2}) a jednoho časově nezávislého draslíkového proudu. Experimentální výsledky prokázali přítomnost jen jednoho časově aktivovaného proudu I_{x1} a jednoho „background“ proudu I_{K1} . Draslíkovou složku proudu popisují dva proudy. Na čase nezávislý proud I_{K1} , který je popsán rovnicí:

$$I_{K1} = 0.0035 \cdot \left(\frac{4 \cdot (\exp(0.04 \cdot (V+85)) - 1)}{\exp(0.08 \cdot (V+53)) + \exp(0.04 \cdot (V+53))} + \frac{0.2 \cdot (V+23)}{(1 - \exp(-0.04 \cdot (V+23)))} \right), \quad (19)$$

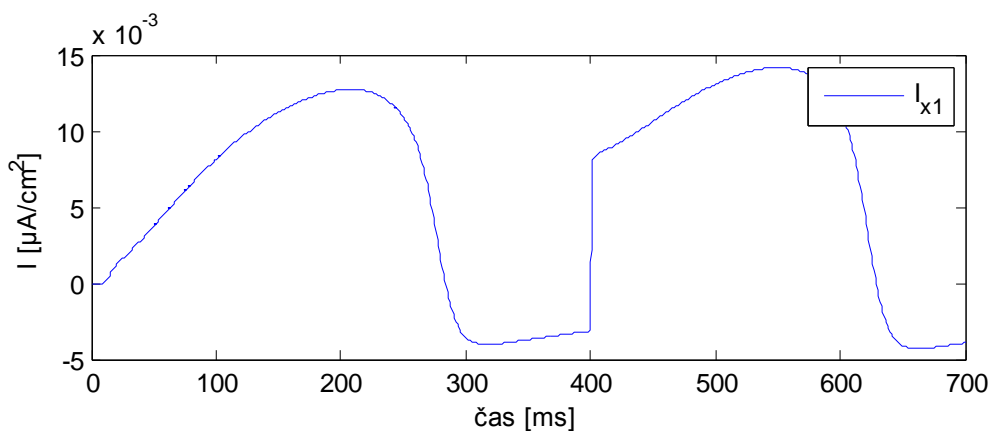


4.18 Průběh draslíkového proudu I_{K1} .

a časově aktivovaný vnější proud je popsán rovnicí:

$$I_{x1} = x_1 \cdot 8 \cdot 10^{-3} \cdot (\exp(0.04 \cdot (V + 77)) - 1) / \exp(0.04 \cdot (V + 35)). \quad (20)$$

kde x_1 je dynamická proměnná, která vystupuje v první mocnině.



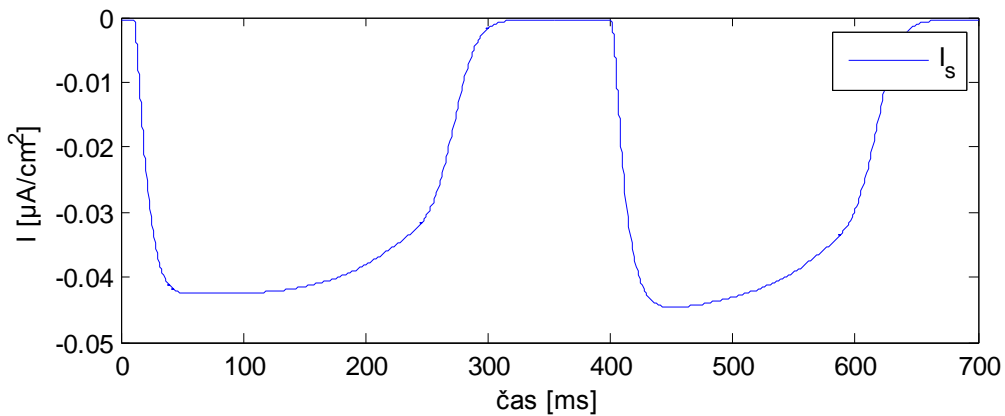
4.19 Průběh draslíkového proudu I_{x1} .

Proud I_s je popsán jako přechodný vnitřní proud s aktivačními a inaktivačními parametry. Dynamická proměnná d proud aktivuje a proměnná f jej inaktivuje. Tento proud je nesen hlavně ionty vápníku[1]. Pro Beeler-Reuterovi rovnice je vtok vápníku modelován pomalým vnitřním proudem:

$$I_s = g_s \cdot d \cdot f \cdot (V - E_s), \quad (21)$$

kde g_s je hodnota maximální vodivosti a je rovna $0,09 \text{ mS/cm}^2$. Hodnota rovnovážného napětí je popsána vztahem:

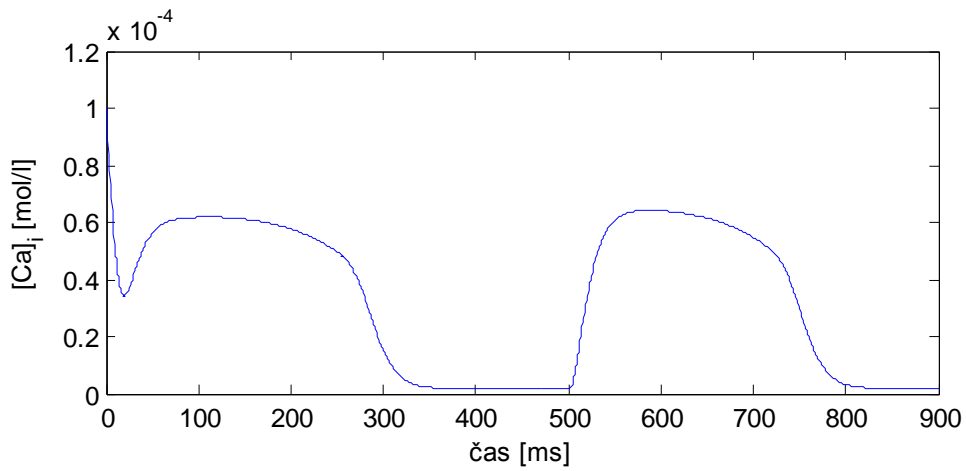
$$E_s = -52.3 - 13.0287 \cdot \ln[C_{\text{Cai}}]_i. \quad (22)$$



4.20 Průběh proudu I_s .

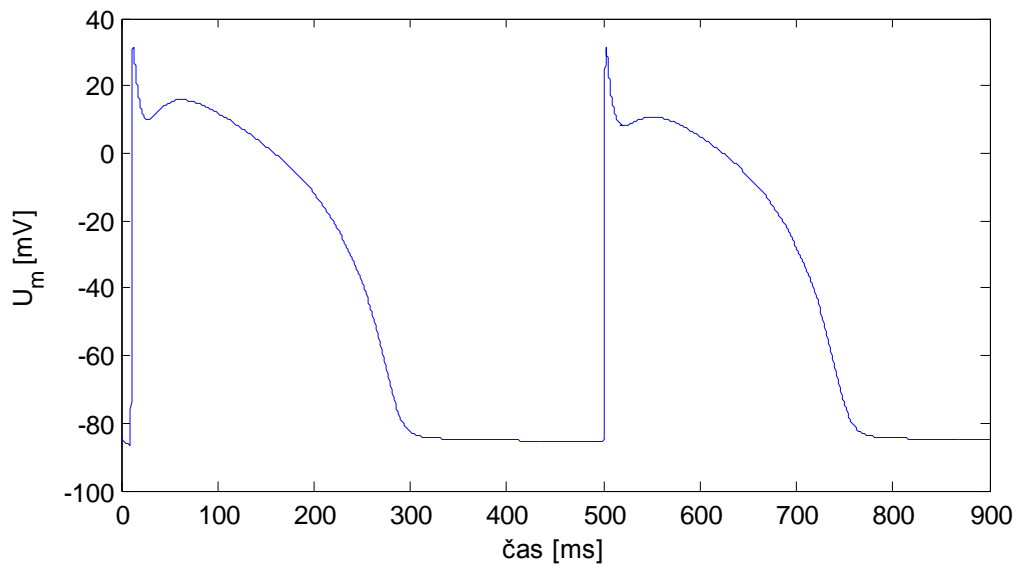
Vnitřní vápníková koncentrace je popsána následující diferenciální rovnicí:

$$\frac{dC_{\text{Cai}}}{dt} = -10^{-7} \cdot I_s + 0.07 \cdot (10^{-7} - C_{\text{Cai}}). \quad (23)$$

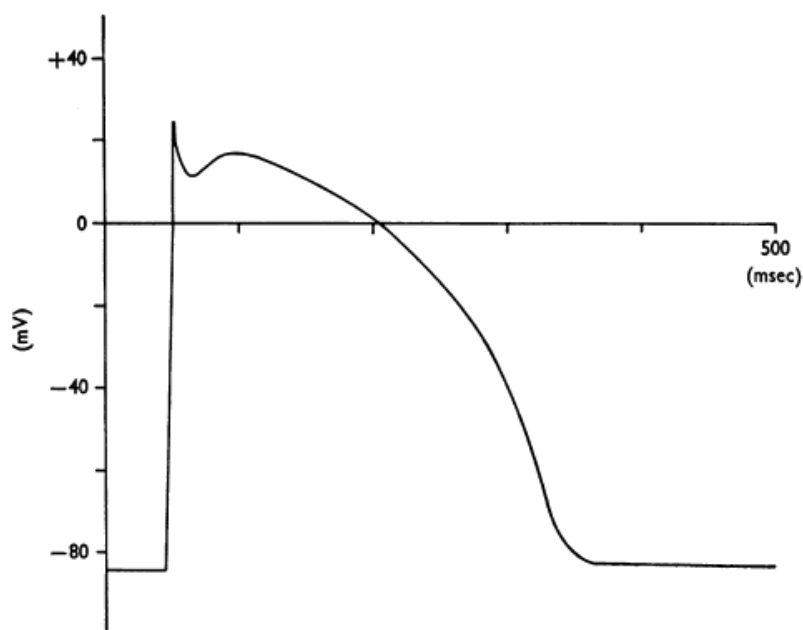


4.21 Průběh dynamiky koncentrace vápníku.

Dlouhá plató fáze Beeler Reuterova akčního potenciálu je zprostředkována pomalým vnitřním proudem I_s a vrácení na klidový potenciál je zprostředkováno draslíkovým vnějším proudem I_{K1} [10].



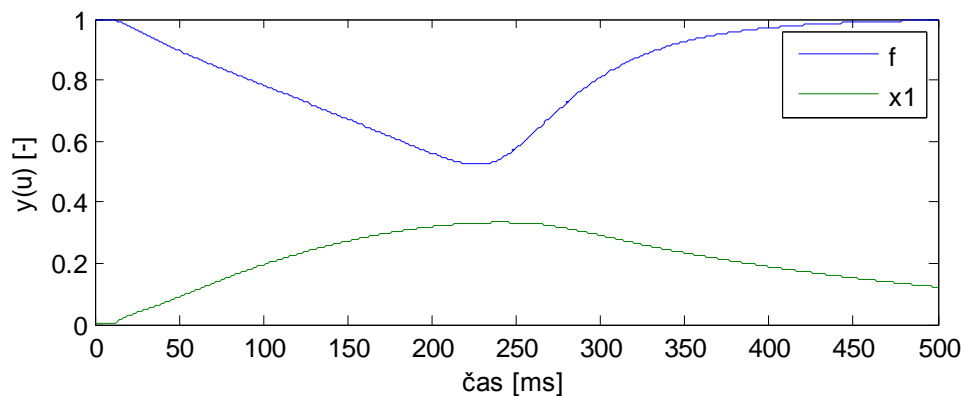
4.22 Průběh akčního potenciálu Beeler, Reuter.



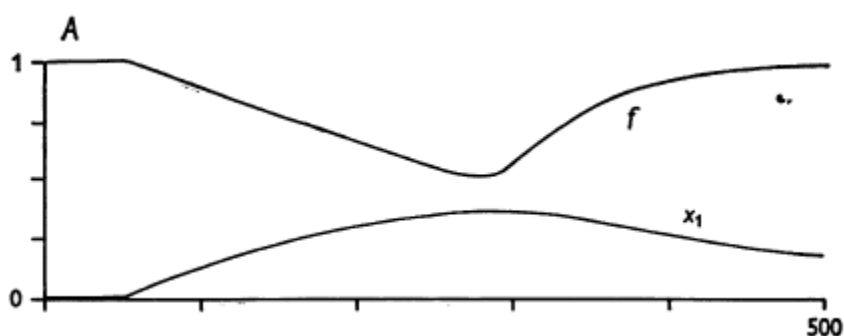
4.23 Průběh akčního potenciálu Beeler, Reuter[1].

