

**Μοντελοποίηση της Ηλεκτροφυσιολογικής
Λειτουργίας της Καρδιάς με Εφαρμογή στην
Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Θεοδώρα Χρυσανθακοπούλου

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

— ♦ —

Ιωάννινα, Φεβρουάριος 2009

**ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**DEPARTMENT OF COMPUTER SCIENCE
UNIVERSITY OF IOANNINA**



ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ
ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Υποβάλλεται στην

ορισθείσα από την Γενική Συνέλευση Ειδικής Σύνθεσης
του Τμήματος Πληροφορικής
Εξεταστική Επιτροπή

από την

Θεοδώρα Χρυσανθακοπούλου

ως μέρος των Υποχρεώσεων

για τη λήψη

του

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ
ΜΕ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΣΤΙΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ - ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Φεβρουάριος 2009



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000314178



ΑΦΙΕΡΩΣΗ

*Σε όλους όσους με στήριξαν
στην προσπάθειά μου...*



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη του κ. Δημήτρη Φωτιάδη, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Πληροφορικής, τον οποίο οφείλω ευχαριστήσω για την υπόδειξη του θέματος καθώς και για την πολύτιμη καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια εκπόνησης της, ώστε να ολοκληρωθεί με επιτυχία. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Λάμπρο Μιχάλη, Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τις συμβουλές και την καθοδήγησή του σε θέματα Καρδιολογίας και τον κ. Δημήτρη Τσαλικάκη, Διδάκτορα της Ιατρικής, για τις συμβουλές και τη βοήθειά του.

Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους και φίλους Εύη Τριπολίτη, υποψήφια διδάκτορα του Τμήματος Πληροφορικής, Χρήστο Λάμπρο, υποψήφιο διδάκτορα του Τμήματος Ιατρικής, Ελένη Γεωργά υποψήφια διδάκτορα του Τμήματος Μηχανικών Επιστήμης Υλικών και Νίκο Κατερτσίδα για για την υποστήριξη και την αρμονική συνύπαρξη μας στο χώρο του εργαστηρίου.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω, την οικογένειά μου, τη μητέρα μου Κωνσταντίνα Καραγιάννη, τον πατέρα μου Ιωάννη Χρυσανθακόπουλο και την αδερφή μου Ιωάννα Χρυσανθακοπούλου, για τη συμπαράσταση και την υπομονή που έδειξαν σε όλα τα χρόνια των σπουδών μου, καθώς και τους ανθρώπους που παρ' όλες τις δυσκολίες ήταν δίπλα μου Γιώργο Μπίλη, Κατερίνα Μπάκα, Λαμπρινή Κόνιαρη, Αθηνά Κολιαντρή, Δημήτρη Ντάμπο, Παντελή Ξυδιά και Αφροδίτη Σφακιανάκη.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΦΙΕΡΩΣΗ.....	ii
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	iii
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	iv
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	vii
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	ix
ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΩΝ.....	xiii
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	xv
EXTENDED ABSTRACT IN ENGLISH.....	xvi
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ.....	3
2.1 Ανατομία της Καρδιάς.....	3
2.2 Ηλεκτροφυσιολογία της Καρδιάς.....	5
2.2.1. Το ερεθισματοαγωγό σύστημα.....	5
2.2.2. Αυτοματία.....	6
2.2.3. Μετάδοση του ερεθίσματος.....	7
2.2.4. Διεγερσιμότητα.....	8
2.2.5. Καρδιακά δυναμικά δράσης.....	9
2.3 Ο φλεβόκομβος.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	16
3.1 Μοντελοποίηση.....	16
3.2 Κατηγοριοποίηση Μοντέλων Καρδιακών Κυττάρων.....	17
3.2.1. Μοντέλα πρώτης και δεύτερης γενιάς.....	17
3.2.2. Ντετερμινιστικά, στοχαστικά και τύπου Markov μοντέλα.....	18
3.2.3. Monodomain και bidomain μοντέλα.....	19
3.3 Μοντέλα Καρδιακών Κυττάρων.....	19
3.4 State of the art Μοντέλα.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΟΝΤΕΛΟ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ.....	31



4.1 Περιγραφή μοντέλου φλεβοκομβικού κυττάρου.....	32
4.2 Μοντέλα ρευμάτων.....	34
4.2.1. Μοντελοποίηση του TTX – ευαίσθητου ρεύματος ιόντων νατρίου (i_{Na}).....	34
4.2.2. Μοντελοποίηση ρευμάτων L και T τύπου ιόντων ασβεστίου ($i_{Ca,L}$, $i_{Ca,T}$).....	35
4.2.3. Μοντελοποίηση 4-AP ευαίσθητων ρευμάτων (i_{to} , i_{sus}).....	36
4.2.4. Μοντελοποίηση ρεύματος καλίου (i_{Kr} , i_{Ks}).....	36
4.2.5. Μοντελοποίηση του ενεργοποιούμενου από την υπερπόλωση ρεύματος (i_f).....	37
4.3 Μοντελοποίηση της χωρικής διαφοροποίησης.....	38
4.4 Διορθώσεις στο μοντέλο των Zhang <i>et. al.</i> από τους Garny <i>et. al.</i>	38
4.5 Συνήθεις διαφορικές εξισώσεις και επίλυση.....	39
4.6 Αποτελέσματα μοντέλου μηδενικής διάστασης.....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΟΝΤΕΛΟ ΙΝΑΣ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	50
5.1 Μοντέλο ίνας φλεβοκομβικών κυττάρων.....	50
5.2 Επίλυση μονοδιάστατου μοντέλου.....	52
5.3 Αποτελέσματα από το μονοδιάστατο μοντέλο.....	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΕΞΑΓΩΓΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΔΡΑΣΗΣ.....	57
6.1 Χαρακτηριστικά δυναμικών δράσης.....	57
6.2 Χαρακτηριστικά μοντέλου μηδενικής διάστασης.....	59
6.3 Χαρακτηριστικά μονοδιάστατου μοντέλου.....	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΟΥ I_f	70
7.1 Καρδιακή ανεπάρκεια.....	70
7.2 Μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας σε επίπεδο κυττάρου.....	71
7.3 Μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας σε επίπεδο ίνας κυττάρων.....	76
7.4 Χαρακτηριστικά του ενεργοποιούμενου από την υπερπόλωση ιοντικού ρεύματος.....	79
7.5 Μελέτη της επίδρασης της μείωσης του ιοντικού ρεύματος i_f στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	81
7.6 Μελέτη της επίδρασης της μείωσης του ιοντικού ρεύματος i_f στο μοντέλο μίας διάστασης.....	87
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ.....	98
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α	100
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β	108



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ112

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....115



ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2.1:	Μετάδοση του Ερεθίσματος και Αυτοματία.	7
Πίνακας 3.1:	Καρδιακά Μοντέλα δεκαετιών 60 - 70 – 80 [115].....	23
Πίνακας 3.2:	Καρδιακά Μοντέλα δεκαετίας 90 [115].....	25
Πίνακας 3.3:	Καρδιακά Μοντέλα τελευταίας δεκαετίας [115].....	29
Πίνακας 4.1:	Διαφορικές εξισώσεις μοντέλου.....	39
Πίνακας 5.1:	Τιμές παραμέτρων για τον υπολογισμό του διανύσματος αγωγιμότητας.....	51
Πίνακας A.1:	Γενικές εξισώσεις μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	100
Πίνακας A.2:	Εξισώσεις ρεύματος ιόντων νατρίου μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	100
Πίνακας A.1:	Γενικές εξισώσεις μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	100
Πίνακας A.2:	Εξισώσεις ρεύματος ιόντων νατρίου μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	100
Πίνακας A.3:	Εξισώσεις ρεύματος ιόντων ασβεστίου L – τύπου μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	101
Πίνακας A.4:	Εξισώσεις ρεύματος ιόντων ασβεστίου T - τύπου μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	102
Πίνακας A.5:	Εξισώσεις 4-AP ευαίσθητων ρευμάτων μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	102
Πίνακας A.6:	Εξισώσεις ρεύματος ιόντων καλίου γρήγορης καθυστερημένης αποκατάστασης μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	103
Πίνακας A.7:	Εξισώσεις ρεύματος ιόντων καλίου αργής καθυστερημένης αποκατάστασης μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	104
Πίνακας A.8:	Εξισώσεις ρεύματος ενεργοποιούμενου από την υπερπόλωση μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	104
Πίνακας A.9:	Εξισώσεις ρευμάτων υποβάθρου μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	105
Πίνακας A.10:	Εξισώσεις μετάβασης από το κέντρο στην περιφέρεια μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	105
Πίνακας A.11:	Παράμετροι μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	105
Πίνακας A.12:	Αρχικές τιμές μοντέλου Zhang <i>et. al.</i> [120].....	106
Πίνακας B.1:	Διορθώσεις εξισώσεων στο μοντέλο των Zhang <i>et. al.</i> [120] όπως δημοσιεύθηκαν από τους Garmy <i>et. al.</i> [35].....	108
Πίνακας B.2:	Διορθώσεις τιμών παραμέτρων στο μοντέλο των Zhang <i>et. al.</i> [120] όπως	



	δημοσιεύθηκαν από τους Gamy et. al.[35].....	110
Πίνακας Γ.1:	Εξισώσεις μονοδιάστατου μοντέλου.....	112
Πίνακας Γ.2:	Τιμές παραμέτρων μονοδιάστατου μοντέλου.....	114



ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 2.1:	Ανατομία της Καρδιάς.....	3
Σχήμα 2.2:	Φυσιολογία της καρδιάς.....	4
Σχήμα 2.3:	Το Ερεθισματοαγωγό Σύστημα.....	6
Σχήμα 2.4:	Διεγερσιμότητα του κοιλιακού μυοκαρδίου.....	9
Σχήμα 2.5:	Καρδιακό δυναμικό δράσης.....	10
Σχήμα 2.6:	Μορφή καρδιακών δυναμικών δράσης σε διάφορα σημεία του μυοκαρδίου..	11
Σχήμα 2.7:	Φλεβοκομβικό δυναμικό δράσης.....	14
Σχήμα 3.1:	Αναπαράσταση της μεμβράνης στο μοντέλο των Hodgkin – Huxley.....	20
Σχήμα 3.2:	Αναπαράσταση της μεμβράνης στο μοντέλο των McAllister <i>et. al</i>	21
Σχήμα 3.3:	Αναπαράσταση της μεμβράνης στα μοντέλα των DiFrancesco – Noble και Noble – Noble.	22
Σχήμα 3.4:	Αναπαράσταση της μεμβράνης στο μοντέλο των Dokos <i>et. al</i>	24
Σχήμα 3.5:	Αναπαράσταση της μεμβράνης στο μοντέλα των Zhang <i>et. al</i>	26
Σχήμα 3.6:	Αναπαράσταση της μεμβράνης στο μοντέλα των Matsuoka <i>et. al</i>	28
Σχήμα 4.1:	Σχηματική απεικόνιση του μοντέλου. Με κίτρινο τα ιοντικά ρεύματα, με γαλάζιο τα 4-AP ευαίσθητα ρεύματα, με γκρι τα ρεύματα υποβάθρου και με μπλε οι παράμετροι του μοντέλου. Εξωτερικά, με πράσινο οι μεταβλητές ενεργοποίησης και με κόκκινο οι μεταβλητές απενεργοποίησης.....	33
Σχήμα 4.2:	Ρεύμα ιόντων νατρίου για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.....	44
Σχήμα 4.3:	Ρεύμα ιόντων ασβεστίου L - τύπου για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.....	44
Σχήμα 4.4:	Ρεύμα ιόντων ασβεστίου T - τύπου για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.....	45
Σχήμα 4.5:	4 - AP ευαίσθητο ρεύμα (i_{io}) για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.....	45
Σχήμα 4.6:	4 - AP ευαίσθητο ρεύμα (i_{sus}) για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.....	46



Σχήμα 4.7:	Ρεύμα ιόντων καλίου γρήγορης καθυστερημένης αποκατάστασης για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.....	46
Σχήμα 4.8:	Ρεύμα ιόντων καλίου αργής καθυστερημένης αποκατάστασης για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.....	47
Σχήμα 4.9:	Ενεργοποιούμενο από την υπερπόλωση ρεύμα για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.	47
Σχήμα 4.10:	Ρεύμα υποβάθρου για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.....	48
Σχήμα 4.11:	Συνολικό διαμεμβρανικό ρεύμα για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.....	48
Σχήμα 4.12:	Δυναμικό δράσης για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.....	49
Σχήμα 5.1:	Μοντελοποίηση ίνας φλεβοκομβικών κυττάρων.....	50
Σχήμα 5.2:	Μοντελοποίηση ίνας φλεβοκομβικών κυττάρων χωρίς προσθήκη κυττάρων του κόλπου.....	54
Σχήμα 5.3:	Μοντελοποίηση ίνας κυττάρων του φλεβόκομβου με προσθήκη κολπικών κυττάρων.	55
Σχήμα 5.4:	Ρεύμα ιόντων ασβεστίου L τύπου στο μονοδιάστατο μοντέλο.....	56
Σχήμα 6.1:	Χαρακτηριστικά δυναμικού δράσης.....	59
Σχήμα 6.2:	Μέγιστο διαστολικό δυναμικό για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	61
Σχήμα 6.3:	Μέγιστο συστολικό δυναμικό για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	61
Σχήμα 6.4:	Ύψος δυναμικού δράσης για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	62
Σχήμα 6.5:	Διάρκεια μεταξύ παλμών για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	62
Σχήμα 6.6:	Διάρκεια δυναμικού στο 50% της εκπόλωσης για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	63
Σχήμα 6.7:	Διάρκεια δυναμικού στο 90% της εκπόλωσης για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	63
Σχήμα 6.8:	Διαστολικός ρυθμός εκπόλωσης για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	64
Σχήμα 6.9:	Μέγιστη ταχύτητα ανόδου για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	64
Σχήμα 6.10:	Μέγιστο διαστολικό δυναμικό για το μονοδιάστατο μοντέλο.....	66



Σχήμα 6.11:	Μέγιστο συστολικό δυναμικό για το μονοδιάστατο μοντέλο.....	66
Σχήμα 6.12:	Ύψος δυναμικού δράσης για το μονοδιάστατο μοντέλο.....	67
Σχήμα 6.13:	Διάστημα μεταξύ παλμών για το μονοδιάστατο μοντέλο.....	67
Σχήμα 6.14:	Διάρκεια δυναμικού στο 50% της εκπόλωσης για το μονοδιάστατο μοντέλο.....	68
Σχήμα 6.15:	Διάρκεια δυναμικού στο 90% της εκπόλωσης για το μονοδιάστατο μοντέλο.....	68
Σχήμα 6.16:	Ρυθμός διαστολική εκπόλωσης για το μονοδιάστατο μοντέλο.....	69
Σχήμα 6.17:	Μέγιστος ρυθμός ανόδου για το μονοδιάστατο μοντέλο.....	69
Σχήμα 7.1:	Δυναμικά δράσης για το κεντρικό (επάνω), ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό κύτταρο στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_r κατά 40% και του i_{ks} κατά 20%.....	72
Σχήμα 7.2:	Διάρκεια μεταξύ παλμών στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_r κατά 40% και του i_{ks} κατά 20%.....	73
Σχήμα 7.3:	Ρυθμός διαστολικής εκπόλωσης στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_r κατά 40% και του i_{ks} κατά 20%.....	73
Σχήμα 7.4:	Δυναμικά δράσης για το κεντρικό (επάνω), ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό κύτταρο στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_r κατά 100%.....	74
Σχήμα 7.5:	Διάρκεια μεταξύ παλμών στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_r κατά 100%.....	75
Σχήμα 7.6:	Ρυθμός διαστολικής εκπόλωσης στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_r κατά 100%.....	76
Σχήμα 7.7:	Δυναμικό δράσης στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας στο μονοδιάστατο μοντέλο.....	77
Σχήμα 7.8:	Διάρκεια μεταξύ παλμών στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_r κατά 100%.	78
Σχήμα 7.9:	Ρυθμός διαστολικής εκπόλωσης στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_r κατά 100%.	79
Σχήμα 7.10:	Ποσοστιαία μεταβολή του Μέγιστου Συστολικού Δυναμικού σε μείωση του i_r στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	83
Σχήμα 7.11:	Ποσοστιαία μεταβολή του Μέγιστου Διαστολικού Δυναμικού σε μείωση του	



	i_6 , στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	83
Σχήμα 7.12:	Ποσοστιαία μεταβολή του Ύψους Δυναμικού Δράσης σε μείωση του i_6 , στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	84
Σχήμα 7.13:	Ποσοστιαία μεταβολή του Διαστήματος Μεταξύ Παλμών σε μείωση του i_6 , στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	84
Σχήμα 7.14:	Ποσοστιαία μεταβολή της Διάρκειας Δυναμικού στο 50% της Εκπόλωσης σε μείωση του i_6 , στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	85
Σχήμα 7.15:	Ποσοστιαία μεταβολή της Διάρκειας Δυναμικού στο 90% της Εκπόλωσης σε μείωση του i_6 , στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	85
Σχήμα 7.16:	Ποσοστιαία μεταβολή του Ρυθμού Διαστολικής Εκπόλωσης σε μείωση του i_6 , στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	86
Σχήμα 7.17:	Ποσοστιαία μεταβολή του Μέγιστου Ρυθμού Ανόδου σε μείωση του i_6 , στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.....	86
Σχήμα 7.18:	Ποσοστιαία μεταβολή του Μέγιστου Διαστολικού Δυναμικού σε μείωση του i_6 , στο μονοδιάστατο μοντέλο.....	90
Σχήμα 7.19:	Ποσοστιαία μεταβολή του Μέγιστου Συστολικού Δυναμικού σε μείωση του i_6 , στο μονοδιάστατο μοντέλο.....	91
Σχήμα 7.20:	Ποσοστιαία μεταβολή του Ύψος Δυναμικού Δράσης σε μείωση του i_6 , στο μονοδιάστατο μοντέλο.....	92
Σχήμα 7.21:	Ποσοστιαία μεταβολή της Διάρκειας Μεταξύ Παλμών σε μείωση του i_6 , στο μονοδιάστατο μοντέλο.....	93
Σχήμα 7.22:	Ποσοστιαία μεταβολή της Διάρκειας Δυναμικού στο 50% της Εκπόλωσης σε μείωση του i_6 , στο μονοδιάστατο μοντέλο.....	94
Σχήμα 7.23:	Ποσοστιαία μεταβολή της Διάρκειας Δυναμικού στο 90% της Εκπόλωσης σε μείωση του i_6 , στο μονοδιάστατο μοντέλο.....	95
Σχήμα 7.24:	Ποσοστιαία μεταβολή του Ρυθμού Διαστολικής Εκπόλωσης σε μείωση του i_6 , στο μονοδιάστατο μοντέλο.....	96
Σχήμα 7.25:	Ποσοστιαία μεταβολή του Μέγιστου Ρυθμού Ανόδου σε μείωση του i_6 , στο μονοδιάστατο μοντέλο.....	97



ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΩΝ

4-AP	4 – Αμινοπυριδίνη
C_m	Χωρητικότητα κυττάρου
d_L, d_T	Μεταβλητές ενεργοποίησης για τα $i_{Ca,L}, i_{Ca,T}$
d_{NaCa}	Σταθερά παρονομαστή για το i_{NaCa}
$E_{K,s}$	Αντίστροφο δυναμικό για το $i_{K,s}$
E_{Na}, E_{Ca}, E_K	Δυναμικά ισορροπίας για τα Na^+, Ca^{+2}, K^+
$E_{Ca,L}, E_{Ca,T}$	Αντίστροφα δυναμικά για τα $i_{Ca,L}, i_{Ca,T}$
F	Σταθερά Faraday
$F_{K,r}$	Κλάσμα ενεργοποίησης του $i_{K,r}$ που επέρχεται αργά
F_{Na}	Κλάσμα ενεργοποίησης του i_{Na} που επέρχεται αργά
f_L, f_T	Μεταβλητές απενεργοποίησης για τα $i_{Ca,L}, i_{Ca,T}$
g_{Na}	Αγωγιμότητα i_{Na}
$g_{Ca,L}, g_{Ca,T}$	Αγωγιμότητα $i_{Ca,L}, i_{Ca,T}$
g_{to}, g_{sus}	Αγωγιμότητα i_{to}, i_{sus}
$g_{K,r}, g_{K,s}$	Αγωγιμότητα $i_{K,r}, i_{K,s}$
$g_{f,Na}, g_{f,K}$	Αγωγιμότητα $i_{f,Na}, i_{f,K}$
$g_{b,Na}, g_{b,Ca}, g_{b,K}$	Αγωγιμότητα $i_{b,Na}, i_{b,Ca}, i_{b,K}$
h_1, h_2	Αργή και γρήγορη μεταβλητή απενεργοποίησης για το i_{Na}
h	Κλάσμα διαθεσιμότητας για το i_{Na}
i_{Na}	TTX – ευαίσθητο ρεύμα Na^+
$i_{Ca,L}, i_{Ca,T}$	Ρεύματα Ca^{+1} T και L τύπου
i_{to}, i_{sus}	Παρατετάμενη και παροδική συνιστώσα του 4-AP ευαίσθητου ρεύματος
$i_{K,r}, i_{K,s}$	Ρεύματα K^+ γρήγορης και αργής καθυστερημένης αποκατάστασης
i_f	Ρεύμα ενεργοποιούμενο από την υπερπόλωση
$i_{f,Na}, i_{f,K}$	Συνιστώσες Na^+ και K^+ του i_f
$i_{b,Na}, i_{b,Ca}, i_{b,K}$	Ρεύματα υποβάθρου Na^+, Ca^{+2}, K^+
i_{NaCa}	Ρεύμα ανταλλαγής Na^+/Ca^{+2}
i_p	Ρεύμα αντλίας Na^+-K^+



$\bar{i}_p$	Μέγιστο i_p
i_{tot}	Συνολικό ρεύμα
k_{NaCa}	Παράγοντας κλιμάκωσης για το i_{NaCa}
$K_{m,Na}, K_{m,K}$	Σταθερές διαχωρισμού i_p για την ενεργοποίηση από το Na^{+1} και το K^{+1}
m	Μεταβλητή ενεργοποίησης για το i_{Na}
n_{∞}	Τιμή σταθερής κατάστασης για τη μεταβλητή n
p_a	Γενική μεταβλητή ενεργοποίησης για το $i_{K,r}$
$p_{a,f}, p_{a,s}$	Αργή και γρήγορη μεταβλητή ενεργοποίησης για το $i_{K,r}$
p_i	Μεταβλητή απενεργοποίησης για το $i_{K,r}$
r	Μεταβλητή ενεργοποίησης για το i_{io}
R	Παγκόσμια σταθερά αερίων
q	Μεταβλητή απενεργοποίησης για το i_{io}
t	Χρόνος
T	Απόλυτη θερμοκρασία
V	Δυναμικό μεμβράνης
x	Απόσταση από το κέντρο του φλεβόκομβου στο μονοδιάστατο μοντέλο
x_s	Μεταβλητή απενεργοποίησης για το $i_{K,s}$
y	Μεταβλητή ενεργοποίησης για το i_r
z	Σθένος ιόντος
$[Na^{+1}]_i, [Ca^{+2}]_i, [K^{+1}]_i$	Ενδοκυτταρική συγκέντρωση ιόντων Na^{+1}, Ca^{+2}, K^{+1}
$[Na^{+1}]_o, [Ca^{+2}]_o, [K^{+1}]_o$	Εξωκυτταρική συγκέντρωση ιόντων Na^{+1}, Ca^{+2}, K^{+1}
α_n	Σταθερά ρυθμού ανοίγματος για το n εξαρτώμενη από την τάση
β_n	Σταθερά ρυθμού κλεισίματος για το n εξαρτώμενη από την τάση
γ_{NaCa}	Position of Eyring rate theory energy barrier controlling voltage dependence of i_{NaCa}
τ_n	Χρονική σταθερά του n



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σημαντικός ρόλος του φλεβόκομβου στην ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς οδηγεί στη μοντελοποίηση της λειτουργίας του σε επίπεδο κυττάρου και σε επίπεδο ίνας κυττάρων. Στην εργασία αυτή χρησιμοποιήθηκε μοντέλο που λαμβάνει υπόψη του τη διαφοροποίηση των κυττάρων ως συνάρτηση της απόστασης από το κέντρο του φλεβόκομβου. Το μοντέλο αποτελείται από ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων που μοντελοποιούν το άνοιγμα και το κλείσιμο των ιοντικών καναλιών στην κυτταρική μεμβράνη, καθώς και την ακολουθία των δυναμικών δράσης.

Επιπλέον μοντελοποιήθηκε η καρδιακή ανεπάρκεια, που οφείλεται σε αύξηση της διάρκειας του κύκλου των δυναμικών δράσης. Η μοντελοποίηση δεν ήταν εφικτή με χρήση των πραγματικών συνθηκών λόγω των περιορισμών στη διάσταση που προκύπτουν από το μοντέλο και επιλέχθηκαν συνθήκες που μοντελοποιούν την καρδιακή ανεπάρκεια με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια. Μελετήθηκε η επιρροή της μείωσης του ενεργοποιούμενου από την υπερπόλωση ιοντικού ρεύματος στα δυναμικά δράσης που παράγει το μοντέλο μας, που είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού. Προέκυψε σύνολο από χαρακτηριστικά που περιγράφουν πλήρως τη μορφή των δυναμικών δράσης έτσι ώστε να διερευνηθεί η μεταβολή τους στην πτώση του ενεργοποιούμενου από την υπερπόλωση ιοντικού ρεύματος. Η μείωση του ρεύματος επηρεάζει σημαντικά τη διάρκεια του κύκλου των δυναμικών δράσης καθώς και το ρυθμό διαστολικής εκπόλωσης, ενώ τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά μεταβάλλονται λιγότερο.



