

Е. Д. Суровяткина

МОДЕЛИРОВАНИЕ
СЛОЖНЫХ СИСТЕМ И

нелинейная динамика

ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ В
СЕРДЕЧНОЙ КЛЕТКЕ

Институт космических исследований Российской академии наук

СЛОЖНАЯ,БОЛЬШАЯ LARGE-SCALE СИСТЕМА

“Большая система, управляемая система -

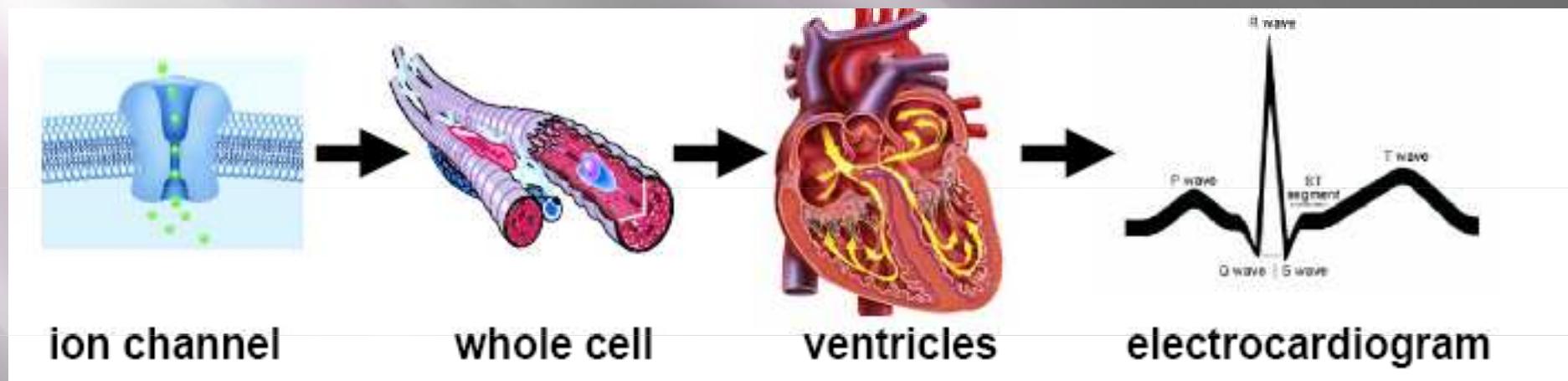
совокупность взаимосвязанных управляемых подсистем, объединённых общей целью функционирования.”(БСЭ)

Характерные особенности:

- ✓ Наличие выделяемых частей (подсистем);
- ✓ Связи между подсистемами;
- ✓ Связь с другими системами (внешней средой).

Системный подход - исследование на раскрытие целостности объекта и обеспечивающих её механизмов, на выявление многообразных типов связей сложного объекта и сведение их в единую теоретическую картину.

Электрофизиология

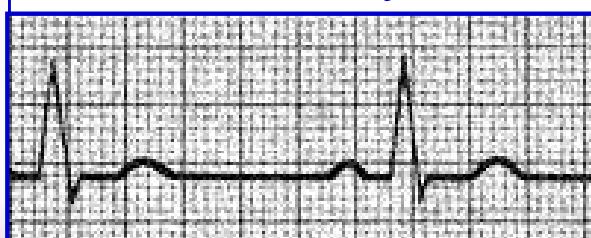


Потоки ионов через поверхность мембранны сердечной клетки в конечном итоге ответственны за электрическую активность сердца в целом регистрируемую на ЭКГ.

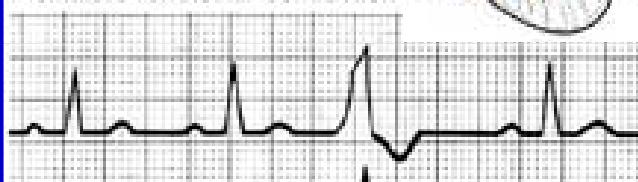


Cardiac arrhythmias

Rate<60: **Bradycardia**
"slow-heart arrhythmia"



Premature Ventricular Contraction



Premature contraction

Normal heart rhythm

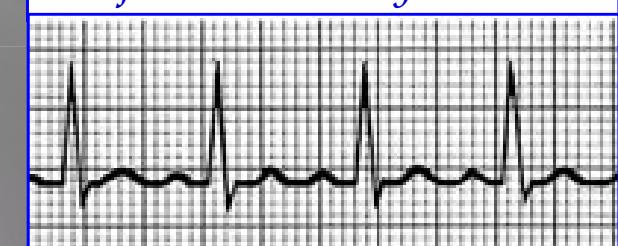
50<Rate<100



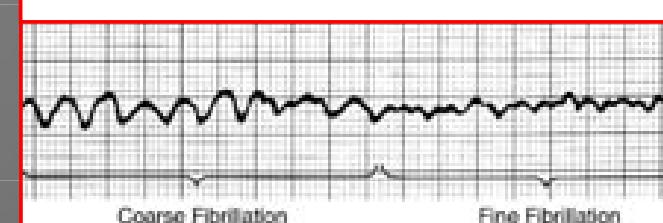
Arrhythmia
"irregular or abnormal"



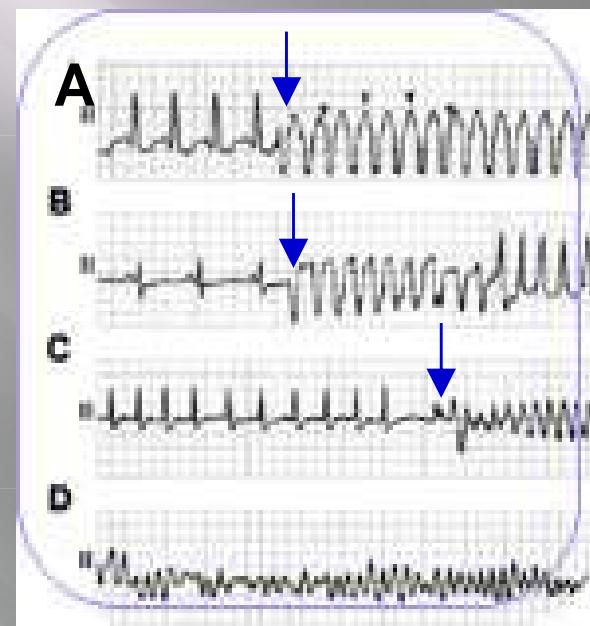
Rate>100: **Tachycardia**
"fast-heart arrhythmia"



Ventricular fibrillation



Почему опасная для жизни аритмия внезапно возникает и может также внезапно прекратиться?



Hodgkin-Huxley Ionic Current Model

Hodgkin, A.L. and A.F. Huxley, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. J Physiol, 1952. 117: p. 500-544.

Ohm's Law:

$$I_K = g_K (V_m - E_K)$$

$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - E_{Na})$$

$$I_{Cl} = \overline{g_{Cl}} (V_m - E_{Cl})$$

Nernst potentials:

$$E_K = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[K]_o}{[K]_i} \right)$$

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Na]_o}{[Na]_i} \right)$$

$$E_{Cl} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Cl]_o}{[Cl]_i} \right)$$

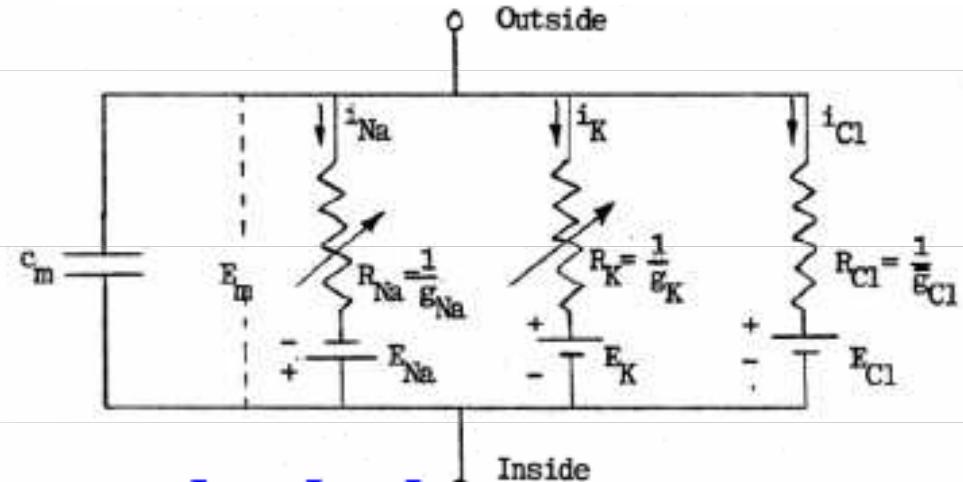
Conductances (1/resistance):

$$g_K = \overline{g_K} n^4$$

$$g_{Na} = \overline{g_{Na}} m^3 h$$

$$g_{Cl} = \overline{g_{Cl}}$$

Gating variables: n , m , and h



Kirchhoff's current law:

$$I_m = I_c + I_{ion}$$

$$= C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{Na} + I_K + I_{Cl}$$

4 ODEs:
For 3 gating variables and membrane potential:

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

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

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

α is rate of channel opening; β is rate of channel closing;
 α and β are functions of determined by experimental curve fit

$$-C_m \frac{dV_m}{dt} = \overline{g_K} n^4 (V_m - E_K) + \overline{g_{Na}} m^3 h (V_m - E_{Na}) + \overline{g_{Cl}} (V_m - E_{Cl})$$

Модель Luo-Rudy трансмембранного потенциала действия желудочкового миоцита

Скорость изменения трансмембранного потенциала

$$dV/dt = (-I_{ion} + I_{stim})/C$$

где I_{ion} - сумма ионных токов:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_{Kp} + I_{K1} + I_b$$

I_{stim} - ток стимуляции,

C - ёмкость мембраны

C. Luo and Y. Rudy. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. Circ. Res. Vol. 68 N°6, 1501-1526 (1991)

Модель Luo-Rudy...