Na obrázku **4.22 Průběh akčního potenciálu Beeler, Reuter.r** je zobrazen průběh akčního potenciálu srdeční ventrikulární buňky. Počáteční hodnota akčního napětí je stanovena na - 84,42 mV. První stimulační impuls přichází v čase 10 ms a do stavu klidového membránového potenciálu buňka přichází v čase 310 ms. Doba trvání AP je zhruba 300 ms oproti 500 ms z předchozího modelu. Maximální hodnota napětí při depolarizaci atakuje hodnotu 32 mV, následným zavřením sodných kanálů se buněčná buňka repolarizuje na hodnotu 10 mV; maximální hodnota membránového napětí při plató fázi dosahuje 16 mV, v případě originálního modelu je to 17 mV[1]. Po proběhnutí „plató“ fáze se buňka vrací do stavu klidového akčního potenciálu.

Následující obrázek poskytuje srovnání dvou dynamických proměnných. Jedná se o dynamickou proměnnou pomalého proudu I_s - inaktivační dynamické proměnné f a draslíkového proudu I_{x1} - aktivační dynamické proměnné x_1 s originální prací.



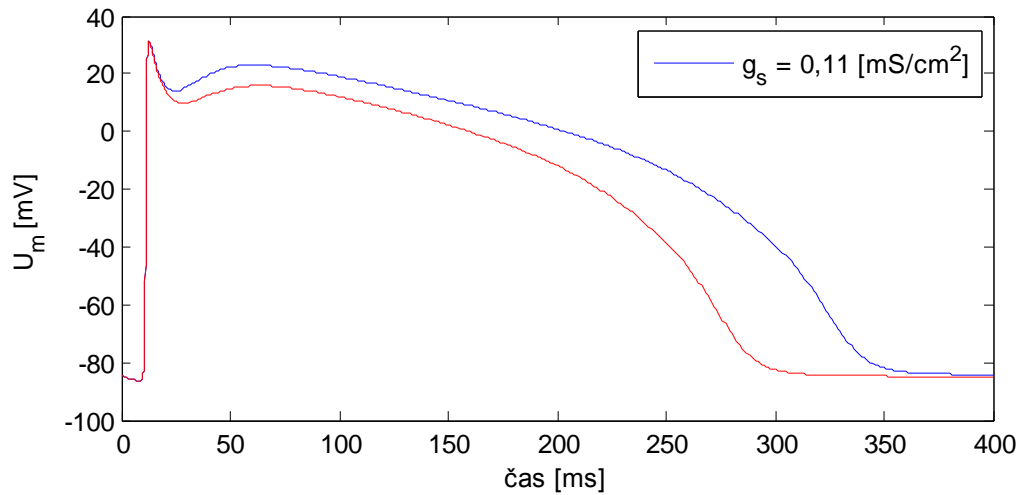
4.24 Průběh dynamických proměnných f a x_1 .



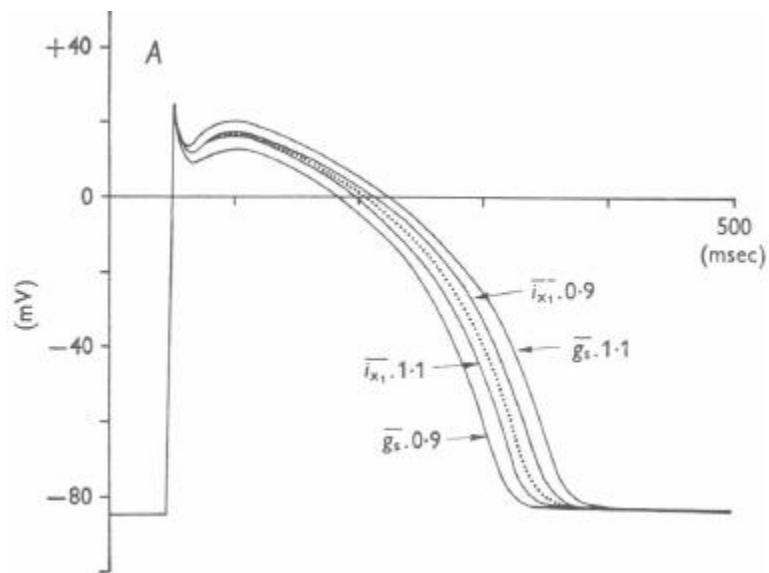
4.25 Průběh dynamických proměnných f a $x_1[1]$.

Počáteční hodnota inaktivační hodnoty f se blíží 1, zatímco počáteční hodnota x_1 je téměř nulová. Srovnané výsledky odpovídají.

Další srovnání poskytuje vliv velikosti vodivosti g_s na průběh AN. Při hodnotě $g_s = 0,11 \text{ mS/cm}^2$ se značně prodlužuje doba trvání akčního potenciálu a to až na hodnotu 350 ms. Zatímco při ponechání hodnoty vodivosti na $0,09 \text{ mS/cm}^2$ doba trvání akčního potenciálu je asi 300 ms. Průběh zobrazený červenou barvou zobrazuje standardní průběh akčního potenciálu při velikosti maximální vodivosti $g_s = 0,09 \text{ mS/cm}^2$.

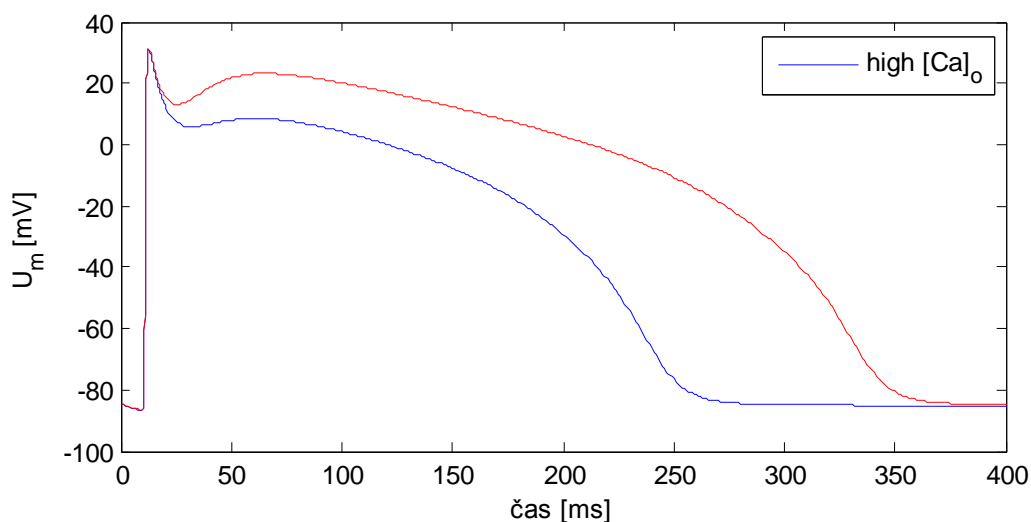


4.26 Průběh AP v závislosti na velikosti maximální vodivosti g_s .

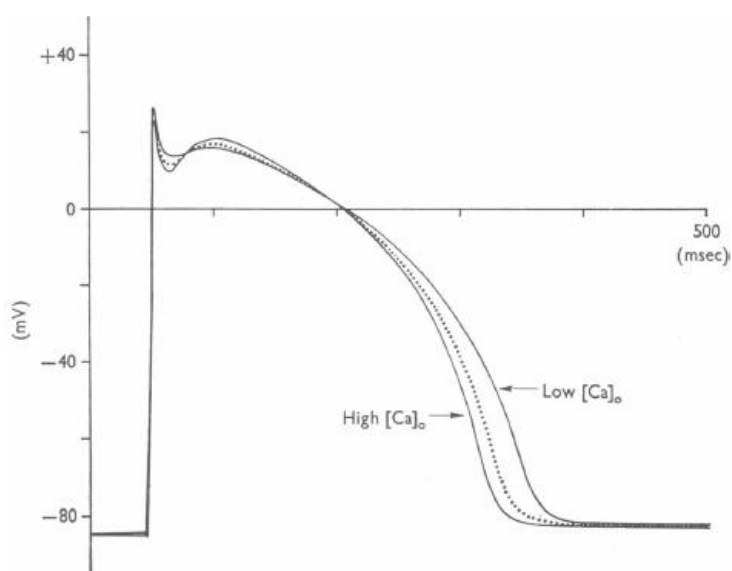


4.27 Průběh AP v závislosti na velikosti maximální vodivosti g_s [1].

Při zvýšení extracelulární koncentrace vápníku v modelu BR dochází ke změně charakteru fáze plató. Přesněji dochází k hlubšímu a výraznějšímu zářezu mezi depolarizací a právě fází plató. Také se nepatrně zkracuje doba trvání AP. Menší koncentrace vápníku způsobují vyhlazení plató fáze a též mírné prodloužení doby trvání akčního potenciálu.



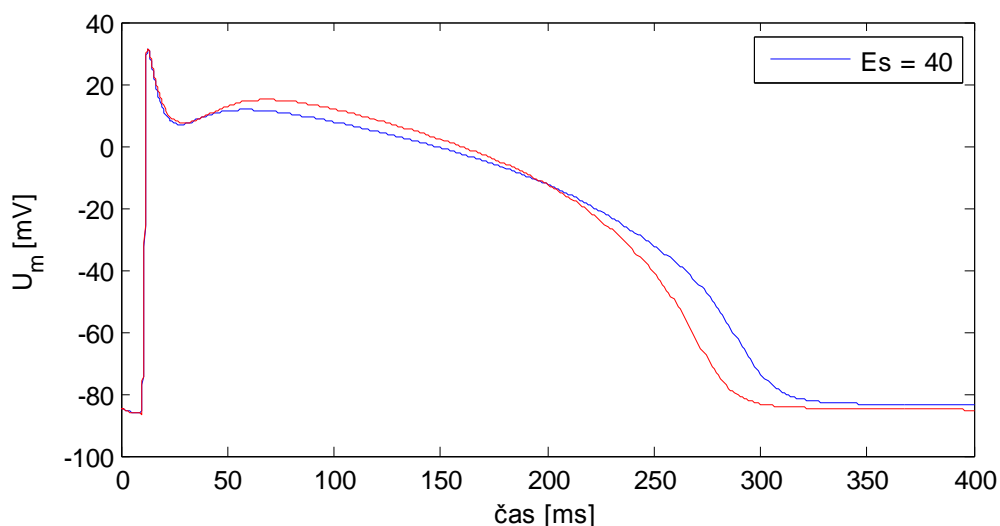
4.28 Vliv změny koncentrace vápníku na průběh AP.



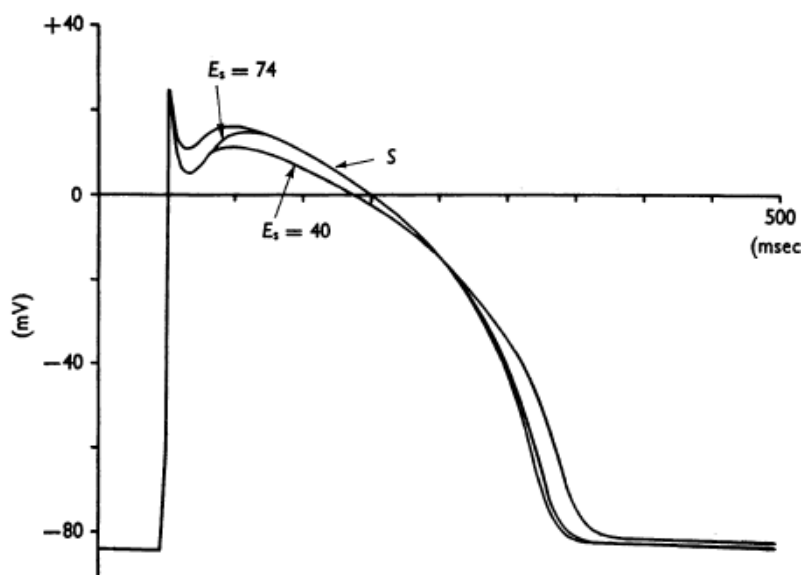
4.29 Vliv změny koncentrace vápníku na průběh AP[1].