EXTENDED ABSTRACT IN ENGLISH

The important role of the sinoatrial node in heart electrophysiology requires modeling of its function in a cell and fiber level. A model which takes into account the diversity of the cells as a function of the distance from the center to the periphery of the node is used. The model consists of a system of differential equations, which model the opening and closure of the ionic channels on the cell membrane, as well as the action potential sequence.

Cardiac failure, which is due to the increase of the action potential cycle duration, is also modeled. The modelling is not feasible with the use of realistic conditions since the dimensionality of the used model imposes certain restrictions and conditions which model cardiac failure with the highest possible precision are employed. The effect of the hyperpolarization activated current decrease in the action potentials which are produced by our model is studied, since this current is responsible for the control of cardiac rate. A set of features which fully describe the action potential form is extracted, and we can study their changes in case of decrease of the hyperpolarization activated current. The ionic current decrease has a important effect on the action potential cycle duration as well as on the diastolic depolarization rate, while for the rest of the features minimum changes appear.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο φλεβόκομβος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία και στη διάδοση των δυναμικών δράσης στα οποία οφείλεται η σύσπαση του καρδιακού ιστού, που έχει ως αποτέλεσμα την τροφοδότηση του σώματος με αίμα. Η μέτρηση του δυναμικού δράσης σε φλεβοκομβικά κύτταρα *in vivo* είναι αδύνατη τόσο σε επίπεδο κυττάρου όσο και σε επίπεδο ίνας κυττάρων. Στην παρούσα εργασία μοντελοποιήσαμε τη διαδικασία δημιουργίας των δυναμικών δράσης καθώς και τη διάδοσή τους σε ίνα φλεβοκομβικών κυττάρων. Χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο των Zhang *et. al.*, το οποίο είναι το μοναδικό που λαμβάνει, υπ' όψιν του τη διαφοροποίηση των φλεβοκομβικών κυττάρων σε κεντρικά, μεταβατικά και περιφερειακά.

Στο Κεφάλαιο 1 παραθέτουμε στοιχεία της ανατομίας και της ηλεκτροφυσιολογίας της καρδιάς με ιδιαίτερη έμφαση στη λειτουργία και στα δυναμικά δράσης των φλεβοκομβικών κυττάρων.

Στο Κεφάλαιο 2 παρουσιάζονται οι διάφορες κατηγορίες μοντέλων καρδιακών κυττάρων καθώς επίσης και μία βιβλιογραφική ανασκόπηση στα σημαντικότερα μοντέλα που έχουν παρουσιαστεί από το 1928, οπότε και έγινε η πρώτη μαθηματική περιγραφή του χτύπου της καρδιάς, μέχρι και σήμερα.

Στα Κεφάλαια 3 και 4 παρουσιάζονται τα μοντέλα του φλεβόκομβου σε επίπεδο κυττάρου και σε επίπεδο ίνας κυττάρων αντίστοιχα, που προτάθηκαν από τους Zhang *et. al.*. Παρατίθενται οι εξισώσεις των μοντέλων, καθώς και οι διορθώσεις που έγιναν από τους Garny *et. al.*, αναλύεται η μέθοδος επίλυσης των μοντέλων και τέλος παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του κάθε μοντέλου.



Στο Κεφάλαιο 5 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από τα δυναμικά δράσης, με σκοπό να έχουμε πλήρη περιγραφή της μορφής τους, καθώς και οι τιμές τους σε φυσιολογικές συνθήκες.

Στο Κεφάλαιο 6 παρουσιάζεται η μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας σε επίπεδο κυττάρου και σε επίπεδο ίνας κυττάρων. Εξάγονται τα χαρακτηριστικά των μοντέλων με καρδιακή ανεπάρκεια και συγκρίνονται με τα χαρακτηριστικά των φυσιολογικών κυττάρων. Τέλος, παρατίθενται τα αποτελέσματα της μελέτης της επίδρασης της μείωσης του ιοντικού ρεύματος i_f στα δυναμικά δράσης που παράγονται από το μοντέλο μηδενικής διάστασης και από το μονοδιάστατο μοντέλο.

Τέλος στο Κεφάλαιο 7 παρουσιάζονται τα τελικά συμπεράσματα της έρευνάς μας.



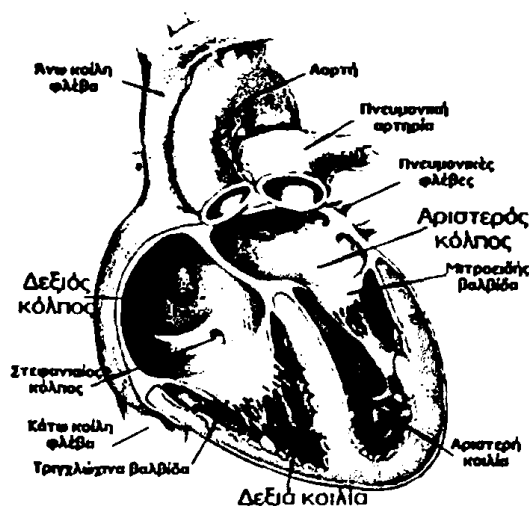
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:

ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

-
- 2.1 Ανατομία της Καρδιάς
 - 2.2 Ηλεκτροφυσιολογία της Καρδιάς
 - 2.3 Ο φλεβόκομβος
-

2.1 Ανατομία της Καρδιάς

Η καρδιά είναι ένα μυώδες όργανο που βρίσκεται στην κάτω μοίρα του πρόσθιου μεσοπνευμόνιου χώρου. Αποτελείται από τέσσερις κοιλότητες: δύο κόλπους και δύο κοιλίες. Οι δύο κόλποι διαχωρίζονται από ένα λεπτό τοίχωμα, το μεσοκολπικό διάφραγμα, και έχουν σχήμα κυβοειδές. Οι δύο κοιλίες διαχωρίζονται με το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Ο δεξιός κόλπος επικοινωνεί με τη δεξιά κοιλία μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας, αντίστοιχα ο αριστερός κόλπος επικοινωνεί με την αριστερή κοιλία μέσω της μητροειδούς βαλβίδας. Αποτελείται από το ενδοκάρδιο (εσωτερικά), το μυοκάρδιο και το επικάρδιο (εξωτερικά). Περιβάλλεται από ένα ινομεμβρανώδη σάκο, ο οποίος ονομάζεται περικάρδιο και είναι γεμάτος με υγρό (Σχήμα 2.1) [1].

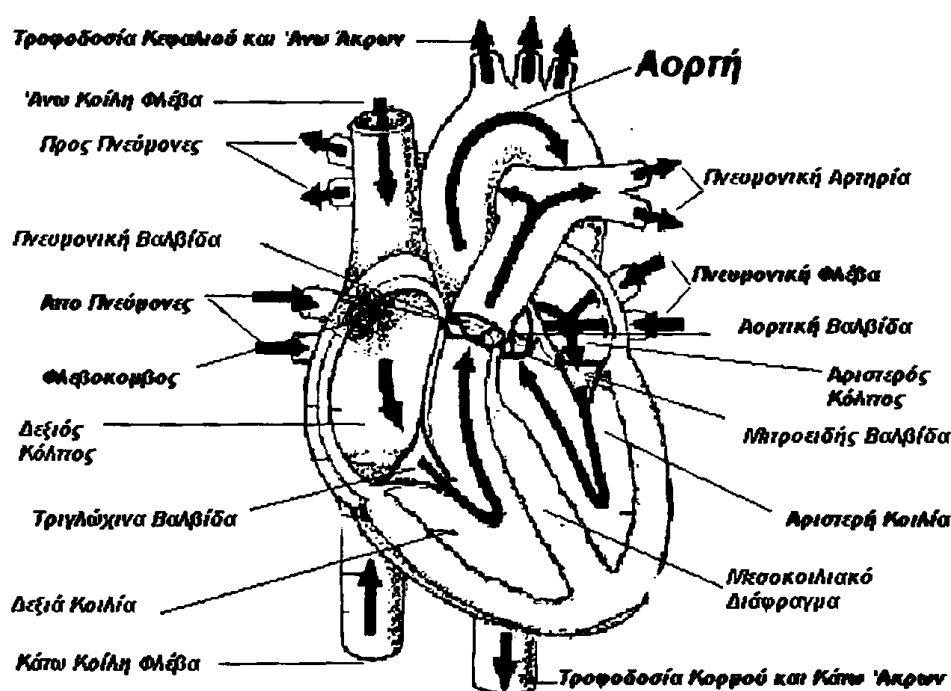


Σχήμα 2.1: Ανατομία της Καρδιάς.



Στον αριστερό κόλπο καταλήγει το αίμα που προέρχεται από τους πνεύμονες μέσω των πνευμονικών φλεβών, ενώ στο δεξιό κόλπο καταλήγει το αίμα που προέρχεται από τα υπόλοιπα όργανα μέσω της άνω και της κάτω κοίλης φλέβας. Η καρδιά λειτουργεί σαν αντλία η οποία με τη συστολή και τη διαστολή εξασφαλίζει την αιμάτωση όλου του σώματος [2].

Το άνοιγμα και το κλείσιμο των βαλβίδων γίνεται παθητικά. Αυτό επιτυγχάνεται ακολουθώντας μεταβολές της πίεσης και του όγκου των περιοχών. Το αίμα ρέει μέσω της τριγλώχινος βαλβίδας, από το δεξιό κόλπο στη δεξιά κοιλία. Κατά τη σύσπαση της δεξιάς κοιλίας, η τριγλώχινος βαλβίδα κλείνει και ανοίγει η πνευμονική βαλβίδα, επιτρέποντας έτσι το αίμα να ρέει μέσα στην πνευμονική αρτηρία. Το αίμα που επιστρέφει από τους πνεύμονες, ρέει μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας μέσα στην αριστερή κοιλία. Κατά τη σύσπαση της αριστερής κοιλίας, ανοίγει η αορτική βαλβίδα για να περάσει το αίμα στην αορτή (Σχήμα 2.2) [114].



Σχήμα 2.2: Φυσιολογία της καρδιάς.



2.2 Ηλεκτροφυσιολογία της Καρδιάς

Ο καρδιακός μυς παρουσιάζει σημαντικές αναλογίες με τους γραμμωτούς μύες του υπολοίπου σώματος, η βασική διαφορά του όμως που τον κάνει να ξεχωρίζει από αυτούς είναι ότι οι κυτταρικές μεμβράνες των γειτονικών κυττάρων που τον αποτελούν συγχωνεύονται και δημιουργούν ένα ενιαίο μόρφωμα. Αποτέλεσμα αυτού είναι ο καρδιακός μυς να αποτελεί ένα λειτουργικό σύνολο, γίνεται δηλαδή συστολή ενός μεγάλου αριθμού ινών. Ο ερεθισμός μίας τουλάχιστον μυοκαρδιακής ίνας οδηγεί σε εξάπλωση του ερεθίσματος σε όλο το μυοκάρδιο και αυτό ονομάζεται αρχή του “όλου ή ουδενός”.

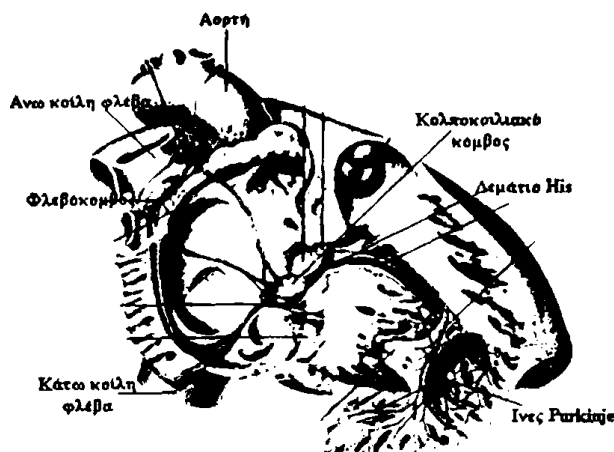
2.2.1. Το ερεθισματοαγωγό σύστημα

Η καρδιά διαθέτει ένα ιδιαίτερο σύστημα για την παραγωγή ερεθισμάτων με τα οποία προκαλείται η ρυθμική συστολή του μυοκαρδίου και για τη διάδοση αυτών των ερεθισμάτων σε ολόκληρο το μυοκάρδιο. Το ερεθισματοαγωγό σύστημα είναι υπεύθυνο για την αγωγή αυτών των ερεθισμάτων σε όλο το μυοκάρδιο και αποτελείται από:

- Το φλεβόκομβο, ο οποίος βρίσκεται στο δεξιό κόλπο και κάτω από το σημείο εκβολής της άνω κοίλης φλέβας.
- Τον κολποκοιλιακό κόμβο, ο οποίος βρίσκεται στο μεσοκολπικό διάφραγμα.
- Το δεμάτιο του His, το οποίο ξεκινά από το κοιλιακό άκρο του κολποκοιλιακού κόμβου συνεχίζει στο κολποκοιλιακό διάφραγμα και διαιρείται στο αριστερό και στο δεξιό σκέλος του.
- Τις ίνες του Purkinje, που αποτελούν συνέχεια του αριστερού και δεξιού σκέλους του δεματίου του His και εκτείνονται σε όλο το κοιλιακό μυοκάρδιο (Σχήμα 2.3).

Όταν το ερεθισματοαγωγό σύστημα λειτουργεί φυσιολογικά οι κόλποι συστέλλονται κατά ένα έκτο του δευτερολέπτου πριν τη συστολή των κοιλιών, και με αυτόν το τρόπο εξασφαλίζεται η πλήρωση των κοιλιών με αίμα πριν τη διοχέτευσή του. Ένα άλλο ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του ερεθισματοαγωγού συστήματος είναι η ικανότητά του να διαδίδεται με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτυγχάνεται η ταυτόχρονη συστολή όλου του κοιλιακού μυοκαρδίου [1].





Σχήμα 2.3: Το Ερεθισματοαγωγό Σύστημα.

Το ερεθισματοαγωγό σύστημα αποτελείται από τρία είδη βηματοδοτικών κυττάρων:

- Τα P κύτταρα που βρίσκονται στο φλεβόκομβο και τον κολποκοιλιακό κόμβο, με διάμετρο περίπου 5 mm.
- Τα διάμεσα κύτταρα που παρεμβάλλονται μεταξύ των P κυττάρων και των υπολοίπων κυττάρων του κολποκοιλιακών κυττάρων του μυοκαρδίου.
- Τα κύτταρα του Purkinje που βρίσκονται στις ίνες του Purkinje και είναι πιο μικρά αλλά με μεγαλύτερη διάμετρο που φτάνει τα 20 mm.

Η ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα της καρδιάς ρυθμίζεται από τρεις παράγοντες την αυτοματία, την αγωγιμότητα και τη διεγερσιμότητα των καρδιακών κυττάρων.

2.2.1. Αυτοματία

Αυτοματία ονομάζεται η ιδιότητα των κυττάρων του ερεθισματοαγωγού συστήματος να παράγουν και να εκπέμπουν ηλεκτρικά ερεθίσματα. Σε φυσιολογικές συνθήκες η ιδιότητα της αυτοματίας χαρακτηρίζει τα κύτταρα του ερεθισματοαγωγού συστήματος.

Ο αυτοματισμός ενός κυττάρου είναι μικρότερος όσο απομακρυνόμαστε από το φλεβόκομβο. Έτσι ο φλεβόκομβος εκπέμπει ερεθίσματα με ρυθμό 60 – 100 / λεπτό, ο



κολποκοιλιακός κόμβος με ρυθμό 40 - 55 / λεπτό, το δεμάτιο του His με ρυθμό 25 - 40 / λεπτό και τέλος οι ίνες του Purkinje με ρυθμό 25 - 40 / λεπτό (Σφάλμα: Δεν βρέθηκε η πηγή παραπομπής) [14], [63], [123].

2.2.2. Μετάδοση του ερεθίσματος

Το ερέθισμα που εκπέμπεται από τα καρδιακά κύτταρα που έχουν την ιδιότητα της αυτοματίας μεταδίδεται στη συνέχεια σε όλο το μυοκάρδιο. Η ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος είναι άμεσα εξαρτημένη από το είδος των κυττάρων που άγει το ερέθισμα (Πίνακας 2.1). Επιπλέον, τα κύτταρα είναι οργανωμένα με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να το ερέθισμα να μην διαδίδεται ταυτόχρονα από τους κόλπους στις κοιλίες [14], [63], [123].

Πίνακας 2.1: Μετάδοση του Ερεθίσματος και Αυτοματία.

Σειρά	Δομή	Ταχύτητα Αγωγής	Ρυθμός
1	Φλεβόκομβος	< 0.01	60 - 100
2	Κολπικό μυοκάρδιο	1.0 - 1.2	0
3	Κολποκοιλιακός κόμβος	0.02 - 0.05	40 - 55
4	Δεμάτιο του His	1.2 - 2.0	25 - 40
5	Δεξιό και αριστερό μέλος του δεματίου	2.0 - 4.0	25 - 40
6	Ίνες Purkinje	2.0 - 4.0	25 - 40
7	Κοιλιακό μυοκάρδιο	0.3 - 1.0	0

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η συχνότητα παραγωγής ερεθισμάτων από το φλεβόκομβο είναι 60 - 100 ερεθίσματα ανά λεπτό, το παραγόμενο ερέθισμα διαδίδεται στη συνέχεια στο μυοκάρδιο των κόλπων με ταχύτητα 1.0 - 1.2 mm/sec και φτάνει στον κολποκοιλιακό κόμβο. Η ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος στον κολποκοιλιακό κόμβο πέφτει στα 0.02 - 0.05 mm/sec και έχει σαν αποτέλεσμα την επιβράδυνση του ερεθίσματος που δίνει τον απαραίτητο χρόνο στους κόλπους να συσταλούν πριν γεμίσουν οι κοιλίες με αίμα. Αφού το ερέθισμα περάσει από τον κολποκοιλιακό κόμβο, φθάνει στο δεμάτιο του His και στις διακλαδώσεις



του όπου η ταχύτητα αγωγής αυξάνεται και έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη διάδοση του ερεθίσματος σε όλο το κοιλιακό μυοκάρδιο [57].

2.2.3. Διεγερσιμότητα

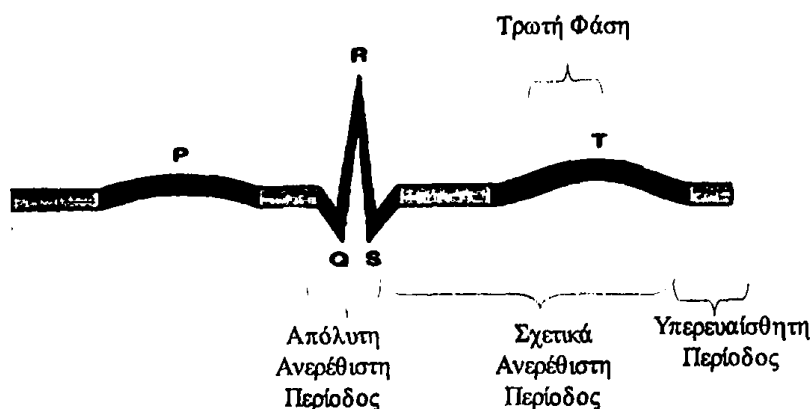
Ο όρος διεγερσιμότητα περιγράφει την ικανότητα ενός κυττάρου να εκπολώνεται όταν δέχεται ένα ερέθισμα. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) μπορούμε να διακρίνουμε τρεις φάσεις σχετικά με τη διεγερσιμότητα.

Κατά το χρονικό διάστημα που η κοιλίες βρίσκονται σε κατάσταση συστολής κανένα ερέθισμα δεν μπορεί να προκαλέσει νέα διέγερση στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Η πρώτη αυτή περίοδος ξεκινά από την έναρξη του συμπλέγματος QRS και τελειώνει με την έναρξη του τμήματος ST και ονομάζεται απόλυτη ανερέθιστη περίοδος.

Η δεύτερη περίοδος που μπορούμε να διακρίνουμε είναι η σχετικά ανερέθιστη περίοδος κατά τη διάρκεια της οποίας το κοιλιακό μυοκάρδιο συστέλλεται λίγο εάν δεχτεί ισχυρό ερέθισμα. Κατά τη σχετικά ανερέθιστη περίοδο υπάρχει ένα τμήμα που ονομάζεται τρωτή φάση, όπου κατά τη διάρκειά της το κοιλιακό μυοκάρδιο μπορεί να εμφανίσει ινιδισμό ακόμη και με ένα συνηθισμένο ερέθισμα, η φάση διαρκεί περίπου όσο το έπαρμα T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η σχετικά ανερέθιστη περίοδος σχετίζεται με την έναρξη της διαστολής των κοιλιών, στη διάρκεια της οποίας εμφανίζεται μία μερική ικανότητα σύσπασής τους.

Κατά το τέλος της σχετικά ανερέθιστης περιόδου ξεκινά υπερευαίσθητη περίοδος στη διάρκεια της οποίας ακόμα και ένα μικρό ερέθισμα μπορεί να προκαλέσει ισχυρή συστολή στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Η υπερευαίσθητη περίοδος σχετίζεται με το τελευταίο στάδιο της διαστολής των κοιλιών και με την καρδιακή παύλα όπου η διεγερσιμότητα του κολποκοιλιακού μυοκαρδίου επανέρχεται στα συνηθισμένα επίπεδα (Σχήμα 2.4).





Σχήμα 2.4: Διεγερσιμότητα του κοιλιακού μυοκαρδίου.

2.2.4. Καρδιακά δυναμικά δράσης

Η μεμβράνη που περιβάλλει τα καρδιακά κύτταρα είναι σχεδόν μονωτική και υποβοηθά μία πιθανή πτώση του δυναμικού ανάμεσα στο εσωτερικό και το εξωτερικό του κυττάρου. Επίσης διαχωρίζει διαφόρους τύπους ιόντων τα οποία συνήθως έχουν διαφορετικές συγκεντρώσεις εξωτερικά και εσωτερικά του κυττάρου.

Στην επιφάνεια της μεμβράνης υπάρχουν κανάλια ιόντων, τα οποία ανοίγουν και επιτρέπουν επιλεκτικά τη διέλευση διαφόρων τύπων ιόντων. Ο ρυθμός με τον οποίο ανοίγουν και κλείνουν τα ιοντικά κανάλια επηρεάζεται από:

- τη διαφορά δυναμικού στη μεμβράνη.
- Τις ιοντικές συγκεντρώσεις.
- Το pH, κ.α.

Το ποσοστό των ιοντικών πυλών που είναι ανοικτές κάθε χρονική στιγμή καθορίζει το στιγμιαίο ρεύμα που διαπερνά τη μεμβράνη. Αυτό το ρεύμα μαζί με τα ρεύματα που διατρέχουν κατά μήκος το κύτταρο καθώς και τα ρεύματα που εξέρχονται από το κύτταρο καθορίζουν το διαμεμβρανικό δυναμικό.

Το καρδιακό δυναμικό δράσης έχει 5 στάδια:

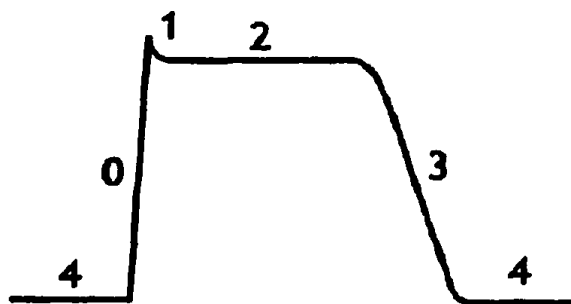
Στάδιο 4: Δυναμικό ηρεμίας, περιγράφει το δυναμικό στην κυτταρική μεμβράνη όταν δεν υφίσταται κανένα ηλεκτρικό ερέθισμα το κύτταρο. Το στάδιο αυτό συσχετίζεται με τη διαστολή των κοιλοτήτων της καρδιάς.

Στάδια 0: Στο στάδιο αυτό έχουμε μία γρήγορη ηλεκτρική εκπόλωση και το μέγιστο ρυθμό εκπόλωσης στο κύτταρο και το δυναμικό εκεί παίρνει την τιμή V_{max} . Αυτό συμβαίνει εξαιτίας του ανοίγματος των γρήγορων καναλιών του Na^+ και την επακόλουθη γρήγορη αύξηση της αγωγιμότητας της μεμβράνης στο Na^+ (g_{Na}) και της γρήγορης εισροής του ιοντικού ρεύματος I_{Na}

Στάδιο 1: Το στάδιο 1 προκύπτει με το κλείσιμο των γρήγορων καναλιών Na^+ .

Στάδιο 2: Αυτό το σημείο σταθεροποίησης του καρδιακού δυναμικού διατηρείται από μια ισορροπία μεταξύ της κίνησης των ιόντων Ca^{+2} προς τα μέσα (I_{Ca}) διαμέσου των L-τύπου καναλιών ασβεστίου και της κίνησης των ιόντων K^+ (I_{Ks}) προς τα έξω.