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_{Kp} + I_{K1} + I_b$$

I_{Na} – быстрый натриевый ток;

I_{Ca} – медленный ток кальция;

I_K – зависящий от времени ток калия;

I_{K1} – независящий от времени ток калия;

I_{Kp} – платообразующий ток калия;

I_b – независящий от времени

$$\tau_y = 1/(\alpha_y + \beta_y)$$
$$\frac{dy}{dt} = (y_x - y) / \tau_y$$
$$y_x = \alpha_y / (\alpha_y + \beta_y)$$

y - переменные активации и инактивации ионных токов,

y_x - устойчивое значение y , τ_y -временная константа,

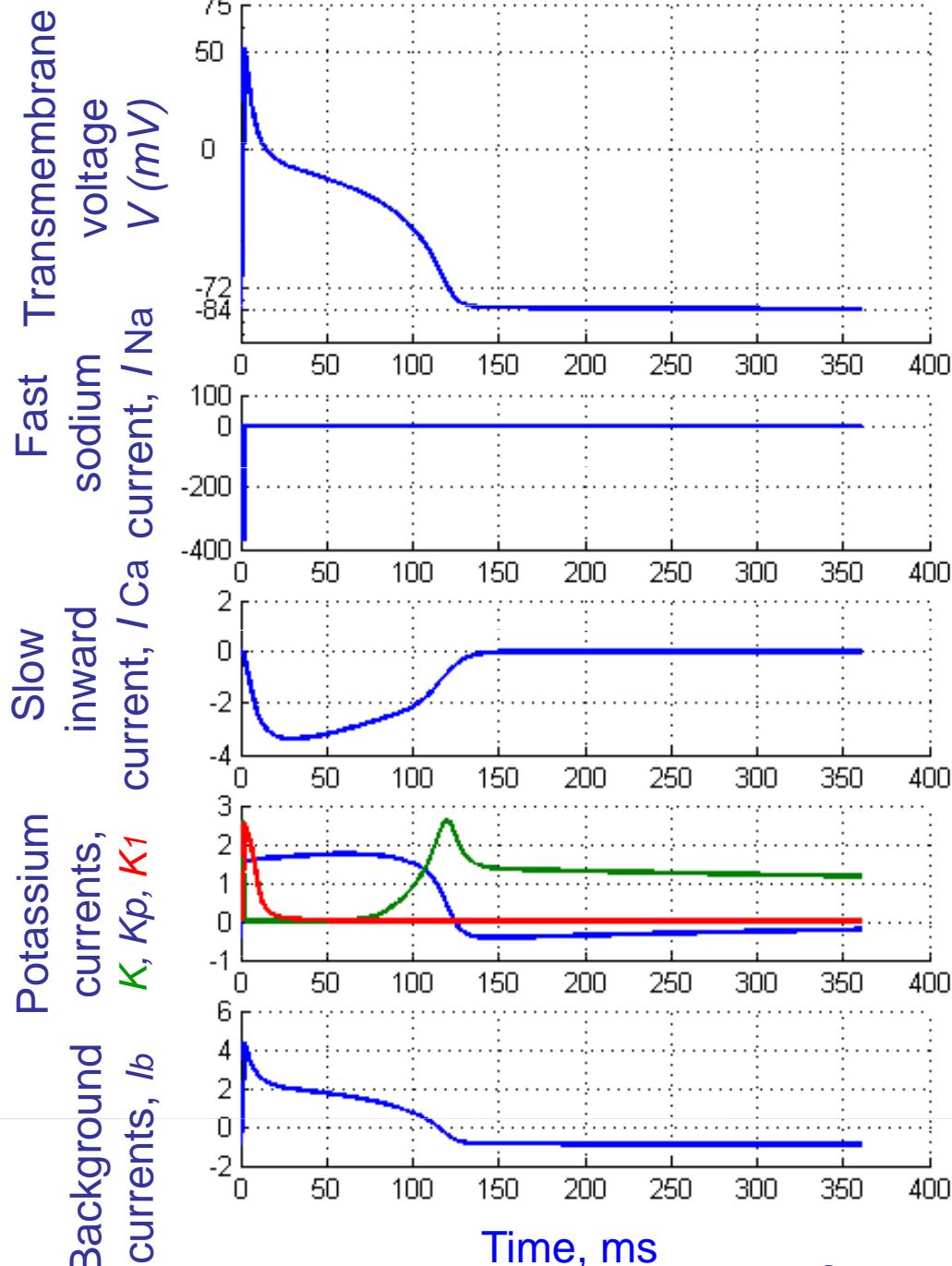
α и β – зависимые от потенциала скоростные константы .

I_{stim} – ток стимуляции

I_{stim} - амплитуда импульса, τ_{stim} - длительность импульса

T – период стимуляции

Luo-Rudy model ...



$$\leftarrow \frac{dV}{dt} = \frac{(-I_{ion} + I_{stim})}{C_m}$$

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b$$

Ionic currents

$$\leftarrow I_{Na} = 23m^3hj(V - E_{Na})$$

$$\leftarrow I_{Ca} = G_{Ca} \cdot d \cdot f \cdot (V - E_{Ca}),$$

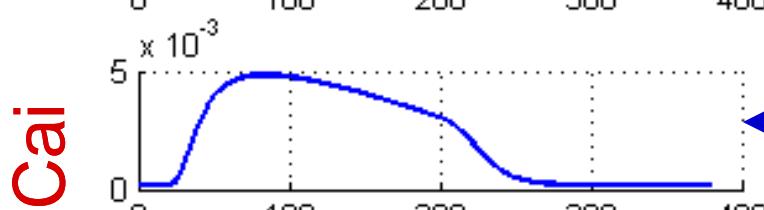
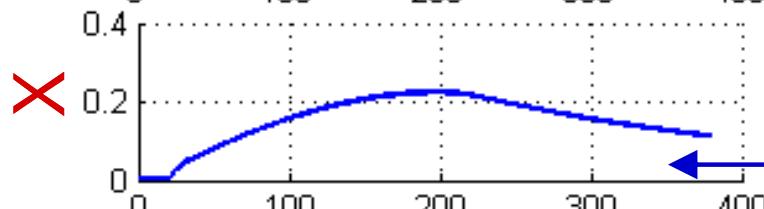
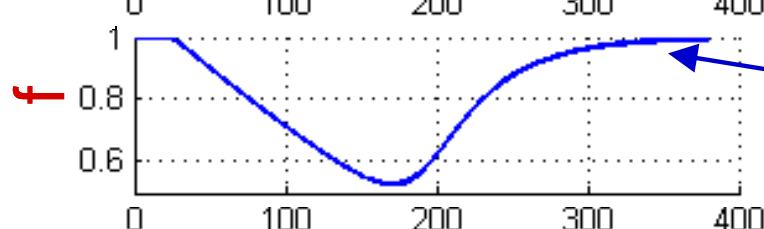
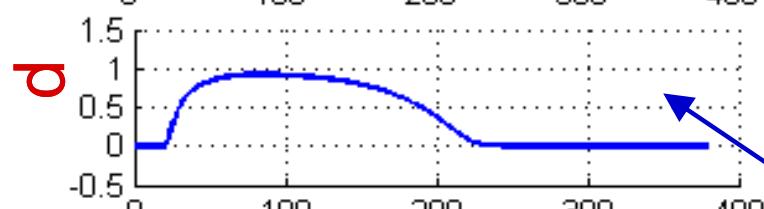
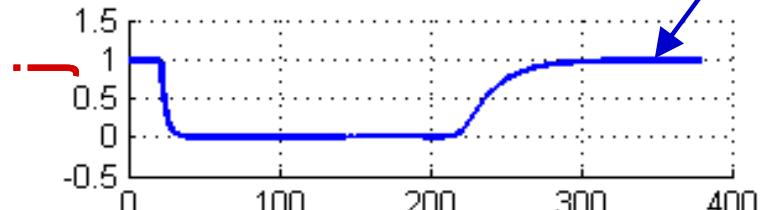
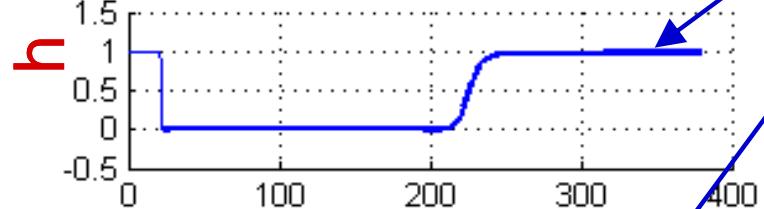
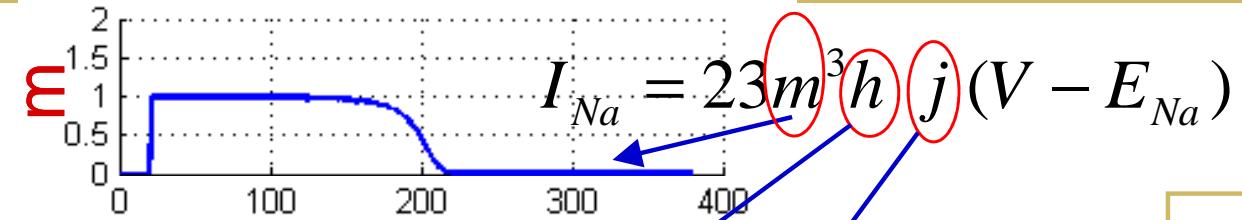
$$\leftarrow I_k = \overline{G_k} \cdot X \cdot X_i \cdot (V - E_k),$$

$$\leftarrow I_{k1} = \overline{G_{k1}} \cdot K1_{\infty} \cdot (V - E_{k1}),$$

$$\leftarrow I_{Kp} = 0.0183 \cdot K_p \cdot (V - E_{Kp}),$$

$$\leftarrow I_b = 0.03921 \cdot (V + 59.87)$$

Ionic gates



$$dy/dt = \frac{(y_\infty - y)}{\tau_y} \quad y_\infty = \frac{a_y}{\alpha_y + \beta_y}$$

$$\alpha_y = f(V), \quad \beta_y = f(V)$$

α_y - rate of channel opening

β_y - rate of channel closing

$$I_{Na} = 23m^3hj(V - E_{Na})$$

For all range of V

$$\alpha_m = \frac{0.32(V + 47.13)}{1 - \exp[-0.1(V + 47.13)]}$$

$$\beta_m = 0.08 \exp(-\frac{V}{11})$$

For $V > -40 \text{ mV}$

$$\alpha_h = a_j = 0$$

$$\beta_j = \frac{0.3 \exp(-2.535 \cdot 10^{-7} V)}{1 + \exp[-0.1(V + 32)]}$$

$$\beta_h = \frac{1}{0.13(1 + \exp[V + 10.66] / -11.1)}$$

For $V < -40 \text{ mV}$

$$\alpha_h = 0.135 \exp[(80 + V) / -6.8]$$

$$\beta_h = 3.56 \exp(0.079 V) + 3.1105 \exp(0.35 V)$$

$$\alpha_j = \frac{[-1.2714 \cdot 10^5 \cdot \exp(0.2444 V) - 3.474 \cdot 10^5 \cdot \exp(-0.04391 V)](V + 37.78)}{1 + \exp[0.311(V + 79.23)]}$$