Změna extracelulární vápníkové koncentrace v práci Beelera a Reutera je modelována ve třech krocích. Za prvé, hodnota rovnovážného napětí pro výpočet I_s je změněna. Za druhé, všechny komponenty draslíkového proudu v modelu jsou změněny o 15% ve stejném směru jako hodnota E_s . Za třetí, pozměnění $[Ca]_o$ budou mít vliv na průběh akčního potenciálu[1]. Průběh vykreslený červeně zobrazuje nízkou koncentraci vápníku.

Jako poslední srovnání se nabízí vliv velikosti rovnovážného napětí E_s na průběh akčního potenciálu.



4.30 Vliv změny rovnovážného napětí E_s na průběh AP.



4.31 Vliv změny rovnovážného napětí E_s na průběh AP[1].

Jak z grafů vyplývá v případě větší hodnoty, dochází k posunu zářezu směrem k záporným hodnotám, zatímco u menší hodnoty typický zářez pro srdeční buňku téměř mizí. Červeně je v grafu znázorněna hodnota rovnovážného napětí při 74 mV. Rekonstrukci této simulace Beeler a Reuter prováděli následovně. V prvním případě nastavili hodnotu rovnovážného napětí na fixní hodnotu 74 mV. V případě druhé rekonstrukce nastavili hodnotu E_s na 40 mV, ale současně násobí hodnotu maximální vodivosti g_s a proud I_{x1} 2,2 respektive 1,9 aby došlo k přibližně stejnému tvaru akčního potenciálu[1]. Po nastavení těchto

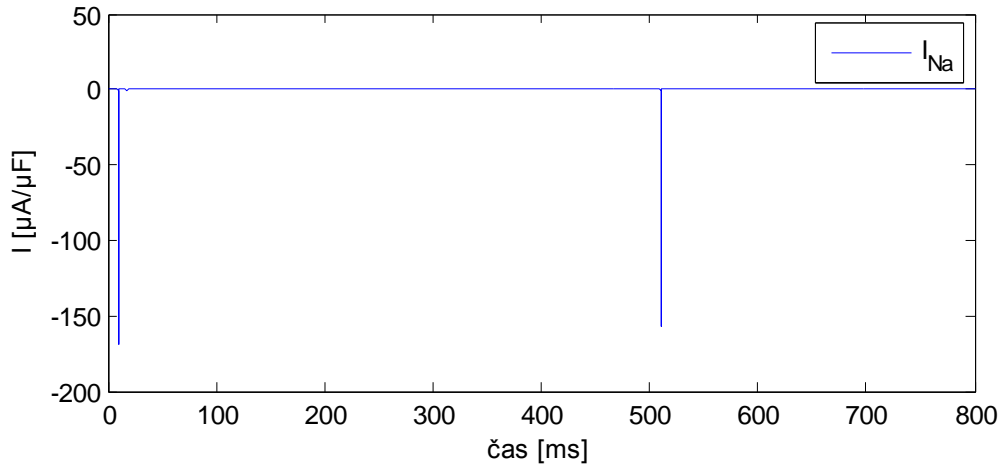
podmínek v modelu a následné simulaci je dosaženo stejných výsledků, jako v originální práci.

4.3 Grandi Pasqualini Bers 2010

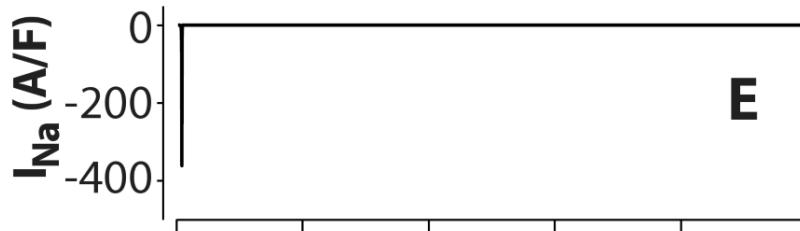
Grandi, Pasqualini a Bers (dále jen „GPB“) vyvinuli podrobný matematický model pro transport iontových proudů v lidské komorové buňce. Cílem jejich práce bylo simulovat základní excitačně kontrakční jevy a dosažení ustáleného stavu. Tento model se opírá o model srdečních buněk králíka, který byl již dříve vyvinut touto skupinou. Iontové kanály a transportní mechanismy byly navrženy na základě nejnovějších experimentálních dat z lidské komorové buňky. Byly formulovány rychle a pomalu inaktivující se komponenty proudu I_{to} . Byla také např. simulována Na^+ pumpa[6].

Model byl srovnán s širokou škálou experimentálních dat, včetně délky trvání akčního potenciálu (APD). Zkoumali účinky blokování K^+ proudů na APD a repolarizaci: blokování draslíkového proudu I_{KS} nemá vliv na APD, blokování proudu I_{K1} APD mírně prodlužuje; blokování draslíkového proudu I_{KR} APD výrazně prodlužuje [6]. GPB došli k závěru, že tento model poskytuje užitečný rámec k prozkoumání excitačně-kontrakčních na úrovni jedné srdeční buňky.

Model lidské komorové buňky se skládá celkem z 38 obyčejných diferenciálních rovnic popisujících rychlost změny membránového potenciálu, dynamické proměnné popisující kinetiku iontových kanálů, intracelulární koncentraci Na^+ a Ca^{2+} iontů a dynamiku intracelulární Ca^{2+} cirkulačních procesů[6].



4.32 Průběh sodíkového proudu I_{Na} .



4.33 Průběh sodíkového proudu I_{Na} [6].

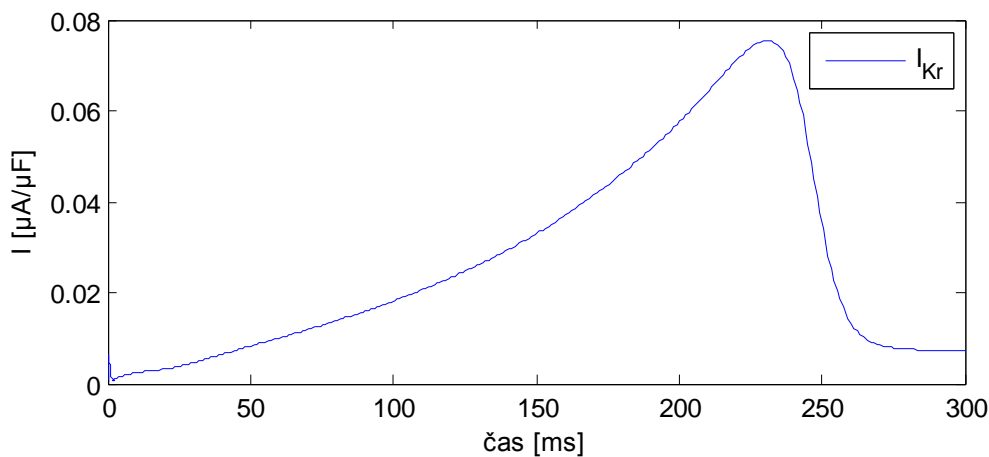
Při nadprahovém podráždění buňky dochází k otevření sodíkových kanálů a tím k průniku rychlého sodíkového proudu I_{Na} (Fast Na Current) do buňky. Sodíkový proud je hlavní depolarizační proud modelu GPB[6]. Je závislý nejen na membránovém napětí, ale i na čase. Dochází nejprve k jeho aktivaci a poté k inaktivaci. Sodíkový proud je popsán těmito rovnicemi:

$$I_{Na_{junc}} = F_{junc} \cdot G_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V_m - E_{Na_{junc}}), \quad (24)$$

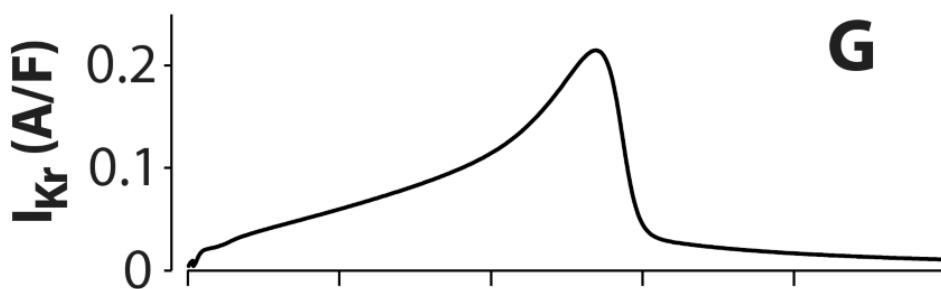
$$I_{Na_{sl}} = F_{sl} \cdot G_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V_m - E_{Na_{sl}}), \quad (25)$$

$$I_{Na} = I_{Na_{junc}} + I_{Na_{sl}}. \quad (26)$$

Kde F_{junc} a F_{sl} jsou frakční proudy subsarkolemálních a junkčních kompartmentů. $F_{junc} = 0,11$ a $F_{sl} = 1 - F_{junc}$; jsou to bezrozměrné veličiny. Dále je sodíkový proud popsán dynamickými proměnnými m , h a j . Dynamická proměnná m je zodpovědná za aktivaci proudu a je aproximována třetí mocninou exponenciální funkce, zbývající dvě proměnné h a j jsou zodpovědné za inaktivaci proudu a vystupují v první mocnině. $E_{Na_{junc}}$ a $E_{Na_{sl}}$ popisují Nernstův potenciál. G_{Na} je maximální hodnota vodivosti a její hodnota je 23 mS/ μ F. Velikost tohoto proudu vychází poněkud menší než při porovnání s originální prací, avšak při srovnání s programem COR dochází ke shodnému průběhu proudu. Příčinou je přejmutí rovnic i počátečních hodnot dynamických proměnných s programu COR, neboť ty původní neodpovídali a nebylo možné dosáhnout standardního průběhu akčního potenciálu.



4.34 Průběh draslíkového proudu I_{Kr} .



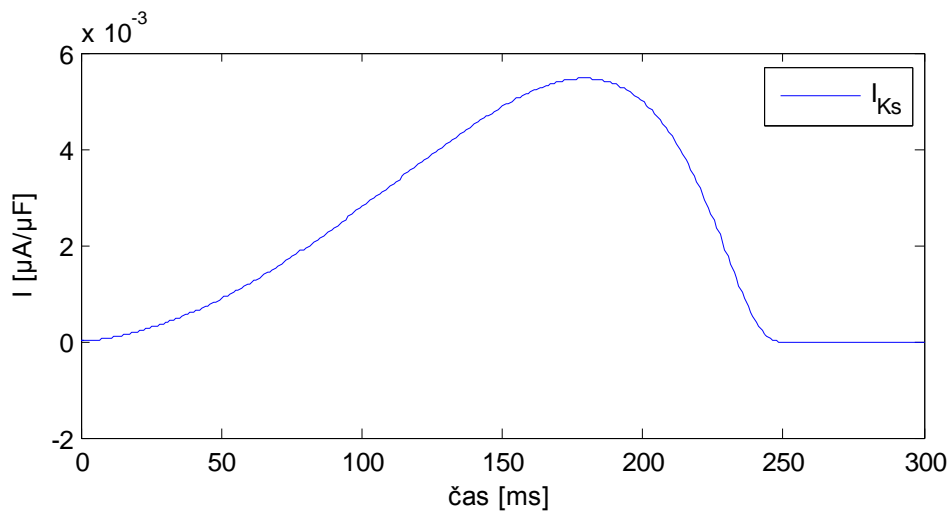
4.35 Průběh draslíkového proudu I_{Kr} [6].