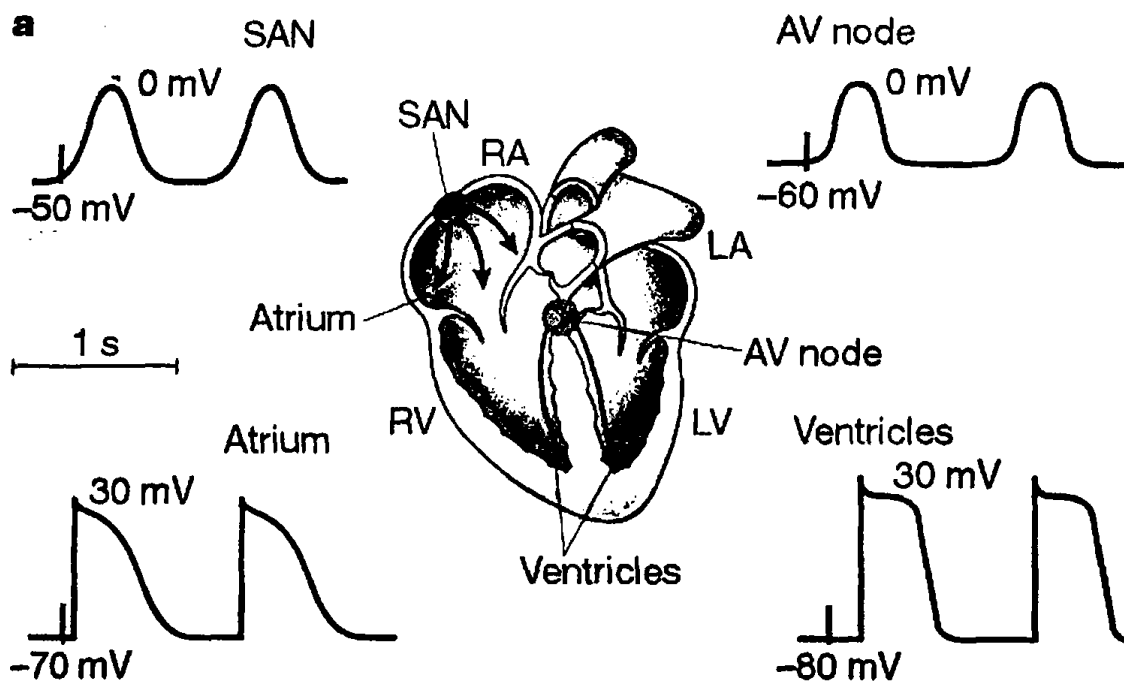
Στάδιο 3: Κατά τη διάρκεια του σταδίου 3 του διαμεμβρανικού δυναμικού τα κανάλια Ca^{+2} L-τύπου κλείνουν ενώ τα αργά ανορθωτικά κανάλια K^+ παραμένουν ακόμη ανοιχτά. Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται ένα συνεχές κέρδος στο ρεύμα που ρέει προς τα έξω επιτρέποντας έτσι το άνοιγμα περισσότερων ειδών καναλιών K^+ . Αυτό το συνεχές θετικό κέρδος στο ρεύμα προκαλεί το κύτταρο να επαναπολωθεί (Σχήμα 2.5).



Σχήμα 2.5: Καρδιακό δυναμικό δράσης.



Η ακολουθία του εκπόλωσης και επαναπόλωσης του διαμεμβρανικού δυναμικού ονομάζεται δυναμικό δράσης. Τα καρδιακά δυναμικά δράσης διαφέρουν ανάλογα με το σημείο του μυοκαρδίου που βρισκόμαστε (Σχήμα 2.6).



Σχήμα 2.6: Μορφή καρδιακών δυναμικών δράσης σε διάφορα σημεία του μυοκαρδίου.

2.1 Ο φλεβόκομβος

Ο φλεβόκομβος είναι ο φυσικός βηματοδότης της καρδιάς είναι από τους πιο πολύπλοκους ιστούς της καρδιάς [10]. Ο φλεβόκομβος βρίσκεται στο δεξιό κόλπο στη σύνδεση της τελικής ακρολοφίας με το φλεβικό ιστό (άνω και κάτω κοίλη φλέβα) [3], [53], [93]. Είναι μια μικρή, επίπεδη, ελλειψοειδής λωρίδα από εξειδικευμένο μυϊκό ιστό, πλάτους 3 mm, μήκους 15 mm και πάχους 1 mm. Οι μυϊκές ίνες από τις οποίες αποτελείται έχουν διάμετρο 3-5 μm , ενώ οι μυϊκές ίνες του μυοκαρδίου των κόλπων έχουν διάμετρο 10-15 μm . Οι ίνες του μυοκαρδίου των κόλπων αποτελούν συνέχεια των ινών του φλεβόκομβου, κατά τέτοιο



τρόπο ώστε το οποιοδήποτε δυναμικό δράσης που εμφανίζεται στο φλεβόκομβο να επεκτείνεται αμέσως προς το μυοκάρδιο των κόλπων [1].

Ένα χαρακτηριστικό του φλεβόκομβου είναι ότι αποτελείται από συνεκτικό ιστό, κυρίως κολλαγόνο και ινοβλάστες, το ποσοστό του οποίου διαφέρει ανάλογα με το είδος του οργανισμού [18], [52], [93]. Στο κέντρο του φλεβόκομβου τα κύτταρα έχουν πολύ φτωχή οργάνωση, διάμετρο 5-10 μm στον άνθρωπο [52] και μικρότερη από 8 μm στα κουνέλια [6]. Στον άνθρωπο τα κεντρικά φλεβοκομβικά κύτταρα είναι κύτταρα τύπου P και αποτελούν το κέντρο ενεργοποίησης του φλεβόκομβου [52].

Στο φλεβόκομβο του κουνελιού γίνεται μια σταδιακή αλλαγή στον τύπο του κυττάρου από το κέντρο προς την περιφέρεια, όπου ο φλεβόκομβος συνδέεται με το κοιλιακό μυοκάρδιο. Από το κέντρο προς την περιφέρεια του φλεβόκομβου τα κύτταρα γίνονται πιο οργανωμένα, επίσης το σχήμα και η διάταξή τους γίνεται περισσότερο κανονική [6], [75]. Μπορούν να βρεθούν όλα τα στάδια της μετάβασης με κύτταρα να είναι καθαρά φλεβοκομβικά έως και κύτταρα να είναι καθαρά κοιλικά.

Τα κύτταρα στο φλεβόκομβο χαρακτηρίζονται από το ότι δεν έχουν δυναμικό ηρεμίας, αλλά αντί αυτού παράγουν κανονικά, αυτόματα δυναμικά δράσης. Αντίθετα από τα δυναμικά δράσης μη-βηματοδοτικών κυττάρων στην καρδιά το ρεύμα εκπόλωσης φέρεται πρώτιστα από τα σχετικά αργά, εσωτερικά ρεύματα ασβεστίου αντί για τα γρήγορα ρεύματα νατρίου. Δεν υπάρχει, στην πραγματικότητα, κανένα γρήγορο κανάλι και ρεύμα νατρίου που να λειτουργεί στο φλεβόκομβο. Αυτό οδηγεί σε πιο αργά δυναμικά δράσης από πλευράς εκπόλωσης.

Τα φλεβοκομβικά δυναμικά δράσης διαιρούνται σε τρεις φάσεις. Η φάση 4 είναι η αυτόματη εκπόλωση που προκαλείται στο δυναμικό δράσης μόλις φθάσει το δυναμικό μεμβρανών στο κατώτατο όριο μεταξύ -40 και -30 mV. Η φάση 0 είναι η φάση εκπόλωσης του δυναμικού δράσης. Αυτό ακολουθείται από τη φάση 3 της επαναπόλωσης. Μόλις επαναπολωθεί



εντελώς το κύτταρο στα περίπου -60 mV, ο κύκλος επαναλαμβάνεται αυτόματα.

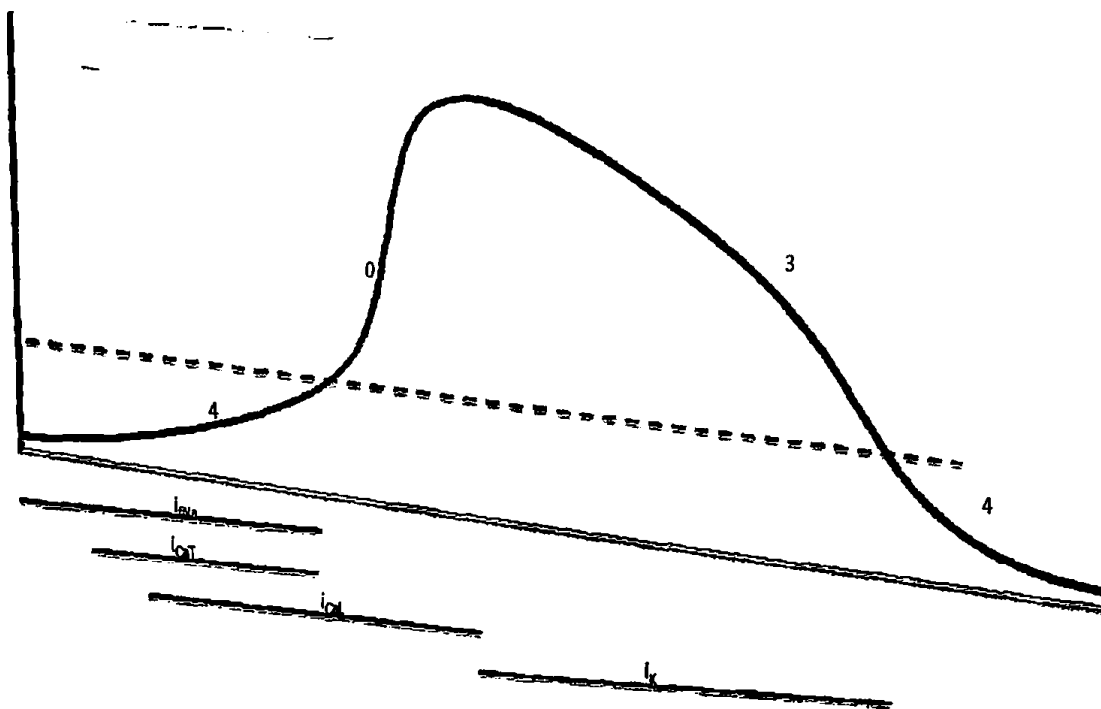
Στο φλεβόκομβο, τρία ιόντα είναι ιδιαίτερα σημαντικά στην παραγωγή του δυναμικού δράσης. Ο ρόλος αυτών των ιόντων στις διαφορετικές φάσεις του δυναμικού δράσης διευκρινίζεται στις παρακάτω παραγραφούς, όπου αναλύεται η διαδικασία παραγωγής των δυναμικών δράσης από τα φλεβοκομβικά κύτταρα.

Στο τέλος της επαναπόλωσης, όταν το δυναμικό της μεμβράνης είναι πολύ αρνητικό (περίπου -60 mV), τα ιοντικά κανάλια νατρίου ανοίγουν. Αυτά τα ρεύματα καλούνται "αστεία" ρεύματα i_f . Αυτά τα ρεύματα εκπόλωσης προκαλούν την εκπόλωση του δυναμικού της μεμβράνης, αρχίζοντας έτσι τη φάση 4. Καθώς το δυναμικό της μεμβράνης φθάνει περίπου τα -50 mV, ένας άλλος τύπος καναλιού ανοίγει. Αυτό το κανάλι ονομάζεται κανάλι ασβεστίου T-τύπου ή παροδικό. Καθώς το ασβέστιο εισέρχεται στο κύτταρο μέσω αυτών των καναλιών τα προς το εσωτερικό κατευθυνόμενα ρεύματα ασβεστίου εκπολώνουν περαιτέρω το κύτταρο. Δεδομένου ότι η μεμβράνη συνεχίζει να εκπολώνεται στα περίπου -40 mV, ένα δεύτερο κανάλι ασβεστίου ανοίγει. Αυτά είναι τα ονομαζόμενα κανάλια ασβεστίου L-τύπου ή μακράς διάρκειας. Το άνοιγμα αυτών των καναλιών αναγκάζει περισσότερο ασβέστιο να εισέρχεται για να εκπολώσει περαιτέρω το κύτταρο έως ότου επιτευχθεί ένα κατώφλι του δυναμικού δράσης (συνήθως μεταξύ -40 και -30 mV). Κατά τη διάρκεια της φάσης 4 υπάρχει επίσης μια αργή πτώση στην εξωτερική μετακίνηση καλίου δεδομένου ότι τα κανάλια K^+ που είναι υπεύθυνα για τη φάση 3 συνεχίζουν να κλείνουν.

Η φάση 0 εκπόλωσης προκαλείται πρώτιστα από την αυξανόμενη αγωγιμότητα ασβεστίου μέσω των καναλιών ασβεστίου L-τύπου που άρχισαν να ανοίγουν προς το τέλος της φάσης 4. Τα "αστεία" ρεύματα, και τα ρεύματα ασβεστίου μέσω των καναλιών ασβεστίου T-τύπου, μειώνονται κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης αφού τα αντίστοιχα κανάλια τους κλείνουν. Επειδή η μετακίνηση του ασβεστίου μέσω αυτών των καναλιών στο κύτταρο δεν είναι γρήγορη, ο ρυθμός εκπόλωσης είναι πολύ πιο αργός από ότι σε άλλα καρδιακά κύτταρα.



Η επαναπόλωση εμφανίζεται στη φάση 3 όπου τα κανάλια καλίου ανοίγουν αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τα εξωτερικά κατευθυνόμενα ενεργοποιούμενα από την υπερπόλωση ρεύματα καλίου. Συγχρόνως, τα κανάλια ασβεστίου L-τύπου κλείνουν και το εσωτερικό ρεύμα ασβεστίου μικραίνει (Σχήμα 2.7) [56].



Σχήμα 2.7: Φλεβοκομβικό δυναμικό δράσης.

Όπως και η μορφολογία των κυττάρων αλλάζει από το κέντρο προς την περιφέρεια, έτσι αλλάζει και η μορφολογία των δυναμικών δράσης των κυττάρων. Στο κεντρικό κύτταρο η ανοδική ταχύτητα των δυναμικών δράσης είναι μικρή (μικρότερη των 10 mV/sec), η διάρκειά του είναι μεγάλη, περίπου 150 ms, το μέγιστο διαστολικό δυναμικό είναι μικρότερο και απότομο. Από το κέντρο προς την περιφέρεια του φλεβόκομβου υπάρχει μια σταδιακή αύξηση στην ανοδική ταχύτητα του δυναμικού, το μέγιστο διαστολικό δυναμικό γίνεται πιο αρνητικό ενώ η διάρκειά του και μειώνεται και γίνεται λιγότερο απότομο [10].



Το κέντρο βηματοδότησης του φλεβόκομβου βρίσκεται στα κεντρικά κύτταρα. Παραδόξως όμως τα περιφερειακά κύτταρα έχουν μεγαλύτερο εγγενή ρυθμό βηματοδότησης [92], αυτό το παράδοξο μπορεί να εξηγηθεί λόγω του ηλεκτρονικού φορτίου από το κολπικό μυοκάρδιο. Η περιφέρεια του φλεβόκομβου είναι συνδεδεμένη με έναν μεγάλο όγκο κυττάρων του κολπικού μυοκαρδίου, και εξαιτίας αυτού η εκπόλωση του φλεβόκομβου στην περιφέρεια θα είναι μειωμένη λόγω του ενεργοποιούμενου από την υπερπόλωση ρεύματος που διατρέχει τα κολπικά κύτταρα τα οποία έχουν πιο αρνητικά δυναμικά. Τα κύτταρα στο κέντρο του φλεβόκομβου επηρεάζονται λιγότερο από τη λειτουργία των κυττάρων του κολπικού μυοκαρδίου λόγω της μεγαλύτερης απόστασης που έχουν από αυτά. Πειραματικά δεδομένα τα οποία ενισχύουν τα παραπάνω παρουσιάζονται στην [55].



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:

ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

-
- 3.1 Μοντελοποίηση
 - 3.2 Κατηγοριοποίηση Μοντέλων Καρδιακών Κυττάρων
 - 3.3 Μοντέλα Καρδιακών Κυττάρων
 - 3.4 State of the art Μοντέλα
-

3.1 Μοντελοποίηση

Με τον όρο μοντέλο ορίζουμε μια φυσική, μαθηματική, ή λογική αναπαράσταση ενός συστήματος οντοτήτων, φαινομένων, ή διαδικασιών. Βασικά ένα μοντέλο είναι μια απλουστευμένη αφηρημένη άποψη της σύνθετης πραγματικότητας. Είναι μια τυποποιημένη ερμηνεία που εξετάζει τις οντότητες, τα φαινόμενα, και τις φυσικές διαδικασίες με έναν μαθηματικό, ή λογικό τρόπο έτσι ώστε να μας δίνει τη δυνατότητα να προβλέψουμε τη συμπεριφορά του σε διάφορες καταστάσεις (εισόδους, ενέργειες). Σκοπός ενός μοντέλου είναι η απλοποίηση της πολύπλοκης δομής ενός συστήματος. Ως μοντελοποίηση ορίζουμε τη διαδικασία κατασκευής ενός μοντέλου. Είναι μια διαδικασία χρονοβόρα και πολύπλοκη τα οφέλη της οποίας είναι εξαιρετικά σημαντικά. Για να θεωρηθεί ένα μοντέλο χρήσιμο θα πρέπει να έχει λογικό αριθμό παραμέτρων, εξισώσεων και μεταβλητών καθώς επίσης και να μπορούμε να δούμε τα αποτελέσματά του σε λογικό χρόνο.

Η χρήση μοντέλων για την περιγραφή βιολογικών συστημάτων είναι χρήσιμη όταν η πολυπλοκότητα του συστήματος είναι τέτοια ώστε δεν αρκεί μία πειραματική διαδικασία για να περιγράψει τη λειτουργία του συστήματος. Η χρήση μοντέλων μας επιτρέπει την επανάληψη που στην πραγματικότητα θα ήταν δύσκολο έως και αδύνατο να επαναληφθούν



σε πραγματικές συνθήκες. Ένα άλλο μεγάλο πλεονέκτημα της χρήσης μοντέλων για την περιγραφή βιολογικών συστημάτων είναι η δυνατότητα ελέγχου διαφόρων υποθέσεων και στη συνέχεια η διεξαγωγή πειραμάτων σε ζωντανούς οργανισμούς για τη διασταύρωση των αποτελεσμάτων της μοντελοποίησης με τα πειραματικά δεδομένα.

Κατά τη διάρκεια των δύο προηγούμενων δεκαετιών, τρεις σημαντικές εξελίξεις εμφανίστηκαν που έκαναν τα περιεκτικά μαθηματικά μοντέλα της καρδιακής λειτουργίας εφικτά:

- Η κατανόηση κυτταρικών και υποκυτταρικών διαδικασιών στα διάφορα είδη των καρδιακών κυττάρων είναι πλέον αρκετά πλήρης ώστε να παράγει λεπτομερή μαθηματικά μοντέλα μεμονωμένων τύπων κυττάρων.
- Οι ιστο-ανατομικές μελέτες έχουν ωφεληθεί από τις νέες τεχνικές, για να παρέχουν ιδιαίτερα ακριβείς πληροφορίες όσον αφορά στην αρχιτεκτονική των εκτεταμένων τρισδιάστατων περιοχών καρδιακού ιστού. Αυτό περιλαμβάνει τη χωρική κατανομή των διαφορετικών τύπων καρδιακών κυττάρων και των διαφορετικών συνδέσεων χάσματος.
- Η ανάπτυξη των νέων αριθμητικών αλγορίθμων και η μεγάλη αύξηση της υπολογιστικής δύναμης παρέχουν τη βάση για λεπτομερή ανατομικά μοντέλα με ακριβή περιγραφή των λειτουργιών των καρδιακών κυττάρων [60].

3.1 Κατηγοριοποίηση Μοντέλων Καρδιακών Κυττάρων

3.1.1. Μοντέλα πρώτης και δεύτερης γενιάς

Στα πρώτα ιοντικά μοντέλα καρδιακών κυττάρων όλες οι συγκεντρώσεις ιόντων θεωρούνταν ότι ήταν σταθερές. Αυτά τα μοντέλα αναφέρονται ως μοντέλα πρώτης γενιάς, σε αντίθεση με τα μοντέλα δεύτερης γενιάς στα οποία η συγκέντρωση των διαφόρων ιόντων τόσο ενδοκυτταρικά όσο και εξωκυτταρικά μεταβάλλονται με το χρόνο.

Είναι προφανές πως τα μοντέλα δεύτερης γενιάς περιγράφουν πιο ρεαλιστικά τη λειτουργία



του κυττάρου. Τέτοιου τύπου μοντέλα όμως παρουσιάζουν δύο μεγάλα προβλήματα:

- Ολίσθηση, με πολύ αργές μακροπρόθεσμες τάσεις σε ορισμένες μεταβλητές, κυρίως στις ιοντικές συγκεντρώσεις,
- Εκφυλισμός, υπάρχει ένα συνεχές σύνολο σημείων ισορροπίας (πχ steady state λύσεις), αντί για διακριτά σημεία ισορροπίας [61].

Στα μειονεκτήματα των μοντέλων δεύτερης γενιάς θα πρέπει να συμπεριλάβουμε την αυξημένη χρονική πολυπλοκότητα, το μεγάλο πλήθος εξισώσεων και μεταβλητών καθώς και ότι πρέπει να χρησιμοποιηθεί περισσότερος υπολογιστικός χρόνος για την επίτευξη της steady – state κατάστασης.

3.1.1. Ντετερμινιστικά, στοχαστικά και τύπου Markov μοντέλα

Μέχρι πριν από μερικά χρόνια όλα τα μοντέλα ακολουθούσαν ένα ντετερμινιστικό σχεδιασμό για τη μετάβαση ανάμεσα στις καταστάσεις των διαφόρων πυλών, όπου οι πύλες μετέβαιναν ανάμεσα στην κατάσταση κλειστή και ανοιχτή με ορισμένο τρόπο μέσω συναρτήσεων που εξαρτιόνταν αποκλειστικά από την τάση και τη χρονική στιγμή στην οποία βρίσκεται το μοντέλο.

Έχει αποδειχθεί ότι πολλά ιοντικά ρεύματα μπορούν να περιγραφούν ακριβέστερα με μοντέλα τύπου Markov. Στα μοντέλα τύπου Markov επιτρέπονται πιο πολύπλοκες μεταβάσεις ανάμεσα στις καταστάσεις των διαφόρων πυλών, με την κατάσταση μιας πύλης να εξαρτάται τόσο από την προηγούμενη κατάστασή της όσο και από τις καταστάσεις των υπολοίπων πυλών τη δεδομένη χρονική στιγμή. Τα μοντέλα τύπου Markov είναι περισσότερο ρεαλιστικά εισάγουν όμως αυξημένη πολυπλοκότητα στο μοντέλο, αυξάνοντας τον αριθμό των διαφορικών εξισώσεων και των παραμέτρων [115].

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι τα μοντέλα τύπου Markov δεν είναι στοχαστικά μοντέλα. Στα στοχαστικά μοντέλα η μετάβαση ανάμεσα στις καταστάσεις των πυλών γίνεται με τυχαίο τρόπο. Σε αυτά τα μοντέλα ο αριθμός των ανοικτών και κλειστών πυλών αναπαρίσταται με έναν ακέραιο αριθμό ο οποίος αλλάζει τυχαία στο χρόνο. Τέτοιου



τύπου μη ντετερμινιστικά μοντέλα είναι των Guevara *et. al.* [38], των Wilders *et. al.* [116] και των Greenstein *et. al.* [37].

3.1.2. *Monodomain* και *bidomain* μοντέλα

Για τη μοντελοποίηση της καρδιάς ως όργανο θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν η λειτουργικότητα κάθε κυττάρου ξεχωριστά καθώς και η λειτουργικότητα του χώρου ανάμεσα στα κύτταρα. Ένα σημαντικό βήμα, αν και απλοποιημένο, προς την προσπάθεια αυτή είναι τα *bidomain* μοντέλα. Σε αυτού του τύπου τα μοντέλα ο καρδιακός ιστός αναπαρίσταται ως δύο περιοχές, την εξωκυτταρική και την ενδοκυτταρική, κάθε μία από τις οποίες έχει διαφορετική αγωγιμότητα [43].

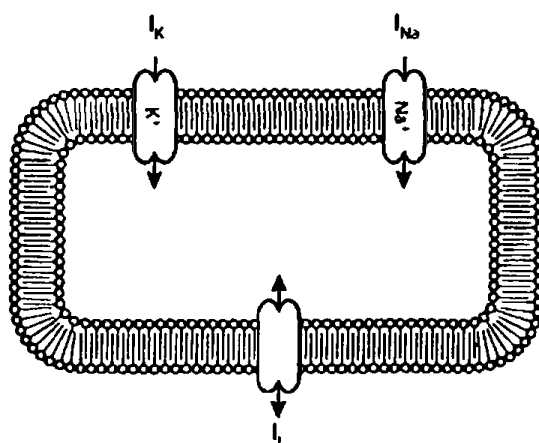
Τα *monodomain* μοντέλα είναι μία πιο απλή εκδοχή των *monodomain* μοντέλων, σε αυτά ο εξωκυτταρικός χώρος θεωρείται υψηλής αγωγιμότητας και μοντελοποιείται ως ένας ενιαίος χώρος. Τα *monodomain* μοντέλα είναι πιο απλά, μπορούν να υλοποιηθούν σχετικά εύκολα και έχουν λίγες υπολογιστικές απαιτήσεις. Τα *bidomain* μοντέλα είναι πιο ρεαλιστικά όμως η μεγάλη πολυπλοκότητά τους είναι απαγορευτική για χρήση με πολύπλοκα μοντέλα που περιέχουν μεγάλο αριθμό εξισώσεων και μεταβλητών.

