

Erregbarkeit von Zellen

Ein Vortrag von Anne Rath

Gliederung(1)

1. Das Hodgkin-Huxley Modell

1.1 Spannungs- und Zeitabhängigkeit der Leitfähigkeit

1.1.1 Die Kalium-Leitfähigkeit

1.1.2 Die Natrium-Leitfähigkeit

1.1.3 Die Hodgkin-Huxley Gleichungen

1.1.4 Graphiken zum Aktionspotential

1.2 Qualitative Analyse

1.2.1 Die schnelle Phasenebene

1.2.2 Die schnell-langsame Phasenebene

Gliederung(2)

2. Die zwei-Variablen Modelle

- > das FitzHugh-Nagumo Modell
- > die McKean Modelle
- > der van der Pol Oszillator

3. Beispiel: Herzzellen

3.1 Die Purkinje Faserzelle

- > Das Noble Modell
- > Das MNT Modell

3.2 Sinoatrial Knoten

- > YNI Modell

3.3 Ventricular Zellen

- > Beeler-Reuter Modell

1. Hodgkin-Huxley Modell

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_{Na} (V - V_{Na}) - g_K (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_{app}$$

mit $I_{app} \hat{=}$ angewandter Strom,

ist gewöhnliche DGL 1.Ordnung, kann also geschrieben werden in der Form

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_{eff} (V - V_{eq}) + I_{app}$$

mit $g_{eff} = g_{Na} + g_K + g_L$ und $V_{eq} = (g_{Na} V_{Na} + g_K V_K + g_L V_L) / g_{eff} \hat{=}$ Membranruhepotential

im Ruhezustand ist die Kaliumkonzentration groß im Vergleich zur Natrium- und Leakagekonzentration

=> das Ruhepotential liegt dicht bei dem Gleichgewichtspotential von Kalium

$$R_m = \frac{1}{g_{eff}} \hat{=} \text{passiver Membranwiderstand, Zeitkonstante: } \tau_m = C_m R_m$$

=> bei einem beständig einwirkenden geringen Strom stellt sich das Membranpotential schnell ein in der Form $V = V_{eq} + R_m I_{app}$

1.1 Spannungs- und Zeit-abhängigkeit der Leitfähigkeit

- Aussortierung der Dynamik aus der Leitfähigkeit durch eine Spannungsklemme (fixiert das Membranpotential und misst den Strom, der fließen muss, um die Spannung konstant zu halten)
- Obwohl die Leitfähigkeit eine von der Spannung abhängige Funktion ist, ermöglicht eine Spannungsklemme die Messung der Leitfähigkeit durch eine lediglich von der Zeit abhängigen Funktion (eine Spannungsklemme eliminiert jede Spannungsänderung).

1.1 Spannungs- und Zeitabhängigkeit der Leitfähigkeit

Annahmen von Hodgkin und Huxley:

- Der anfängliche Einstrom wird fast völlig getragen durch Natriumionen, der etwas später auftretender Ausstrom wird größtenteils durch die Kaliumionen getragen.

- Das Natriumstrom-Verhältnis $K = \frac{I_{Na}^1}{I_{Na}^2}$,

$I_{Na}^1 \triangleq Na^+$ -Strom bei normalem extrazellulären Na^+

$I_{Na}^2 \triangleq Na^+$ -Strom bei keinem extrazellulären Na^+

ist unabhängig von der Zeit, ist also konstant während eines jeden Spannungsklemmenexperimentes.

- Die Kalium-Kanäle sind unbeeinflusst durch eine Veränderung der extrazellulären Natriumkonzentration.