$$\beta_j = \frac{0.1212 \cdot \exp(-0.01052 V)}{1 + \exp(-0.1378(V + 40.14))}$$

$$I_{Ca} = G_{Ca} \cdot d \cdot f \cdot (V - E_{Ca}),$$

$$E_{Ca} = 7.7 - 13.0287 \cdot \ln([Ca]_i)$$

$$\alpha_d = \frac{0.095 \cdot \exp[-0.01(V - 5)]}{1 + \exp[-0.072(V - 5)]}$$

$$\beta_d = \frac{0.07 \cdot \exp[-0.017(V + 44)]}{1 + \exp[0.05(V + 44)]}$$

$$\alpha_f = \frac{0.012 \cdot \exp[-0.008(V + 28)]}{1 + \exp[0.15(V + 28)]}$$

$$\beta_f = \frac{0.0065 \cdot \exp[-0.02(V + 30)]}{1 + \exp[-0.2(V + 30)]}$$

$$d([Ca]_i) / dt = -10^{-4} \cdot I_{Ca} + 0.07(10^{-4} - [Ca]_i)$$

$$I_{k1} = \overline{G}_{k1} \cdot K1_{\infty} \cdot (V - E_{k1}),$$

$$\overline{G}_{k1} = 0.6047 \cdot \sqrt{[K]_0 / 5.4}$$

$$\alpha_{K1} = \frac{1.02}{1 + \exp[0.2385 \cdot (V - E_{K1} - 59.215)]}$$

$$I_{Kp} = 0.0183 \cdot K_p \cdot (V - E_{Kp}),$$

$$E_{Kp} = E_{K1}$$

$$K_p = 1 / \{1 + \exp[(7.488 - V) / 5.98]\}$$

$$\beta_{k1} = \frac{0.49124 \cdot \exp[0.08032 \cdot (V - E_{k1} + 5.476)] + \exp[0.06175 \cdot (V - E_{k1} - 594.31)]}{1 + \exp[-0.5143 \cdot (V - E_{k1} + 4.753)]}$$

$$I_k = \overline{G}_k \cdot X \cdot X_i \cdot (V - E_k),$$

$$\overline{G}_k = 0.282 \cdot \sqrt{[K]_0 / 5.4}.$$

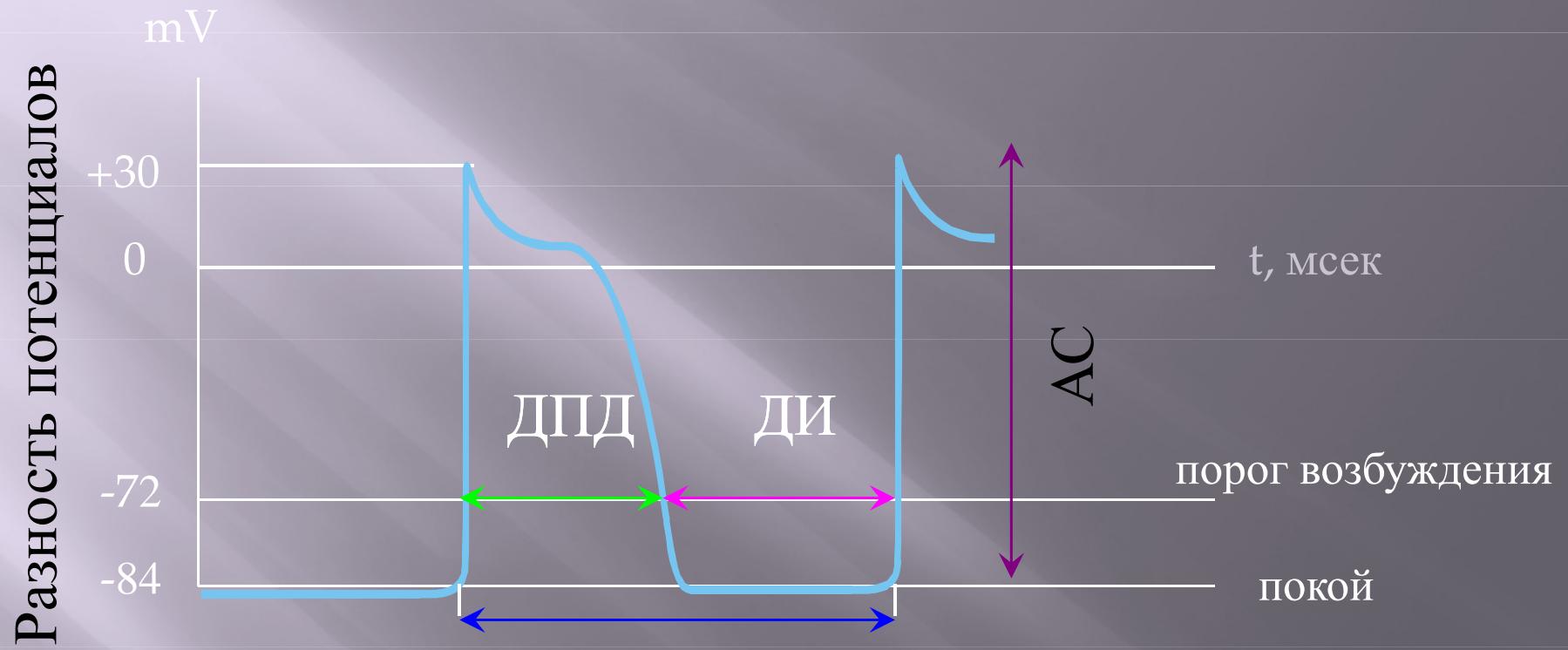
For $V > -100mV$ $X_i = \frac{2.837 \cdot \{\exp[0.04(V + 77)] - 1}{(V + 77) \cdot \exp(0.04(V + 35))}$

$$X_i = 1 \text{ for } V \leq -100mV$$

$$\alpha_{\chi} = \frac{0.0005 \cdot \exp[0.083(V + 50)]}{1 + \exp[0.057(V + 50)]} \quad \beta_{\chi} = \frac{0.0013 \cdot \exp[-0.06(V + 20)]}{1 + \exp[-0.04(V + 20)]}$$

Luo-Rudy model

Трансмембранный потенциал действия



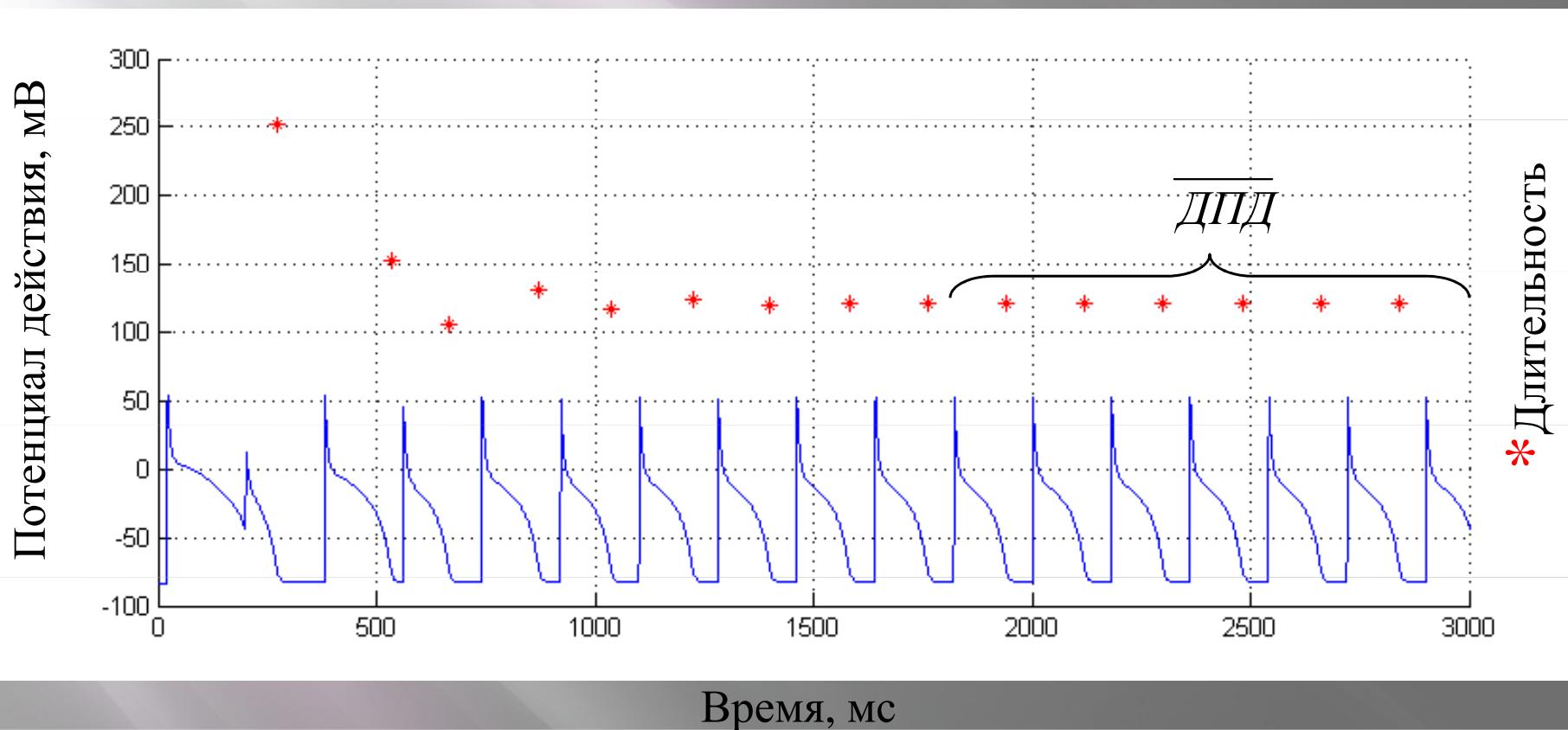
Управляющий параметр:

ПС - период стимуляции -
длительность сердечного цикла (RR);