Dalším proudem, který GPB ve svém modelu popisují je depolarizační proud I_{Kr} , popisovaný jako rychle se aktivující složka draslíkového proudu. Jeho přesný název je rychle

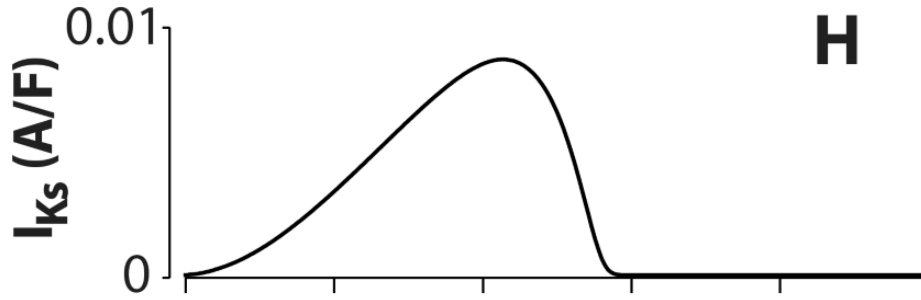
se aktivující draslíkový proud (Rapidly Activating K Current) a je tedy nesen draslíkovými ionty, jak ostatně popisují ve svém modelu GPB[6]. Tento draslíkový proud je popsán rovnicí:

$$I_{Kr} = g_{kr} \cdot x_{kr} \cdot r_{kr} \cdot (V_m - E_K). \quad (27)$$

Kde dynamická proměnná x_{kr} je aproximovaná první mocninou exponenciální funkce, vodivost g_{kr} byla stanovena na 0,035 mS/ μ F, aby odpovídala podmínkám lidské komorové buňce[6]. Hodnota r_{kr} je napětově závislá a E_K značí Nernstův potenciál. U proudů I_{Kr} a I_{Ks} dochází ke stejnému problému jako u sodíkového proudu I_{Na} , tedy velikost proudů neodpovídá původní práci, avšak při srovnání s programem COR opět dochází ke shodě. Rovnice i počátečních hodnot dynamických proměnných pro proudy I_{Kr} a I_{Ks} byly přejaty z prostředí COR.



4.36 Průběh draslíkového proudu I_{Ks} .



4.37 Průběh draslíkového proudu I_{Ks} [6].

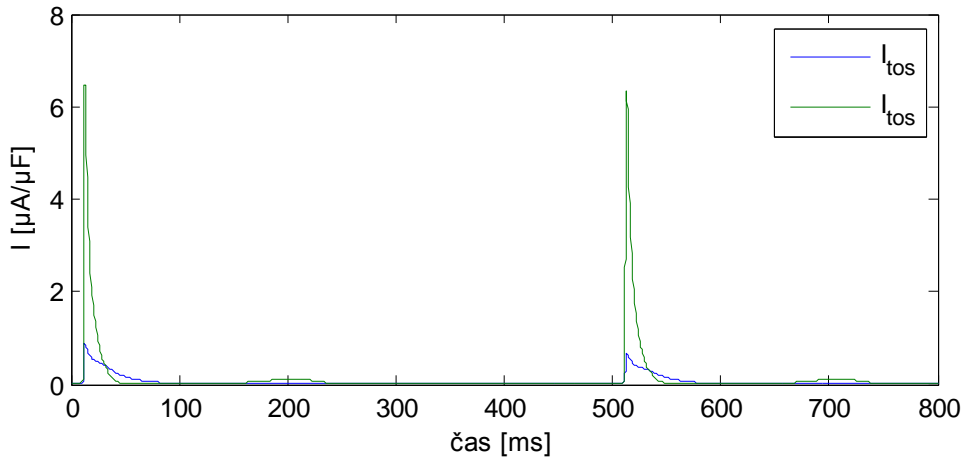
Druhým z celkem pěti draslíkových proudů je pomalu se aktivující draslíkový proud I_{Ks} (Slowly Activating K Current). Velikost tohoto proudu je mnohem menší než u předchozího draslíkového proudu. Jeho průběh má však podobný charakter. Tento proud je popsán následujícími rovnicemi:

$$I_{Ks_{junc}} = F_{junc} \cdot g_{Ks_{junc}} \cdot x_{Ks}^2 \cdot (V_m - E_K), \quad (28)$$

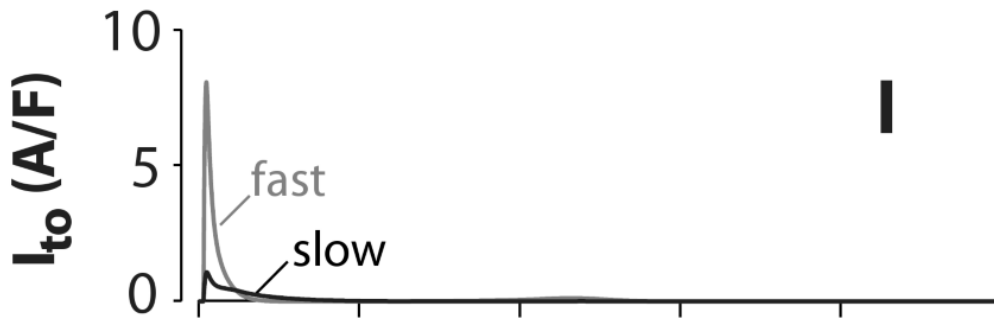
$$I_{Ks_{sl}} = F_{sl} \cdot g_{Ks_{sl}} \cdot x_{Ks}^2 \cdot (V_m - E_K), \quad (29)$$

$$I_{Ks} = I_{Ks_{junc}} + I_{Ks_{sl}}. \quad (30)$$

Opět zde vystupují frakční proudy subsarkolemálního a junkčního kompartmentu F_{junc} a F_{sl} jako u sodíkového proudu I_{Na} a nabývají i stejných hodnot. Veličiny $g_{Ks_{junc}}$ a $g_{Ks_{sl}}$ jsou vodivosti draslíkového kanálu a jejich hodnota je shodná 0,0035 mS/ μ F a byly navrženy tak, aby odpovídali velikosti, které byly získány při měření na lidských komorových buňkách. Dynamická proměnná x_{Ks}^2 je aproximována druhou mocninou exponenciální funkce. E_K opět vyjadřuje Nernstův potenciál.



4.38 Průběh rychlé a pomalé složky proudu I_{to} .



4.39 Průběh rychlé a pomalé složky proudu I_{to} [6].

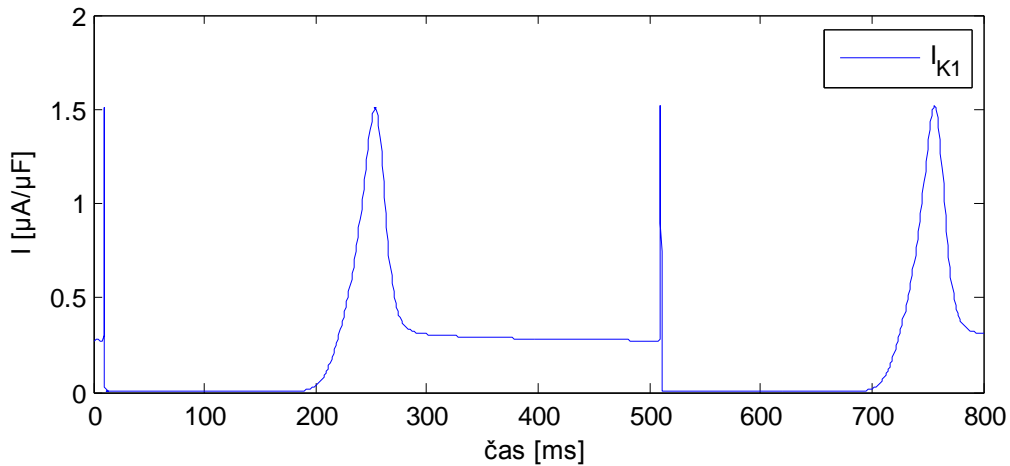
Dalším draslíkovým proudem je přechodný vnější draslíkový proud (Transient Outward K Current), který se skládá ze dvou složek, rychlé a pomalé. Tento draslíkový proud zodpovídá za rychlou repolarizaci buňky a určuje výšku počáteční fáze plató, čímž ovlivňuje aktivaci ostatních proudů podílejících se na repolarizaci[6]. Tento proud je popsán následujícími rovnicemi:

$$I_{to_s} = G_{to_{slow}} \cdot x_{to_s} \cdot y_{to_s} \cdot (V_m - E_K), \quad (31)$$

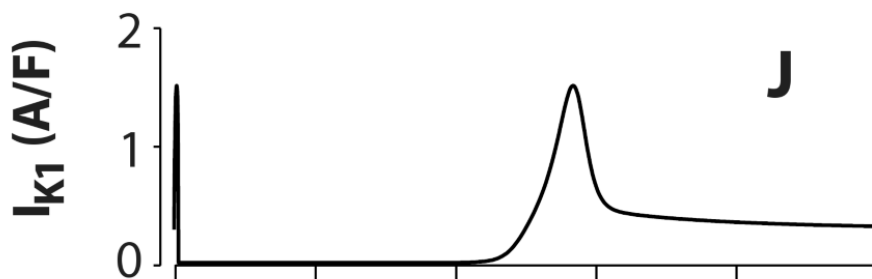
$$I_{to_f} = G_{to_{fast}} \cdot x_{to_f} \cdot y_{to_f} \cdot (V_m - E_K), \quad (32)$$

$$I_{to} = I_{to_s} + I_{to_f}. \quad (33)$$

Výsledný proud je tedy součtem pomalé a rychlé složky. Kde aktivační proměnné jsou x_{tos} a x_{tof} a inaktivační proměnné jsou y_{tos} a y_{tof} . Dále vodivost $G_{to_{slow}}$ má hodnotu rovnou 0,0156 mS/ μ F a vodivost $G_{to_{fast}}$ má hodnotu 0,1144 mS/ μ F. Tento proud se shoduje s předlohou v odborné literatuře[6].



4.40 Průběh draslíkového proudu I_{K1} .

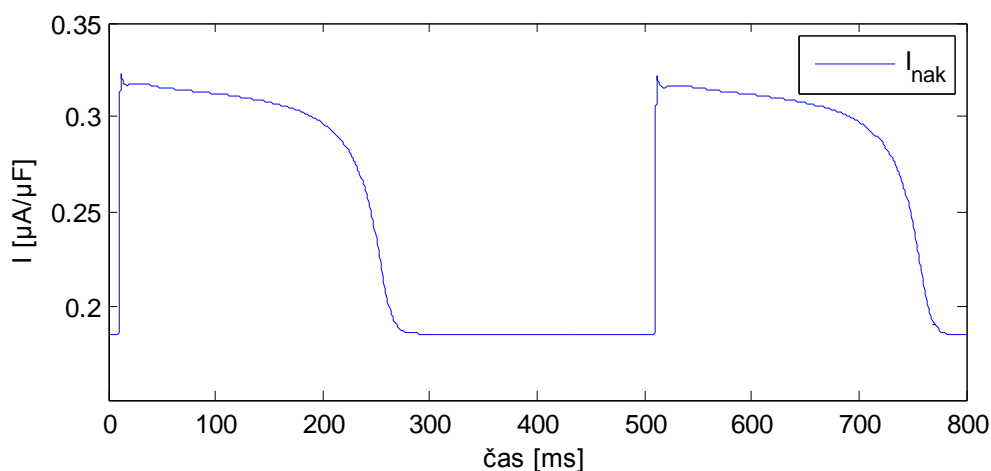


4.41 Průběh draslíkového proudu I_{K1} [6].

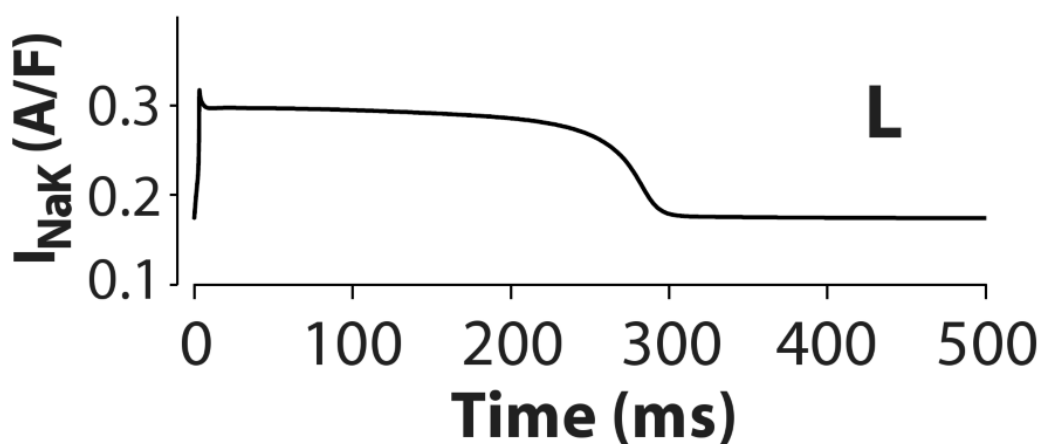
Poslední proud, který nabízí srovnání s originální prací je vnitřní usměrňovací draslíkový proud I_{K1} (Inward Rectifier K Current). Tento proud je závislý pouze na membránovém napětí a podílí se na tvorbě klidového membránového napětí[6]. Také se podílí na návratu AN do klidového stavu v závěrečné fázi repolarizace. Popisuje jej následující rovnice:

$$I_{K1} = 0.35 \cdot \sqrt{\frac{K_o}{5,4}} \cdot K1_{ss} \cdot (V_m - E_K), \quad (34)$$

kde K_o je extracelulární draslíková koncentrace ($K_o = 5,4$ mmol/l) a veličina KI_{ss} je závislá na napětí. E_K je Nernstův vztah.