3.2 Μοντέλα Καρδιακών Κυττάρων

Το πρώτο μοντέλο που αποτελεί μαθηματική περιγραφή του κτύπου της καρδιάς παρουσιάστηκε το 1928 από τους van der Pol και van der Mark [109] οι οποίοι μοντελοποίησαν τον καρδιακό παλμό ως ταλαντωτή χαλάρσεως. Η εργασία τους προκάλεσε τη δημιουργία και άλλων μοντέλων νευρικών και καρδιακών κυττάρων [33],[108] τα οποία ακολουθούσαν την ίδια λογική και ήταν σχετικά απλά με λίγες μεταβλητές και εξισώσεις. Ένα μεγάλο μειονέκτημα αυτών των μοντέλων είναι πλήρης έλλειψη σύνδεσης της ηλεκτρικής δραστηριότητας με τη φυσιολογία του κυττάρου [115].

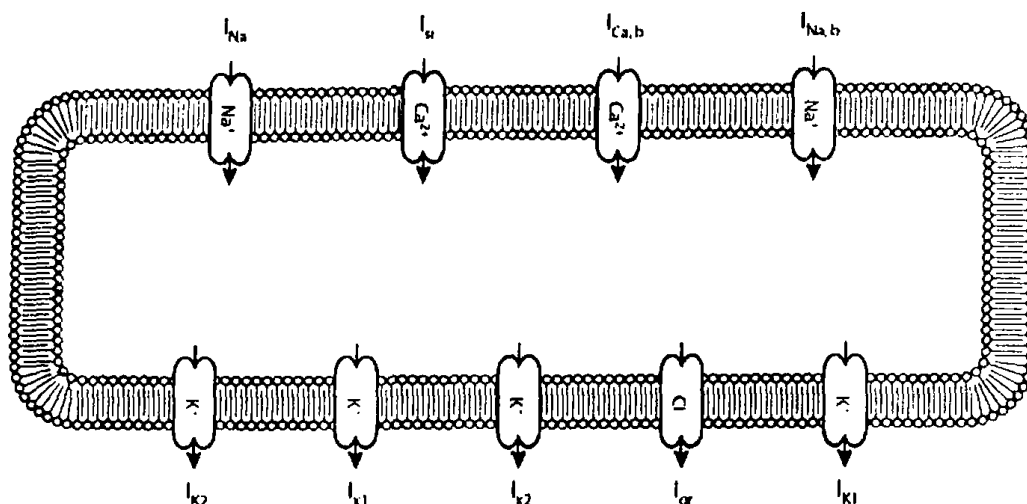


Σταθμός στην εξέλιξη της μοντελοποίησης των διεγέρσιμων κυττάρων αποτέλεσε το μοντέλο των Hodgkin και Huxley που παρουσιάστηκε το 1952 [45], για το οποίο οι συγγραφείς του βραβεύτηκαν με το βραβείο Νόμπελ. Πρόκειται για ένα μαθηματικό μοντέλο προερχόμενο από το ηλεκτρικό ισοδύναμο της κυτταρικής μεμβράνης του νευρικού κυττάρου. Περιλαμβάνει τα ιοντικά κανάλια νατρίου, καλίου και χλωρίου (Σχήμα 3.1). Στην εργασία τους εισήγαγαν τις πύλες ενεργοποίησης και απενεργοποίησης και παρέθεσαν τις εξισώσεις από τις οποίες ελέγχονται αυτές οι πύλες. Το μοντέλο των FitzHugh και Nagumo [32], [33], [80] αποτελεί μία γενίκευση του ταλαντωτή των van der Pol και van der Mark που εισάγει τις ιδιότητες του μοντέλου των Hodgkin- Huxley προκειμένου να μοντελοποιηθεί καλύτερα το καρδιακό δυναμικό.



Σχήμα 3.1: Αναπαράσταση της μεμβράνης στο μοντέλο των Hodgkin – Huxley.

Το μοντέλο των Hodgkin – Huxley χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε καρδιακά κύτταρα από το Noble στο μοντέλο του για τις ίνες Purkinje [81], [82]. Το μοντέλο τροποποιήθηκε από τους McAllister *et. al.* [77] οι οποίοι βασίστηκαν για πρώτη φορά σε πειραματικά δεδομένα. Το μοντέλο τροποποιήθηκε περαιτέρω από τους DiFrancesco και Noble [24].



Σχήμα 3.2: Αναπαράσταση της μεμβράνης στο μοντέλο των McAllister *et. al.*.

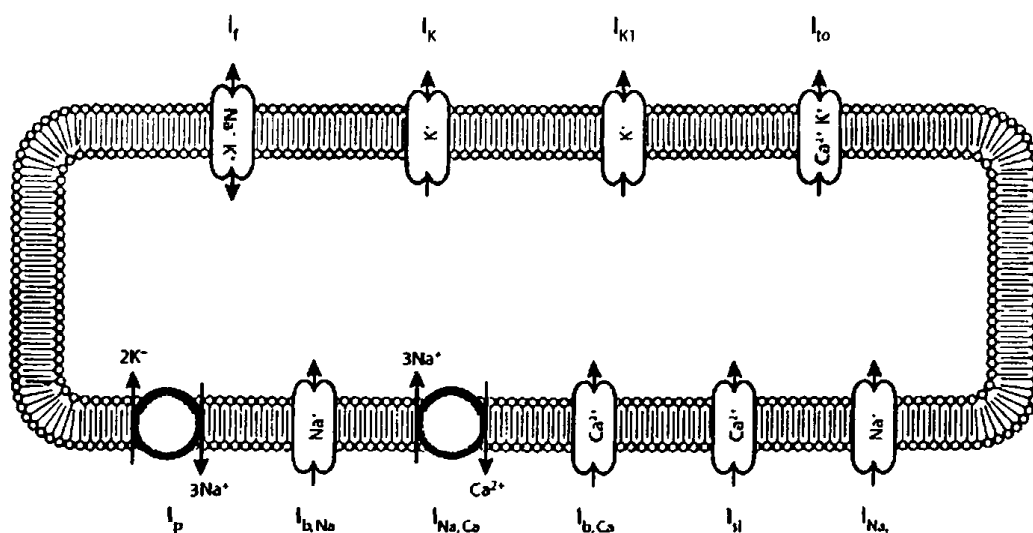
Το 1982 οι Bristow και Clark [13] παρουσίασαν ένα πολυκυτταρικό μοντέλο του φλεβόκομβου τροποποιώντας το μοντέλο των McAllister *et. al.* (Σχήμα 3.2) [77]. Το μοντέλο περιλαμβάνει το βηματοδοτικό ρεύμα i_f καθώς επίσης και τα εξαρτώμενα από το χρόνο ιοντικά ρεύματα i_K , i_{Na} , i_{si} και ένα σχετικά μεγάλο ρεύμα υποβάθρου το οποίο δεν εξαρτάται από το χρόνο. Το μοντέλο τροποποιήθηκε από τους Reiner και Antzelevitch [98] οι οποίοι τροποποίησαν το ιοντικό ρεύμα i_f έτσι ώστε να είναι συνεπές με τα πειραματικά δεδομένα που παρήχθησαν.

Στις αρχές τις δεκαετίας του '80 προτάθηκαν δύο νέα μοντέλα από τους Yanagihara *et. al.* [119] και Irisawa και Noma [48]. Τα μοντέλα περιελάμβαναν τα ιοντικά ρεύματα που υπήρχαν στο μοντέλο των Bristow και Clark [13] με τη διαφορά ότι οι εξισώσεις για τα ρεύματα i_f , i_K , i_{si} βασίζονται σε νέα πειραματικά δεδομένα.

Το 1985 οι DiFrancesco και Noble (Σχήμα 3.3) [24] πρότειναν ένα νέο μοντέλο για το δίκτυο ιόνων Purkinje όπου συμπεριέλαβαν ρεύματα ιόντων νατρίου ασβεστίου και την αντλία ιόντων νατρίου καλίου. Από αυτό το μοντέλο προέκυψε το μοντέλο των Noble και Noble [84] οι



οποίοι χρησιμοποιώντας τις εξισώσεις από το μοντέλο των DiFrancesco και Noble αλλάζοντας τις τιμές των παραμέτρων και κάποιες από τις εξισώσεις έτσι ώστε να εξάγουν το μοντέλο του φλεβοκομβικού κυττάρου. Διαχώρισαν το αργό με φορά προς το εσωτερικό ρεύμα σε δύο συνιστώσες το i_{NaCa} και το i_{Ca} , οι εξισώσεις για το i_f και το i_K βασίστηκαν σε πειραματικά δεδομένα από το φλεβόκομβο, ενώ οι εξισώσεις για το i_{Na} βασίστηκαν σε πειραματικά δεδομένα από το δίκτυο ινών Purkinje. Οι εξισώσεις για το i_{NaCa} βασίστηκαν μερικώς σε πειραματικά δεδομένα. Η αγωγιμότητα για το ρεύμα υποβάθρου ασβεστίου καθορίστηκε σε τιμή τέτοια ώστε να δίνει τιμή στη συγκέντρωση ελεύθερων διαστολικών ιόντων ασβεστίου σε φυσιολογικά όρια, ενώ η αγωγιμότητα του ρεύματος ιόντων νατρίου καθορίστηκε έτσι ώστε να λαμβάνεται μέγιστο διαστολικό δυναμικό από -70 έως -50 mV.



Σχήμα 3.3: Αναπαράσταση της μεμβράνης στα μοντέλα των DiFrancesco – Noble και Noble – Noble.

Το 1989 ο Noble και οι συνεργάτες του [21], [83] εξήγαγαν από το πολυκυτταρικό μοντέλο του φλεβόκομβου των Noble και Noble [84] το μοντέλο ενός κυττάρου. Η βασική ιδέα ήταν να χρησιμοποιηθούν οι ίδιες εξισώσεις μειώνοντας με τον κατάλληλο παράγοντα τις τιμές των παραμέτρων, έπειτα από μετρήσεις βρέθηκε πως η πολυκυτταρική μοντελοποίηση



αφορούσε περίπου 100 κύτταρα, έτσι οι παράμετροι μειώθηκαν κατά 100 φορές, εκτός από την αγωγιμότητα του ιοντικού ρεύματος i_k που αυξήθηκε κατά 2.7 φορές.

Πίνακας 3.1: Καρδιακά Μοντέλα δεκαετιών 60 - 70 – 80 [115].

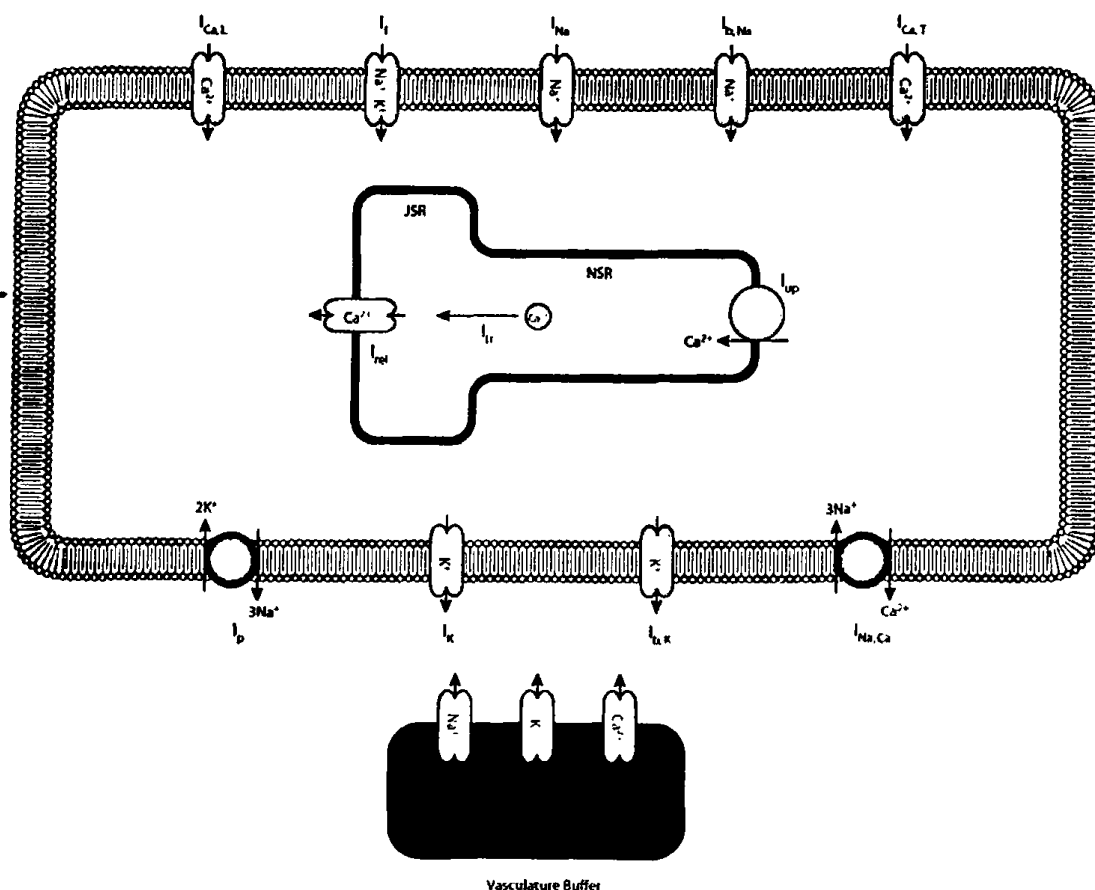
ΜΟΝΤΕΛΟ	ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΟ ΟΠΟΙΟ ΒΑΣΙΣΤΗΚΕ	ΕΤΟΣ
Noble [81]; [82]	–	1960
McAllister <i>et. al.</i> [77]	Noble [81], [82]	1975
Beeler and Reuter [4]	McAllister <i>et. al.</i> [77]	1977
Yanagihara <i>et. al.</i> [119]	–	1980
Irisawa and Noma [48]	Yanagihara <i>et. al.</i> [119]	1982
Bristow and Clark [13]	McAllister <i>et. al.</i> [77]	1982
Noble and Noble [84]	DiFrancesco and Noble [24]	1984
DiFrancesco and Noble [24]	McAllister <i>et. al.</i> [77]	1985
Drouhard and Roberge [28]	Beeler and Reuter [4]	1987
Hilgemann and Noble [44]	DiFrancesco and Noble [24]	1987
Noble <i>et. al.</i> [85]	Noble and Noble [84]	1989

Στη δεκαετία του '90 παρουσιάστηκαν τρία μοντέλα. Το πρώτο παρουσιάστηκε το 1991 από τους Wilders *et. al.* [117] οι οποίοι πρότειναν ένα νέα μοντέλο ακριβέστερο από τα προηγούμενα συμπεριέλαβαν τις εξισώσεις από το μοντέλο των Noble και Noble [84] σε περίπτωση που δεν υπήρχαν νέα πειραματικά δεδομένα ($i_{b,Ca}$, $i_{b,Na}$, i_{NaCa}), σε περίπτωση επάρκειας πειραματικών δεδομένων δημιουργήθηκαν νέες εξισώσεις που να περιγραφούν ακριβέστερα τα νέα πειραματικά δεδομένα.

Το 1994 οι Demir *et. al.* [20] παρουσίασαν ένα μοντέλο βασισμένο σε αυτό των DiFrancesco και Noble το οποίο περιελάμβανε τα ίδια ρεύματα με το μοντέλο των Wilders *et. al.* [117] είναι όμως ακριβέστερο στην περιγραφή της ρύθμισης του pH μέσω του ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο και στο κυτόπλασμα. Επίσης ο εξωκυτταρικός χώρος διαχωρίζεται στο μαζικό μέσο (bulk medium) και στο περιορισμένο διασπασμένο τμήμα (restricted cleft space).



Το τελευταίο μοντέλο της δεκαετίας του '90 παρουσιάστηκε από τους Dokos *et. al.* [26] το 1996 το οποίο βασίστηκε στα μοντέλα των Demir *et. al.* [20] και των Wilders *et. al.* [117]. Ο εξωκυτταρικός χώρος διαχωρίζεται όπως και στο μοντέλο των Demir *et. al.* [20]. Δεν περιλαμβάνει το ιοντικό ρεύμα ασβεστίου με φορά προς τον εξωκυτταρικό χώρο καθώς και το ιοντικό ρεύμα ασβεστίου υποβάθρου. Τέλος δεν περιλαμβάνεται η ρύθμιση του pH μέσω του ασβεστίου στο κυτόπλασμα (Σχήμα 3.4). Παρόλο που το μοντέλο παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με το μοντέλο των Demir *et. al.* [20] τα δυναμικά ενέργειας που προκύπτουν έχουν μεγάλη διαφορά [115].



Σχήμα 3.4: Αναπαράσταση της μεμβράνης στο μοντέλο των Dokos *et. al.*.

Πίνακας 3.2: Καρδιακά Μοντέλα δεκαετίας 90 [115].

ΜΟΝΤΕΛΟ	ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΟ ΟΠΟΙΟ ΒΑΣΙΣΤΗΚΕ	ΕΤΟΣ
Earm and Noble [29]	Hilgemann and Noble [44]	1990
Noble <i>et. al.</i> [85]	Earm and Noble [29]	1991
Luo and Rudy [71]	Beeler and Reuter [4]	1991
Nordin [87]	–	1993
Luo and Rudy [72]	Luo and Rudy [71]	1994
Demir <i>et. al.</i> [20]	–	1994
Lindblad <i>et. al.</i> [68]	–	1996
Dokos <i>et. al.</i> [26]	Wilders <i>et. al.</i> [117]	1996
Dokos <i>et. al.</i> [27]	Dokos <i>et. al.</i> [26]	1996
Jafri <i>et. al.</i> [51]	Luo and Rudy [72]	1998
Noble <i>et. al.</i> [86]	Noble <i>et. al.</i> [85]	1998
Priebe and Beuckelmann [95]	Luo and Rudy [72]	1998
Courtemanche <i>et. al.</i> [17]	Luo and Rudy [72]	1998
Nygren <i>et. al.</i> [89]	Lindblad <i>et. al.</i> [68]	1998
Winslow <i>et. al.</i> [118]	Jafri <i>et. al.</i> [51]	1999
Wilders <i>et. al.</i> [117]	Noble and Noble [84]	1999
Demir <i>et. al.</i> [19]	Demir <i>et. al.</i> [20]	1999

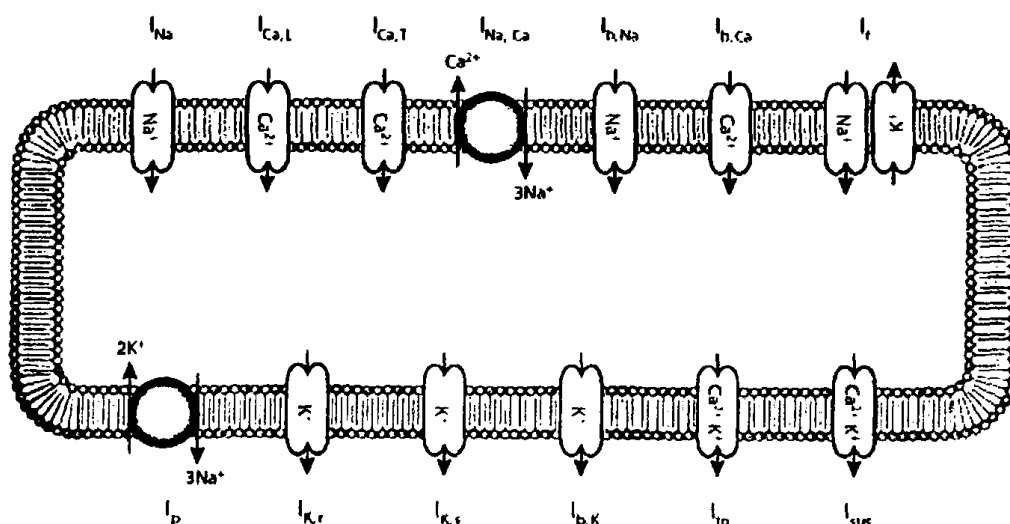
3.3 State of the art Μοντέλα

Από το 2000 και έπειτα και λόγω της τεχνολογικής εξέλιξης στις μεθόδους καταγραφής των ιοντικών ρευμάτων στα καρδιακά κύτταρα υπάρχει ένας μεγάλος όγκος πειραματικών δεδομένων, αυτά περιλαμβάνουν το διαχωρισμό των ρευμάτων ιόντων καλίου σε αργής και γρήγορης ενεργοποίησης – I_{Kr} , I_{Ks} [65], ταυτοποιήθηκαν επιπλέον ρεύματα ιόντων συμπεριλαμβανομένων του συνεχούς εσωτερικού ρεύματος – I_{st} [39], [78], [102] και των 4-AP-sensitive εξωτερικών ρευμάτων – I_{to} , I_{sus} . Επιπλέον οι Boyett *et. al.* [10] ανακάλυψαν μία συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος του κυττάρου και την ένταση του ιοντικού ρεύματος, για



διάφορα ιοντικά ρεύματα, καθώς και συσχέτιση ανάμεσα στη μορφή του δυναμικού ενέργειας και το μέγεθος του κυττάρου.

Βασιζόμενοι λοιπόν στα παραπάνω δεδομένα οι Zhang *et. al.* [120] ανέπτυξαν ένα μοντέλο για κεντρικά και περιφερειακά κύτταρα του φλεβόκομβου τα οποία διαφέρουν σε μέγεθος, που μοντελοποιείται με τη χωρητικότητα του κυττάρου 20 pF για το κεντρικό κύτταρο και 65 pF για το περιφερειακό. Έδωσαν λεπτομερείς εξισώσεις για τα ιοντικά ρεύματα παραλείποντας όμως το I_{st} και έχοντας σταθερές τις ιοντικές συγκεντρώσεις (Σχήμα 3.5).



Σχήμα 3.5: Αναπαράσταση της μεμβράνης στο μοντέλο των Zhang *et. al.*

Οι Garny *et. al.* [35] παρατήρησαν ότι τα αποτελέσματα τα οποία παραθέτουν οι Zhang *et. al.* [120] δεν προέρχονται από τις εξισώσεις που αναφέρουν και στη συνέχεια δίνουν τις διορθώσεις πάνω στις εξισώσεις και έτσι ώστε να δίνονται σωστά αποτελέσματα. Τα μειονεκτήματα του μοντέλου των Zhang *et. al.* [120] είναι ότι παραλείπει το I_{st} , έχει σταθερές τις ιοντικές συγκεντρώσεις όπως προαναφέραμε καθώς επίσης ότι το τμήμα ανόδου του δυναμικού ενέργειας οδηγείται περισσότερο από το ρεύμα ιόντων νατρίου παρά από αυτό των



ιόντων ασβεστίου και τέλος ότι το I_{Ks} είναι σχετικά μικρό.

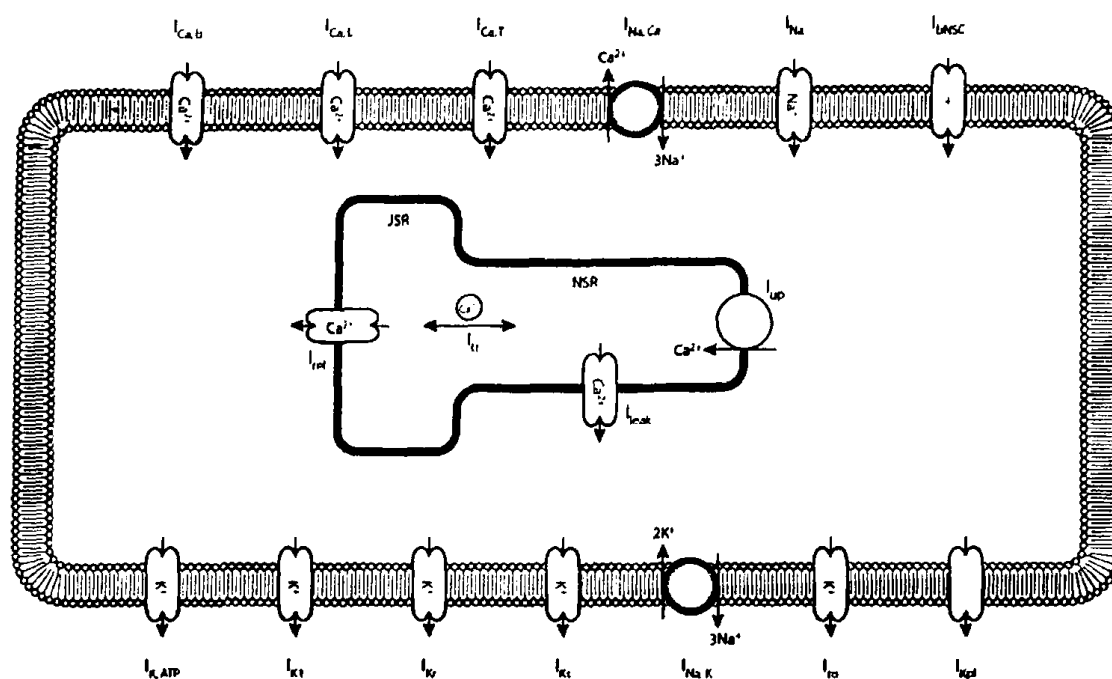
Οι Boyett *et. al.* [12] επέκτειναν το μοντέλο των Zhang *et. al.* [120] με εξισώσεις που μοντελοποιούν την αλλαγή της συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου, τέλος οι Zhang *et. al.* [121] επέκτειναν επιπλέον το μοντέλο προσθέτοντας εξισώσεις για το $I_{K,Ach}$.