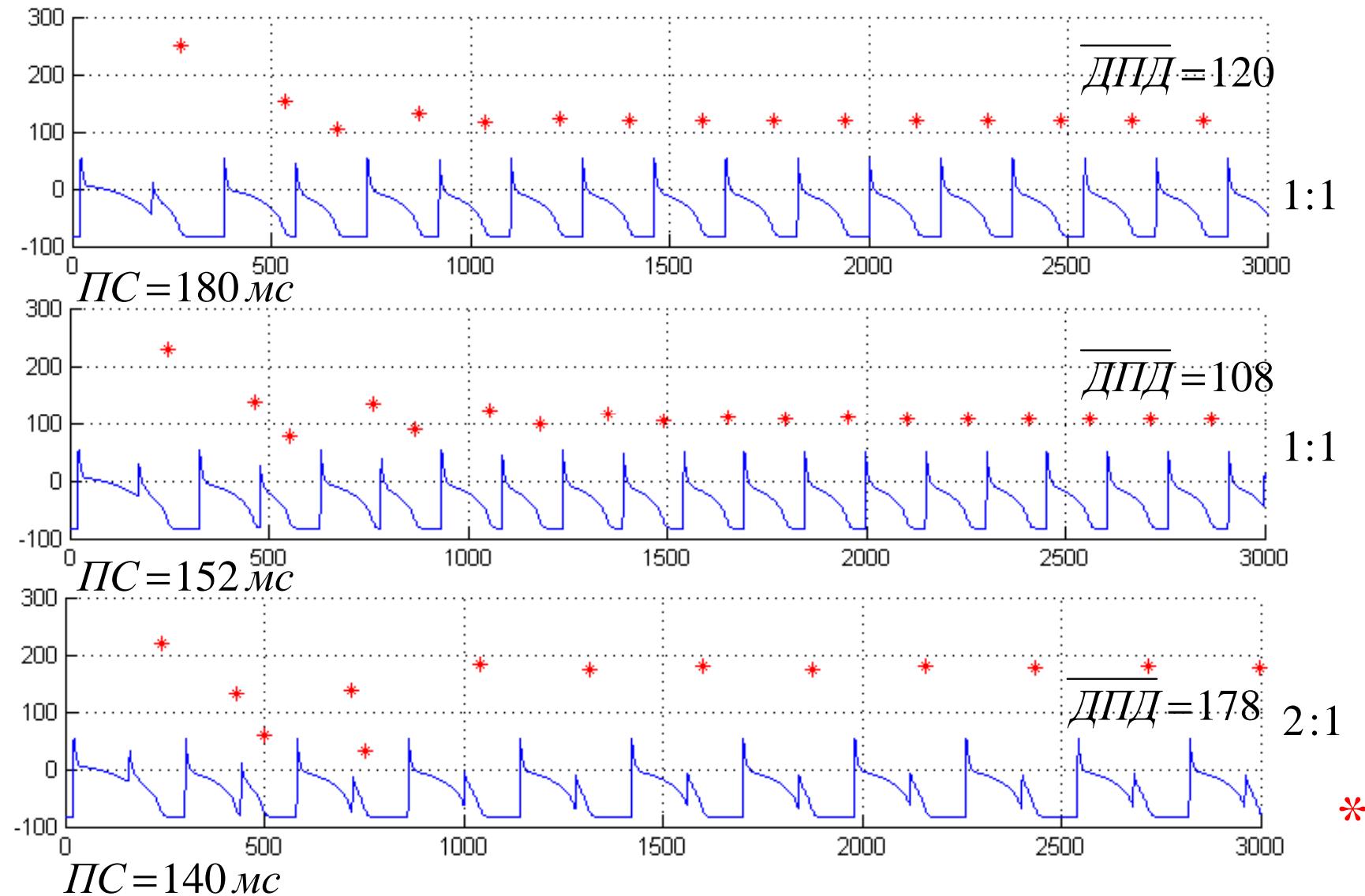
Анализируемые переменные:

длительность потенциала действия
(ДПД)
ДИ - диастолический интервал

Устойчивые значения длительности потенциала действия

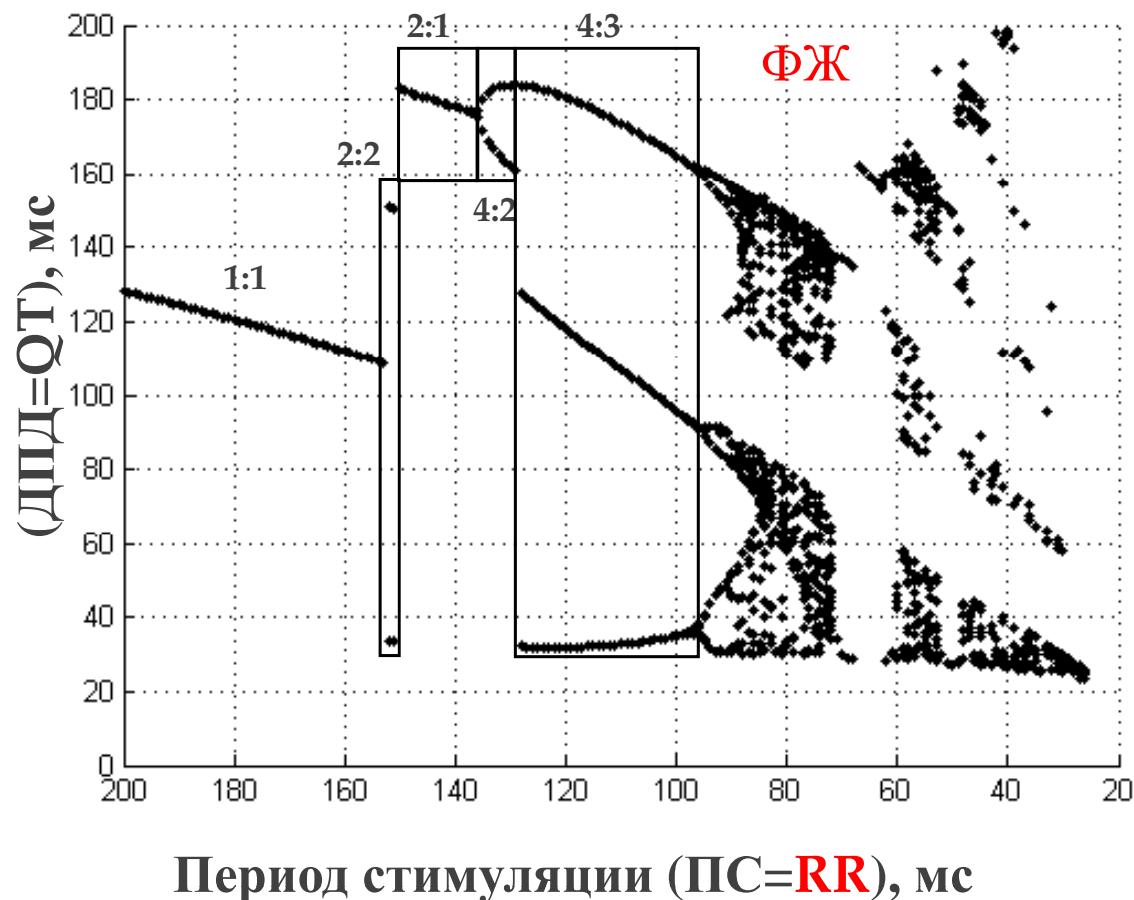
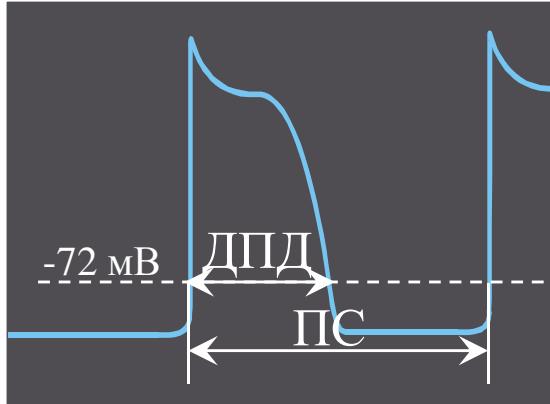


Изменение длительности потенциала действия вызванные сокращением периода стимуляции



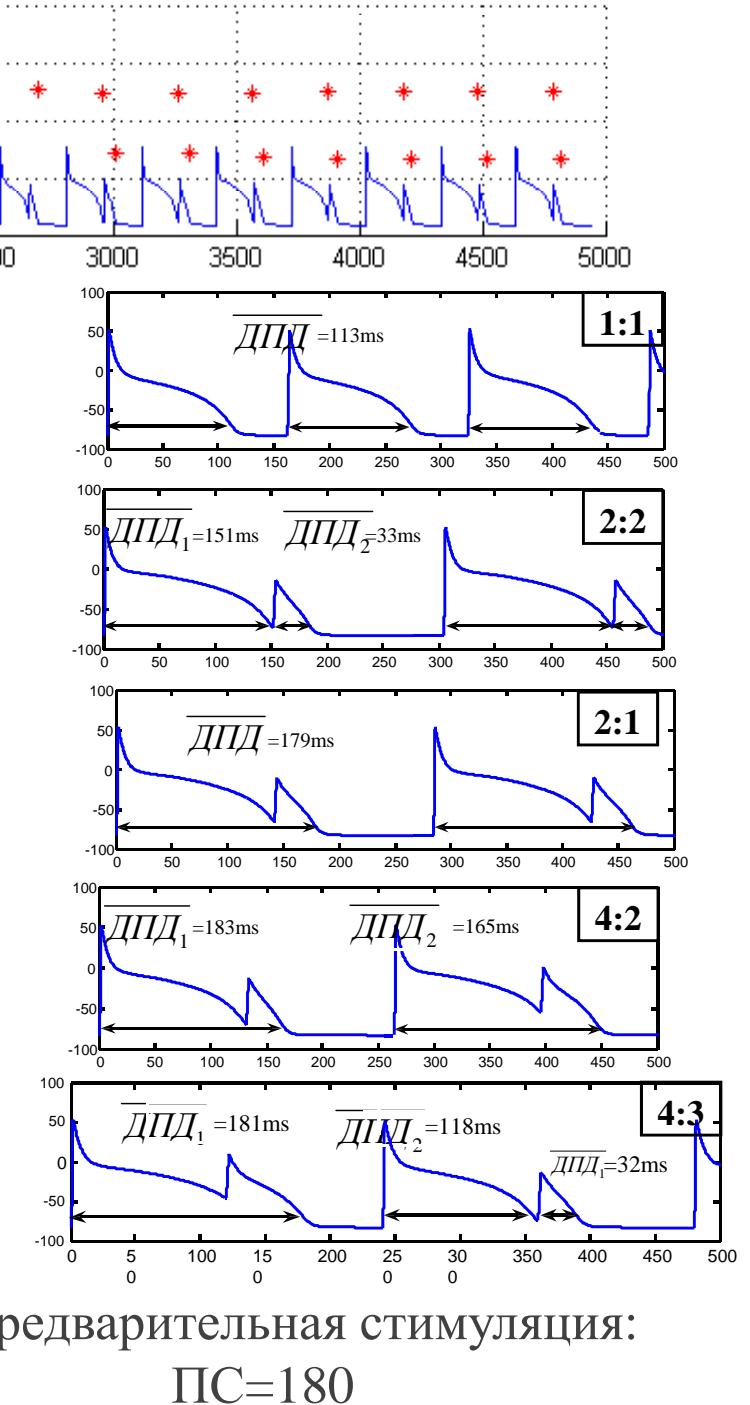
Установление механизма формирования устойчивых режимов для всех физиологически обоснованных значений периода и амплитуды стимуляции - основная задача исследования.