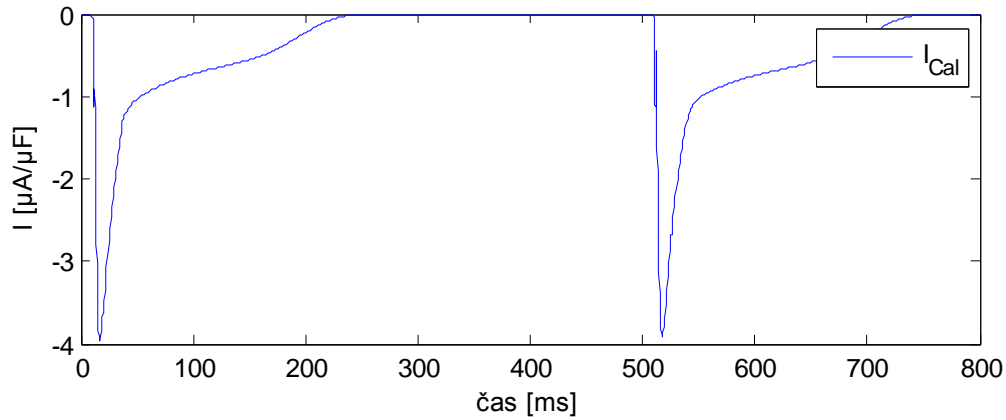


4.42 Průběh sodíkového proudu I_{NaK} .

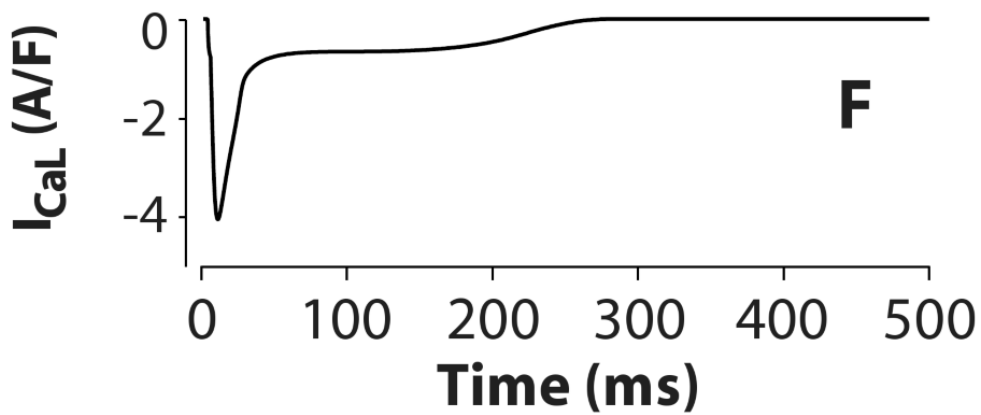


4.43 Průběh sodíkového proudu I_{NaK} [6].

Proud I_{NaK} je proudem Na^+/K^+ pumpy. Rychle se aktivuje a dál zůstává v tomto stavu; až s koncem trvání akčního napětí klesá na svoji původní hodnotu.

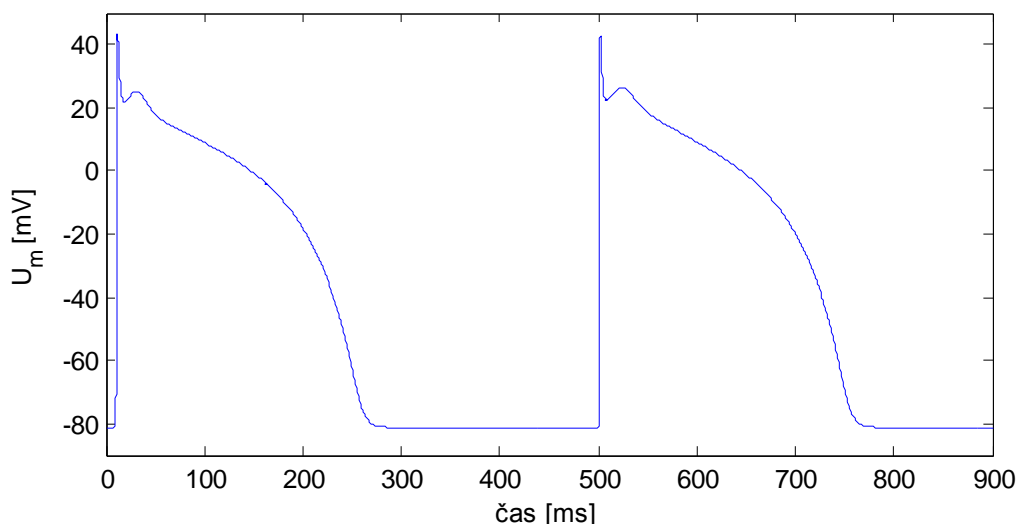


4.44 Průběh proudu I_{CaL} .

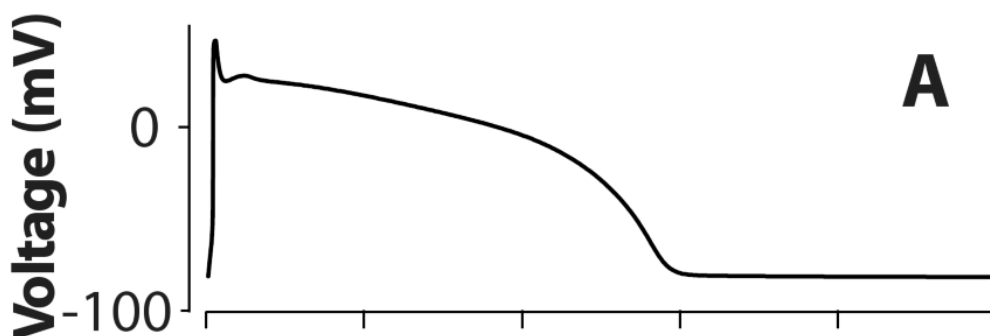


4.45 Průběh proudu I_{CaL} [6].

Proud I_{CaL} je napětově závislý. V buňkách pracovního myokardu tento proud zodpovídá za uvolňování zásob Ca^{2+} iontů ze sarkoplazmatického retikula a tím za nastartování kontrakce[6]. Z grafu je patrné, že nejdříve dochází k jeho prudkému nástupu a poté se stejně rychle vrací téměř až na svoji původní hodnotu. V poslední fázi se tento proud pomalu navrácí na svoji původní hodnotu.



4.46 Průběh akčního potenciálu Grandi, Pasqualini, Bers.



4.47 Průběh akčního potenciálu Grandi, Pasqualini, Bers[6].

Akční potenciál toho modelu je popsán celkem 14 proudy a dalšími membránovými procesy. Vybrané proudy jsou srovnány v předchozím textu. K popsání akčního potenciálu bylo zavedeno celkem 38 diferenciálních proměnných. Počáteční hodnota klidového membránového napětí byla zvolena na $-81,45$ mV[6]. Buňka je tedy z tohoto klidového membránového napětí depolarizována na hodnotu mírně přesahující 43 mV. Poté inaktivace sodných kanálů způsobí pokles membránového napětí na hodnotu okolo 20 mV. Následně AP přechází do další fáze a to fáze plató. Ke konci této fáze se projevuje proud I_{K1} a to navrácením buňky do jejího klidového stavu. Délka trvání AP se v původní práci pohybuje okolo 280 ms, v modelu, kterém bylo použito stejných proměnných a stejných hodnot délka trvání AN dosahuje také hodnot 280 ms. Některé diferenciální rovnice a konstanty popsané v originální literatuře se však ukázaly jako nevyhovující a musely být srovnány a v mnohých případech i nahrazeny hodnotami, které poskytuje simulační prostředí COR. Obě tyto

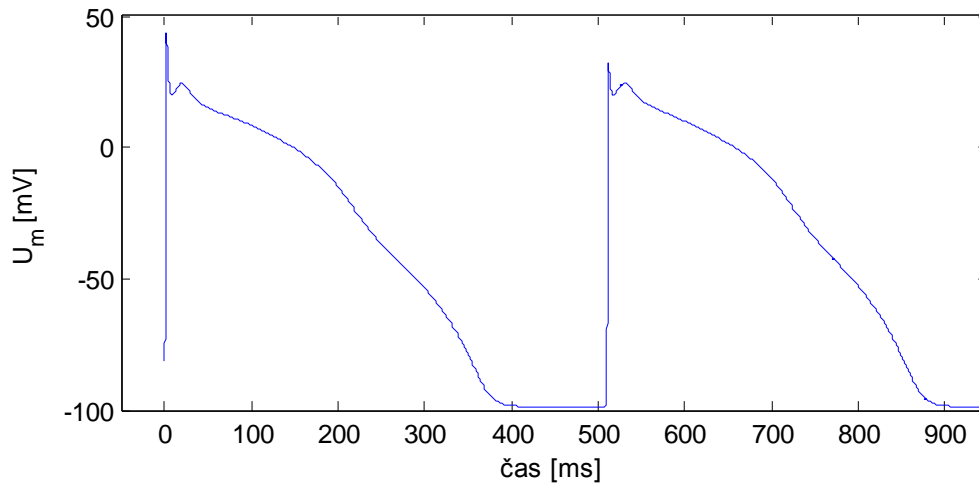
varianty rovněž neposkytují srovnání s druhou odezvou na stimulační impuls buněčné membrány. Jak je z grafu vidět, průběh AN v odezvě na druhý stimulační impuls je velmi podobný, avšak hodnota depolarizace dosahuje velikosti mírně pod 40 mV. GPB dosáhli těchto výsledků. Průběh akčního potenciálu nabývá charakteristického tvaru i kopulovitěho hrotu na začátku plató fáze. APD je 283 ms, klidový membránový potenciál je -81,3 mV, maximální hodnota membránového potenciálu plató fáze je 25 mV, vše v souladu s experimentálně nalezenými daty[6]. Závěrem lze konstatovat, že simulace průběhu akčního potenciálu odpovídá a shoduje se s předloženou původní prací.

4.4 Vliv extracelulárních iontů na průběh akčního napětí

4.4.1 Draslík

Hypokalemie

Normální hladina draslíku v krvi je 3,8–5,0 mmol/l[26]. Pojmem hypokalemie se rozumí snížená koncentrace kalia pod 3,8 mmol/l[26]. Hypokalemie se stává závažnou nemocí v případě poklesu koncentrace pod 3,0 mmol/l a velmi závažnou při poklesu pod 2,5 mmol/l. Hypokalemie je závažná zejména tím, že může podmínit srdeční arytmií. Další závažnou poruchou je paréza dýchacích svalů a také poškození ledvin. Dysrytmie vznikají snáze při ischemické chorobě srdeční, při hraniční výkonnosti levé komory a při hypertrofii levé komory[22]. Hypokalemie prodlužuje dobu akčního potenciálu, zpomaluje depolarizaci. Na EKG záznamu se projevuje prohnutím úseku S-T, oplošťováním vlny T a vzestupem vlny U. Hodnoty pod 3 mmol/l vyvolávají komorové i síňové extrasystoly a tachyarytmie. Při léčbě mírnější formy hypokalemie je doporučováno zvýšení příjmu potravy bohatých na draslík, jako jsou ovoce a zelenina. Je možné také využití podání draslíkových solí. Terapie hypokalemie vyžaduje sledování a kontrolování hladiny kalia v séru[22].