Το επόμενο μοντέλο που έχει προταθεί για τη μοντελοποίηση της ηλεκτροφυσιολογικής λειτουργίας των καρδιακών κυττάρων είναι αυτό των Kurata *et. al.* [62]. Πρόκειται για ένα μοντέλο το οποίο έχει βασιστεί στις προηγούμενες δουλειές των Demir *et. al.* [20], Dokos *et. al.* [26], Wilders *et. al.* [117] και Zhang *et. al.* [120]. Το μοντέλο περιλαμβάνει το ιοντικό ρεύμα I_{si} καθώς και το I_{KACH} , νέες εξισώσεις για την απενεργοποίηση του I_{CaL} που εξαρτώνται από την τάση και τη συγκέντρωση του ασβεστίου, νέες εξισώσεις για τις κινητικές των I_{to} και I_{sus} και τέλος νέες εξισώσεις για το I_{NaK} που εξαρτώνται από την τάση και τις συγκεντρώσεις νατρίου και καλίου. Επιπλέον ο ενδοκυτταρικός χώρος γίνεται πιο λεπτομερής. Στο μοντέλο των Kurata *et. al.* [62] τα ρεύματα ιόντων I_{Na} , I_{bCa} και I_{pCa} θεωρούνται αμελητέα και όπως και στο μοντέλο των Zhang *et. al.* [120] το I_{Ks} είναι σχετικά μικρό. Οι Maltsev *et. al.* [73] επέκτειναν το μοντέλο των Kurata *et. al.* έτσι ώστε να περιλαμβάνει μία φαινομενολογική απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου κατά τη διάρκεια της διαστολικής εκπόλωσης.

Το τελευταίο μοντέλο το οποίο έχει προταθεί είναι αυτό των Matsuoka *et. al.* [76] γνωστό και ως μοντέλο του Κιότο. Μπορεί να μοντελοποιήσει την ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα τόσο του φλεβοκομβικού κυττάρου όσο και του κοιλιακού κυττάρου καθώς επίσης επιτρέπει τον υπολογισμό της συρρίκνωσης του σαρκομερούς (Σχήμα 3.6). Το φλεβοκομβικό μοντέλο μελετήθηκε περαιτέρω και από τους Sarai *et. al.* [99] οι οποίοι κατάφεραν να εξάγουν το μοντέλο του φλεβοκομβικού κυττάρου από το μοντέλο του κοιλιακού κυττάρου προσαρμόζοντας την ένταση του ρεύματος, τη χωρητικότητα της μεμβράνης, τον όγκο του κυττάρου καθώς και τους σχετικούς όγκους της απελευθέρωσης ιόντων ασβεστίου. Το



μοντέλο του Κιότο δεν περιλαμβάνει τα ρεύματα ιόντων I_{Ks} και I_{to} και περιλαμβάνει πέντε ρεύματα που δρουν στο υπόβαθρο.



Σχήμα 3.6: Αναπαράσταση της μεμβράνης στο μοντέλο των Matsuoka *et. al.*.

Όλα τα παραπάνω μοντέλα είναι μονοκυτταρικά, μοντελοποιούν δηλαδή την ηλεκτροφυσιολογική λειτουργία ενός κυττάρου. Μεγάλη πρόκληση στο θέμα της μοντελοποίησης της ηλεκτροφυσιολογικής λειτουργίας των καρδιακών κυττάρων είναι οι μοντελοποίηση πολλών κυττάρων και της μεταξύ τους αλληλεπίδρασης. Το επόμενο βήμα μετά τα μονοκυτταρικά μοντέλα είναι το μονοδιάστατο μοντέλο, η μοντελοποίηση δηλαδή μιας ίνας καρδιακών κυττάρων. Αυτό επιτυγχάνεται τροποποιώντας κατάλληλα τα ήδη υπάρχοντα μοντέλα μηδενικής διάστασης. Υπάρχουν τρεις δυνατοί τρόποι τροποποίησης αυτών των μοντέλων:

- Μέθοδος διακριτών τμημάτων: σε ένα τμήμα του φλεβόκομβου τα κύτταρα θεωρούνται κεντρικά και στο υπόλοιπο θεωρούνται περιφερειακά.
- Μέθοδος gradient: θεωρούμε πως η αλλαγή από κεντρικά σε περιφερικά κύτταρα



γίνεται ομαλά χρησιμοποιώντας μια μη γραμμική παρεμβολή στις παραμέτρους,

- Μέθοδος μωσαϊκό: η επιλογή για το αν ένα κύτταρο είναι κεντρικό ή περιφερειακό γίνεται τυχαία.

Με τον ίδιο τρόπο γίνεται η κατασκευή διδιάστατων και τρισδιάστατων μοντέλων. Η δυσκολία στα μοντέλα μεγαλύτερης διάστασης έγκειται στην πολυπλοκότητα των πράξεων, αφού εκτός από των υπολογισμό των εξισώσεων που ήδη υπάρχουν σε ένα μοντέλο, έχουμε επιπλέον να υπολογίσουμε και την αλληλεπίδραση μεταξύ των γειτονικών κυττάρων. Επιπλέον μπαίνουν νέες παράμετροι στους υπολογισμούς όπως για παράδειγμα ο αριθμός των γειτόνων ενός κύτταρο, εκτός από την τετριμμένη περίπτωση του μονοδιάστατου μοντέλου, η μορφή της επιφάνειας στο διδιάστατο μοντέλο, οι διαστάσεις και η διακυτταρική αγωγιμότητα των κυττάρων κ.α.. Διδιάσταστες και τρισδιαστατες μοντελοποιήσεις της ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας των καρδιακών κυττάρων πλησιάζουν βέβαια περισσότερο στην πραγματικότητα και άρα είναι πολύ πιο χρήσιμες.

Η μοντελοποίηση των δυναμικών ενέργειας έχει βρει πολλές εφαρμογές στη μελέτη μη φυσιολογικής λειτουργίας των καρδιακών κυττάρων. Οι Verkerk *et. al.* [113] μελέτησαν την καρδιακή ανεπάρκεια λόγω αύξησης του εγγενούς κύκλου του φλεβόκομβου χρησιμοποιώντας το μοντέλο των Zhang *et. al.* [120]. Οι Lei *et. al.* [67] μελέτησαν τη δυσλειτουργία του φλεβόκομβου λόγω της διάσπασης του γονιδίου Scn5a χρησιμοποιώντας το μοντέλο των Zhang *et. al.* [120]. Τέλος οι Zhang *et. al.* [122] μοντελοποίησαν το ρόλο του ρεύματος ιόντων νατρίου και του κυτταρικού θανάτου στη βηματοδότηση και οδήγηση.

Πίνακας 3.3: Καρδιακά Μοντέλα τελευταίας δεκαετίας [115].

ΜΟΝΤΕΛΟ	ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΟ ΟΠΟΙΟ ΒΑΣΙΣΤΗΚΕ	ΕΤΟΣ
Zhang <i>et. al.</i> [120]	–	2000
Endresen <i>et. al.</i> [30]	–	2000
Ramirez <i>et. al.</i> [97]	Courtemanche <i>et. al.</i> [17]	2000
Boyett <i>et. al.</i> [12]	Zhang <i>et. al.</i> [120]	2001



ΜΟΝΤΕΛΟ	ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΟ ΟΠΟΙΟ ΒΑΣΙΣΤΗΚΕ	ΕΤΟΣ
Puglisi and Bers [96]	Luo and Rudy [72]	2001
Pandit <i>et. al.</i> [94]	Demir <i>et. al.</i> [20]	2001
Kurata <i>et. al.</i> [62]	—	2002
Zhang <i>et. al.</i> [121]	Zhang <i>et. al.</i> [120]	2002
Greenstein and Winslow [37]	Winslow <i>et. al.</i> [118]	2002
Fox <i>et. al.</i> [34]	Winslow <i>et. al.</i> [118]	2002
Bernus <i>et. al.</i> [5]	Priebe and Beuckelmann [95]	2002
Sarai <i>et. al.</i> [99]	—	2003
Matsuoka <i>et. al.</i> [76]	—	2003
Cabo and Boyden [15]	Luo and Rudy [72]	2003
Lovell <i>et. al.</i> [70]	—	2004
Hund and Rudy [47]	Luo and Rudy [72]	2004
Iyer <i>et. al.</i> [50]	—	2004
ten Tusscher <i>et. al.</i> [104]	—	2004
Shannon <i>et. al.</i> [100]	Puglisi and Bers [96]	2004
Bondarenko <i>et. al.</i> [7]	—	2004
Mangoni <i>et. al.</i> [74]	Zhang <i>et. al.</i> [120]	2006
ten Tusscher and Panfilov [105]	ten Tusscher <i>et. al.</i> [104]	2006



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:

ΜΟΝΤΕΛΟ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

-
- 4.1 Περιγραφή μοντέλου φλεβοκομβικού κυττάρου
 - 4.2 Μοντέλα ρευμάτων
 - 4.3 Μοντελοποίηση της χωρικής διαφοροποίησης
 - 4.4 Διορθώσεις στο μοντέλο των Zhang *et. al.* από τους Garny *et. al.*
 - 4.5 Επίλυση του μοντέλου μηδενικής διάστασης
 - 4.6 Αποτελέσματα μοντέλου μηδενικής διάστασης
-

Από την περιγραφή του ταλαντωτή χαλάσεως από τους van der Pol και van der Mark [109] μέχρι και σήμερα έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για τη μοντελοποίηση του καρδιακού ιστού. Τα καρδιακά μοντέλα ξεκινώντας από μονοκυτταρικά έχουν φτάσει σε πολυκυτταρικά με πολύπλοκες αναπαραστάσεις του ιστού και της ηλεκτροφυσιολογικής λειτουργίας της καρδιάς.

Τα περισσότερα μοντέλα φλεβοκομβικών κυττάρων υποθέτουν ότι ο φλεβόκομβος είναι ομογενής ως προς τη λειτουργικότητα, τα ανατομικά του χαρακτηριστικά και την ηλεκτροφυσιολογία του. Έχει όμως αποδειχθεί ότι κάτι τέτοιο δεν ισχύει [10]. Το δυναμικό δράσης στο φλεβόκομβο ξεκινά από ένα μικρό μέρος του, που βρίσκεται ανάμεσα από την άνω και κάτω κοίλη φλέβα και 1- 2 mm από την τελική ακρολοφία, το συγκεκριμένο τμήμα του φλεβόκομβου καλείται κεντρικό [6].

Παρόλο που ο ρόλος των περιφερειακών κυττάρων του φλεβόκομβου είναι να άγει τα δυναμικά δράσης από το κέντρο του φλεβόκομβου στο κοιλιακό μυοκάρδιο, έχει αποδειχθεί ότι και τα περιφερειακά κύτταρα έχουν βηματοδοτική δράση. Σε αρκετές μη φυσιολογικές περιπτώσεις το κέντρο βηματοδότησης του φλεβόκομβου μεταφέρεται από το κέντρο προς την περιφέρεια [93].



4.1 Περιγραφή μοντέλου φλεβοκομβικού κυττάρου

Η σημαντικότητα του ρόλου του φλεβόκομβου στη δημιουργία των δυναμικών δράσης στην καρδιά οδήγησε σε λεπτομερείς μελέτες για την ανατομία του και την ηλεκτροφυσιολογία του. Τα μαθηματικά μοντέλα που περιγράφουν την ηλεκτροφυσιολογική λειτουργία του έχουν γίνει πλέον λεπτομερέστερα και περιλαμβάνουν σχεδόν το σύνολο των ιοντικών ρευμάτων που υπάρχουν στη μεμβράνη των κυττάρων.

Ένα από τα πλέον σημαντικά μοντέλα που παρουσιάστηκαν την τελευταία δεκαετία είναι αυτό των Zhang *et. al.* [120]. Το μοντέλο δημοσιεύθηκε το 2000 και περιλαμβάνει μία λεπτομερή περιγραφή της ηλεκτροφυσιολογικής λειτουργίας του φλεβοκομβικού κυττάρου του κουνελιού. Πρόκειται για ένα από τα πιο ολοκληρωμένα μοντέλα στο οποίο περιλαμβάνονται σχεδόν όλα τα ιοντικά ρεύματα. Είναι επίσης το μοναδικό στην βιβλιογραφία μοντέλο στο οποίο γίνεται διαφοροποίηση ανάμεσα στα κεντρικά κύτταρα και στα περιφερειακά κύτταρα του φλεβόκομβου.

Για τους παραπάνω λόγους για τη μοντελοποίηση φλεβοκομβικού κυττάρου χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο των Zhang *et. al.* [120]. Το μοντέλο τροποποιήθηκε περαιτέρω το 2003 από τους Garny *et. al.* [35], τις τροποποιήσεις των οποίων χρησιμοποιήσαμε στην παρούσα εργασία και θα αναφερθούν αναλυτικά παρακάτω.

Το μοντέλο περιλαμβάνει:

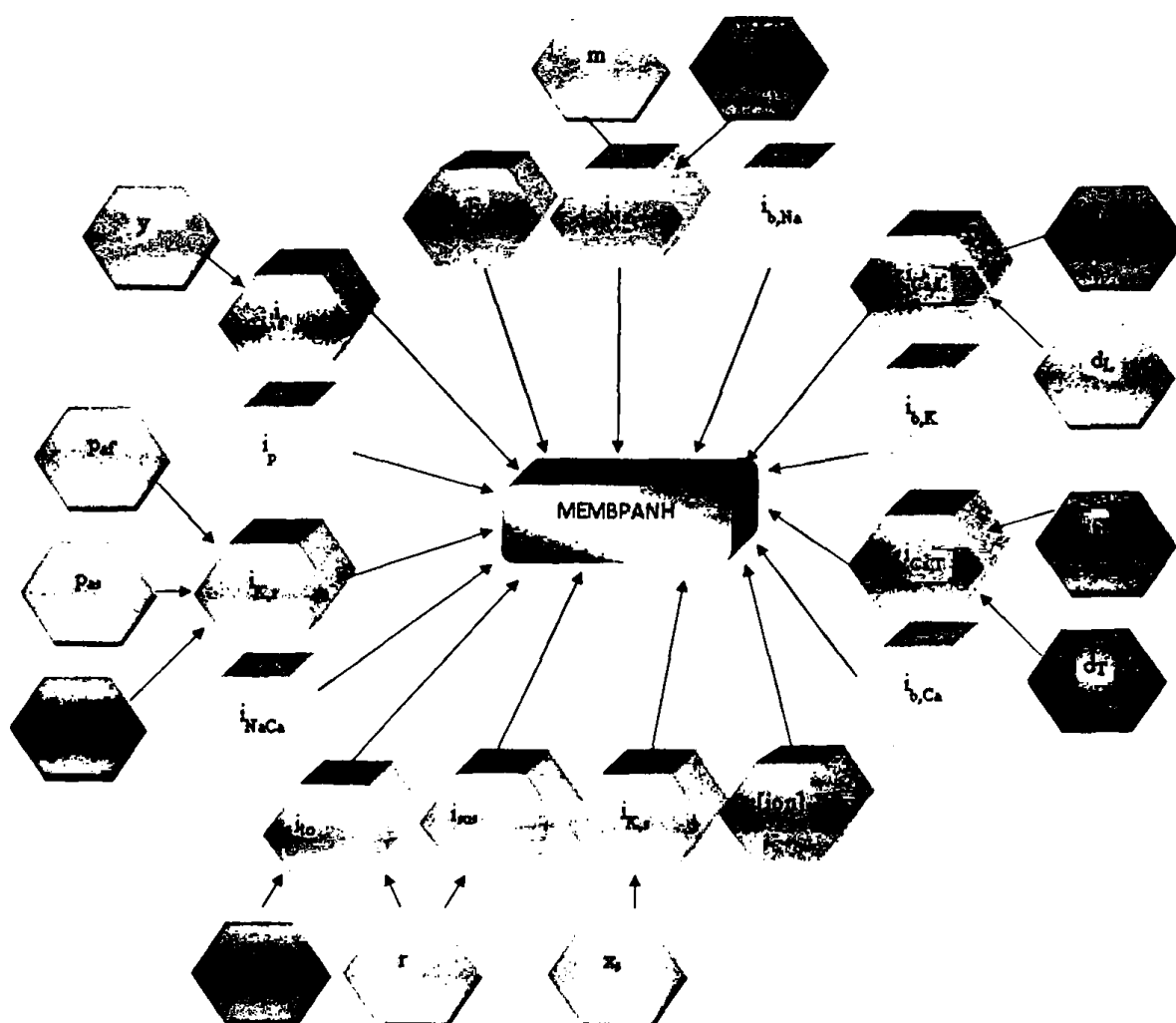
- Τα ιοντικά ρεύματα: i_{Na} , i_{CaL} , i_{CaT} , i_{to} .
- Τα 4 -AP ευαίσθητα παρατεταμένα ρεύματα: i_f , i_{sus} , $i_{K,r}$, $i_{K,s}$.
- Τα ρεύματα υποβάθρου: $i_{b,Na}$, $i_{b,Ca}$, $i_{b,K}$, i_{NaCa} , i_p .

Οι εξισώσεις των ιοντικών ρευμάτων είναι όμοιες με του μοντέλου των Hodgkin – Huxley [45]. Τα ιοντικά ρεύματα καθώς και το 4 – AP ευαίσθητο ρεύμα i_K , περιλαμβάνουν μία μεταβλητή ενεργοποίησης και μεταβλητή απενεργοποίησης, οι οποίες είναι τις μορφής:



$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_{\infty} - x}{\tau_x}, \quad (4.1)$$

όπου x_{∞} είναι η τιμή του x στην κατάσταση ισορροπίας και τ_x η χρονική μεταβλητή του x στο Σχήμα 4.1 φαίνονται αναλυτικά τα ιοντικά ρεύματα του μοντέλου, με τις μεταβλητές ενεργοποίησης, οι οποίες ελέγχουν το άνοιγμα των ιοντικών πυλών, και απενεργοποίησης του, οι οποίες ελέγχουν το κλείσιμο των ιοντικών πυλών, καθώς και οι παράμετροι του.



Σχήμα 4.1: Σχηματική απεικόνιση του μοντέλου. Με κίτρινο τα ιοντικά ρεύματα, με γαλάζιο τα 4-AP ευαίσθητα ρεύματα, με γκρι τα ρεύματα υποβάθρου και με μπλε οι παράμετροι του μοντέλου. Εξωτερικά, με πράσινο οι μεταβλητές ενεργοποίησης και με κόκκινο οι μεταβλητές απενεργοποίησης.

Το συνολικό ρεύμα που διαρρέει κάθε στιγμή την μεμβράνη δίνεται από το άθροισμα των επιμέρους ιοντικών ρευμάτων, δηλαδή:

$$I_{\text{total}} = i_{\text{Na}} + i_{\text{Ca,L}} + i_{\text{Ca,T}} + i_{\text{to}} + i_{\text{sus}} + i_{\text{K,r}} + i_{\text{K,s}} + i_{\text{r}} + i_{\text{b,Na}} + i_{\text{b,Ca}} + i_{\text{b,K}} + i_{\text{NaCa}} + i_{\text{p}}, \quad (4.2)$$

Το δυναμικό δράσης στο κύτταρο που μοντελοποιούμε δίνεται από τη διαφορική εξίσωση:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_{\text{total}}}{C_m} \quad (4.3)$$

όπου t είναι ο χρόνος, V το δυναμικό δράσης και C_m η χωρητικότητα του κυττάρου.

4.1 Μοντέλα ρευμάτων

4.1.1. Μοντελοποίηση του *TTX* – ευαίσθητου ρεύματος ιόντων νατρίου (i_{Na})

Το ιοντικό ρεύμα i_{Na} θεωρούταν πως δεν υπήρχε στα φλεβοκομβικά κύτταρα και τα περισσότερα από τα προηγούμενα μοντέλα φλεβοκομβικών κυττάρων δεν το συμπεριελάμβαναν. Πειράματα όμως έχουν αποδείξει πως το i_{Na} όχι μόνο υπάρχει στα κύτταρα του φλεβόκομβου, αλλά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο [46], [59]. Το προηγούμενο μοντέλο των Demir *et. al.* [20] συμπεριελάμβανε τη μοντελοποίηση του i_{Na} , τα δεδομένα όμως που χρησιμοποίησαν προέρχονταν από πειράματα στις ίνες Purkinje του κουνελιού [16]. Αυτό είχε τα αποτελέσματα να μην είναι ακριβή τα δεδομένα για τη μοντελοποίηση του φλεβόκομβου.



Στην κλασσική μοντελοποίηση του i_{Na} η αγωγιμότητά του ελέγχεται από τον παράγοντα m^3h , όπου m είναι η μεταβλητή ενεργοποίησης και h η μεταβλητή απενεργοποίησης [44], η ίδια λογική ακολουθείται και στο μοντέλο των Zhang *et. al.*. Η διαφορά με τα προηγούμενα μοντέλα είναι η υιοθέτηση των πειραματικών αποτελεσμάτων που έδειξαν ότι η μεταβλητή απενεργοποίησης μπορεί να μοντελοποιηθεί καλύτερα με χρήση δύο εκθετικών συναρτήσεων [44], [79]. Οι εξισώσεις του ρεύματος ιόντων νατρίου δίνονται αναλυτικά στο παράρτημα Α (Πίνακας Α.1).

4.1.2. Μοντελοποίηση ρευμάτων L και T τύπου ιόντων ασβεστίου ($i_{Ca,L}$, $i_{Ca,T}$)

Η αγωγιμότητα του ρεύματος ιόντων ασβεστίου L – τύπου ελέγχεται από τη μεταβλητή ενεργοποίησης d_L και τη μεταβλητή απενεργοποίησης f_L . Τα δεδομένα για τη μοντελοποίηση των καταστάσεων ισορροπίας των μεταβλητών ενεργοποίησης και απενεργοποίησης προέρχονται από τα πειράματα των Hagiwara *et. al.* [40] και των Femini *et. al.* [31] οι οποίοι έκαναν μετρήσεις στο φλεβόκομβο του κουνελιού. Για τη μοντελοποίηση των χρονικών σταθερών των μεταβλητών ενεργοποίησης και απενεργοποίησης ακολουθήθηκε η μοντελοποίηση που είχαν προτείνει οι Demir *et. al.* [20]. Οι εξισώσεις του ρεύματος ιόντων ασβεστίου L - τύπου δίνονται αναλυτικά στο παράρτημα Α (Πίνακας Α.2)

Οι εξισώσεις του ρεύματος ιόντων ασβεστίου T - τύπου δίνονται αναλυτικά στο παράρτημα Α (Πίνακας Α.3). Οι μεταβλητές που ελέγχουν την ενεργοποίηση και την απενεργοποίηση του ρεύματος είναι οι d_T και f_T . Για τη μοντελοποίηση των καταστάσεων ισορροπίας των μεταβλητών ενεργοποίησης και απενεργοποίησης υιοθετήθηκαν οι εξισώσεις από τους Lei *et. al.* [65] και από τον Lei [64], ενώ για τις χρονικές σταθερές των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι εξισώσεις που δόθηκαν από τους Hagiwara *et. al.* [40]. Στις τρεις εργασίες τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για τη μοντελοποίηση των εξισώσεων προέρχονται από το φλεβόκομβο του κουνελιού.



4.1.3. Μοντελοποίηση 4-AP ευαίσθητων ρευμάτων (i_{im} , i_{sus})

Τα προϋπάρχοντα φλεβοκομβικά μοντέλα δεν περιελάμβαναν τη μοντελοποίηση του ιοντικού ρεύματος i_{io} . Είναι όμως πλέον γνωστό ότι το ιοντικό ρεύμα i_{io} υπάρχει στο φλεβόκομβο του κουνελιού. Δεν είναι όμως ξεκάθαρο αν το 4 -AP ευαίσθητο ρεύμα αποτελείται από δύο ρεύματα ιόντων το παροδικό και το συνεχές ή αν πρόκειται για δύο φάσεις του ίδιου ρεύματος [11], [46], [66]. Σε αυτό το μοντέλο θεωρούμε το 4 - AP ευαίσθητο ρεύμα ως ένα ρεύμα με δύο συνιστώσες οι οποίες θεωρούνται δύο ξεχωριστές μαθηματικές οντότητες.

Έπειτα από μελέτες διαπιστώθηκε πως η μεταβλητή ενεργοποίησης είναι η ίδια και για τις δύο συνιστώσες του 4-AP ευαίσθητου ρεύματος. Η μοντελοποίηση της μεταβλητής ενεργοποίησης r έγινε με βάση τα δεδομένα που πάρθηκαν από τα πειράματα των Honjo *et al.* [46] και των Lei *et al.* [66] από το φλεβόκομβο του κουνελιού. Η μεταβλητή απενεργοποίησης q επηρεάζει μόνο την παροδική συνιστώσα i_{sus} . Τα δεδομένα για τη μοντελοποίηση της μεταβλητής απενεργοποίησης προέκυψαν και πάλι από τις μελέτες [46], [66] στο φλεβόκομβο του κουνελιού καθώς και από τη μελέτη των Giles και van Ginneken [36] σε κύτταρα στην τελική ακρολοφία του κουνελιού. Οι εξισώσεις για τα 4 - AP ευαίσθητα ρεύματα δίνονται αναλυτικά στο παράρτημα Α (Πίνακας Α.4).