Бифуркационная диаграмма



ИС=120 мс

$$I_{st} = 30 \mu\text{A} / \text{cm}^2$$

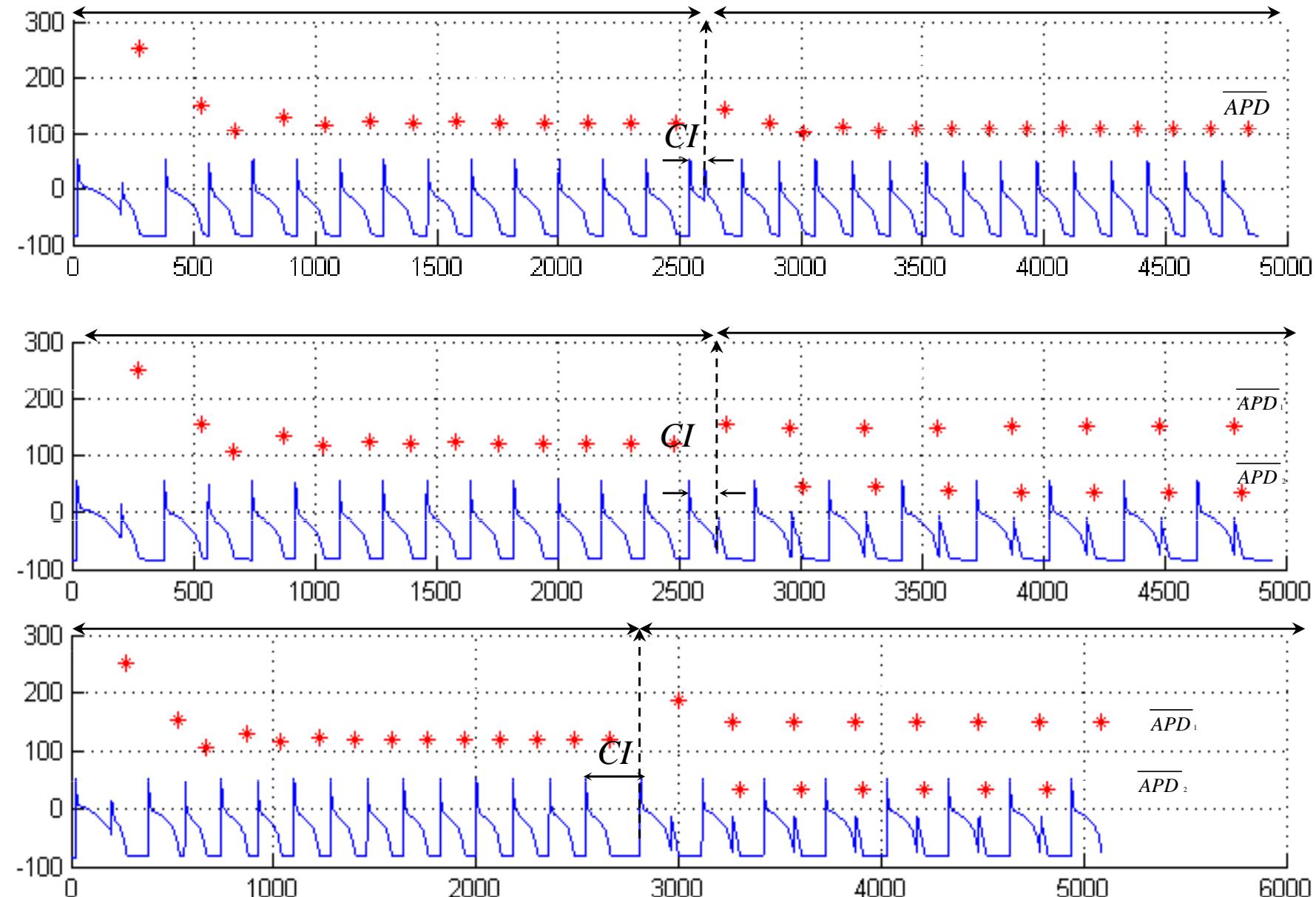


Предварительная стимуляция:
ПС=180

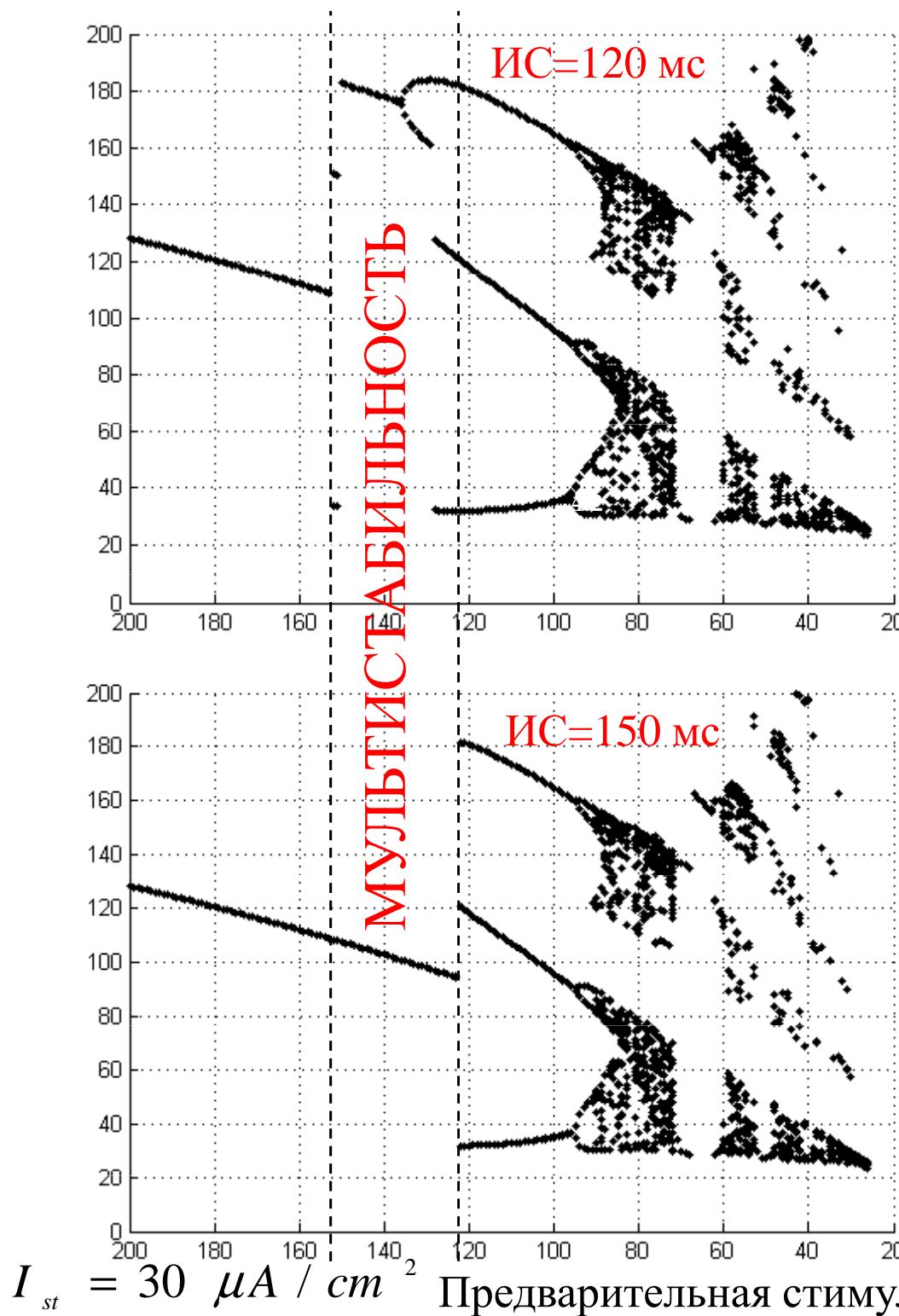
Явление бистабильности в экспериментальной электрокардиофизиологии

- ✓ M. R. Guevara, F. Alonso, D. Jeandupeux, and A. C. G. van Ginneken, "Alternans in periodically stimulated isolated ventricular myocytes: Experiment and model," in *Cell to Cell Signalling: From Experiments to Theoretical Models*, edited by A. Goldbeter (Harcourt Brace Jovanovich, London, 1989), pp. 551–563.
- ✓ A. R. Yehia, D. Jeandupeux, F. Alonso, and M. R. Guevara, "Hysteresis and Bistability in the Direct Transition from 1:1 to 2:2 Rhythm in Periodically Driven Single Ventricular Cells", *Chaos* vol. 9, no. 4, 1999, pp. 916-931.
- ✓ G. J. Anderson, K. Greenspan, C. Fisch, "Electrophysiologic studies on Wenckebach structures below the atrioventricular junction", *Am. J. Cardiol.* 30, 1972, p. 232.
- ✓ R. El-Sherif, R.R. Hope, B.J. Scherlag, R. Lazara, "Reentrantventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period", *Circulation* 55, 1977, pp. 702-718.