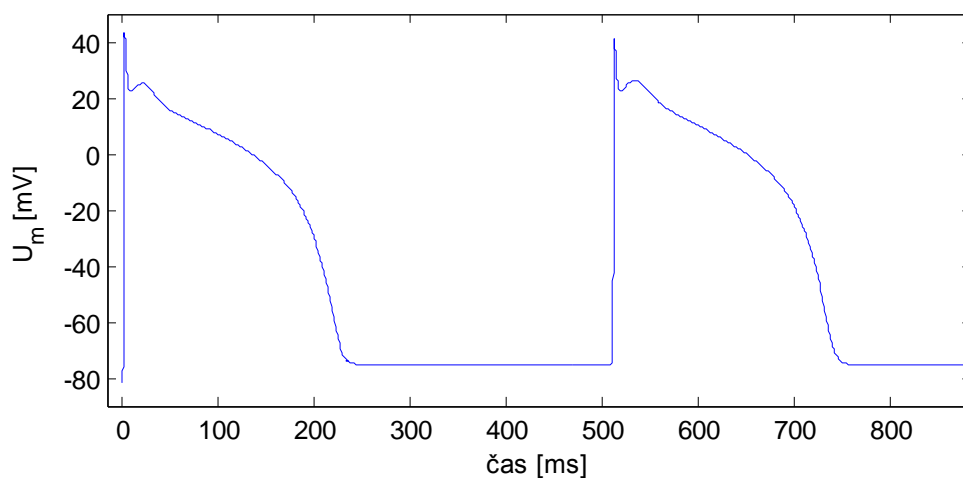
4.48 Průběh AP při $K_0 = 2,5$ mmol/l.

V tomto případě byla koncentrace draslíku nastavena hodnotu 2,5 mmol/l a jak je vidět, opravdu dochází k prodloužení doby trvání AP z původních 280 ms na 400 ms. V odezvě na první stimulační impuls dochází ke zvýšení hodnoty membránového napětí při depolarizaci na 44 mV, zatímco v případě druhé odezvy je to jen 33 mV. Prodloužení doby trvání akčního potenciálu popisuje i odborná literatura[22].

Hyperkalemie

Kalium je nejvíce zastoupeným kationtem v lidském organismu, 98% draslíku se nachází v intracelulárním prostoru, zbylá 2% jsou lokalizována extracelulárně. Pojem hyperkalemie se označuje stav zvýšení koncentrace draslíku v krevním séru nad 5 mmol/l. Pokud jsou hodnoty koncentrace vyšší než 6 mmol/l je žádoucí intenzivní terapie pacienta. Při překročení 7 mmol/l se však už jedná o život ohrožující stav a to důsledkem vzniku velmi vážných srdečních arytmií[23]. Příznaky jsou velmi nenápadné. Závažnější hyperkalemie se projevuje svalovou slabostí, únavou, trnutí jazyka nebo bradykardií a arytmií. Základním vyšetřením, které je třeba učinit je vyšetření EKG. Projevuje se zvýšením vlny T, která tak připomíná vysoký hrot, QRS komplex je rozšířen a u vlny P pozorujeme oploštění a rozšíření[22]. Draslík je důležitý a nezbytný pro děje na membránách vzrušivých buněk. Hyperkalemie zvyšuje propustnost membrány pro kalium, což má za následek zrychlení depolarizace a zkrácení trvání akčního napětí[24]. Hodnoty vyšší jak 6,5 mmol/l vyvolají

arytmie v SA a AV uzlech srdečního myokardu. Při zvýšení koncentrace kalia nad hranici 6 mmol/l je nutné přistoupit k dialyzační léčbě[22].

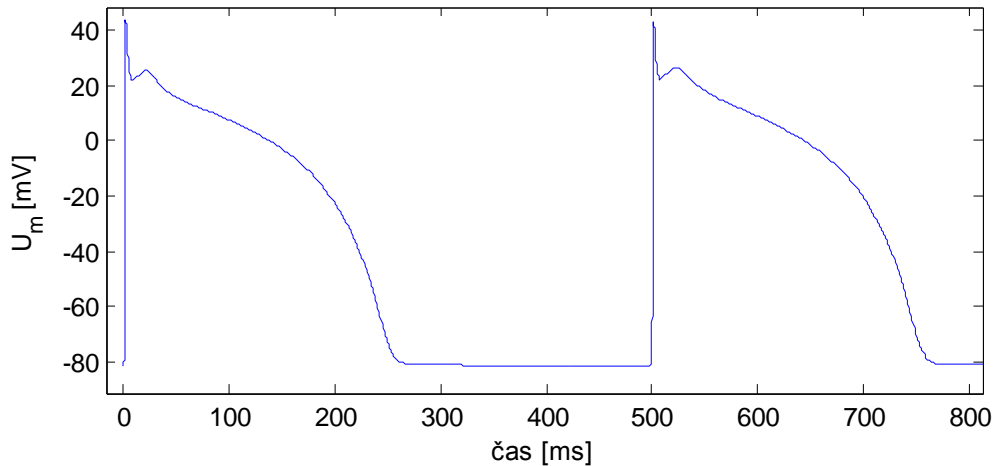


4.49 Průběh AP při $K_0 = 7 \text{ mmol/l}$.

V případě simulace hyperkalemie byla koncentrace extracelulárního kalcia nastavena na 7 mmol/l. Skutečně dochází ke zkrácení doby trvání akčního potenciálu[24], hodnota membránového napětí při depolarizaci zůstává stejná, stejně jako charakter fáze plató se nemění. Zkrácení doby trvání akčního potenciálu může vést ke vzniku srdečních arytmií.

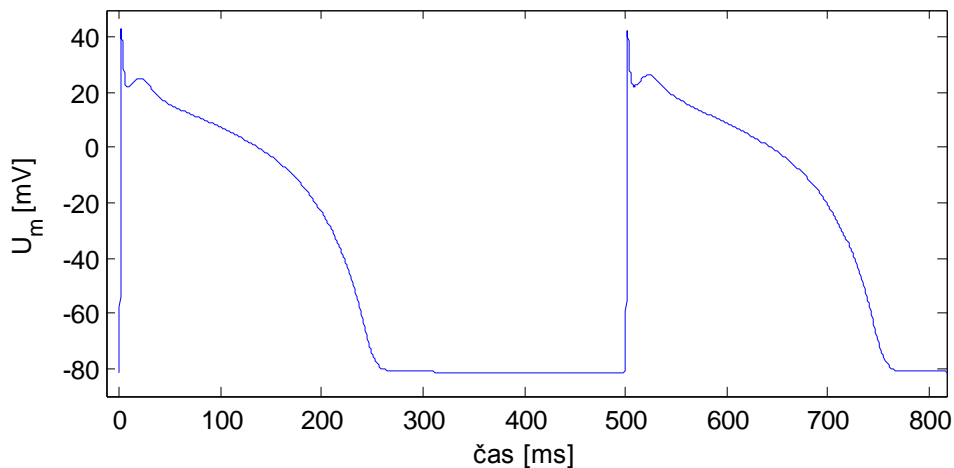
4.4.2 Sodík

Sodík je hlavní extracelulární kationt a je nejčastěji přijímán v podobě chloridu sodného. Jeho koncentrace v extracelulárním prostředí se pohybuje v rozmezí 135 – 146 mmol/l. Hyponatremie – snížená koncentrace sodíku v séru pod 135 mmol/l. Klinicky se hyponatremie projevuje např. letargií, ortostatickou hypotenzí, nebo svalovými křečemi. S hyponatremií je spojena řada onemocnění (např. Addisonova nemoc, nefrotický stav), může ji také způsobit podávání léků, které se podílejí na snížení koncentrace sodíku v krevním séru. Hypernatremie je naopak zvýšení koncentrace sodíku v séru na 160 mmol/l. vyskytuje se u řady onemocnění (dehydratace, Cushingova nemoc). Mezi příznaky hypernatremie jsou zařazovány pocity žízně, neklidu, podrážděnosti. Léčba probíhá podáním chlazené hypotonické tekutiny[25].



4.50 Průběh AP při $Na_o = 160 \text{ mmol/l}$.

Při zvýšení sodíkové koncentrace na 150 mmol/l dochází k mírnému prodloužení fáze plató a tím i k prodloužení doby trvání akčního potenciálu. Při zvýšení koncentrace na 160 mmol/l , tato koncentrace se už považuje za těžkou hypernatremii, dojde po rychlé repolarizaci k nepatrnému prohloubení zářezu a také dochází k mírnému zvýšení membránového napětí při depolarizaci buněčné membrány. Při snížení sodíkové koncentrace na 130 mmol/l , tento stav můžeme označit za hyponatremii, dochází k mírnému zvýšení membránového napětí a také k malému zvýraznění fáze plató, to vše bez vlivu na dobu trvání akčního potenciálu.



4.51 Průběh AP při $Na_o = 130 \text{ mmol/l}$.

4.5 Srovnání modelů

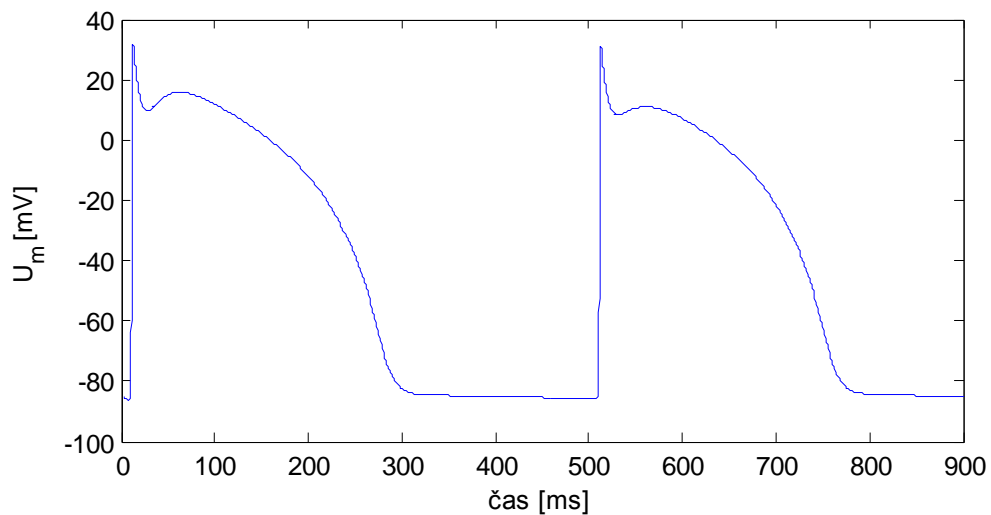
4.5.1 Mc Allister, Noble, Tsien 1975

Obrázek 4.8 *Průběh akčního potenciálu McAllister, Noble, Tsien*. zobrazuje akční potenciál modelu McAllister, Noble, Tsien (dále jen „MNT“) popsany rovnicemi popsány výše. Na druhém obrázku 4.22 *Průběh akčního potenciálu Beeler, Reuter*. je zobrazen akční potenciál modelu, který popsali Beeler a Reuter (dále jen „BR“). V obou případech se jedná o charakteristiku srdečního akčního potenciálu. Hodnota klidového membránového napětí se pro první model rovná -78,0413 mV, zatímco pro druhý -84,4210 mV. K první odezvě na stimulační impuls u MNT dochází v čase 190 ms. Délka impulsu byla stanovena na 2 ms a velikost napěťového impulsu na 60 mA. Vlivem depolarizace dosáhne membránové napětí hodnoty 40 mV. Uzavřením sodných kanálů je buněčná membrána repolarizována na hodnotu dosahující -16 mV. Nástupem Ca^{2+} proudu, v tomto případě proudu I_s dochází k typické fázi plató[15]. Maximální hodnota membránového napětí fáze plató je -7 mV. V konečné fázi je buňka repolarizována a vrací se tak do stavu klidového membránového napětí a připravuje se na další spontánní stimulaci. Za repolarizaci jsou v tomto modelu odpovědné tzv. draslíkové plató proudy. K dosažení klidového membránového napětí dochází okolo 700 ms, což znamená, že doba trvání akčního potenciálu se pohybuje kolem 500 ms. K odezvě na druhý stimulační impuls dochází při 1524 ms a má zcela shodný průběh s prvním stimulem. Ke stimulaci na této úrovni dochází, i když je stimul akčního napětí nastaven na 800 nebo 1200 ms. To je způsobeno tím, že vytvořený model nereaguje na změnu frekvence.