4.1.4. Μοντελοποίηση ρεύματος καλίου (i_{Kr} , i_{Ks})

Έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι το ρεύμα ιόντων καλίου στο φλεβόκομβο του κουνελιού διαχωρίζεται σε δύο συνιστώσες με διαφορετικές κινητικές τη γρήγορη και την αργή (i_{Kr} και i_{Ks}) [49], [65], [90]. Οι εξισώσεις για τη γρήγορη συνιστώσα του ρεύματος ιόντων καλίου (i_{Kr}) έχουν τη μορφή που προτάθηκε από τον Shibasaki [101] με μεταβλητή ενεργοποίησης p_a και μεταβλητή απενεργοποίησης την p_i . Η μεταβλητή ενεργοποίησης του i_{Ks} έχει τη μορφή διπλής εκθετικής συνάρτησης η οποία μοντελοποιήθηκε με τη χρήση μίας αργής (p_{as}) και μίας γρήγορης συνιστώσας (p_{af}) των οποίων το άθροισμα με βάρη δίνει την τελική μεταβλητή ενεργοποίησης p_a . Η ενεργοποίηση του i_{Kr} εξαρτάται από το ποσοστό αργής ενεργοποίησης F_{Kr} όπως φαίνεται από την εξίσωση (Α.48), το οποίο είναι σταθερό και ίσο με 0.4. Η απενεργοποίηση του i_{Kr} εξαρτάται από τη μεταβλητή p_i για την οποία δεν υπάρχουν δεδομένα



όσον αφορά τη χρονική της σταθερά για αυτό το λόγο θεωρήθηκε ίση με 0.002 ανεξάρτητη από το δυναμικό όπως προτάθηκε και από τους Oto και Ino [90]. Τα δεδομένα για μοντελοποίηση των μεταβλητών ενεργοποίησης και απενεργοποίησης της γρήγορης συνιστώσας ιόντων καλίου προήλθαν από τις μελέτες [49], [65], [90].

Η αργή συνιστώσα του ρεύματος ιόντων καλίου εξαρτάται από μία μεταβλητή ενεργοποίησης τη x_s η οποία έχει σιγμοειδή μορφή και μεταβάλλει την αγωγιμότητα του ρεύματος συναρτήσει του τετραγώνου της. Τα δεδομένα για τη μοντελοποίηση της σταθερής κατάστασης της μεταβλητής προήλθαν από τα πειράματα των Lei και Brown [65]. Για τη χρονική σταθερά της μεταβλητής x_s δεν υπήρχαν δεδομένα από το φλεβόκομβο του κουνελιού και χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα και οι εξισώσεις από τα πειράματα των Heath *et. al.* [42] σε κοιλιακά κύτταρα ινδικού χοιρίδιου. Στο ρεύμα i_K έχει παρατηρηθεί ότι είναι αντίστροφο σε ρεύματα θετικά στο E_K , από το οποίο μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το κανάλι είναι διαπερατό και από κάποιο άλλο ιόν εκτός του K^+ . Το ιόν αυτό υπέθεσαν ότι είναι το Na^+ [41]. Οι εξισώσεις για το ρεύμα ιόντων καλίου δίνονται στο παράρτημα Α (Πίνακες Α.5 και Α.6)

4.1.5. Μοντελοποίηση του ενεργοποιούμενου από την υπερπόλωση ρεύματος (i_f)

Το ενεργοποιούμενο από την υπερπόλωση ρεύμα αποτελείται από δύο συνιστώσες, μία συνιστώσα ιόντων νατρίου και μία ιόντων καλίου. Η αγωγιμότητα και των δύο συνιστωσών ελέγχεται από τη μεταβλητή ενεργοποίησης y . Οι εξισώσεις για το i_f δίνονται αναλυτικά στο παράρτημα Α (Πίνακας Α.8). Τα δεδομένα για τη μοντελοποίηση της μεταβλητής ενεργοποίησης y προήλθαν από τα πειράματα των Liu *et. al.* [69] και των van Ginneken και Giles [110] σε κύτταρα του φλεβόκομβου του κουνελιού.



4.2 Μοντελοποίηση της χωρικής διαφοροποίησης

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του φλεβόκομβου δεν είναι ίδιες για το κέντρο και την περιφέρεια. Το μοντέλο που μελετήθηκε είναι το μόνο που περιλαμβάνει τη διαφοροποίηση στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των φλεβοκομβικών κυττάρων από το κέντρο προς την περιφέρεια. Το μέγεθος των κυττάρων μεγαλώνει από τον κέντρο προς την περιφέρεια και το μέγεθος των κυττάρων συσχετίζεται με την ηλεκτροφυσιολογική τους δραστηριότητα.

Οι εντάσεις πολλών από τα ιοντικά ρεύματα εξαρτώνται από τη χωρητικότητα του κυττάρου (C_m). Οι μετρήσεις για τα ρεύματα ιόντων i_{Na} , i_{to} , i_{sus} , i_{Kr} , i_{Ks} και i_f έχουν δείξει πως συσχετίζονται σημαντικά με τη χωρητικότητα του κυττάρου, ότι δηλαδή η έντασή τους είναι μεγαλύτερη σε κύτταρα με μεγαλύτερη χωρητικότητα. Οι πειραματικές μελέτες για τη συσχέτιση του i_{CaL} με τη χωρητικότητα του κυττάρου δεν έδειξαν σημαντική συσχέτιση. Η τιμή της έντασης του ρεύματος στην περιφέρεια έπρεπε να αυξηθεί, κρατήθηκε όμως σε λογικά πλαίσια έτσι ώστε να είναι συνεπής με τις πειραματικές μετρήσεις.

Για τη μοντελοποίηση της αλλαγής του μεγέθους του κυττάρου θεωρήθηκε ότι η χωρητικότητα του κεντρικού κυττάρου είναι 20 pF ενώ του περιφερειακού κυττάρου είναι 65 pF. Οι εξισώσεις για τη μοντελοποίηση της μετάβασης από το κέντρο στην περιφέρεια δίνονται στο παράρτημα Α (Πίνακας Α.9).

4.3 Διορθώσεις στο μοντέλο των Zhang *et. al.* από τους Garny *et. al.*

Η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων, με βάση το μοντέλο των Zhang *et. al.* [120] ελέγχθηκε τόσο με το μοντέλο που έχει δημοσιευθεί στο repository του CellML (www.cellml.org/models/zhang_holden_kodama_honjo_lei_varghese_boyett_2000_version03) όσο και με τη μεταγενέστερη δημοσίευση των Garny *et. al.* [35]. Αναφέρουν πρόβλημα



στην υλοποίηση του μοντέλου και στη συνέχεια παραθέτουν τις διορθώσεις που τους δόθηκαν από τον Zhang και τους συνεργάτες του.

Οι διορθώσεις των εξισώσεων και των τιμών των διαφόρων σταθερών παρατίθενται στο παράρτημα Β (Πίνακες Β.1 και Β.2 αντίστοιχα). Οι περισσότερες των διορθώσεων αφορούν σε τυπογραφικά λάθη και δεν είναι αρκετά σημαντικές. Αυτές που θεωρούνται πιο σημαντικές έχουν επισημανθεί με γκρι χρώμα.

Η βασική διαφορά στον τρόπο μοντελοποίησης που προτείνουν Garny *et. al.* είναι ο τρόπος μετάβασης από το κεντρικό στο περιφερειακό κύτταρο. Οι Garny *et. al.* εισάγουν μία νέα παράμετρο (F_{cell}) στην εξίσωση (Β.80) που εξαρτάται απευθείας από την παράμετρο d_{cell} η οποία μοντελοποιεί την απόσταση από το κέντρο του φλεβοκόμβου. Στη συνέχεια στην εξίσωση (Β.81), σε αντίθεση με τη μοντελοποίηση των Zhang *et. al.* οι οποίοι μετέβαλλαν την τιμή της χωρητικότητας του κυττάρου και με βάση την τιμή της χωρητικότητας άλλαξαν τις τιμές των παραμέτρων, οι Garny *et. al.* χρησιμοποιούν τη νέα μεταβλητή F_{cell} για να μεταβάλλουν τόσο τις τιμές των παραμέτρων όσο και την τιμή της χωρητικότητας από το κέντρο προς την περιφέρεια.

4.4 Συνήθεις διαφορικές εξισώσεις και επίλυση

Το μοντέλο μηδενικής διάστασης του φλεβοκομβικού κυττάρου περιλαμβάνει ένα σύστημα δεκαπέντε διαφορικών εξισώσεων (4.4 – 4.18)

Πίνακας 4.1: Διαφορικές εξισώσεις μοντέλου.

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_{total}}{C_m}, \quad (4.4)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_{\infty} - m}{\tau_m}, \quad (4.5)$$



$$\frac{dh_1}{dt} = \frac{h_{1\infty} - h_1}{\tau_{h_1}}, \quad (4.6)$$

$$\frac{dh_2}{dt} = \frac{h_{2\infty} - h_2}{\tau_{h_2}}, \quad (4.7)$$

$$\frac{dd_L}{dt} = \frac{d_{L\infty} - d_L}{\tau_{d_L}}, \quad (4.8)$$

$$\frac{df_L}{dt} = \frac{f_{L\infty} - f_L}{\tau_{f_L}}, \quad (4.9)$$

$$\frac{dd_T}{dt} = \frac{d_{T\infty} - d_T}{\tau_{d_T}}, \quad (4.10)$$

$$\frac{df_T}{dt} = \frac{f_{T\infty} - f_T}{\tau_{f_T}}, \quad (4.11)$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_{\infty} - r}{\tau_r}, \quad (4.12)$$

$$\frac{dq}{dt} = \frac{q_{\infty} - q}{\tau_q}, \quad (4.13)$$

$$\frac{dp_{a,f}}{dt} = \frac{p_{a,f\infty} - p_{a,f}}{\tau_{p_{a,f}}}, \quad (4.14)$$

$$\frac{dp_{a,s}}{dt} = \frac{p_{a,s\infty} - p_{a,s}}{\tau_{p_{a,s}}}, \quad (4.15)$$

$$\frac{dp_i}{dt} = \frac{p_{i\infty} - p_i}{\tau_{p_i}}, \quad (4.16)$$

$$\frac{dx_s}{dt} = \frac{x_{s\infty} - x_s}{\tau_{x_s}}, \quad (4.17)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{y_{\infty} - y}{\tau_y}. \quad (4.18)$$

Στα περισσότερα από τα υπάρχοντα μοντέλα διεγέρσιμων κυττάρων η μέθοδος επίλυσης που ακολουθείται για την επίλυση των διαφορικών εξισώσεων είναι η μέθοδος του Euler. Στη μοντελοποίηση που πραγματοποιήσαμε, χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο Runge Kutta τάξης ακρίβειας τέσσερα.

Σύμφωνα με τη μέθοδο Runge Kutta τάξης ακρίβειας τέσσερα η λύση μίας διαφορικής



εξίσωσης του τύπου:

$$\frac{dy}{dt} = f(y, t) , \quad (4.19)$$

δίνεται εφαρμόζοντας τους παρακάτω τύπους:

$$k_1 = h f(y, t) , \quad (4.20)$$

$$k_2 = h f\left(y + \frac{k_1}{2}, t + \frac{h}{2}\right) , \quad (4.21)$$

$$k_3 = h f\left(y + \frac{k_2}{2}, t + \frac{h}{2}\right) , \quad (4.22)$$

$$k_4 = h f(y + k_3, t + h) . \quad (4.23)$$

• Και τελικά η λύση της διαφορικής εξίσωσης για τη χρονική στιγμή $t + 1$ δίνεται από τον τύπο:

$$y_{t+1} = y_t + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) . \quad (4.24)$$

Το σύστημα διαφορικών εξισώσεων που επιλύουμε στο μοντέλο μας αποτελείται από δεκαπέντε διαφορικές εξισώσεις οι οποίες έχουν την παρακάτω μορφή:

$$\frac{dV}{dt} = f_v(V, m, h_1, h_2, d_L, f_L, d_T, f_T, r, q, p_{a,f}, p_{a,s}, p_i, x_s, y) , \quad (4.25)$$

$$\frac{dVar}{dt} = f_{var}(V) , \quad (4.26)$$

όπου Var το σύνολο των μεταβλητών η τιμή των οποίων βρίσκεται μέσω κάποιας διαφορικής εξίσωσης, δηλαδή $m, h_1, h_2, d_L, f_L, d_T, f_T, r, q, p_{a,f}, p_{a,s}, p_i, x_s, y$.

Η επίλυση του συστήματος γίνεται εφαρμόζοντας την παρακάτω μέθοδο:

$$k_{1,v} = h f_v(V, Var) , \quad (4.27)$$

$$k_{1,var} = h f_{var}(V) , \quad (4.28)$$

$$k_{2,v} = h f_v\left(V + \frac{k_{1,v}}{2}, Var + \frac{k_{1,var}}{2}\right) , \quad (4.29)$$

$$k_{2,var} = h f_{var}\left(V + \frac{k_{1,v}}{2}\right) , \quad (4.30)$$

$$k_{3,v} = h f_v\left(V + \frac{k_{2,v}}{2}, Var + \frac{k_{2,var}}{2}\right) , \quad (4.31)$$



$$k_{3,Var} = h f_{Var} \left(V + \frac{k_{2,V}}{2} \right), \quad (4.32)$$

$$k_{4,V} = h f_V (V + k_{3,V}, Var + k_{3,Var}), \quad (4.33)$$

$$k_{4,Var} = h f_{Var} (V + k_{3,V}). \quad (4.34)$$

Όπου h το βήμα στο χρόνο που έχει επιλεγεί. Στη μοντελοποίηση μας το βήμα τέθηκε ίσο με 0.01 msec, έπειτα από δοκιμές..

Τελικά η τιμή του δυναμικού δράσης τη χρονική στιγμή $t + 1$ καθώς και των υπολοίπων μεταβλητών δίνεται από τον τύπο:

$$V_{i+1} = y_i + \frac{1}{6} (k_{1,V} + 2 k_{2,V} + 2 k_{3,V} + k_{4,V}), \quad (4.35)$$

$$Var_{i+1} = y_i + \frac{1}{6} (k_{1,Var} + 2 k_{2,Var} + 2 k_{3,Var} + k_{4,Var}). \quad (4.36)$$

Αλγοριθμικά η μέθοδος Runge Kutta τάξης ακρίβειας τέσσερα υλοποιήθηκε ως εξής:

$k_0 = h/2.0;$

$k_1 = k_0;$

$k_2 = h;$

$k_3 = h;$

$k_4 = k_0;$

$y_0 = y;$

$y_1 = y;$

Για $j = 1$ έως 4

Υπολογίσε των μεταβλητές με βάση τις τιμές στο y_i

Αποθήκευσε τους στο F

Για $i = 1$ έως N

//N το πλήθος των μεταβλητών

$y_1[i] = y_0[i] + (k_j * F[i]);$

$y[i] = y[i] + ((k_{j+1} * F[i])/3.0);$

4.5 Αποτελέσματα μοντέλου μηδενικής διάστασης

Το μοντέλο μηδενικής διάστασης του φλεβόκομβου υλοποιήθηκε στη γλώσσα προγραμματισμού C, ενώ τα διαγράμματα των ρευμάτων και του δυναμικού δράσης που



παρατίθενται στις επόμενες σελίδες υλοποιήθηκαν σε Matlab.

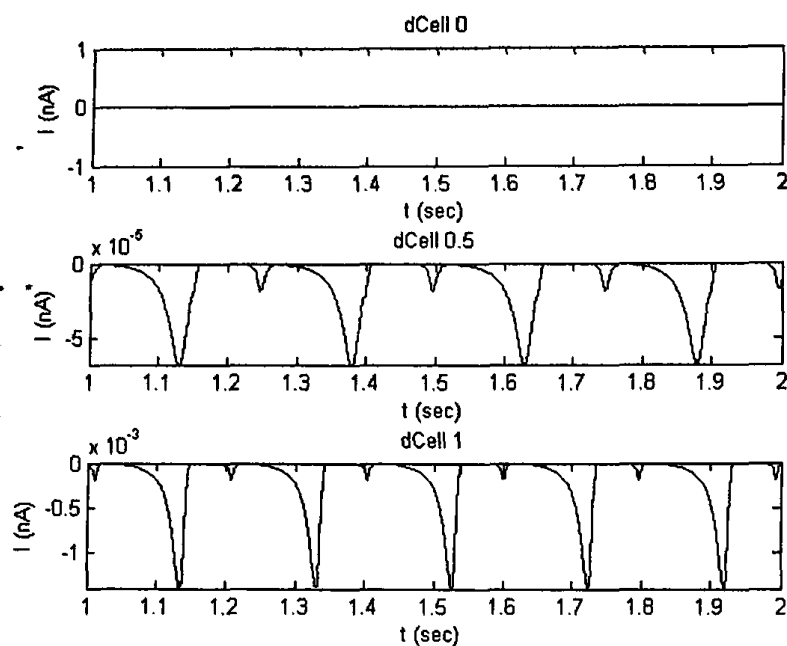
Στα Σχήματα 4.2 - 4.10 παρατίθενται τα αποτελέσματα που παρήχθησαν από το μοντέλο μας για τα διάφορα ιοντικά ρεύματα συναρτήσει του χρόνου. Στο Σχήμα 4.11 φαίνεται το συνολικό διαμεμβρανικό ρεύμα, τέλος στο Σχήμα 4.12 δίνεται το δυναμικό δράσης. Σε όλα τα σχήματα απεικονίζονται οι γραφικές παραστάσεις για το κεντρικό κύτταρο του φλεβόκομβου στο επάνω τμήμα του σχήματος, για το ενδιάμεσο κύτταρο στο κέντρο και για το περιφερειακό στο κάτω μέρος του σχήματος. Τα αποτελέσματα καταγράφονται από το πρώτο δευτερόλεπτο και μετά για να υπάρξει σταθεροποίηση του συστήματος'.

Μπορούμε εύκολα να δούμε πως τόσο η μορφή όσο και η συχνότητα των ρευμάτων αλλάζει από το κέντρο προς την περιφέρεια. Συγκεκριμένα για το δυναμικό δράσης μπορούμε να δούμε πως από το κέντρο προς την περιφέρεια:

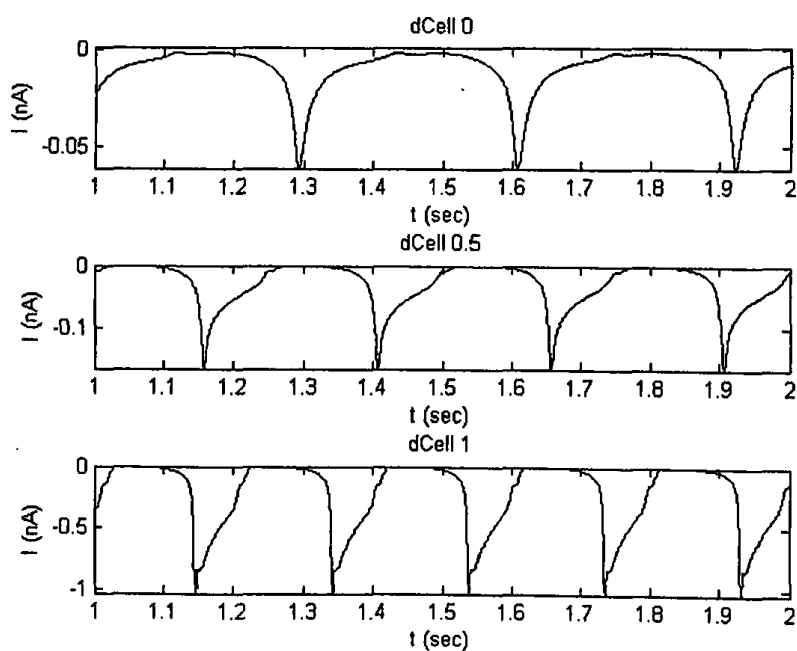
- Η μέγιστη αρνητική τιμή του γίνεται όλο και πιο αρνητική.
- Η μέγιστη θετική τιμή του μεγαλώνει.
- Η φάση ανόδου γίνεται πιο απότομη.
- Η διάρκεια του δυναμικού μειώνεται.
- Ως συνέπεια των παραπάνω το δυναμικό έχει μεγαλύτερο ύψος και συχνότητα.

Συγκρίνοντας το δυναμικό δράσης στο κέντρο του φλεβόκομβου με αυτό στην περιφέρεια είναι προφανές πως το περιφερειακό κύτταρο λαμβάνει τη μέγιστη τιμή του δυναμικού πριν από το κεντρικό κύτταρο, δηλαδή το κέντρο βηματοδότησης έχει μετατοπιστεί στην περιφέρεια του φλεβόκομβου. Αυτό συμβαίνει γιατί στο μονοδιάστατο μοντέλο η συχνότητα βηματοδότησης του περιφερειακού κυττάρου είναι αρκετά μεγαλύτερη από το κεντρικό. Επίσης δεν λαμβάνονται υπόψιν τόσο οι αλληλεπιδράσεις των κυττάρων του φλεβόκομβου μεταξύ τους, όσο και η αλληλεπίδραση τους με τα κολπικά κύτταρα. Τέλος, η ταχύτητα ανόδου του δυναμικού στο περιφερειακό κύτταρο είναι μεγαλύτερη από το φυσιολογικό.

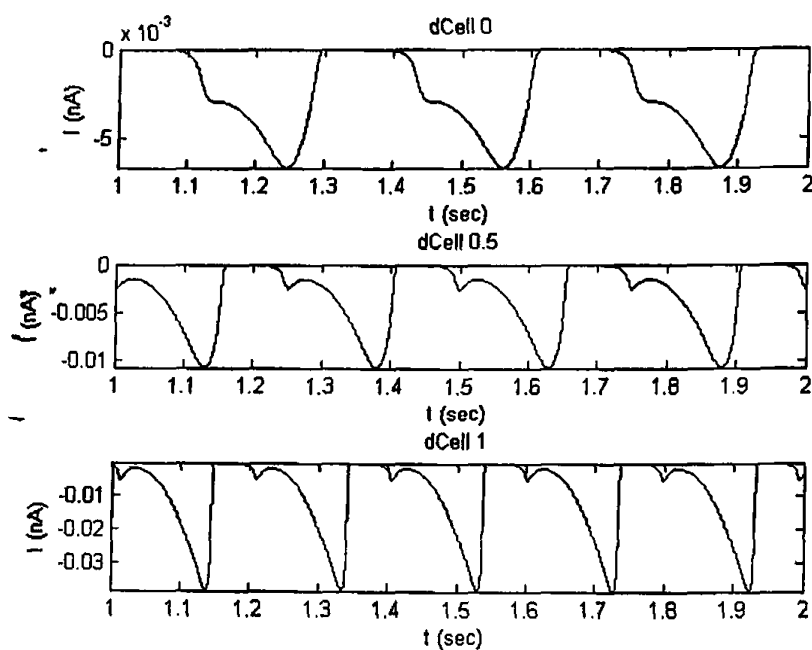




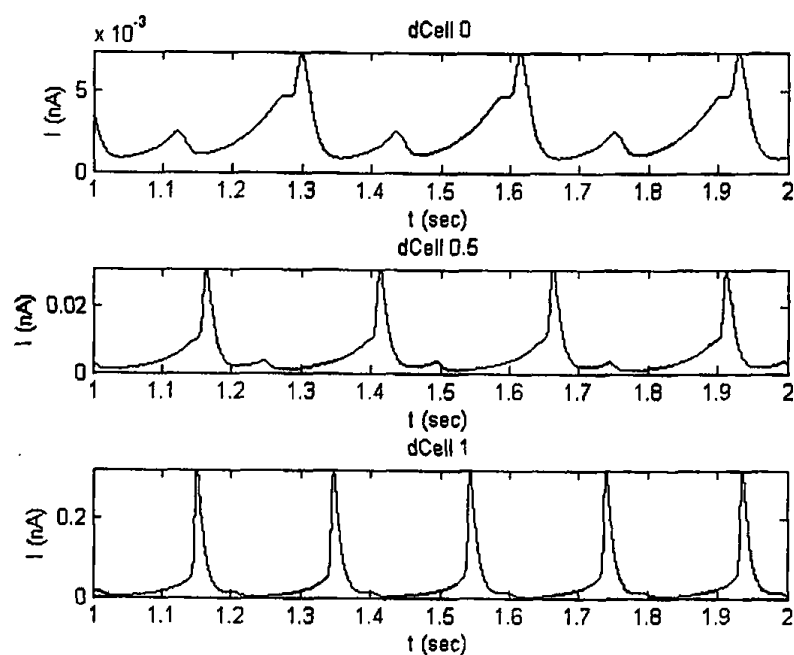
Σχήμα 4.2: Ρεύμα ιόντων νατρίου για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.



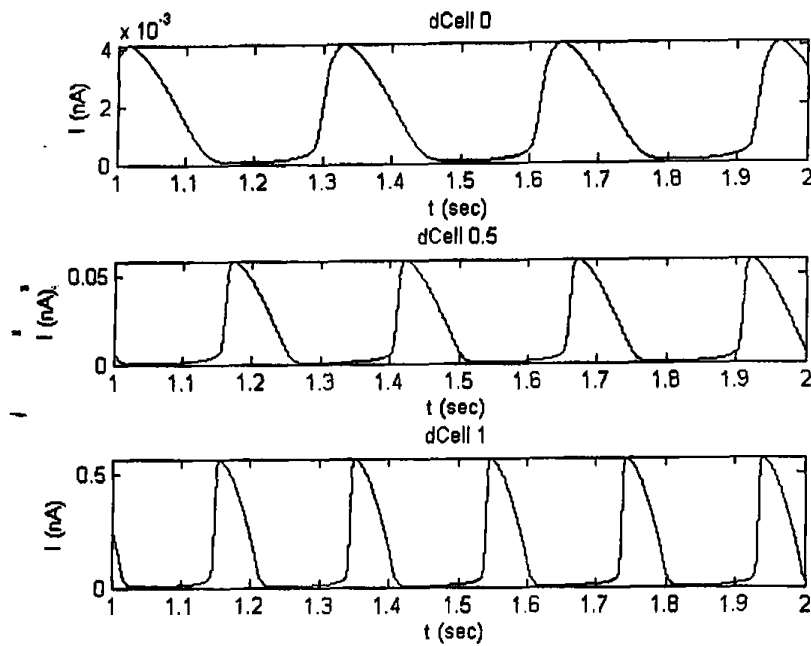
Σχήμα 4.3: Ρεύμα ιόντων ασβεστίου L - τύπου για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.