1.1.1 Die Kalium-Leitfähigkeit

- Es ist anzunehmen, dass g_K folgender DGL genügt: $\frac{dg_K}{dt} = f(v, t)$ mit $v = V - V_{eq}$
- g_K hat einen s-förmigen Anstieg und einen exponentiellen Abfall, schreibe:

$$g_K = \bar{g}_K n^4 \quad \text{mit } \bar{g}_K \text{ konstant und } n \text{ erfülle folgende DGL:}$$

$$\tau_n(v) \frac{dn}{dt} = n_\infty(v) - n \quad (1) \quad \text{mit Funktionen } \tau_n(v) \text{ und } n_\infty(v)$$

1.1.1 Die Kalium-Leitfähigkeit

- (1) wird oft geschrieben in der Form

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(v)(1-n) - \beta_n(v)n$$

$$\text{mit } n_\infty(v) = \frac{\alpha_n(v)}{\alpha_n(v) + \beta_n(v)} \text{ und } \tau_n(v) = \frac{1}{\alpha_n(v) + \beta_n(v)}$$

- Lösen von (1) ergibt $n(t) = n_\infty(v_0) \left[1 - \exp\left(\frac{-t}{\tau_n(v_0)}\right) \right]$
- Als Antwort auf einen stufenweisen Abfall in v (von v_0 zu 0) ist die Lösung für n

$$n(t) = n_\infty(v_0) \exp\left(\frac{-t}{\tau_n(v_0)}\right)$$

1.1.2 Die Natrium-Leitfähigkeit

- zwei Prozesse zur Anregung und Hemmung des Natriumstroms
- Die Natrium-Leitfähigkeit ist von der Form

$$g_{Na}(v) = \bar{g}_{Na} m^3 h,$$

wobei das zeitabhängige Verhalten von m und h exponentiell beschrieben wird durch die Dynamik

$$\frac{dw}{dt} = \alpha_w (1 - w) - \beta_w w$$

1.1.3 Hodgkin-Huxley Gleichungen

$$C_m \frac{dv}{dt} = -\bar{g}_K n^4 (v - v_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (v - v_{Na}) - \bar{g}_L (v - v_L) + I_{app}$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$$\alpha_m = 0,1 \frac{25 - v}{\exp\left(\frac{25 - v}{10}\right) - 1}$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$

$$\beta_m = 4 \exp\left(\frac{-v}{18}\right)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h$$

$$\alpha_h = 0,07 \exp\left(\frac{-v}{20}\right)$$

$$\bar{g}_{Na} = 120$$

$$\bar{g}_K = 36$$

$$\bar{g}_L = 0,3$$

$$v_{Na} = 115$$

$$v_K = -12$$

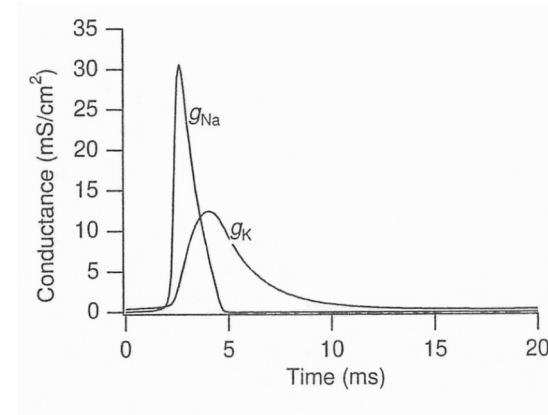
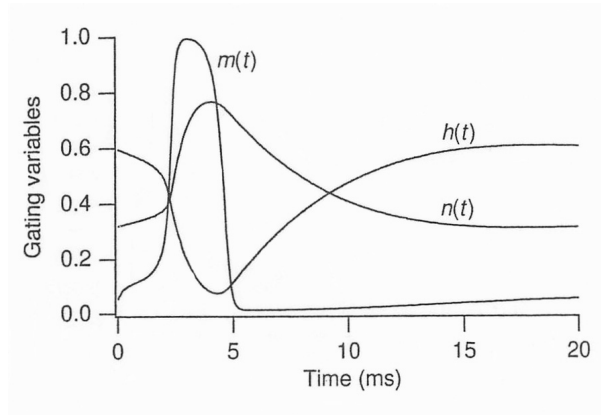
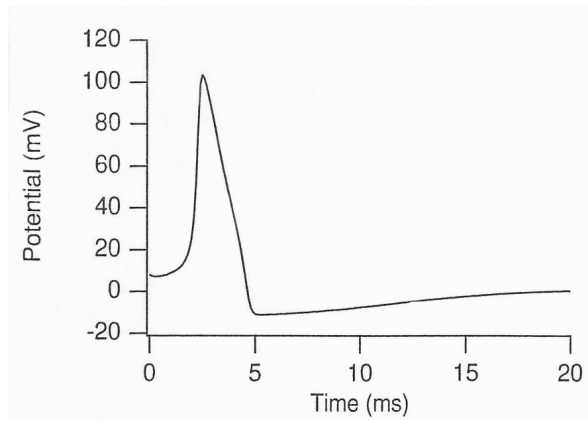
$$v_L = 10,6$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp\left(\frac{30 - v}{10}\right) + 1}$$