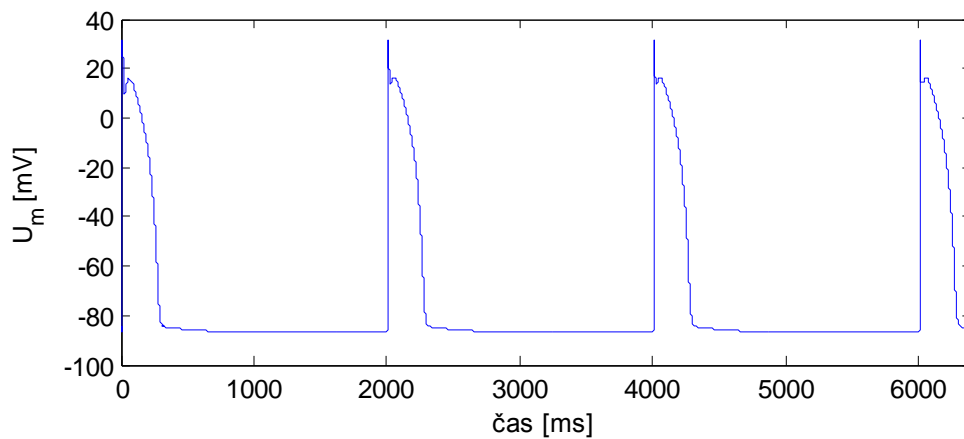
4.5.2 Beeler, Reuter 1977

K odezvě na první stimulační impuls dochází již v čase 10 ms. Délka impulsu byla stanovena na 1,4 ms a napěťový impuls na 35 mA. Po depolarizaci buněčné membrány maximální hodnota membránového napětí dosahuje shodně s předchozím modelem 32 mV, této hodnoty dosahuje i simulace v programu COR. Inaktivací sodných kanálů je buněčná membrána repolarizována na 7 mV. Maximální hodnota membránového napětí následné plató fáze je 16 mV. Proud, který se podílí na vytvoření zářezu po rychlé repolarizaci je proud I_s [1]. Za konečnou repolarizaci jsou odpovědné dva draslíkové proudy, jeden závislý na čase i napětí a druhý závislý jen časově[1]. Klidového membránového napětí dosahuje buňka v čase 310 ms. Doba trvání akčního potenciálu je tedy 300 ms. Při stimulační frekvenci 2 Hz akční potenciál v odezvě na druhý stimulační impuls oproti prvnímu vykazuje mírné

odlišnosti. Hodnota membránové napětí při depolarizaci se mírně sníží, dochází k mírnému vyhlazení plató fáze a doba trvání AP se zkrátí na 270 ms. Při stimulační frekvenci 0,5 Hz se akční potenciál v odezvě na stimulační impulzy jen nepatrně liší. Při druhé, třetí a čtvrté odezvě na stimulační impulz nedochází k tak patrnému zářezu. Doba trvání akčního potenciálu je stejná.



4.52 Průběh AP při stimulační frekvenci 2 Hz.



4.53 Průběh AP při stimulační frekvenci 0,5 Hz.

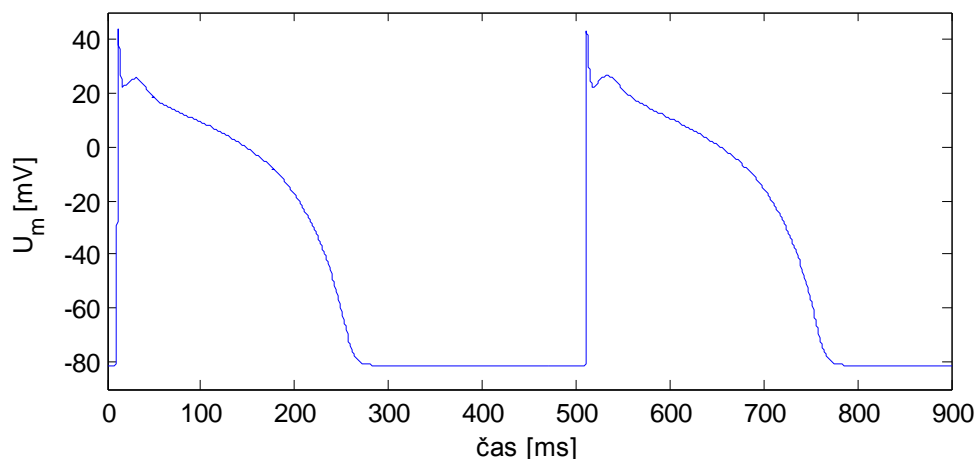
Srovnání průběhu akčního potenciálu při různých stimulačních frekvencích. Na prvním grafu je frekvence rovna 2 Hz, na druhém 0,5 Hz.

4.5.3 Shrnutí

První model je popsán celkem devíti proudy, zatímco druhý čtyřmi. Druhý model se od prvního liší dynamikou změny koncentrace vápníku, což se projevuje změnou průběhu AP. Doba trvání prvního AP je zhruba 500 ms, zatímco u druhého jen 300 ms. Model MNT nereaguje na změnu frekvence, zatímco model BR na změnu frekvence reaguje. Na změnu délky a velikosti impulsu model MNT také nereaguje, reaguje pouze v případě extrémních změn. Za to BR model při změnách impulsu reaguje. Při změně délky stimulačního impulsu modelu BR menší jak 1,4 ms se snižuje hodnota membránového napětí při depolarizaci. Při délce větší jak 1,4 ms se hodnota membránového napětí zvyšuje. Avšak při zvyšování délky napětového impulsu dochází k vyhlazování fáze plató; při extrémně dlouhém čase dojde k úplnému vyhlazení. Při kratším impulsu se model chová přesně obráceně, tedy plató fáze se zvýrazňuje. Při snižování velikosti impulsu pod 35 mA dochází ke snižování membránového napětí při depolarizaci, při nastavení stimulačního impulsu na 20,2 mA dojde k prudké změně, úplně vymizí plató fáze v první i v druhé odezvě na AP a zároveň dojde k rapidnímu poklesu hodnoty membránového napětí při depolarizaci. Při zvyšování velikosti impulsu dochází k zvyšování membránového napětí při depolarizaci, avšak také k mírnému vyhlazování plató fáze.

4.5.4 Grandi Pasqualini Bers

Délka impulsu byla stanovena na 1,81 ms a velikost impulsu na 60 mA. Počáteční hodnota membránového napětí byla stanovena na -81,4552 mV, což vychází z práce [6]. K první odezvě na stimulační impuls dochází při 10 ms, kdy se buňka vlivem sodíkového proudu depolarizuje. Maximální hodnota akčního napětí při depolarizaci dosahuje 43,4 mV. Následným uzavřením sodných kanálů dochází k rychlé repolarizaci na hodnotu 22 mV. Následující plató fáze je způsobena pomalým otevřením Ca^{2+} kanálů. K návratu na klidový akční potenciál dochází v čase 290 ms. Při stimulační frekvenci 2 Hz se akční potenciál v odezvě na druhý stimulační impuls chová s malou odlišností stejně. Hodnota membránového napětí při depolarizaci dosahuje slabě pod 43 mV. Doba trvání akčního potenciálu je stejná, stejně jako průběh plató fáze.



4.54 Průběh AP při stimulační frekvenci 2 Hz.

Vliv změny impulzu na průběh akčního napětí

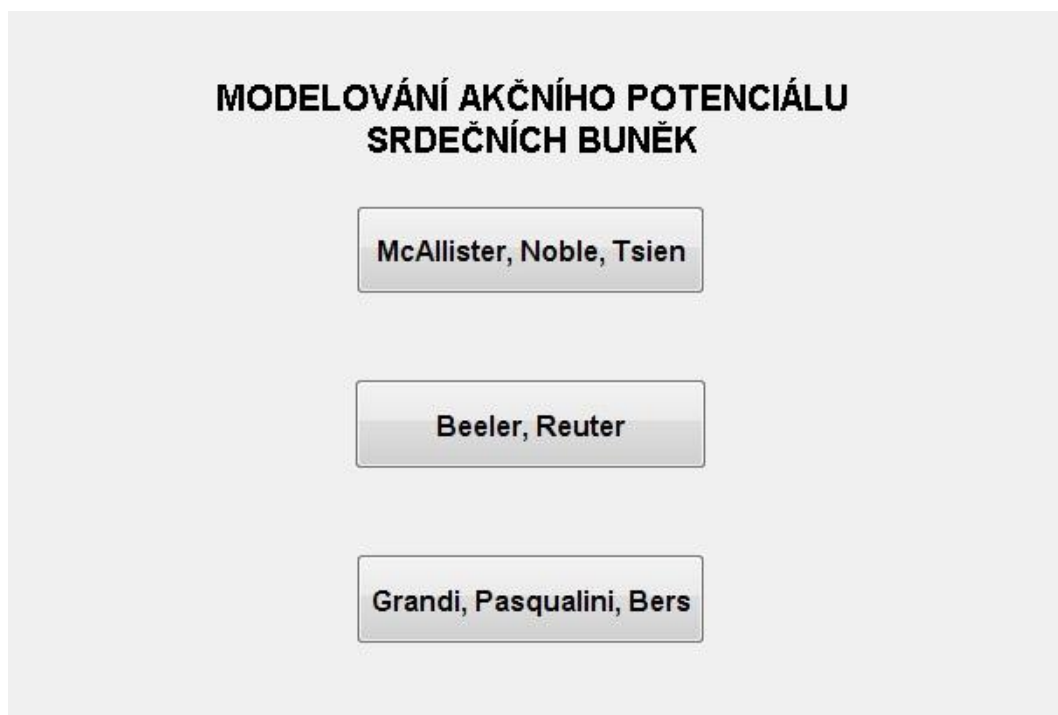
Základní délka impulsu je stanovena na 1,61 ms a velikost na 60 mA. Při zkrácení délky trvání impulsu pod 1,61 ms dochází ke snížení membránového napětí při depolarizaci a k mírnému zkrácení doby trvání akčního potenciálu. Vlivem zvýšení délky trvání impulsu dochází ke zvýšení hodnoty membránového napětí při depolarizaci a také dochází k vyhlazení plató fáze. Vliv na dobu trvání akčního potenciálu není patrný. Při snížení velikosti impulsu pod 60 mA dochází ke snížení membránového napětí a k velmi mírnému zkrácení doby trvání akčního potenciálu. Při zvýšení velikosti impulsu dochází ke zvýšení membránového napětí, k vyhlazení plató fáze a k mírnému prodlužení doby trvání akčního potenciálu.

5 Realizace modelu

5.1 Numerické simulace

Model diferenciálních rovnic byl implementován v prostředí Matlab R2007b a řešen numericky pomocí funkce „*solver*“ (ode15s). Řešení modelu je probíhá ve dvou skriptech. V prvním skriptu jsou vypsané všechny diferenciální rovnice a konstanty. Druhý skript obsahuje počáteční podmínky modelu a funkci „*solver*“, která volá první skript a následně realizuje simulaci.