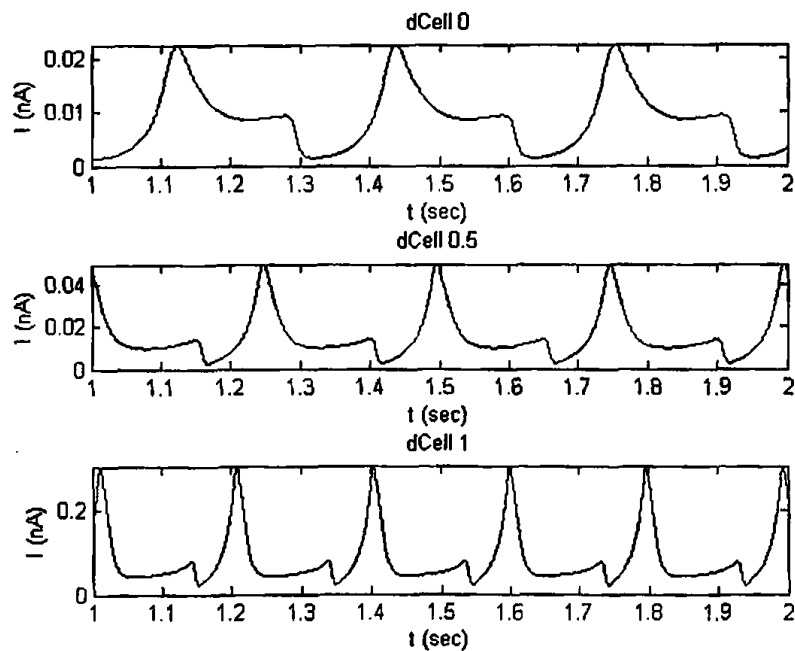
Σχήμα 4.4: Ρεύμα ιόντων ασβεστίου T - τύπου για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.



Σχήμα 4.5: 4 - AP ευαίσθητο ρεύμα (i_{4-AP}) για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.

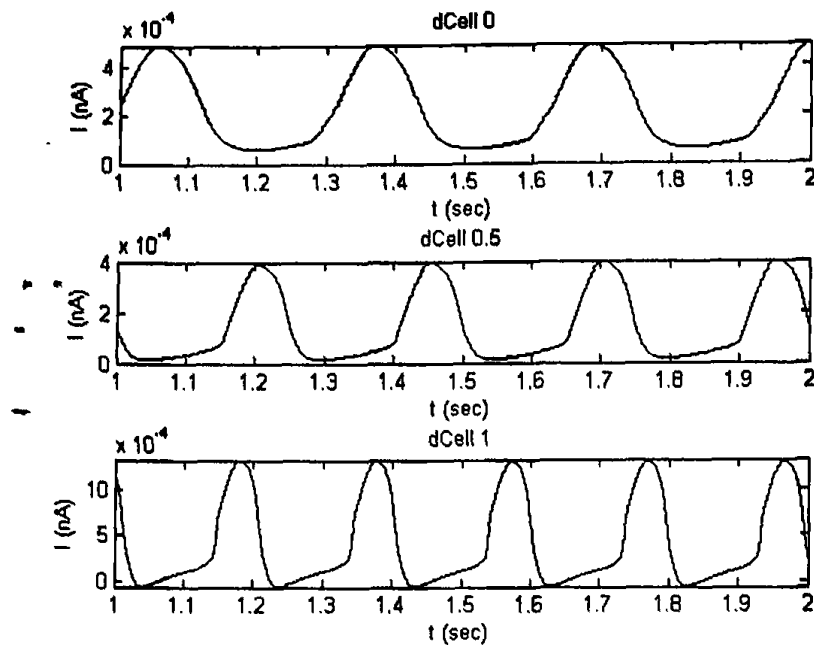


Σχήμα 4.6: 4 - AP ευαίσθητο ρεύμα (i_{sus}) για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.

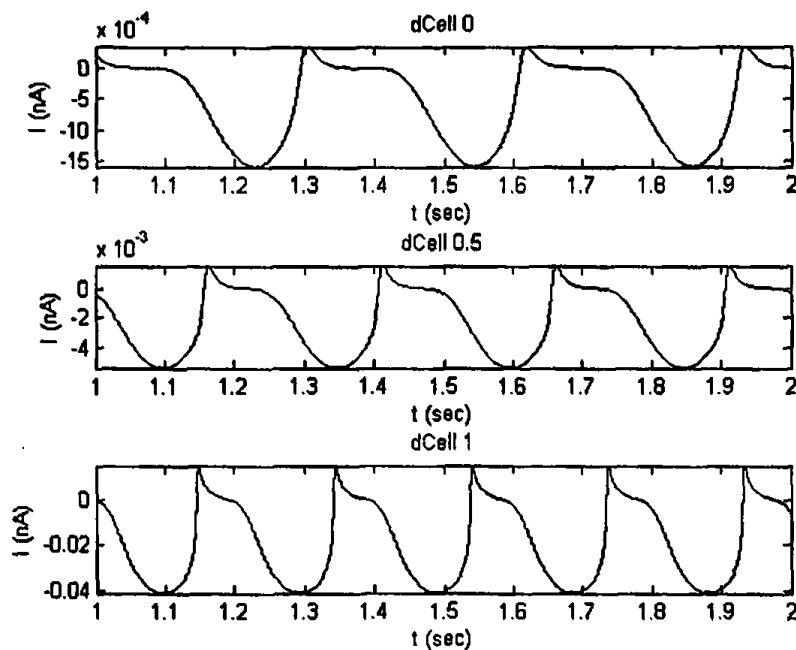


Σχήμα 4.7: Ρεύμα ιόντων καλίου γρήγορης καθυστερημένης αποκατάστασης για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.

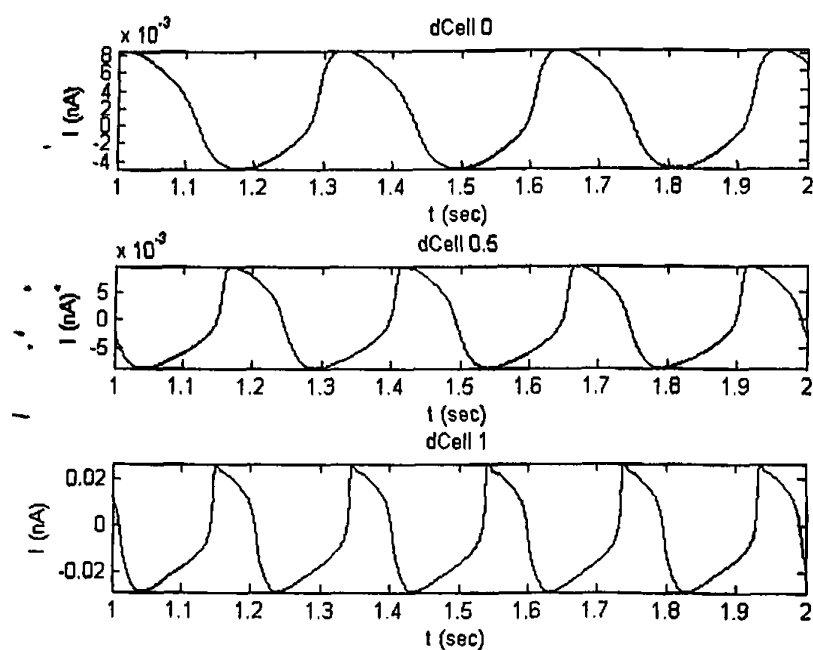




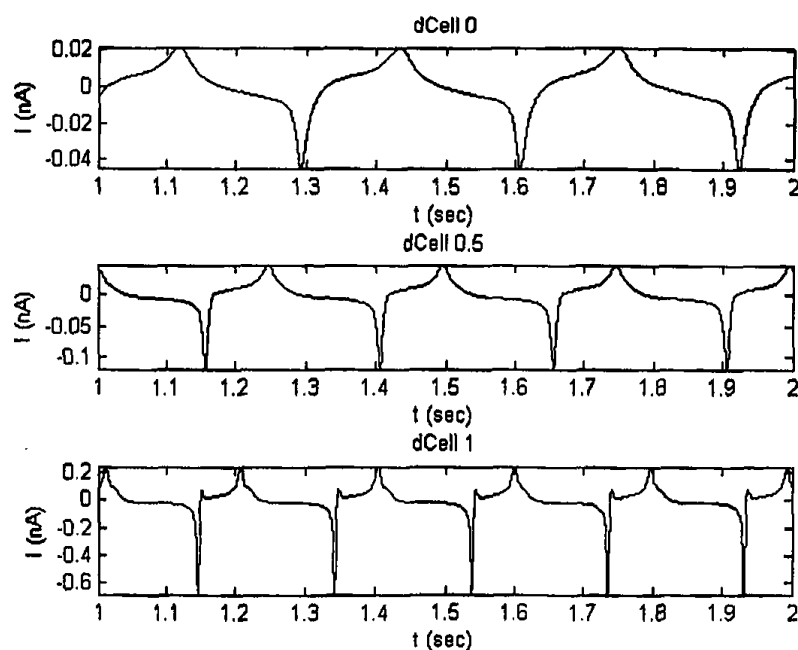
Σχήμα 4.8: Ρεύμα ιόντων καλίου αργής καθυστερημένης αποκατάστασης για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.



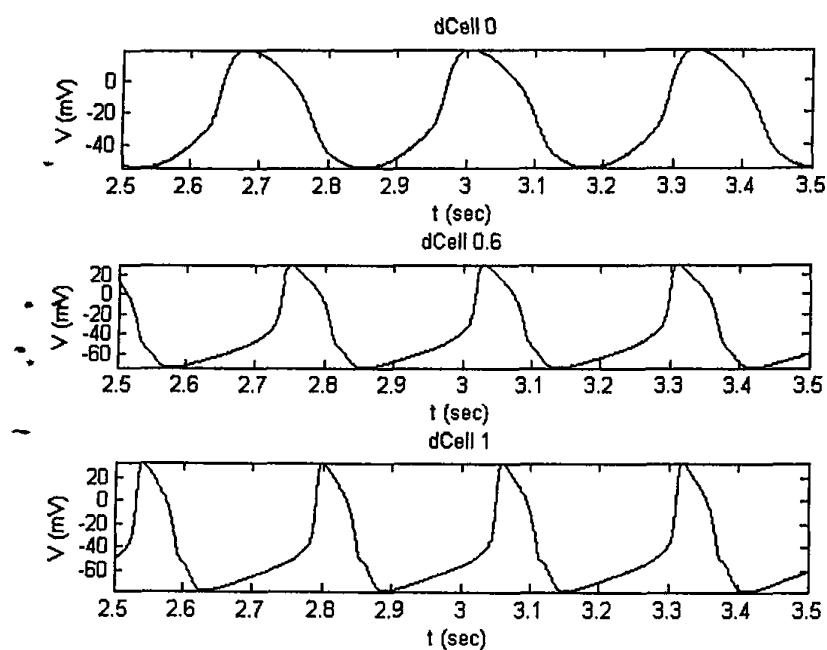
Σχήμα 4.9: Ενεργοποιούμενο από την υπερπόλωση ρεύμα για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.



Σχήμα 4.10: Ρεύμα υποβάθρου για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.



Σχήμα 4.11: Συνολικό διαμεμβρανικό ρεύμα για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.



Σχήμα 4.12: Δυναμικό δράσης για το κεντρικό (πάνω), το ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό (κάτω) κύτταρο του φλεβόκομβου.

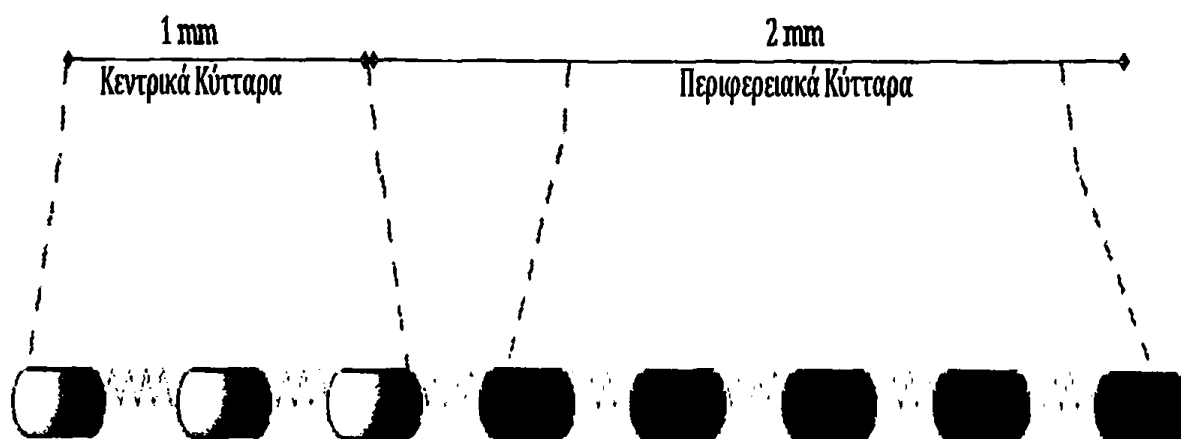
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:

ΜΟΝΤΕΛΟ ΙΝΑΣ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- 5.1 Μοντέλο ίνας φλεβοκομβικών κυττάρων
- 5.2 Επίλυση μονοδιάστατου μοντέλου
- 5.3 Αποτελέσματα από το μονοδιάστατο μοντέλο

5.1 Μοντέλο ίνας φλεβοκομβικών κυττάρων

Το επόμενο βήμα στη μοντελοποίηση των φλεβοκομβικών κυττάρων είναι αύξηση της διάστασης στο μοντέλο, δηλαδή η επέκταση της μοντελοποίησης από ένα μόνο κύτταρο στη μοντελοποίηση μίας ίνας συνεχόμενων κυττάρων. Θεωρούμε αρχικά ίνα που αποτελείται μόνο από φλεβοκομβικά κύτταρα μόνο τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, θεωρήσαμε το μήκος της ίνας 3 mm από τα οποία το 1 mm αποτελείται από κεντρικά φλεβοκομβικά κύτταρα, ενώ τα υπόλοιπα 2 mm αποτελούνται από περιφερειακά κύτταρα (Σχήμα 5.1). Τα κύτταρα είναι συνδεδεμένα σε σειρά και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με βάση την αγωγιμότητα, η οποία εξαρτάται από το μέγεθος και τον τύπο των κυττάρων.



Σχήμα 5.1: Μοντελοποίηση ίνας φλεβοκομβικών κυττάρων.

Για την υλοποίηση του μονοδιάστατου μοντέλου όσον αφορά την αλληλεπίδραση των κυττάρων μεταξύ τους ακολουθήθηκε η μονοδομική εξίσωση. Η διαφορική εξίσωση για το δυναμικό δράσης είναι:

$$\frac{dV(x)}{dt} = -\frac{I_{total}}{C_m} + \nabla(D \nabla V(x)) \quad (5.1)$$

Πλέον το δυναμικό δράσης εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων όπως δείχνει ο παράγοντας $\nabla(D \nabla V(x))$, όπου D το διάνυσμα αγωγιμότητας, το οποίο για το μονοδιάστατο μοντέλο δίνεται από τον τύπο:

$$D = \frac{\text{Length}}{\pi \text{Radius}^2} IC \quad (5.2)$$

Όπου Length είναι το μήκος του κυττάρου, Radius η ακτίνα και IC η διακυτταρική αγωγιμότητα, παράμετροι οι οποίες εξαρτώνται από τον τύπο του κυττάρου όπως φαίνεται στον Πίνακα 5.1.

Πίνακας 5.1: Τιμές παραμέτρων για τον υπολογισμό του διανύσματος αγωγιμότητας.

Τύπος Κυττάρου	Παράμετρος
Κεντρικό φλεβοκομβικό κύτταρο κουνελιού	Radius = 7.5 μm
	Length = 50 μm
	IC = 7.5 nS
Περιφερειακό φλεβοκομβικό κύτταρο κουνελιού	Radius = 7.5 μm
	Length = 80 μm
	IC = 75 nS
Κολπικό κύτταρο κουνελιού	Radius = 10 μm
	Length = 80 μm
	IC = 175 nS

5.2 Επίλυση μονοδιάστατου μοντέλου

Στη μοντελοποίηση της ίνας φλεβοκομβικών κυττάρων χρησιμοποιήθηκαν οι εξισώσεις του μοντέλου που πρότειναν οι Zhang *et. al.*[120] (Παράρτημα Α) με τις διορθώσεις που έκαναν οι Garny *et. al.*[35] για το μονοδιάστατο μοντέλο. Οι διορθώσεις για το μονοδιάστατο μοντέλο φλεβοκομβικών κυττάρων δίνονται αναλυτικά στο Παράρτημα Γ και γίνεται σύγκρισή τους τόσο με τις εξισώσεις της εργασίας των Zhang *et. al.*[120] όσο και με τις εξισώσεις του μοντέλου μηδενικής διάστασης. Στο μονοδιάστατο μοντέλο έχουμε την εισαγωγή ενός νέου ρεύματος υποβάθρου η εξίσωση του οποίου δίνεται από την εξίσωση (Γ.85).

Όπως προαναφέρθηκε η διαφορική εξίσωση για το δυναμικό δράσης στο μονοδιάστατο μοντέλο περιλαμβάνει πλέον και την αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων. Το δυναμικό δράσης δίνεται από τη διαφορική εξίσωση:

$$\frac{\partial V(t, x)}{\partial t} = -\frac{I_{total}}{C_m} + \frac{\nabla(D \nabla V(t, x))}{C_m} \quad (5.3)$$

Για το $\nabla(D \nabla V)$ έχουμε:

$$\nabla(D \nabla V) = D_x \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + D_y \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} + D_z \frac{\partial^2 V}{\partial z^2} \quad (5.4)$$

όπου D_x , D_y , D_z είναι η συνιστώσες της αγωγιμότητας ως προς τους άξονες x, y, z αντίστοιχα.

Στην περίπτωση όμως του μονοδιάστατου μοντέλου η εξίσωση είναι:

$$\nabla(D \nabla V(t, x)) = D_x \frac{\partial^2 V(t, x)}{\partial x^2} \quad (5.5)$$

Επομένως:

$$\frac{\partial V(t, x)}{\partial t} = -\frac{I_{total}}{C_m} + \frac{D_x}{C_m} \frac{\partial^2 V(t, x)}{\partial x^2} \quad (5.6)$$

Η δεύτερη μερική παράγωγος του δυναμικού δράσης ως προς την απόσταση από το κέντρο του φλεβοκόμβου διακριτοποιείται ως ακολούθως:



$$\frac{\partial V(t, x)}{\partial x} = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \left(\frac{V(t, x + \Delta x) - V(t, x)}{\Delta x} \right) \Rightarrow \quad (5.7)$$

$$\frac{\partial V(t, x)}{\partial x} \approx \frac{V(t, x + \Delta x) - V(t, x)}{\Delta x} \quad (5.8)$$

Με παρόμοιο τρόπο:

$$\frac{\partial^2 V(t, x)}{\partial x^2} = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \left(\frac{V(t, x - \Delta x) - 2V(t, x) + V(t, x + \Delta x)}{\Delta x^2} \right) \Rightarrow \quad (5.9)$$

$$\frac{\partial^2 V(t, x)}{\partial x^2} \approx \left(\frac{V(t, x - \Delta x) - 2V(t, x) + V(t, x + \Delta x)}{\Delta x^2} \right) \quad (5.10)$$

Η διαφορική εξίσωση για το δυναμικό δράσης γίνεται μετά τη διακριτοποίηση:

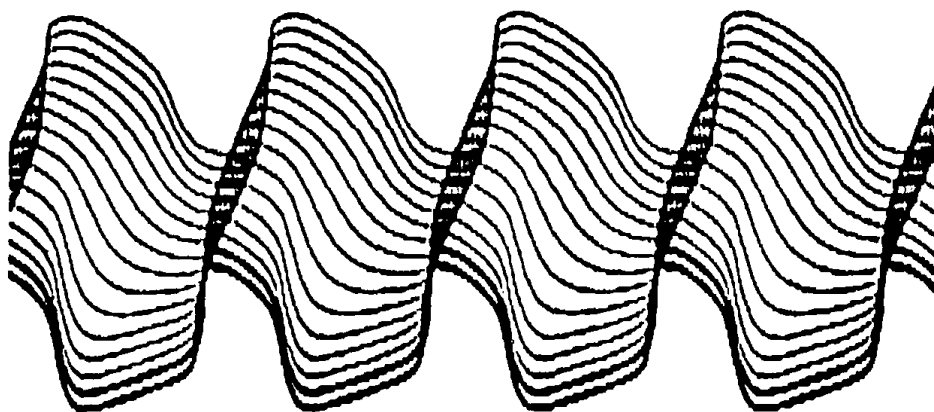
$$\frac{\partial V(t, x)}{\partial t} = -\frac{I_{\text{total}}}{C_m} + \frac{D_x}{C_m} \left(\frac{V(t, x - \Delta x) - 2V(t, x) + V(t, x + \Delta x)}{\Delta x^2} \right) \quad (5.11)$$

Η παραπάνω εξίσωση επιλύεται με τη μέθοδο Runge Kutta τάξης ακρίβειας τέσσερα, όπως περιγράφεται στο Κεφάλαιο 4 (Παράγραφος 4.4).

5.3 Αποτελέσματα από το μονοδιάστατο μοντέλο

Ακολουθώντας τα βήματα που προτείνουν οι Garny *et. al.* [35] αρχικά μοντελοποιήσαμε την ίνα κυττάρων του φλεβόκομβου με βάση τις τιμές που δίνονται στον Πίνακα 5.1 τα αποτελέσματα είναι ίδια με αυτά που δίνονται στην αναφορά [35]. Όπως φαίνεται το μέγιστο της τιμής του δυναμικού δράσης παρατηρείται πρώτα στην περιφέρεια του φλεβόκομβου (Σχήμα 5.2). Τα ευρήματα της μοντελοποίησης συμβαδίζουν με τα ερευνητικά ευρημάτων των Kirchhof *et. al.* [55], οι οποίοι αφαιρώντας τα κοιλικά κύτταρα από το φλεβόκομβο διαπίστωσαν πως η περιοχή ενεργοποίησής του μεταφέρεται στην περιφέρεια.





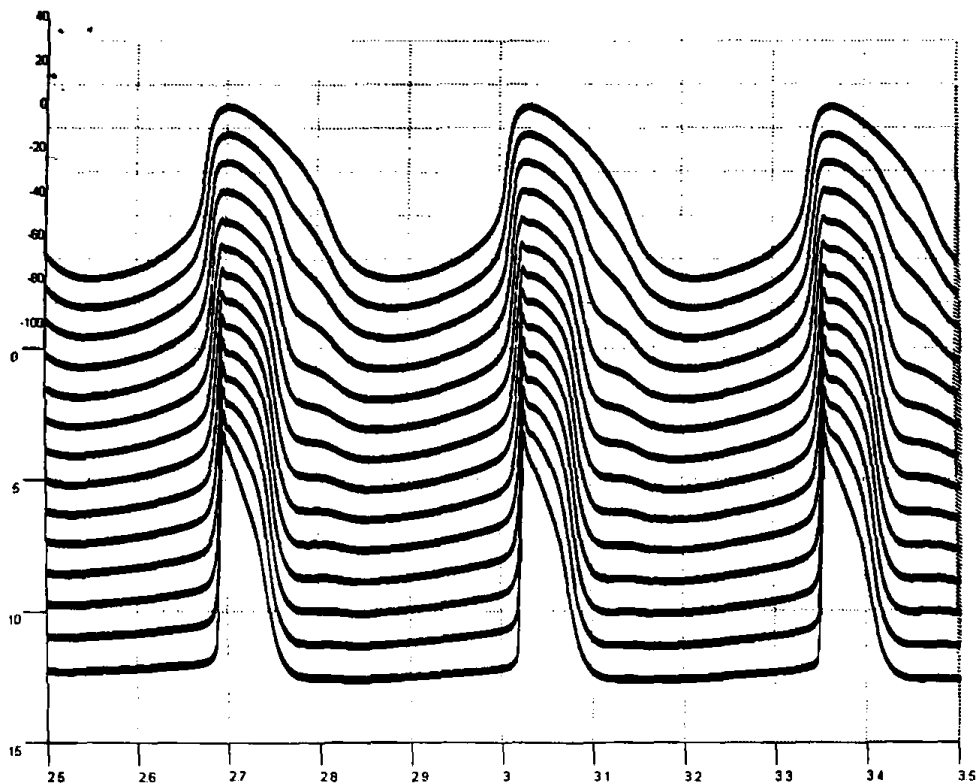
Σχήμα 5.2: Μοντελοποίηση ίνας φλεβοκομβικών κυττάρων χωρίς προσθήκη κυττάρων του κόλπου.

Στη συνέχεια προστέθηκαν κοιλικά κύτταρα στο τέλος της καρδιακής ίνας επιμηκύνοντας τη κατά 9.6 mm. Για τη μοντελοποίηση των κοιλικών κυττάρων υλοποιήθηκε το μοντέλο για τα κοιλικά κύτταρα κουνελιού των Hillemann *et. al.*[44]. Πάλι το μοντέλο έδωσε την ενεργοποίηση στην περιφέρεια του φλεβόκομβου.

Για να γίνει καλύτερη η μοντελοποίηση τροποποιήθηκαν οι τιμές της διακυτταρικής αγωγιμότητας πολλαπλασιάζοντάς τις τιμές με τον παράγοντα 5. Προτιμήθηκε η τιμή 5 για τον παράγοντα λόγω του ότι ήταν ο ελάχιστος δυνατός που μετέφερε την αγωγιμότητα στο κέντρο του φλεβόκομβου με το λόγο της αγωγιμότητας των κεντρικών προς τα περιφερειακά κύτταρα να είναι 1/10. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 5.3 η ενεργοποίηση δίνεται πλέον στο κέντρο του φλεβόκομβου (στο πάνω μέρος του γραφήματος) όπως είναι το φυσιολογικό.