$$\alpha_n = 0,01 \frac{10 - v}{\exp\left(\frac{10 - v}{10}\right) - 1}$$

$$\beta_n = 0,125 \exp\left(\frac{-v}{80}\right)$$

1.1.4 Graphiken zum Aktionspotential



1.2 Qualitative Analyse

- FitzHugh gab in den 60er Jahren eine sehr elegante qualitative Beschreibung der Hodgkin-Huxley Gleichungen, die zu einem besseren Verständnis des Modelverhaltens führt.
- Annahme:
Unterscheidung in langsame und schnelle Variablen:

1.2.1 Die schnelle Phasenebene

Annahme:

- langsame Variablen n und h konstant gleich den jeweiligen Ruhezuständen
- prüfe, wie sich m und v als Antwort auf eine Stimulation verhalten

1.2.1 Die schnelle Phasenebene

Differentialgleichungen:

$$C_m \frac{dv}{dt} = -\bar{g}_K n_0^4 (v - v_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h_o (v - v_{Na}) - \bar{g}_L (v - v_L)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

Nullclines:

$$m = m_\infty(v)$$

$$v = \frac{\bar{g}_{Na} m^3 h_o v_{Na} + \bar{g}_K n_0^4 v_K + \bar{g}_L v_L}{\bar{g}_{Na} m^3 h_o + \bar{g}_K n_0^4 + \bar{g}_L}$$

1.2.2 Die schnell-langsame Phasenebene

- eine schnelle Variable v
- eine langsame Variable n

$$-C_m \frac{dv}{dt} = \bar{g}_K n^4 (v - v_K) + \bar{g}_{Na} m_\infty^3(v) (0,8 - n) (v - v_{Na}) + \bar{g}_L (v - v_L) = -f(v, n)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$

2. Die zwei-Variablen Modelle

$$C_m \frac{dV}{d\tau} + F(V) + i = -I_0$$

$$L \frac{di}{d\tau} + Ri = V - V_0$$

$I_0 \triangleq$ Gesamtstrom

$i \triangleq$ Stromfluss durch den induktiven Widerstand

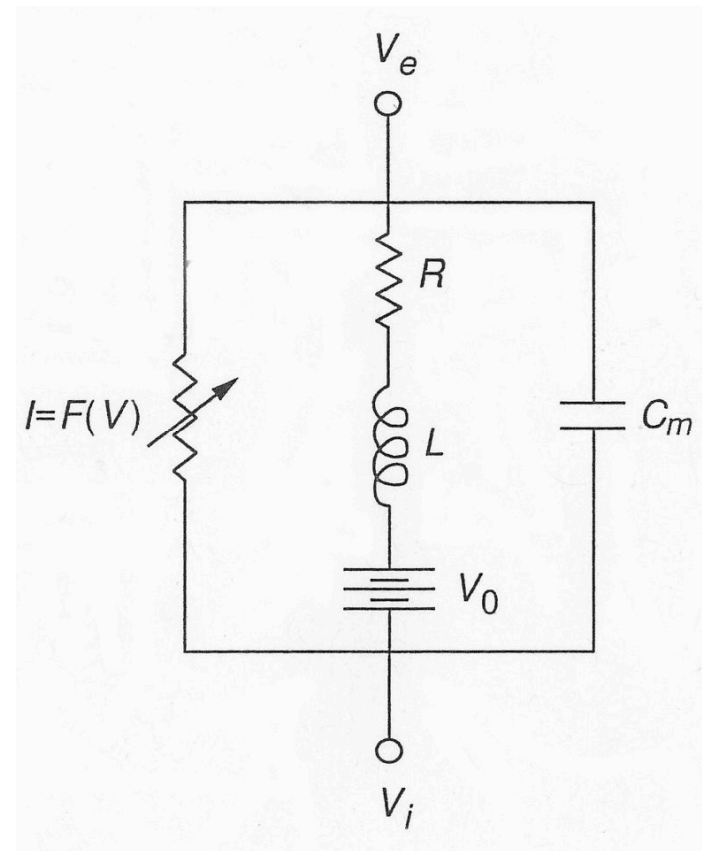
$V = V_i - V_e \triangleq$ Membranpotential