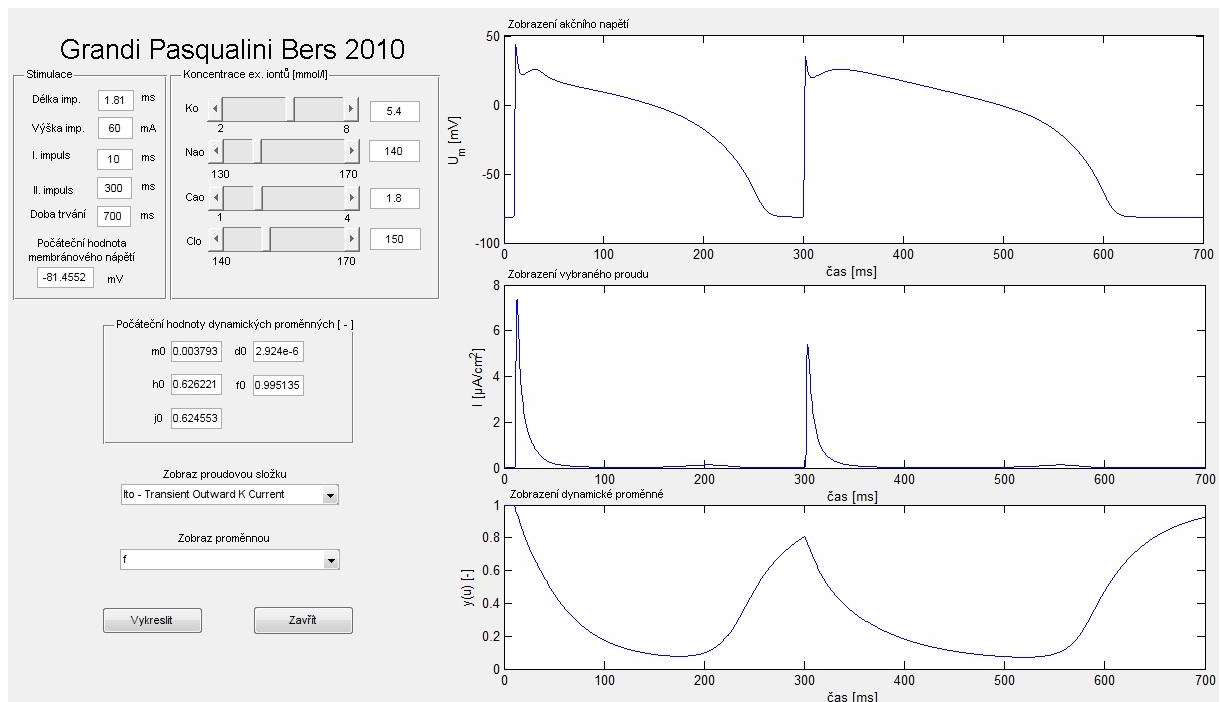
5.2 Realizace uživatelského prostředí GUI



5.1 Volba příslušného modelu.

Po spuštění programu `vyber_m.fig` se uživateli zobrazí okno s názvem Modelování akčního potenciálu srdečních buněk, které umožňuje volbu příslušného modelu. Po zvolení konkrétního modelu se zobrazí uživatelské GUI. Uživatelské prostředí bylo realizováno v programu MATLAB R2007b. V tomto uživatelském prostředí je pomocí jednoduchých funkcí možná změna parametrů ovlivňující odezvu na stimulační proud. Všechny tři modely umožňují změnu délky trvání a velikosti proudového impulzu, měnit čas první a druhé odezvy stimulačního impulzu. Dále umožňuje měnit počáteční hodnotu membránového napětí a také

zobrazuje vybrané proudy a proměnné. Všechny modely rovněž umožňují měnit počáteční hodnoty vybraných dynamických proměnných.



5.2. Ukázka uživatelského prostředí.

Model McAllister, Noble, Tsien umožňuje měnit hodnoty rovnovážného napětí a maximálních vodivostí jednotlivých kanálů. Model Beeler, Reuter umožňuje měnit velikost maximální vodivosti g_s , model Grandi Pasqualini, Bers zase nabízí možnost změny koncentrace extracelulárních iontů. V prvním grafu se vždy zobrazí průběh modelovaného akčního potenciálu, zatímco v druhém grafu se zobrazí průběh vybraného proudu, nebo vybrané dynamické proměnné. Model GPB poskytuje zobrazení tří grafů, v prvním průběh akčního potenciálu, v druhém průběh vybraného proudu a ve třetím průběh vybrané proměnné. Program se spouští tlačítkem „Vykreslit“, které je umístěno v levém dolním rohu. Zmáčknutím tlačítka „Zavřít“ se program zavře a zobrazí původní okno Modelování akčního potenciálu srdečních buněk, kde uživatel může spustit další model. Celé ovládání je velice jednoduché a intuitivní.

6 Závěr

Modelování akčního potenciálu je v dnešní době důležité z hlediska zkoumání různých patologických jevů na srdeční buňky. V průběhu minulého a začátkem tohoto století byla vytvořena řada modelů, které tyto jevy popisují. V první části této práce je stručně popsán vývoj jednotlivých modelů chronologicky od historicky prvního modelu, který popsali Hodgkin a Huxley až po ty modernější, popsané v 90. letech minulého století.

Zbývající část práce se zabývá samotným modelováním vybraných modelů. Jako první je zrealizován model, který v roce 1975 vytvořili McAllister, Noble a Tsien. Zabývá se rekonstrukcí elektrické aktivity srdečního Purkyňova vlákna. Model popisuje celkem devět membránových proudů. Doba trvání akčního potenciálu tohoto modelu je 500 ms. Výsledky tohoto modelu se shodují s odbornou literaturou a model tak může sloužit k simulaci průběhu akčního potenciálu.

Některé průběhy proudů byly srovnávány s výsledky, které poskytuje program COR, avšak tyto průběhy nejsou v této práci uvedeny z důvodu omezeného rozsahu práce.

Další model v roce 1977 popsali Beeler a Reuter. Tento model se zabývá rekonstrukcí akčního potenciálu ventrikulárních srdečních buněk. Popisují jej celkem čtyři membránové proudy. Tento model zahrnuje změnu dynamiky kalcia. Ze srovnání modelů vyplývá, že model Beelera a Reutera reaguje na změnu frekvence, zatímco model McAllister, Noble a Tsien, který jsem zrealizoval v programovém prostředí Matlab na změnu frekvence nereaguje. Zrealizovaný model Beeler a Reuter se shoduje s výsledky odborné literatury.

Jako poslední je zrealizován model, který v roce 2010 popsali Grandi, Pasqualini a Bers. Tento výpočetní model akčního potenciálu lidské komorové buňky je popsán celkem 14 membránovými proudy, 38 diferenciálními proměnnými a dalšími membránovými procesy. Model reaguje na zvýšení frekvence lehkým zkrácením doby trvání akčního potenciálu. Další charakteristikou tohoto modelu je možnost simulace některých patofyziologických jevů. Při simulaci hypokalemie, tedy snížení extracelulární koncentrace draslíku, dochází k prodloužení doby trvání akčního potenciálu až na 400 ms, což v konečném důsledku může vést k arytickému chování srdeční svaloviny. Při simulaci hyperkalemie naopak dochází ke zkrácení doby trvání akčního potenciálu, což se také projeví na arytické činnosti srdce. I tento model se shoduje s odbornou literaturou.

Samotný závěr práce popisuje realizaci uživatelského prostředí.

Seznam literatury

- [1] BEELER, GW., REUTER, H.: *Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers*. J Physiol 268: 177-210. (1977)
- [2] BIN, H.: *Modeling and Imaging of Bioelectrical Activity – Principles and Applications*, 1. vyd. Springer, 2004. ISBN: 978-0306481123
- [3] BOSTEELS, S; CAREMLIET, E. Estimation of intracellular sodium concentration and transmembrane sodium flux in cardiac Purkinje fibres. *Pflüger & Arch. ges. Physiol.* 1972, s. 35-47.
- [4] DI FRANCESCO, D., NOBLE, DA.: *Model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes*. 1985 Phil Trans R Soc Lond 307: 353-398.
- [5] GENESIS *chapt4 [online]* [cit. 2011-01-03]. Dostupný z WWW: <http://www.genesis-sim.org/GENESIS/iBoG/iBoGpdf/chapt4.pdf>
- [6] GRANDI, E., ET. AL.: A novel computational model of the human ventricular action potential and Catransient. *J. of Molecular and Cellular Cardiology*, 2010, vol. 48, s. 112-121.
- [7] HAAS, H.g., et al. Kinetics of Na inactivation in frog atria. *Pfiiigers Arch. ge8. Physiol.* 1971, 323, s. 141-157.
- [8] HODGKIN, A. L., HUXLEY, A. F.: *A Quantitative Description of MembraneCurrent and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve*. J. Physiol.,1952, vol. 117, s. 500-544.
- [9] JABOR, Antonín. Vnitřní prostředí [online]. Praha : Grada Publishing, a.s., 2008 [cit. 2011-05-13]. Dostupné z WWW: <<http://books.google.com/books>>
- [10] KEENER, Janes; SNEYD, James. *Mathematical physiology* [online]. New York : Springer - Verlag New York, Inc., 1998 [cit. 2011-05-13]. Dostupné z WWW: <<http://books.google.com/books>>. ISBN 0-387-98381.
- [11] KITTNAR, Otomar; MLČEK, Mikuláš. *Atlas fyziologických regulí*. 1. vydání. Praha : Grada Publishing, a.s., 2009. 320 s. ISBN 978-80-247-2722-6.
- [12] LUO, CH. , RUDY, Y.: *A Dynamic Model of the Cardiac Ventricular ActionPotencial, I. Simulations of Ionic Currents and Concentration Changes*. *Circulation Research*, 1994, vol. 74, s. 1071-1096.
- [13] LUO, CH., RUDY, Y.: *A Model of the Ventricular Cardiac Action Potencial. Depolarization, Repolarization, and their interaction*. *Circulation Research*, 1991, vol. 68, s. 1501-1526.

- [14] McALLISTER, R. E. & NOBLE, D. (1966). The time and voltage dependence of the slow outward current in cardiac Purkinje fibres.. *J. Physiol.*. 1966, s, s. 632-662.
- [15] McALLISTER, R.E., NOBLE, D., TSIEN, R.W.: Reconstruction of the Electrical Activity of Cardiac Purkinje Fibres, *J. Physiol.*, 1975, vol. 251, s. 1-59.
- [16] NOBLE, D.: *A Modification of the Hodgkin-Huxley Equations Applicable to Purkinje Fibre Action and Pace-Maker Potentials.*, *J. Physiol.*, 1962, vol. 160, s. 317-352.
- [17] NOBLE, D; TSIEN, R.W. Outward membrane currents activated in the plateau range of potentials in cardiac Purkinje fibres. *J. physiol.* 1969a, I, s. 205-231.
- [18] NOBLE, D; TSIEN, R.W. Reconstruction of the repolarization process in cardiac Purkinje fibres based on voltage clamp measurements of the membrane current. *J. Physiol.*. 1969b, s. 233-254.
- [19] ROSINA, Josef; KOLÁŘOVÁ, Hana; STANEK, Jiří. *Biofyzika pro studenty zdravotnických oborů*. Praha : Grada Publishing, a.s., 2006. 232 s. ISBN 80-247-1383-7.
- [20] ŠIMURDA, J.: *Bioelektrické jevy I*. Brno: Akademické nakladatelství CERM, 1995, ISBN 80-85867-64-8
- [21] ŠTEJFA, Miloš. *Kardiologie*. 3., přepracované a doplněné vydání. Praha : Grada Publishing, a.s., 2007. 760 s. ISBN 978-80-247-1385-4.
- [22] TEPLAN, Vladimír. *Praktická nefrologie* [online]. 2. zcela přepracované a doplněné vydání. Praha : GRADA, 2005 [cit. 2011-05-13]. Dostupné z WWW: <<http://books.google.com/books>>.
- [23] TESAŘ, V. *Postgraduální medicína* [online]. 7.5.2010 [cit. 2011-05-13]. Hypokalémie a hyperkalémie. Dostupné z WWW: <www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/hypokalemie-a-hyperkalemie-451658>.
- [24] WAGNER, Robert. *Kardioanestezie a perioperační péče v kardiochirurgii* [online]. Praha : Grada Publishing, a.s., 2009 [cit. 2011-05-13]. Dostupné z WWW: <books.google.com/books>. ISBN 987-80-247-1920-7.
- [25] WIHELM, Zdeněk. *Www.medicina.bloguje.cz* [online]. 2006 [cit. 2011-05-16]. Co je dobré vědět o sodíku. Dostupné z WWW: <www.solen.cz/pdfs/lek/2006/04/10.pdf>.
- [26] ZIMA, Tomáš; MRÁZOVÁ, Kateřina. *Normální laboratorní hodnoty dospělých*. Velký lékařský slovník [online]. 2008, [cit. 2011-05-13]. Dostupný z WWW: <lekarske.slovniky.cz/normalni-hodnoty>.

Seznam příloh

A Přiložené CD

K této práci je přiloženo CD obsahující zdrojové soubory programu Matlab a také vytvořené uživatelské GUI.