

# 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  $I_{app} \triangleq$  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  $V_{eq} = (g_{Na}V_{Na} + g_KV_K + g_LV_L) / g_{eff} \triangleq$  Membranruhepotential

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

=> das Ruhepotential liegt dicht bei dem Gleichgewichtspotential von Kalium

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

=> 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 Spannungsnderung).

# 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  $K = \frac{I_{Na}^1}{I_{Na}^2}$ ,
- $$I_{Na}^1 \triangleq \text{Na}^+ \text{-Strom bei normalem extrazellulären Na}^+$$
- $$I_{Na}^2 \triangleq \text{Na}^+ \text{-Strom bei keinem extrazellulären Na}^+$$

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: 
$$\frac{dg_K}{dt} = f(v, t) \quad \text{mit } v = V - V_{\text{eq}}$$
- $g_K$  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

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

mit  $n_\infty(v) = \frac{\alpha_n(v)}{\alpha_n(v) + \beta_n(v)}$  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

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

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

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

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

$$\beta_m = 4 \exp\left(\frac{-v}{18}\right)$$
$$\alpha_h = 0,07 \exp\left(\frac{-v}{20}\right)$$

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

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

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

$$\bar{g}_K = 36$$
$$\bar{g}_L = 0,3$$

$$v_{Na} = 115$$

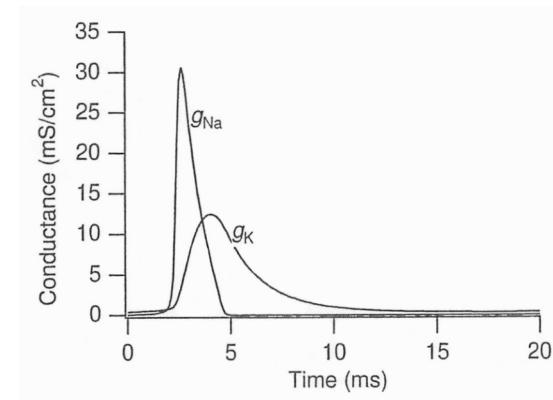
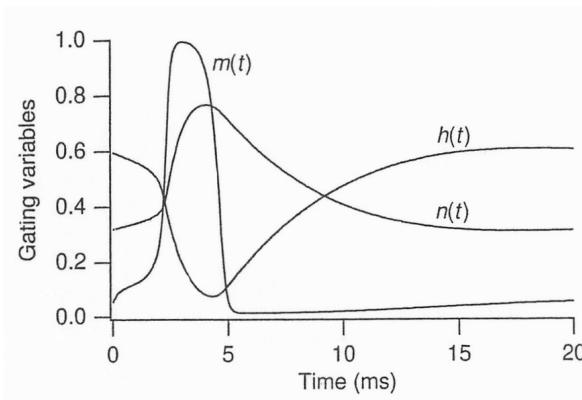
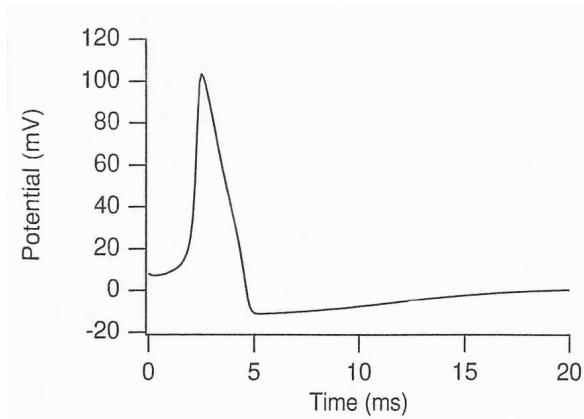
$$v_K = -12$$

$$v_L = 10,6$$

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

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

## 1.1.4 Graphiken zum Aktionspotential



## 1.2 Qualitative Analyse

- FitzHugh gab in den 60er Jahren eine sehr elegante qualitative Beschreibung der Hudgkin-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

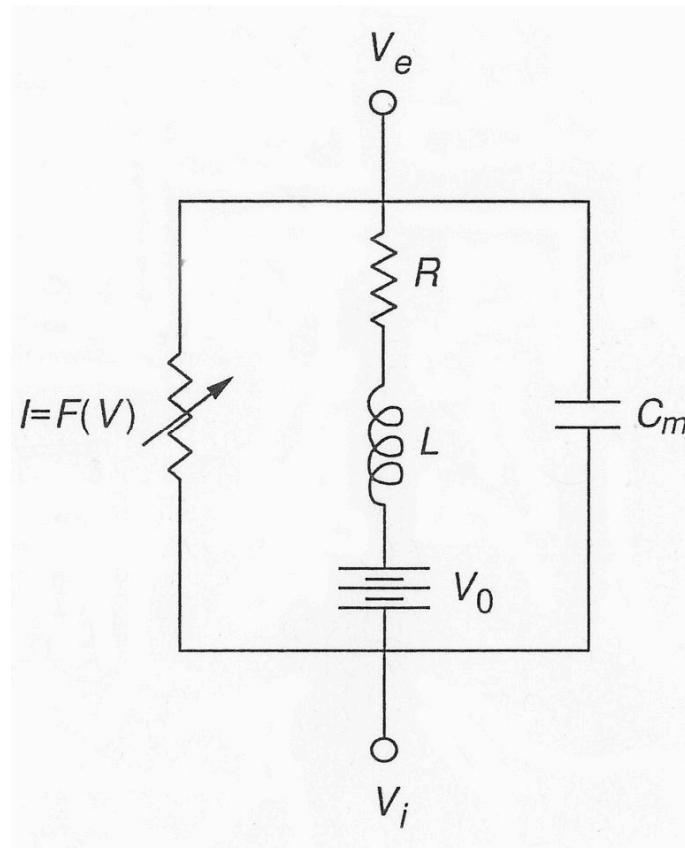
$V = V_i - V_e \triangleq$  Membranpotential