Интервал сцепления



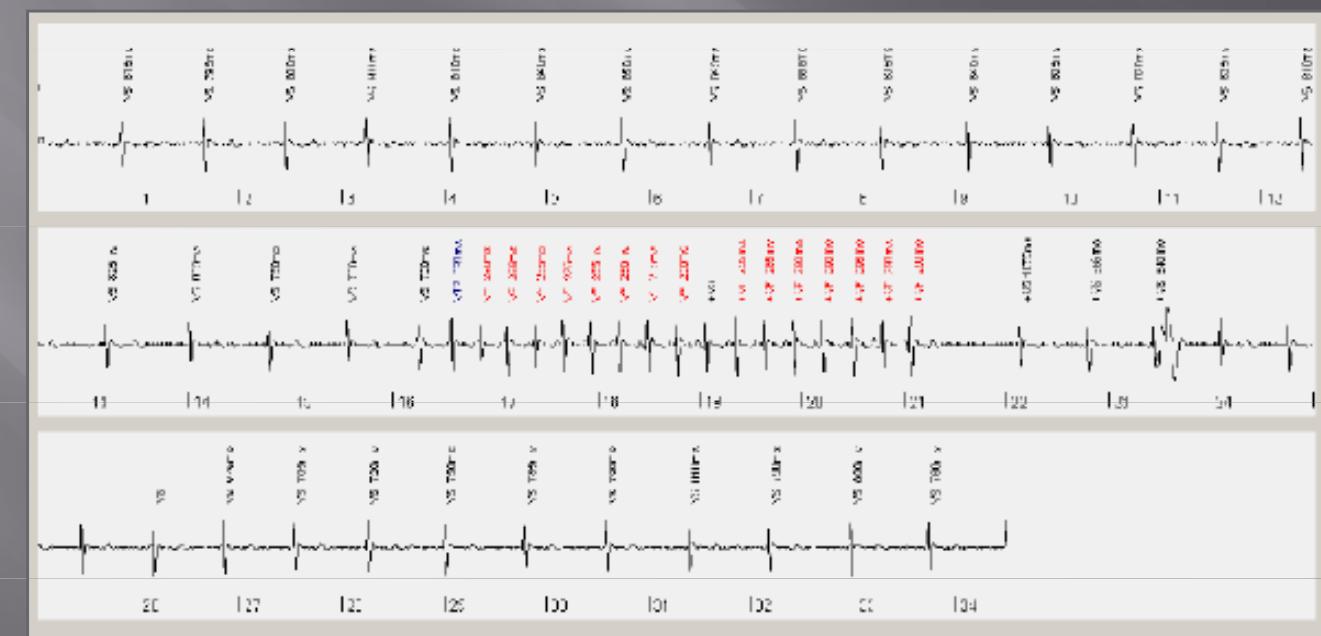
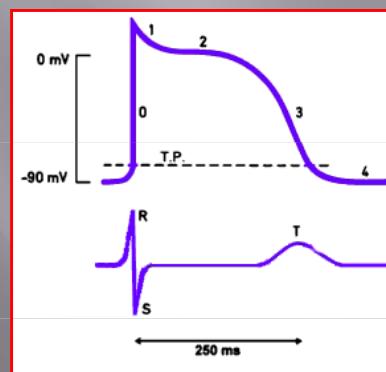
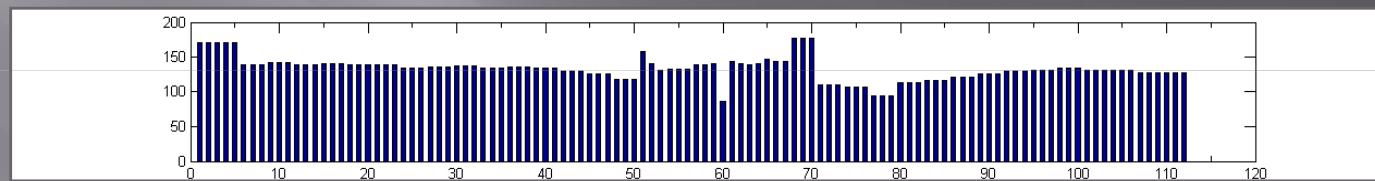
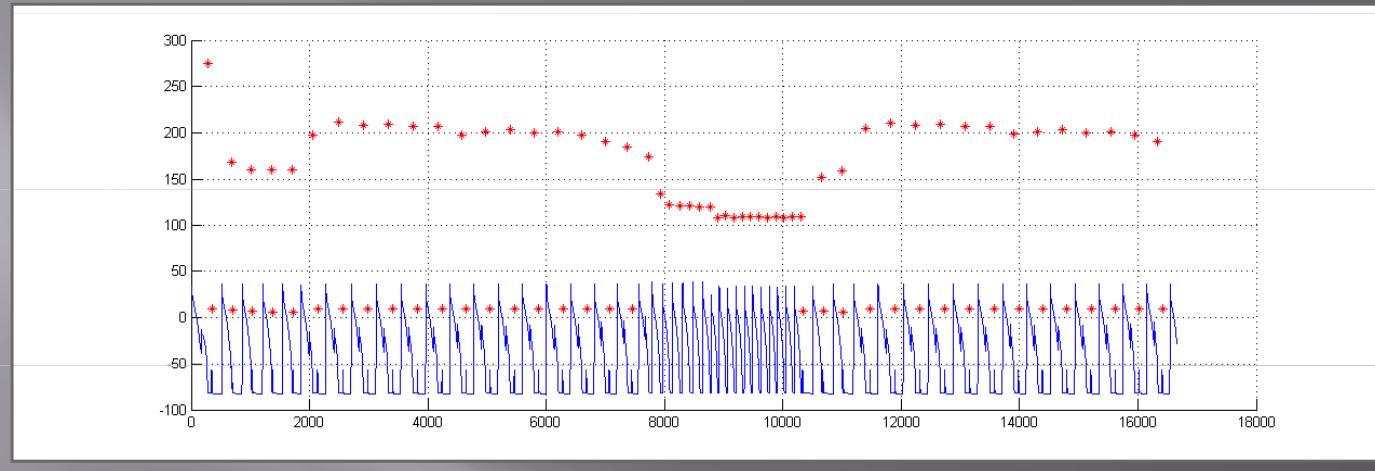
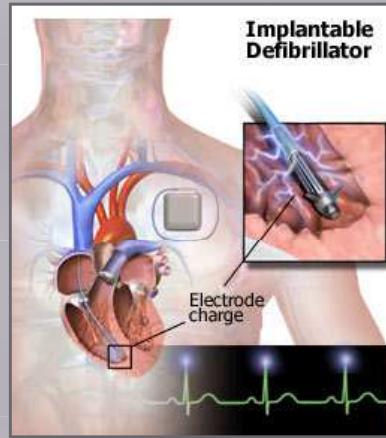
Несвоевременный импульс подается в 3-4 фазу ПД с разным интервалом сцепления



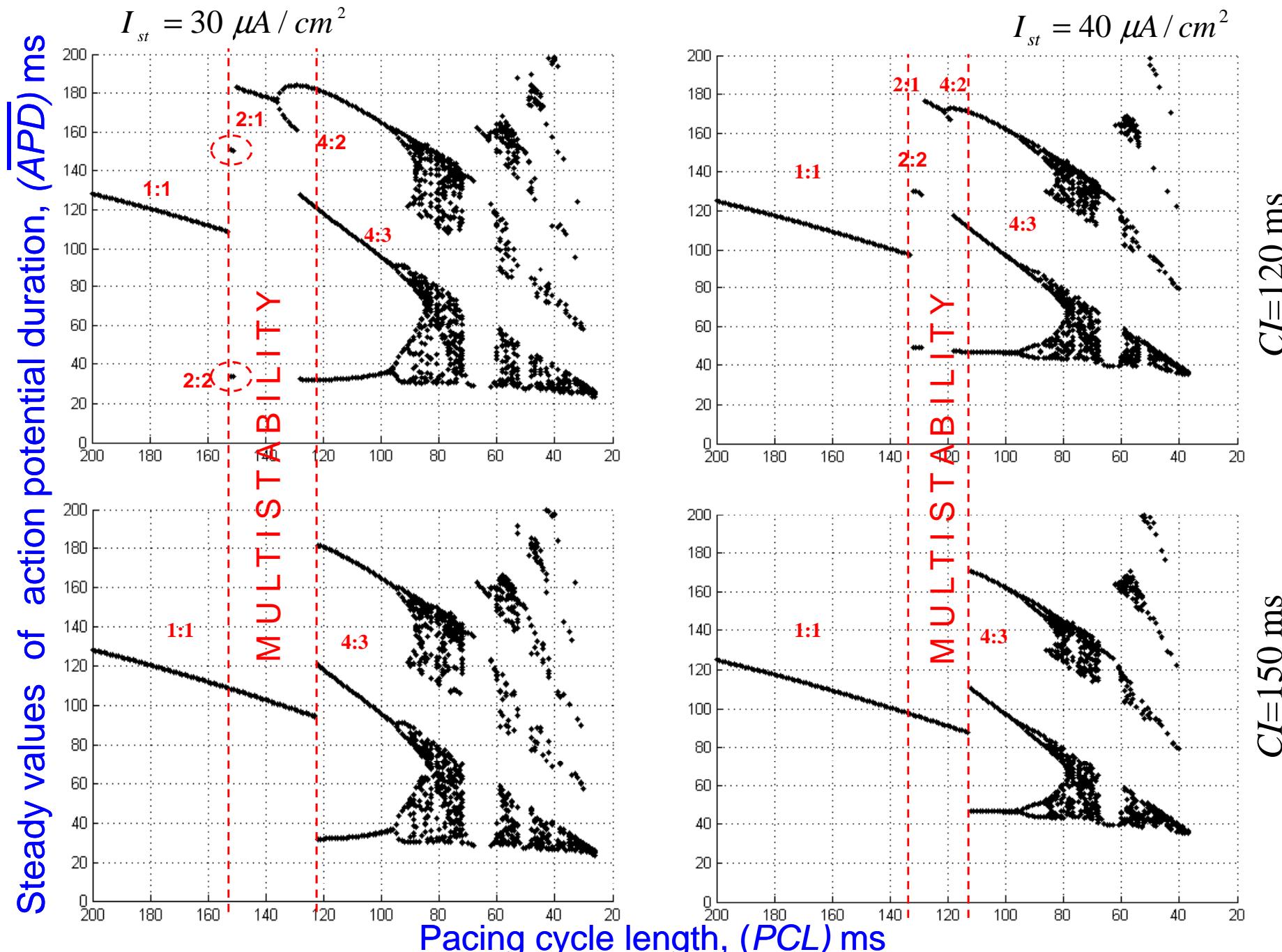
МУЛЬТИСТАБИЛЬНОСТЬ

при моделировании
экстрасистолии
проявляется в
существовании двух или
нескольких вариантов
устойчивых периодических
ритмов в системе с
одинаковым набором
электрофизиологических
параметров и параметров
стимуляции при различных
значениях интервала
цепления.