$V_0 \triangleq$ Potentialsteigerung durch die Zelle

$\tau \triangleq$ Zeit

$F(V)$ wird als kubisch geformt angenommen (hat also die Ordnung 3)
und hat 3 Nullstellen (die kleinste bei $V=0$, die größte bei $V=V_1$)

$R_1 \triangleq$ passiver Widerstand des nichtlinearen Elements, $R_1 = \frac{1}{F'(0)}$



2. Die zwei-Variablen Modelle

Wir führen folgende dimensionslose Variablen ein:

$$v = \frac{V}{V_1}, \quad w = \frac{R_1 i}{V_1},$$

$$f(v) = -\frac{R_1 F(V_1 v)}{V_1}, \quad t = \frac{L \tau}{R_1}$$

Damit ergibt sich das folgende DGL-System:

$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = f(v) - w - w_0$$

$$\frac{dw}{dt} = v - \gamma w - v_0$$

$$\text{mit } \varepsilon = R_1^2 \frac{C_m}{L}$$

$$v_0 = \frac{V_0}{V_1}$$

$$w_0 = \frac{R_1 I_0}{V_1}$$

$$\gamma = \frac{R}{R_1}$$

2. Die zwei-Variablen Modelle

Wahlmöglichkeiten von $f(v)$:

$$f(v) = Av(v - \alpha)(1 - v) \quad \text{mit} \quad 0 < \alpha < 1 \quad (\text{FitzHugh-Nagumo Modell})$$

$$f(v) = H(v - \alpha) - v \quad \text{wobei } H \text{ Heaviside Funktion} \quad (\text{McKean Modell})$$

$$f(v) = \begin{cases} -v, & \text{für } v < \alpha/2 \\ v - \alpha, & \text{für } \frac{\alpha}{2} < v < \frac{1+\alpha}{2} \\ 1 - v, & \text{für } v > \frac{1+\alpha}{2} \end{cases} \quad (\text{ebenfalls entwickelt von McKean})$$

2. Die zwei-Variablen Modelle

- eliminiere den Widerstand R
- differenziere $C_m \frac{dV}{d\tau} + F(V) + i = -I_0$
- eliminiere den Strom i

$$\Rightarrow C_m \frac{d^2V}{d\tau^2} + F'(V) \frac{dV}{d\tau} + \frac{V}{L} = \frac{V_0}{L} \quad (\text{DGL 2. Ordnung})$$

Reskaliere und setze

$$F(v) = A(v^3 / 3 - v)$$

$$\Rightarrow v'' + a(v^2 - 1)v' + v = 0 \quad (\text{van der Pol Gleichung})$$

3. Beispiel: Herzzellen

<u>Zelltypen des Herzens</u>	<u>Funktion</u>
Sinoatrial Knotenzellen (SA)	senden das Herzschrittmachersignal
Atriventricular Knotenzellen (AV)	übertragen das elektrische Signal vom Vorhof zur Herzkammer
Purkinje Faserzellen	aktivieren den Herzmuskel

3.1 Die Purkinje Faser

- Erste Modellbeschreibung des Aktionspotentials einer Herzzelle von Noble (1962) für eine Purkinje Faserzelle
- Beschreibung des Aktionspotentials durch ein Hodgkin-Huxley Modell
- ein Aktionspotential der Purkinje Faserzelle hält 300-400 ms an, bevor es wieder den Ruhezustand erreicht (zum Vergleich: das AP des Riesenaxons hält 3 ms an)

3.1 Die Purkinje Faserzelle

->Das Noble Modell

- Das Noble Modell beinhaltet Terme für Ionenströme und Leitfähigkeit.
- Drei Ströme:
 - >der einwärtsfließende Natriumstrom
 - >der auswärtsfließende Kaliumstrom
 - >der Chloridauslaufstrom
- Es wird angenommen, dass alle drei Ströme dem linearen I-V- Verhältnis $I = g(V - V_{eq})$ genügen.