$V_0 \triangleq$  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:

$$v = \frac{V}{V_1},$$

$$w = \frac{R_1 i}{V_1},$$

$$f(v) = -\frac{R_1 F(V_1 v)}{V_1},$$

$$t = \frac{L \tau}{R_1}$$

Damit ergibt sich das folgende DGL-System:

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

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

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

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

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

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

## 2. Die zwei-Variablen Modelle

Wahlmöglichkeiten von  $f(v)$ :

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

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

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

## 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)

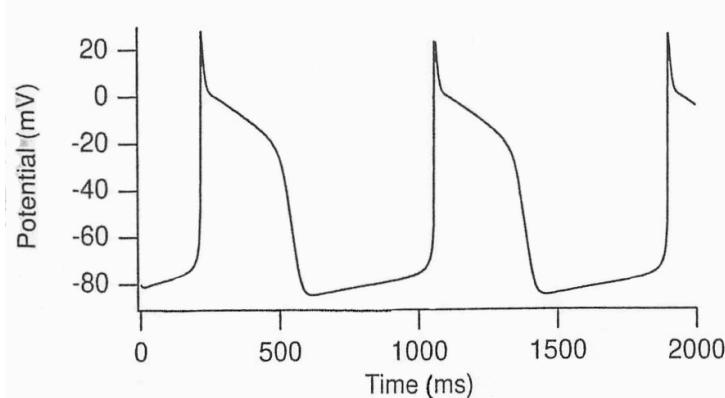
# 3.1 Die Purkinje Faserzelle -> Das Noble Modell

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

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

$\alpha_w$  und  $\beta_w$  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 Spannungsklemmentechnik 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:

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

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

$d$  und  $f$  sind zeitabhängige Aktivierungs- und Inaktivierungsvariablen,

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

drei zeitabhängige, auswärtsfließende Kaliumströme:

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

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

# 3.1 Die Purkinje Faserzelle -> Das MNT Modell

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

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  $\alpha_w$  und  $\beta_w$  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  $\alpha_w$  und  $\beta_w$  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 Kalziumstrom

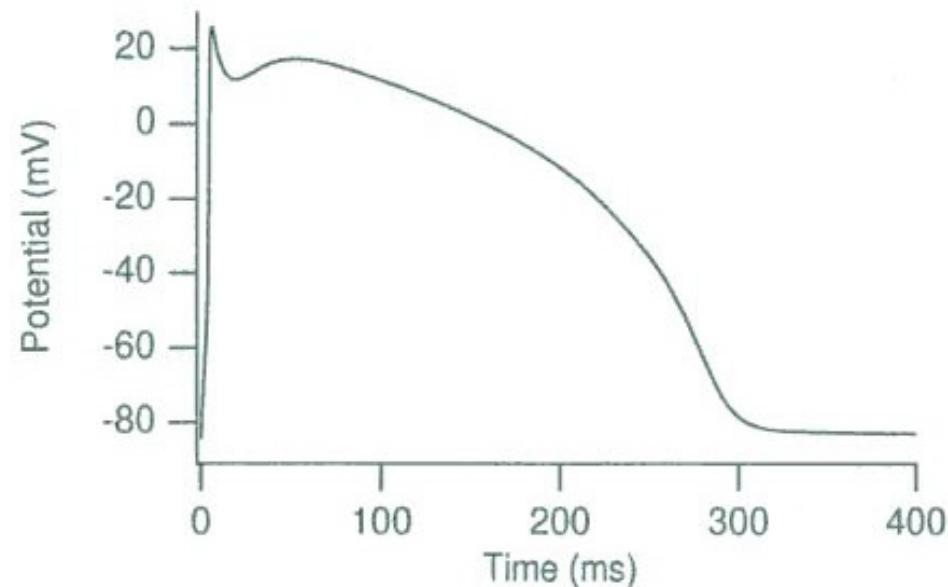
$$I_s = 0,09fd(V + 66,18 + 13,0287 \ln [Ca]_i)$$

- innere Kalziumkonzentration

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

- die Variablen folgen der üblichen Dynamik,  
 $\alpha_w$  und  $\beta_w$  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