Tachycardia Modeling Result

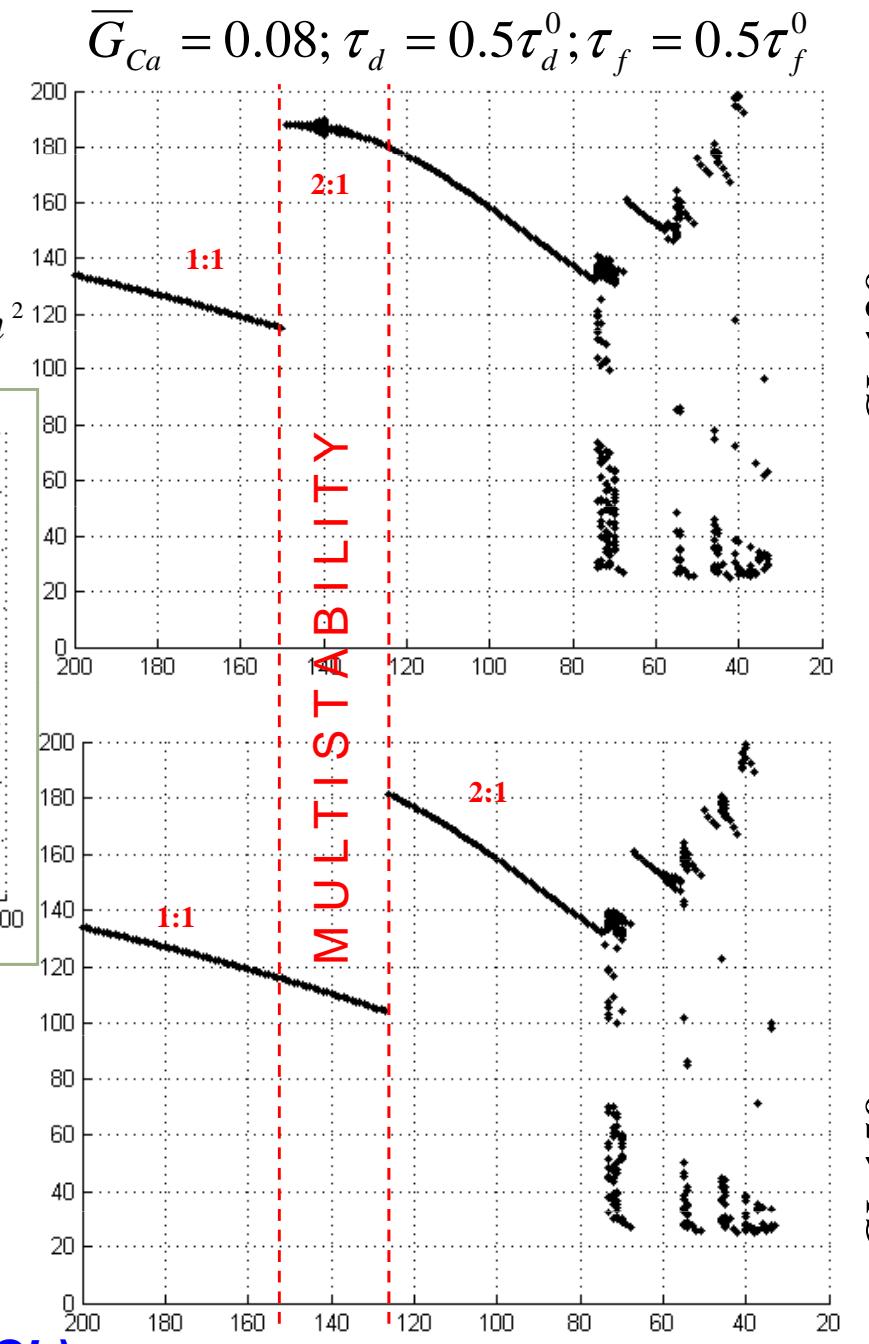
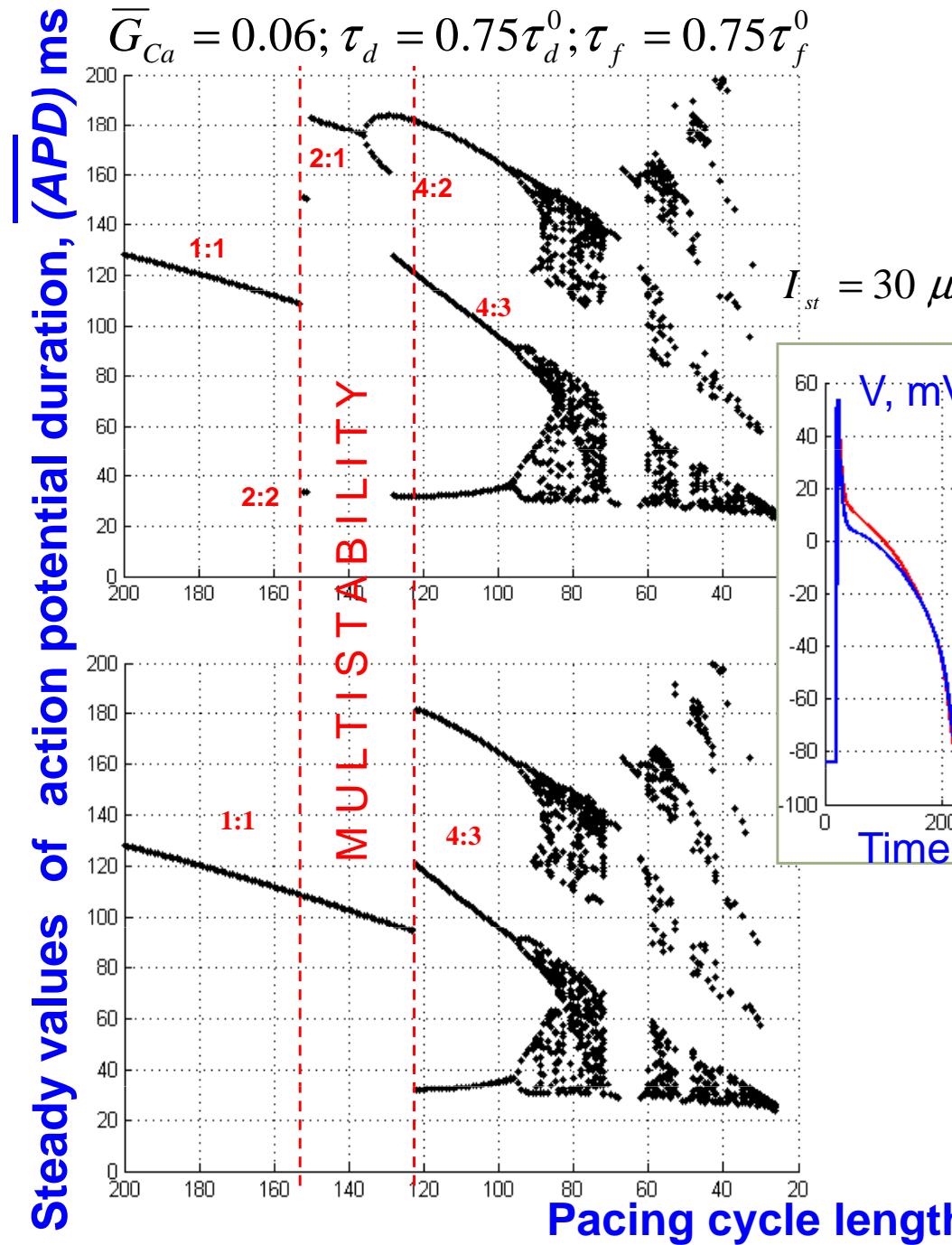


