

3 Muskelfasermodell

- Zellmodell: Entstehung des Aktionspotentials einer einzelnen Muskelfaserzelle
- Bidomain Modell: Ausbreitung des elektrischen Signals in beliebigem Raum (3D Kontinuumsmodell)

3.1 Zellmodell

Zur mathematischen Modellierung der Zelle, wird diese als elektrischer Schaltkreis betrachtet:

- Die Kapazität der Zellmembran C_m verzögert dabei die Ausbreitung des Signals
- Unter der Annahme, dass die Kapazität konstant ist, kann die Überschussladung Q mit V_m in Verbindung gebracht werden über: $Q = C_m V_m$ $[C_m] = \frac{C}{V}$
sowie $\frac{dQ}{dt} = C_m \frac{dV_m}{dt}$
- Die Änderung des Potentials durch die Applizierung von elektrischem Strom I_e kann mithilfe des Membranwiderstands R_m beschrieben werden: $V_m = R_m \cdot I_e$
- Bemerkung: Sowohl C_m als auch R_m sind abhängig von der Größe der Oberfläche der Zellmembran A_m :
 \Rightarrow spezifische Membrankapazität: $c_m = \frac{C_m}{A_m}$
 \Rightarrow spezifischer Membranwiderstand: $r_m = \frac{R_m}{A_m}$
 \Rightarrow Die Membranzeitkonstante $\tau_m = \frac{R_m \cdot C_m}{A_m} = r_m \cdot c_m$ definiert die Zeitskala für Änderungen des Membranpotentials (10 - 100 ms)

3.1.1 Nernst Gleichung

In biologischen Systemen trennen Zellmembranen Bereiche unterschiedlicher Ionenkonzentrationen. Ist die Membran für ein bestimmtes Ion selektiv permeabel, wird es entlang des Konzentrationsgradienten diffundieren, gleichzeitig entsteht aber, da das Ion geladen ist, eine Spannung (Ruhemembranpotential).

Mit der Nernst-Gleichung lässt sich die Gleichgewichtslage dieses Vorgangs beschreiben:

$$E_i = \frac{v_T}{z} \cdot \ln \left(\frac{[\text{outside}_i]}{[\text{inside}_i]} \right)$$

- E_i Nernst-Potential
- v_T Konstante
- z Anzahl der zusätzlichen Protonen
- $[\text{outside}_i], [\text{inside}_i]$ Konzentrationen von Ion i innerhalb und außerhalb der Zelle

Das Nernst-Potential beschreibt das Potential, welches notwendig ist, damit ein geladenes Ion die Membran überwindet.

Im thermodynamischen Gleichgewicht:-

Membranpotential = Nernst-Potential aller involvierter Ionen

3.1.2 Membranstrom

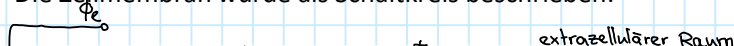
- Der Membranstrom I_{ION} ist definiert als die Summe aller durch die Ionenkanäle fließenden Ströme:
 $I_{ION} = I_{Na^+} + I_{K^+} + I_L = \sum_i I_i$
- Die Strommenge, die durch jeden Ionenkanal fließt ist gleich der Leitfähigkeit dieses Kanals g_i multipliziert mit der treibenden Kraft:
 $I_{ION} = \sum_i I_i = \sum_i g_i \cdot (V_m - E_i)$
- Wichtig: Die Leitfähigkeit eines Ionenkanals (Schleusenvariable) ist abhängig von der Membranspannung. D.h., Änderungen der Leitfähigkeit mit der Zeit führen zu einer komplexen, nichtlinearen Dynamik.
- Ionenkanäle, die als Pumpen fungieren, sind meist weniger effizient und die Ströme werden unter einem sogenannten Verluststrom I_L zusammengefasst. Meist ist ihre Leitfähigkeit konstant:

$$I_L = \overline{g_L} \cdot (V_m - E_L)$$

3.1.3 Hodgkin-Huxley Modell

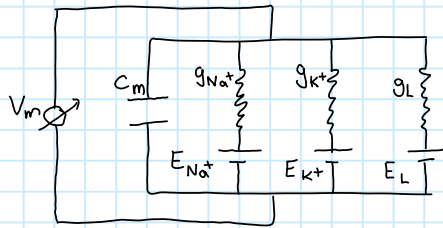
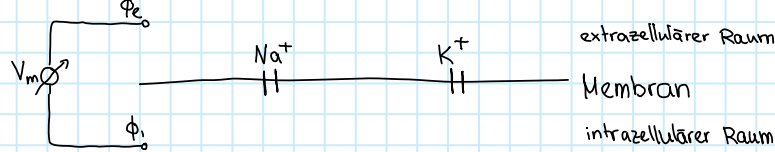
Hodgkin und Huxley haben 1952 Experimente an dem Riesenaxen (Nerv) eines Tintenfisches durchgeführt -> Nobelpreis

- Die Zellmembran wurde als Schaltkreis beschrieben:



Hodgkin und Huxley haben 1952 Experimente an dem Riesenaxen (Nerv) eines Tintenfisches durchgeführt -> Nobelpreis

- Die Zellmembran wurde als Schaltkreis beschrieben:



- Die Änderungsrate des Transmembranpotentials ist proportional zu der Rate, mit der sich Ladung im intrazellulären Raum aufbaut (Strom, der in die Zelle eintritt).
- Hineinfließender Strom = Membranstrom + externer Strom einer Elektrode

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -I_{ION} + \frac{I_{ext}}{A}$$