3.1 Die Purkinje Faserzelle

-> Das Noble Modell

es wird angenommen, dass alle Änderungen der Leitfähigkeit, die in den Natrium-instabilen Lösungen gemessen werden, durch Ströme getragen von Kaliumionen verursacht werden.

-> sie werden Kaliumströme genannt

=> der Chloridstrom wird gleich 0 gesetzt

3.1 Die Purkinje Faserzelle

-> Das Noble Modell

Transmembran-Ströme (nach Hodgkin-Huxley):

$$C_m \frac{dV}{dt} + g_{Na} (V - V_{Na}) + (g_{K_1} + g_{K_2})(V - V_K) + g_{an} (V - V_{an}) = I_{app}$$

mit $g_{an} = 0$ und $V_{an} = -60$

$\Rightarrow V_{Na} = 40$ und $V_K = -100$

3.1 Die Purkinje Faserzelle

-> Das Noble Modell

Zwei verschiedene Typen von Kaliumkanälen:

-> sofortiger, spannungsabhängiger Kanal

$$g_{K_1} = 1,2 \exp\left(-\frac{V+90}{50}\right) + 0,015 \exp\left(\frac{V+90}{60}\right)$$

-> zeitabhängiger Kanal

$$g_{K_2} = 1,2n^4$$

(abhängig von einer zeitabhängigen
Kaliumaktivierungsvariable n)

3.1 Die Purkinje Faserzelle

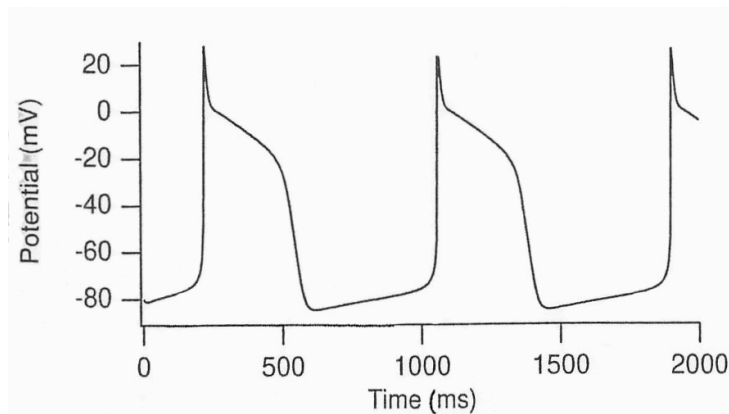
-> Das Noble Modell

- Natrium-Leitfähigkeit: $g_{Na} = 400m^3h + 0,14$
- Zeitabhängigkeit von m, n und h von der Form

$$\frac{dw}{dt} = \alpha_w (1 - w) - \beta_w w$$

α_w und β_w sind von der Form

$$\frac{C_1 \exp\left(\frac{V - V_0}{C_2}\right) + C_3 (V - V_0)}{1 + C_4 \exp\left(\frac{V - V_0}{C_5}\right)}$$



3.1 Die Purkinje Faserzelle

-> Das Noble Modell

Problem:

- Die zugrunde liegende Physiologie ist nicht korrekt.
->das Modell wurde konstruiert, bevor Daten für die Ionenströme abrufbar waren
(die Spannungsklemmentchnik war für die Herzmembran bis 1964 noch nicht ausgereift)
- Schwachstelle:
->es wurde kein Strom mit Kalzium identifiziert
->der einwärtsfließende Natriumstrom hat zwei Aufgaben (Erzeugung des Anstieges, Aufrechterhaltung der Hochebene)

3.1 Die Purkinje Faserzelle

->Das MNT Modell

- 1975 stellten McAllister, Noble und Tsian ein verbessertes Modell für das Aktionspotential der Purkinje Faser vor.
- Es basiert auf einem „Mosaik experimenteller Ergebnisse“.
- Es ist bekannt, dass dieses Modell eine mangelhafte Beschreibung des Natriumstroms liefert, dadurch ist die Anstiegsgeschwindigkeit nicht exakt.