Influence of stimulus strength

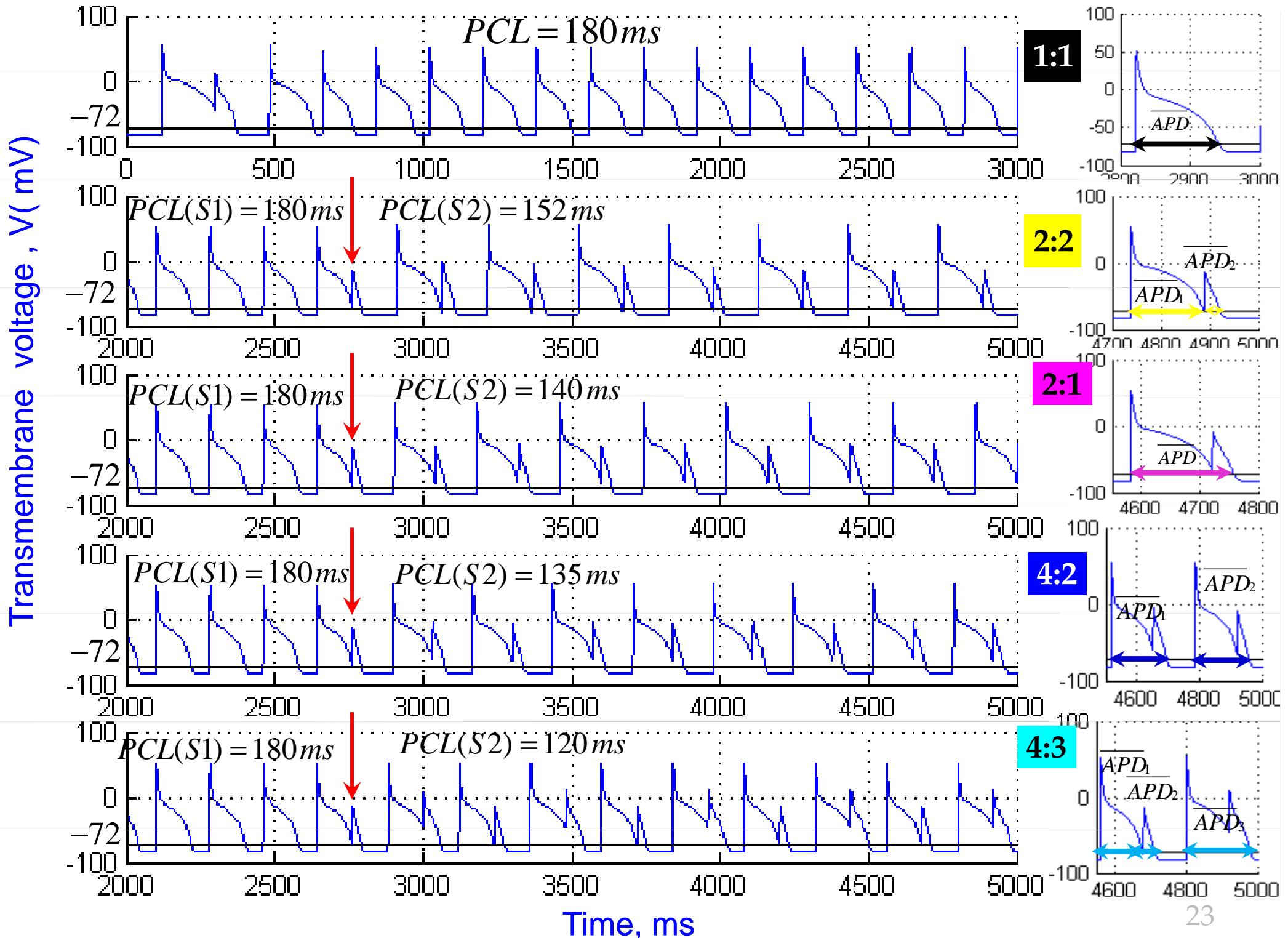


Preliminary stimulation: $PCL=180$

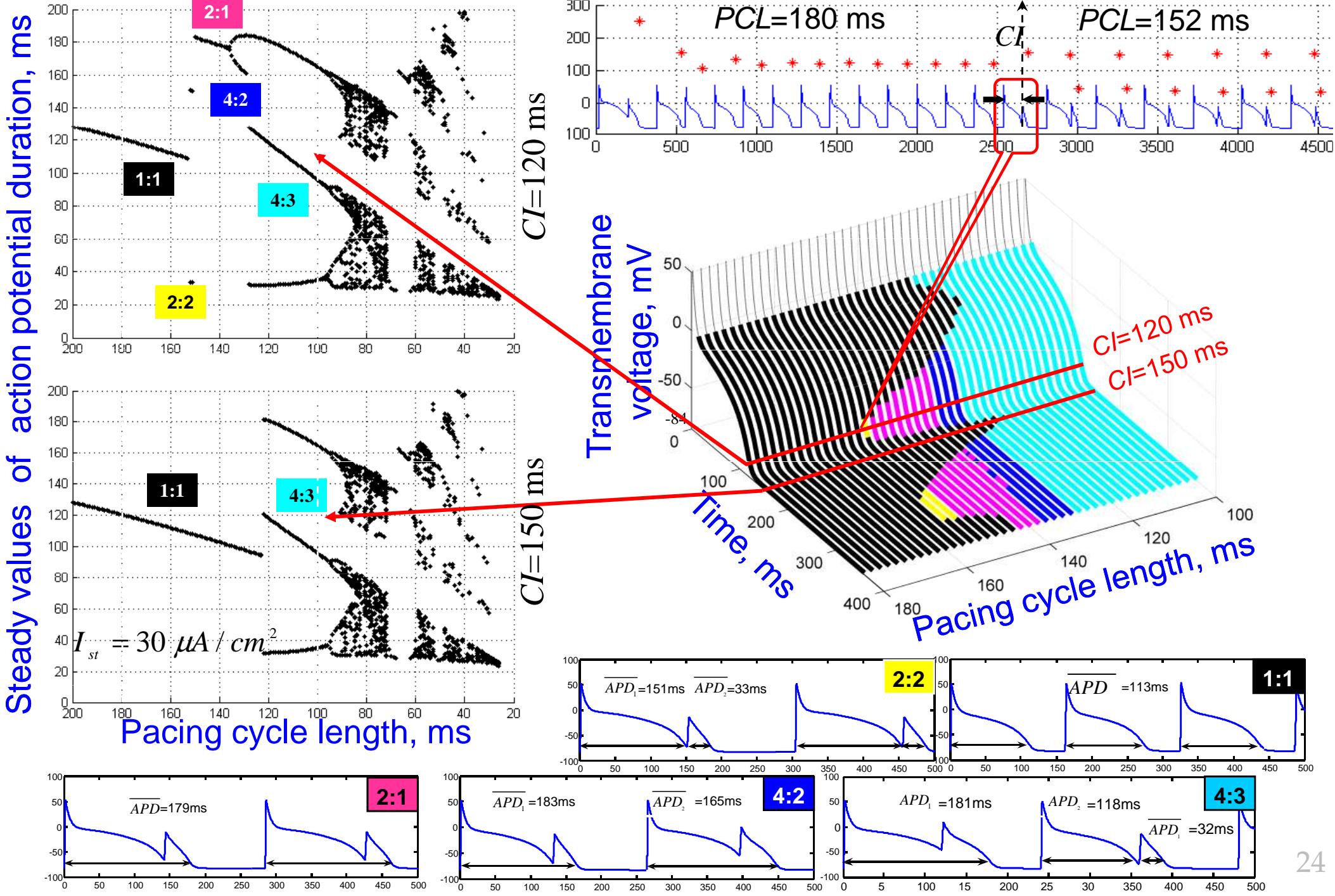
Influence of restitution properties



The patterns of rhythms used for analysis



Basins of attraction - Vulnerable windows



Ventricular Defibrillation

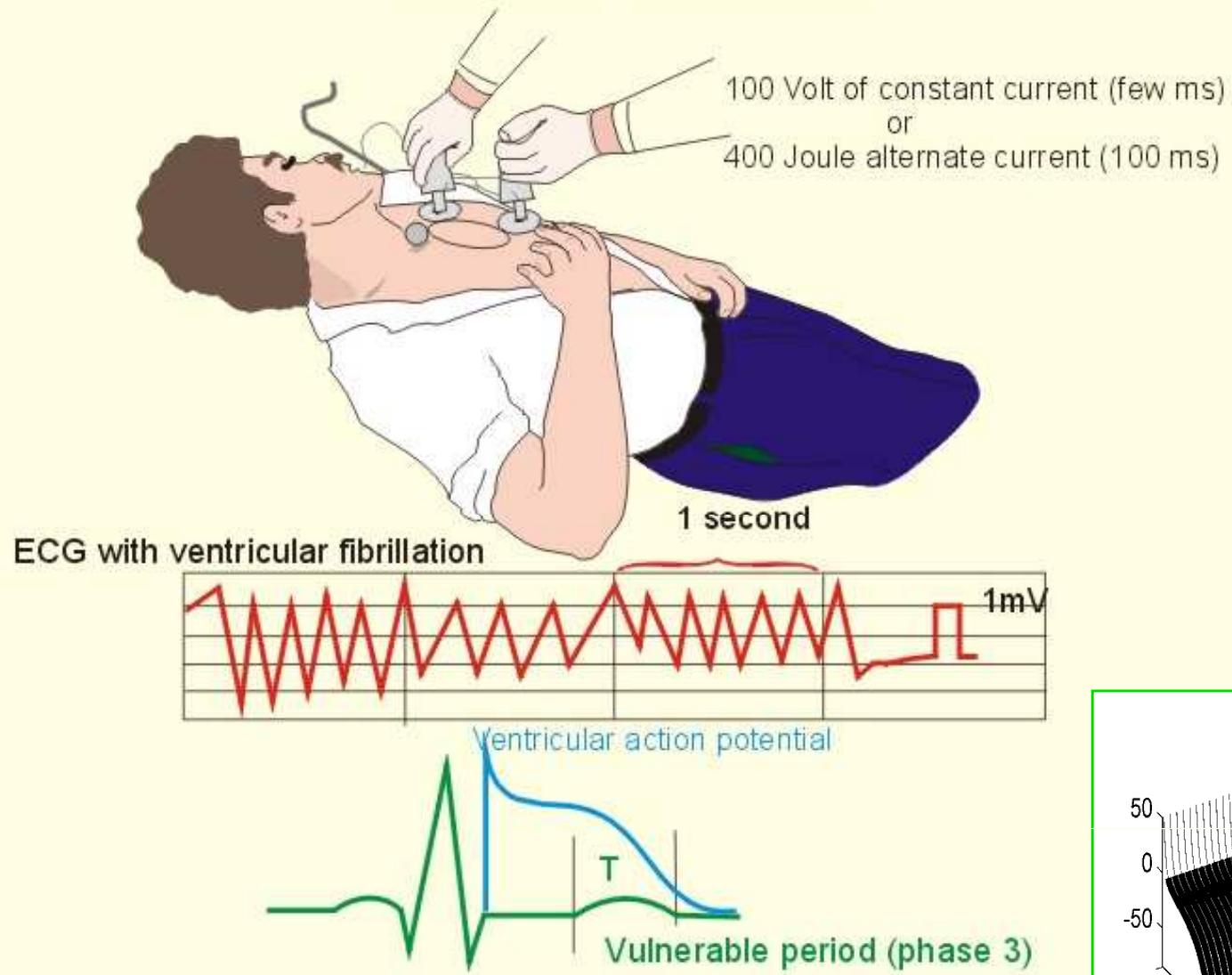
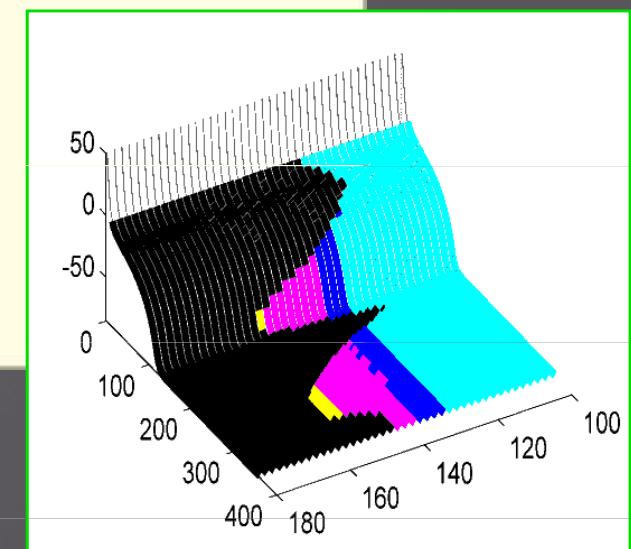
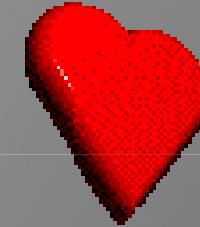


Fig. 11-10



Заключение

- Фундаментальные закономерности нелинейной динамики лежат в основе механизмов формирования сердечных ритмов.
- Показано, что мультистабильность – электрофизиологическое свойство желудочкового миоцита.
- При исследовании ЭКГ феномен мультистабильности проявляется, например, при экстрасистолии, когда преждевременное внеочередное возбуждение может приводить к разным последствиям, в частности, вызывает желудочковую экстрасистолию по типу бигеминии, тригемении с переходом в фибриляцию желудочков.



Listen to your heart....

Спасибо за
внимание!