- A Membranfläche, die von Elektrode abgedeckt ist

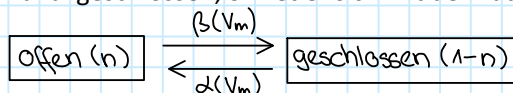
i) Leitfähigkeit des Kaliumkanals

$$g_{K^+}(V_m, t) = \bar{g}_{K^+} \cdot n(V_m)^4$$

- \bar{g}_{K^+} konstante Schleusenvariable
- n Wahrscheinlichkeit, dass Ionenkanal offen ist $\in [0,1]$
 n erfüllt:
$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty} - n}{\tau_n}$$
- n_{∞} Wert im stationären Zustand
- τ_n Zeitkonstante mit der n auf Änderungen von V_m reagiert
 $\Rightarrow n$ ist Variable

Interpretation von n :

- Wahrscheinlichkeit, dass Kaliumkanal offen ist
- $1 - n$, Wahrscheinlichkeit, dass Kaliumkanal geschlossen ist
- Wenn Kanal offen, schließt er sich mit der Rate $\beta(V_m)$
- Wenn Kanal geschlossen, öffnet er sich mit der Rate $\alpha(V_m)$



$$\frac{dn(V_m)}{dt} = \alpha(V_m) \cdot (1 - n(V_m)) - \beta(V_m) \cdot n(V_m)$$

- Gleichgewichtszustand: $\frac{dn}{dt} \stackrel{!}{=} 0$
 $\Rightarrow 0 = \alpha \cdot (1 - n_{\infty}) - \beta \cdot n_{\infty}$
 $\Leftrightarrow n_{\infty} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} \cdot \frac{\alpha + \beta}{\alpha + \beta} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} \cdot \frac{1}{\alpha + \beta} \cdot (\alpha + \beta) \cdot n_{\infty}$

• Weiter gilt:

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= (\alpha + \beta) \left[\frac{\alpha}{\alpha + \beta} (1 - n) - \frac{\beta}{\alpha + \beta} n \right] \\ &= \frac{1}{\alpha + \beta} \left[\frac{\alpha}{\alpha + \beta} - \frac{\alpha}{\alpha + \beta} n - \frac{\beta}{\alpha + \beta} n \right] \\ &= \frac{1}{\tau_n} [n_{\infty} - n] = \frac{n_{\infty} - n}{\tau_n} \end{aligned}$$

Bemerkung:

- Sollte $\alpha + \beta$ groß sein, dann ist die Zeitkonstante klein und n nähert sich n_{∞} rasch an.

ii) Leitfähigkeit des Natriumkanals

Ähnlich wie bei Kalium:

$$g_{Na^+}(V_m, t) = \bar{g}_{Na^+} m(V_m, t)^3 \cdot h(V_m, t)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_{\infty} - m}{\tau_m}$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty} - h}{\tau_h}$$

- \bar{g}_{Na^+} konstante Schleusenvariable
- m_{∞}, h_{∞} Werte im stationären Zustand
- τ_m, τ_h Zeitkonstanten

Zusammenfassend:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -\bar{g}_{Na^+} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V_m - E_{Na^+})$$

$$-\bar{g}_{K^+} \cdot n^4 \cdot (V_m - E_{K^+})$$

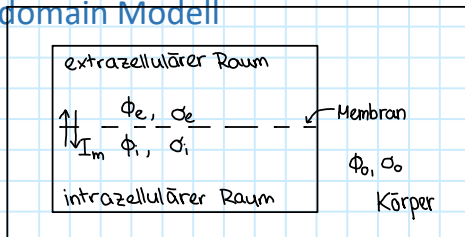
$$-\bar{g}_L \cdot (V_m - E_L)$$

Unbekannte: $y(t) = [V_m(t), m(V_m), h(V_m), n(V_m)]$

Materialparameter: $E_i, I_{ext}, A, C_m, m_{\infty}, n_{\infty}, h_{\infty}, \tau_h, \tau_m, \tau_n$

ODE: $\dot{y}(t) = f(y(t), t)$

3.2 Bidomain Modell



Das Muskelgewebe wird mithilfe folgender Annahmen modelliert:

1. Zwei sich gegenseitig durchdringende Gebiete, die lediglich durch eine semi-permeable Membran getrennt sind, repräsentieren:
 - die Muskelfaserzellen (intrazellulärer Raum, Index i)
 - die Umgebung (extrazellulärer Raum, Index e)
2. Ein drittes Gebiet, welches z.B. das den Muskel umgebende Gewebe beschreibt (Fett/Haut), kann zusätzlich eingeführt werden, Index o .
3. Intra- und extrazellulärer Raum nehmen den selben physikalischen Raum ein. Das dritte Gebiet wird als benachbarter Raum definiert.
4. Jedes Gebiet hat seinen eigenen Konduktivitätstensor $\tilde{\sigma}$ und ein elektrisches Potential ϕ . Es gibt also $\tilde{\sigma}_i, \tilde{\sigma}_e, \tilde{\sigma}_o$ und ϕ_i, ϕ_e, ϕ_o .
5. Folgende zwei Stromflüsse sind erlaubt:
 - Transmembranströmung I_m über die Membran zwischen intra- und extrazellulärem Raum, in beide Richtungen
 - Das außen liegende Gebiet nimmt unter normalen Bedingungen Strom (I_{body}) aus dem extrazellulärem Gebiet auf.
6. Kein Stromfluss zwischen intrazellulärem Raum und dem Körper

3.2.2 Herleitung der Bidomain Gleichungen

Die Bidomain Gleichungen sind ein System von zwei Gleichungen:

- Die erste Gleichung ist eine nichtlineare Reaktionsdiffusionsgleichung, die für das Transmembranpotential V_m gelöst wird.
Der nichtlineare Reaktionsterm ergibt sich aus der Summe der Ionenströme durch die Membran.
- Die zweite Gleichung beschreibt das extrazelluläre Potential ϕ_e , welches aus gegebenem V_m resultiert.