3.1 Die Purkinje Faserzelle

-> Das MNT Modell

zwei langsam einwärtsfließende Ströme:

$$\rightarrow I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}), \quad V_{Na} = 40mV$$

$$\rightarrow I_{Si} = (0,8df + 0,04d')(V - V_{Si}), \quad V_{Si} = 70mV$$

d und f sind zeitabhängige Aktivierungs- und Inaktivierungsvariablen,

d' ist nur spannungsabhängig:
$$d' = \frac{1}{1 + \exp(-0,15(V + 40))}$$

drei zeitabhängige, auswärtsfließende Kaliumströme:

$$\rightarrow I_{K_2} = 2,8 \bar{I}_{K_2} s \quad (\text{Herzschrittmacherstrom})$$

$$\text{mit } \bar{I}_{K_2} = \frac{\exp(0,04(V + 110)) - 1}{\exp(0,08(V + 60)) + \exp(0,04(V + 60))}$$

3.1 Die Purkinje Faserzelle

-> Das MNT Modell

$$\begin{aligned} I_{x_1} &= 1,2x_1 \frac{\exp(0,04(V + 95)) - 1}{\exp(0,04(V + 45))} \\ I_{x_2} &= x_2(25 + 0,385V) \end{aligned} \quad \text{(Hochebenen-Ströme)}$$

zeitabhängiger auswärtsfließender Chloridstrom:

$$\rightarrow I_{Cl} = 2,5qr(V - V_{Cl}), \quad V_{Cl} = -70mV$$

zeitunabhängiger auswärtsfließender Hintergrund-Kaliumstrom:

$$\rightarrow I_{K_1} = \bar{I}_{K_2} + 0,2 \frac{V + 30}{1 - \exp(-0,04(V + 30))}$$

3.1 Die Purkinje Faserzelle

-> Das MNT Modell

zeitunabhängiger einwärtsfließender Hintergrund-Natriumstrom:

$$\rightarrow I_{Na,b} = 0,105(V - 40)$$

zeitunabhängiger Hintergrund-Chloridstrom:

$$\rightarrow I_{Cl,b} = 0,01(V + 70)$$

Die Variablen $m, d, s, x_1, x_2, q, h, f, r$ genügen einer DGL 1.Ordnung von der Form $\frac{dw}{dt} = \alpha_w(1-w)\beta_w w$ mit α_w und β_w wie oben.

3.2 Sinoatrial Knoten

-> Das YNI Modell

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_K + I_l + I_S + I_h = I_{app} \quad \text{mit}$$

$$I_{Na} = 0,5m^3h(V - 30)$$

$$I_K = 0,7p \frac{\exp(0,0277(V + 90)) - 1}{\exp(0,0277(V + 40))}$$

$$I_l = 0,8 \left(1 - \exp\left(-\frac{V + 60}{20}\right) \right)$$

$$I_S = 12,5(0,95d + 0,05)(0,95f + 0,05) \left(\exp\left(\frac{V - 10}{15}\right) - 1 \right)$$

$$I_h = 0,4q(V + 45)$$

3.2 Sinoatrial Knoten

-> Das YNI Modell

m, h, p, d, f, q genügen DGLen 1.Ordnung der Form $\frac{dw}{dt} = \alpha_w (1 - w) - \beta_w w$

einige der α_w und β_w lassen sich schreiben in der Form $\frac{C_1 \exp\left(\frac{V - V_0}{C_2}\right) + C_3 (V - V_0)}{1 + C_4 \exp\left(\frac{V - V_0}{C_5}\right)}$

die anderen sind von der Form

$$\alpha_p = 9 \cdot 10^{-3} \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V + 3,8}{9,71}\right)} + 6 \cdot 10^{-4},$$

$$\alpha_q = 3,4 \cdot 10^{-4} \frac{(V + 100)}{\exp\left(\frac{V + 100}{4,4}\right) - 1} + 4,95 \cdot 10^{-5}$$

$$\beta_q = 5 \cdot 10^{-4} \frac{(V + 40)}{1 - \exp\left(-\frac{V + 40}{6}\right)} + 8,45 \cdot 10^{-5},$$

$$\beta_f = 9,44 \cdot 10^{-4} \frac{(V + 60)}{1 + \exp\left(-\frac{V + 29,5}{4,16}\right)}$$

$$\alpha_d = 1,045 \cdot 10^{-2} \frac{(V + 35)}{1 - \exp\left(-\frac{V + 35}{2,5}\right)} + 3,125 \cdot 10^{-2} \frac{V}{1 - \exp\left(-\frac{V}{4,8}\right)}$$

3.3 Ventricular Zellen

->Das Beeler-Reuter Modell

- einwärtsfließender Natriumstrom:

$$I_{Na} = (4m^3hj + 0,003)(V - 50)$$

- der Kaliumstrom hat zwei Komponenten:
- ->zeitabhängiger Strom

$$I_K = 1,4 \frac{\exp(0,04(V + 85)) - 1}{\exp(0,08(V + 53)) + \exp(0,04(V + 53))}$$

- ->zeitaktivierter Auswärtsstrom

$$I_x = 0,8x \frac{\exp(0,04(V + 77)) - 1}{\exp(0,04(V + 35))}$$

3.3 Ventricular Zellen

-> Das Beeler-Reuter Modell

- langsam einwärtsfließender Kalciumstrom

$$I_s = 0,09 fd \left(V + 66,18 + 13,0287 \ln [Ca]_i \right)$$

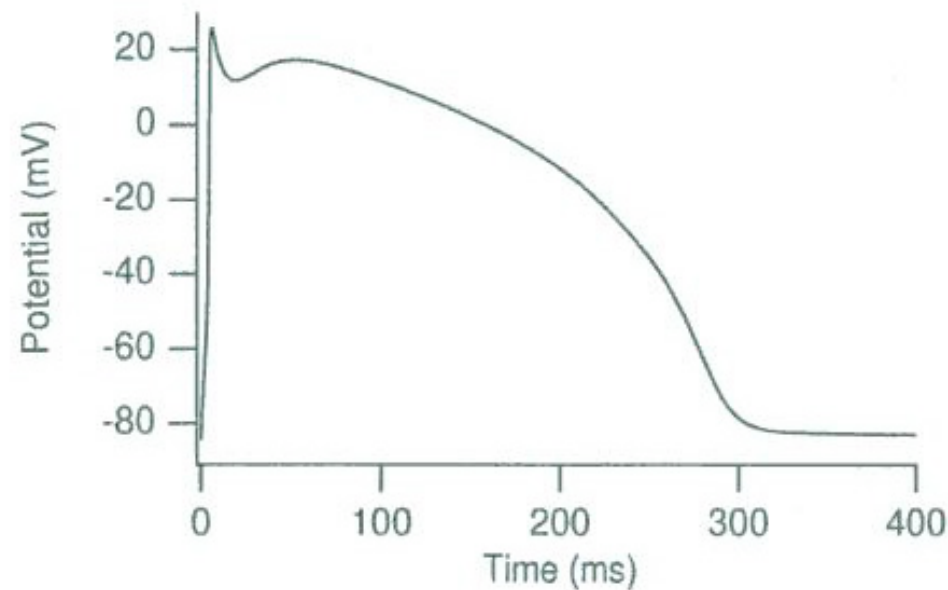
- innere Kalciumkonzentration

$$\frac{dc}{dt} = 0,07(1 - c) - I_s \quad \text{mit } c = 10^7 [Ca]_i$$

- die Variablen folgen der üblichen Dynamik,
 α_w und β_w sind von der üblichen Form

3.3 Ventricular Zellen

-> Das Beeler-Reuter Modell



Quellenangabe

- Keener&Sneyd: Mathematical Physiology
- Neil A. Campbell: Biologie
- Eric R. Kandel/ James H. Schwartz/ Thomas M. Jessell: Neurowissenschaften
- Brockhaus Enzyklopädie