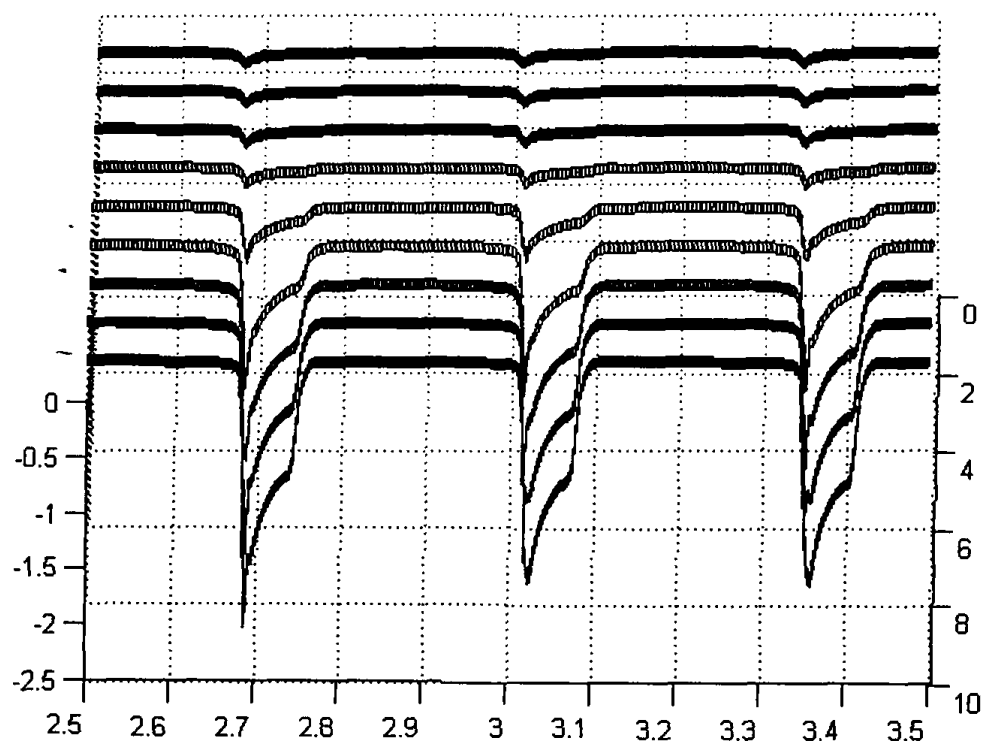
Το μονοδιάστατο μοντέλο περιγράφει πλέον σωστά το κέντρο ενεργοποίησης του φλεβόκομβου, όμως οι τιμές των διακυτταρικών αγωγιμοτήτων είναι δεκαπλάσιες του φυσιολογικού. Κάτι τέτοιο είναι όμως αναμενόμενο λόγω των περιορισμών που τίθενται με τη μοντελοποίηση μίας μόνο διάστασης. Επίσης ένας επιπλέον σημαντικός περιορισμός είναι η υπόθεση πως ο φλεβόκομβος αποτελείται αποκλειστικά από φλεβοκομβικά κύτταρα. Σχετικές έρευνες έχουν αποδείξει πως στο φλεβόκομβο εκτός των φλεβοκομβικών κυττάρων

υπάρχει και συνεκτικός ιστός [18], [93]. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι στο κουνέλι το 21 % των κυττάρων στο κέντρο του φλεβόκομβου είναι κολπικά, ενώ στην περιφέρεια το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 63 % [112].



Σχήμα 5.3: Μοντελοποίηση ίνας κυττάρων του φλεβόκομβου με προσθήκη κολπικών κυττάρων.

Στα φλεβοκομβικά κύτταρα του μοντέλου μας το ιοντικό ρεύμα το οποίο είναι υπεύθυνο για τη φάση ανόδου του δυναμικού δράσης είναι το ρεύμα ιόντων ασβεστίου L – τύπου [35]. Προκειμένου, λοιπόν, να διαπιστωθεί το σημείο ενεργοποίησης του φλεβόκομβου, ελέγχθηκε τη χρονική στιγμή στην οποία το ρεύμα ιόντων ασβεστίου αποκτά την κορυφή του. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 5.4 η κορυφή στο i_{CaL} παρατηρείται πρώτα στο κέντρο του και έπειτα στην περιφέρεια.



Σχήμα 5.4: Ρεύμα ιόντων ασβεστίου L τύπου στο μονοδιάστατο μοντέλο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6:

ΕΞΑΓΩΓΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΔΡΑΣΗΣ

-
- 6.1 Χαρακτήριστικά δυναμικών δράσης
 - 6.2 Χαρακτηριστικά μοντέλου μηδενικής διάστασης
 - 6.3 Χαρακτηριστικά μονοδιάστατου μοντέλου
-

6.1 Χαρακτηριστικά δυναμικών δράσης

Προκειμένου να γίνει επαλήθευση των μοντέλων που υλοποιήθηκαν εξήχθησαν οκτώ χαρακτηριστικά. Τα χαρακτηριστικά τα οποία εξήχθησαν περιγράφουν πλήρως τη μορφή του δυναμικού δράσης και χρησιμοποιήθηκαν από τους Verheijck *et. al.*[111] για τη μελέτη της επιρροής της διακυτταρικής αγωγιμότητας στα δυναμικά δράσης δυο μεμονωμένων κυττάρων του φλεβοκόμβου τα οποία συνδέονται μεταξύ τους. Τα χαρακτηριστικά αυτά χρησιμοποίησαν οι Sierra *et. al.*[103] στη μελέτη για την ευαισθησία του μοντέλου των Zhang *et. al.*[120] σε αλλαγή των ενδοκυτταρικών και εξωκυτταρικών συγκεντρώσεων των διαφόρων ιόντων που χρησιμοποιούμε στο μοντέλο.

Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι τα εξής (Σχήμα 6.1):

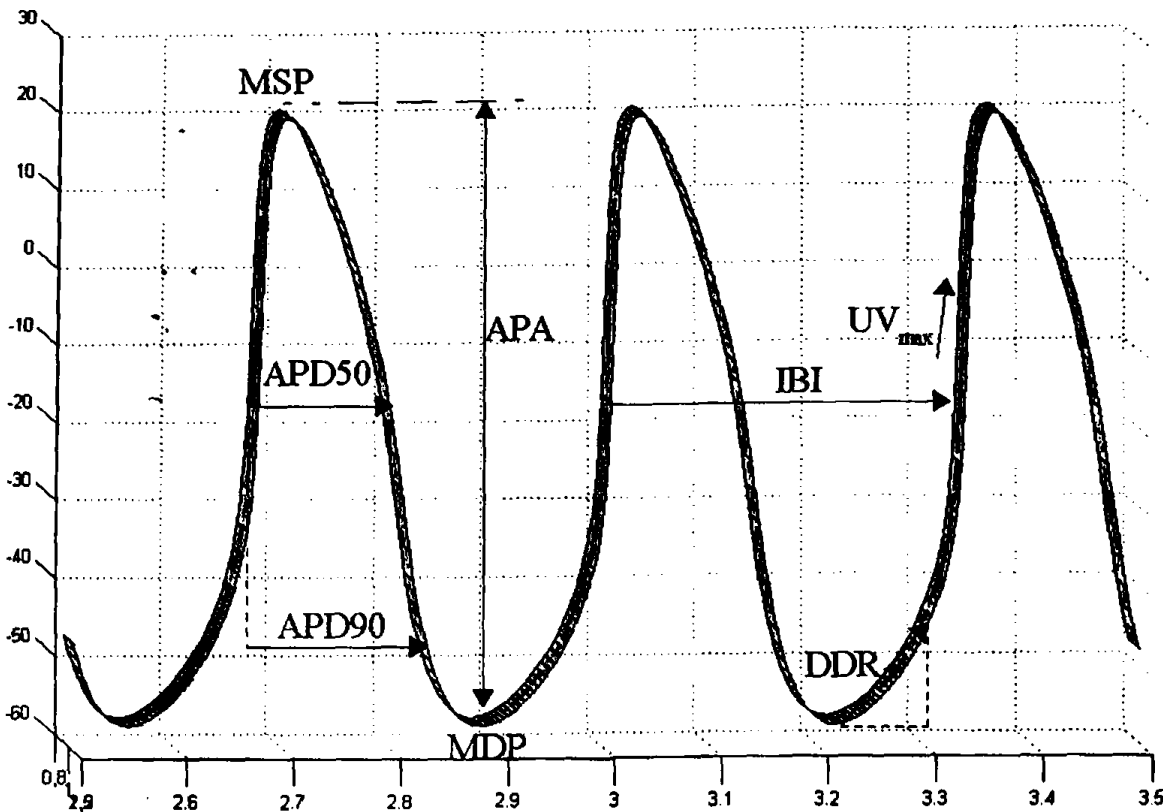
- **Μέγιστο Διαστολικό Δυναμικό (Maximum Diastolic Potential – MDP):** Πρόκειται για την πιο αρνητική τιμή του δυναμικού δράσης.
- **Μέγιστο Συστολικό Δυναμικό (Maximum Systolic Potential – MSP):** Η πιο θετική τιμή του δυναμικού δράσης.
- **Ύψος Δυναμικού Δράσης (Action Potential Amplitude):** Η διαφορά ανάμεσα στην πιο θετική και την πιο αρνητική τιμή του δυναμικού δράσης.



- **Διάστημα μεταξύ Παλμών (InterBeat Interval – IBI):** Η χρονική διάρκεια μεταξύ του σημείου που αντιστοιχεί στο 50% της εκπόλωσης του ενός δυναμικού δράσης έως το σημείο που αντιστοιχεί 50 % της εκπόλωσης του επόμενου.
- **Διάρκεια Δυναμικού Δράσης στο 50 % της Επαναπόλωσης (Action Potential Duration at 50 % of Repolarization – APD50):** Η χρονική διάρκεια από το σημείο που αντιστοιχεί στο 50% της εκπόλωσης ενός δυναμικού δράσης έως το 50 % της επαναπόλωσής του.
- **Διάρκεια Δυναμικού Δράσης στο 90 % της Επαναπόλωσης (Action Potential Duration at 90 % of Repolarization – APD90):** Η χρονική διάρκεια από το σημείο που αντιστοιχεί στο 50% της εκπόλωσης ενός δυναμικού δράσης έως το 90 % της επαναπόλωσής του.
- **Διαστολικός Ρυθμός Εκπόλωσης (Diastolic Depolarization Rate – DDR):** $\Delta V / \Delta t$, όπου ΔV η διαφορά στο δυναμικό δράσης σε μία χρονική περίοδο Δt η οποία ξεκινά μόλις το δυναμικό δράσης γίνει 1 mV μεγαλύτερο από μέγιστο διαστολικό δυναμικό και τελειώνει μετά από 75 ms για τα κεντρικά κύτταρα και μετά από 30 ms για τα περιφερειακά κύτταρα. Ο λόγος που στα περιφερειακά κύτταρα το χρονικό διάστημα είναι μικρότερο είναι ότι στα περιφερειακά κύτταρα ένα μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μπορεί να συμπεριλαμβάνει τη φάση επαναπόλωσης
- **Μέγιστη Ταχύτητα Ανόδου (Maximum Upstroke Velocity – $U_{v_{max}}$):** Ο μέγιστος ρυθμός αλλαγής στη φάση ανόδου του δυναμικού δράσης. Ουσιαστικά είναι το μέγιστο dV / dt .

Με αυτά τα χαρακτηριστικά μπορεί να περιγραφεί πλήρως η μορφή του δυναμικού δράσης. Έγινε εξαγωγή αυτών των χαρακτηριστικών έτσι ώστε να μπορούμε σε επόμενη φάση να εκτιμήσουμε τη διαφορά στο δυναμικό δράσης όταν μειωθεί το ενεργοποιούμενο από την υπερπόλωση ιοντικό ρεύμα.





Σχήμα 6.1: Χαρακτηριστικά δυναμικού δράσης.

6.1 Χαρακτηριστικά μοντέλου μηδενικής διάστασης

Παρατίθενται τα χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από το δυναμικό δράσης του μοντέλου μηδενικής διάστασης, ως συνάρτηση της παραμέτρου d_{cell} η οποία μοντελοποιεί την απόσταση από το κέντρο του φλεβοκομβού.

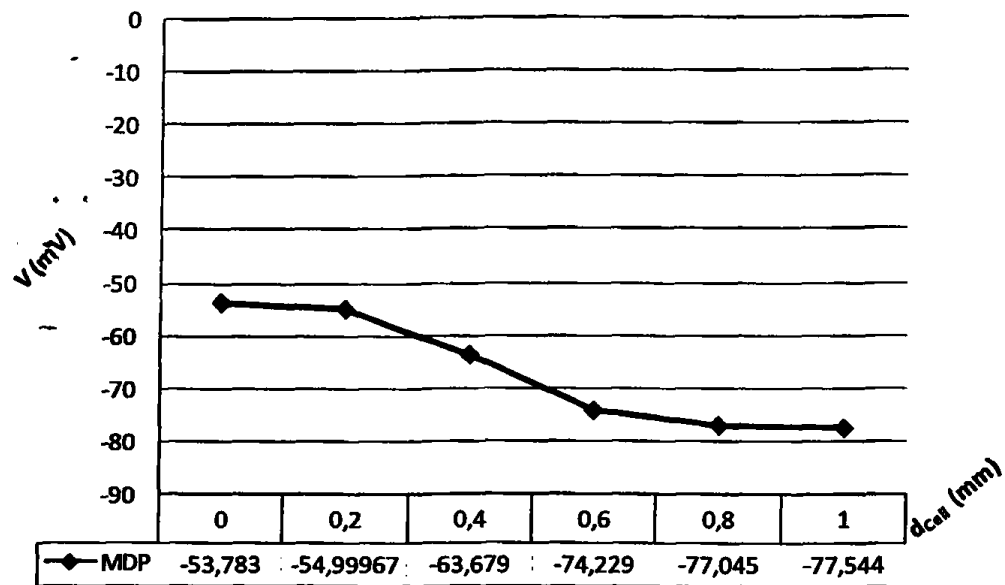
Το μέγιστο διαστολικό δυναμικό γίνεται πιο αρνητικό από το κέντρο προς την περιφέρεια με την τιμή του στο κεντρικό κύτταρο να είναι -53.783 mV ενώ στην περιφέρεια -77.544 mV . (Σχήμα 6.2). Το μέγιστο συστολικό δυναμικό αυξάνεται από το κέντρο προς την περιφέρεια με το κεντρικό κύτταρο να έχει τιμή μέγιστου συστολικού δυναμικού 18.353 mV και το περιφερειακό κύτταρο 38.312 mV (Σχήμα 6.3). Αποτέλεσμα του τρόπου μεταβολής του

μέγιστου συστολικού και του μέγιστου διαστολικού δυναμικού είναι συνεχής αύξηση του ύψους του δυναμικού δράσης, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 6.4, το οποίο παίρνει την ελάχιστη τιμή του στο κεντρικό κύτταρο (72.137 mV) και τη μέγιστη τιμή του στο περιφερειακό κύτταρο (110.357 mV).

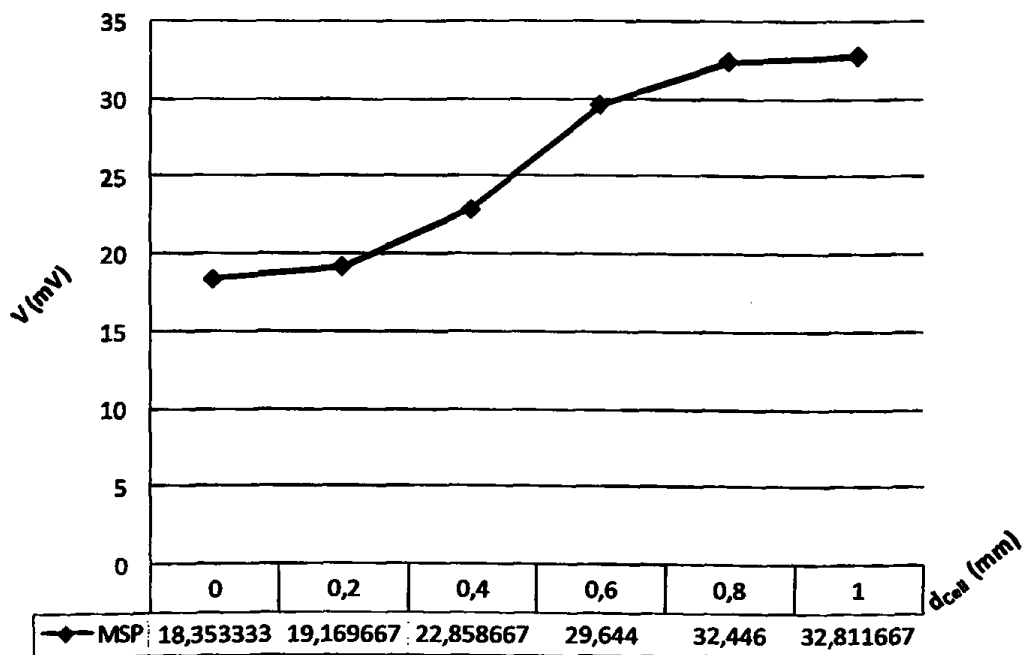
Όσον αφορά τα χρονικά χαρακτηριστικά του δυναμικού δράσης στο μοντέλο μηδενικής διάστασης παρατηρούμε ότι μειώνονται από το κέντρο προς την περιφέρεια. Το διάστημα μεταξύ παλμών λαμβάνει τη μέγιστη τιμή του στο κεντρικό κύτταρο (0.3252 sec) και την ελάχιστη στην περιφέρεια (0.2597 sec), το οποίο είναι αναμενόμενο αφού ο ρυθμός του δυναμικού δράσης αυξάνεται από το κέντρο προς την περιφέρεια (Σχήμα 6.5). Η διάρκεια του δυναμικού στο 50% και στο 90% της εκπόλωσης μειώνονται από το κέντρο προς την περιφέρεια όπως αναμένεται, με τις μέγιστες τιμές τους στο κέντρο, 0.1324 sec και 0.1682 sec αντίστοιχα, και τις ελάχιστες τιμές τους στην περιφέρεια, 0.057 sec και 0.084 sec αντίστοιχα (Σχήματα 6.6 και 6.7).

Ο ρυθμός διαστολικής εκπόλωσης είναι μεγαλύτερος στην περιφέρεια αφού το δυναμικό αυξάνεται πιο απότομα αμέσως μετά από το μέγιστο διαστολικό δυναμικό (Σχήμα 6.8). Στα ενδιάμεσα κύτταρα παρατηρείται αρχικά αύξηση και στη συνέχεια μείωση, η οποία οφείλεται στη μορφή του δυναμικού στα ενδιάμεσα κύτταρα (Σχήμα 4.12). Η μέγιστη ταχύτητα (Σχήμα 6.9) ανόδου αυξάνεται καθώς η φάση ανόδου του δυναμικού γίνεται πιο απότομη από το κέντρο προς την περιφέρεια.



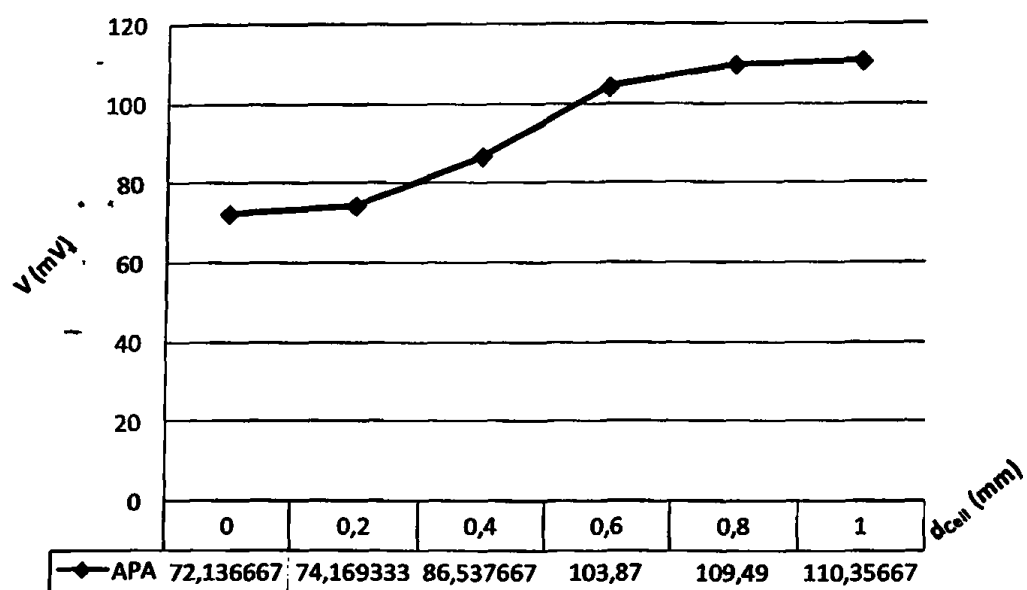


Σχήμα 6.2: Μέγιστο διαστολικό δυναμικό για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.

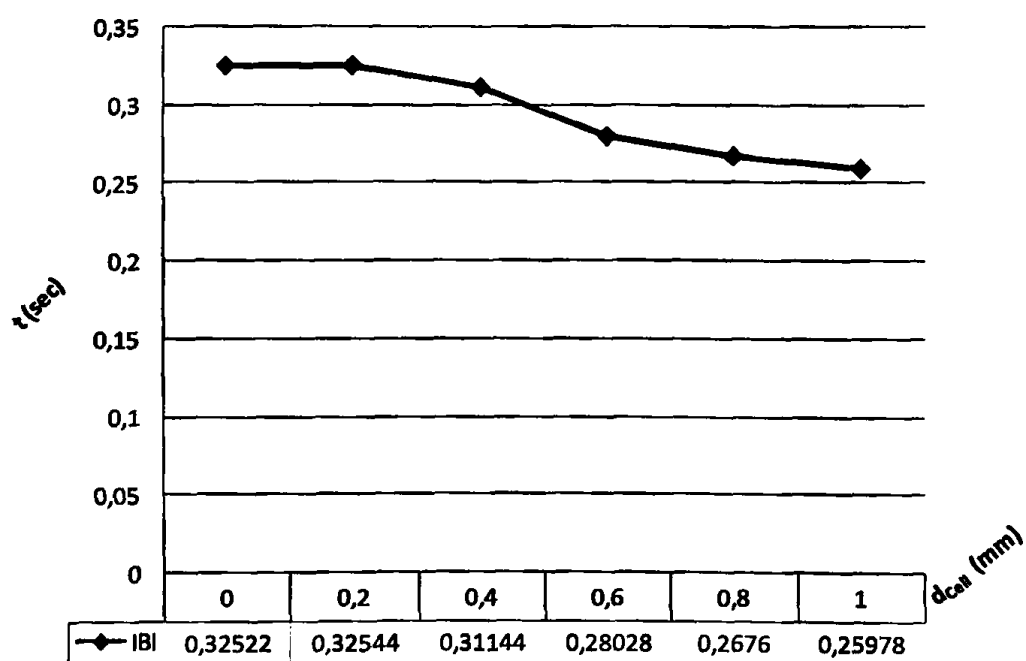


Σχήμα 6.3: Μέγιστο συστολικό δυναμικό για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.



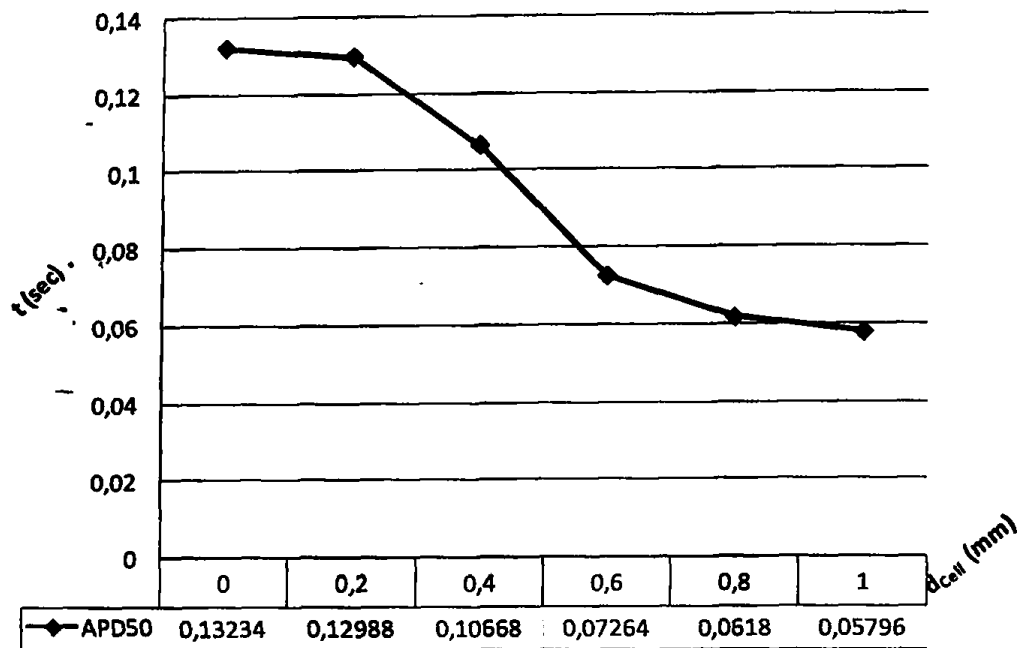


Σχήμα 6.4: Ύψος δυναμικού δράσης για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.

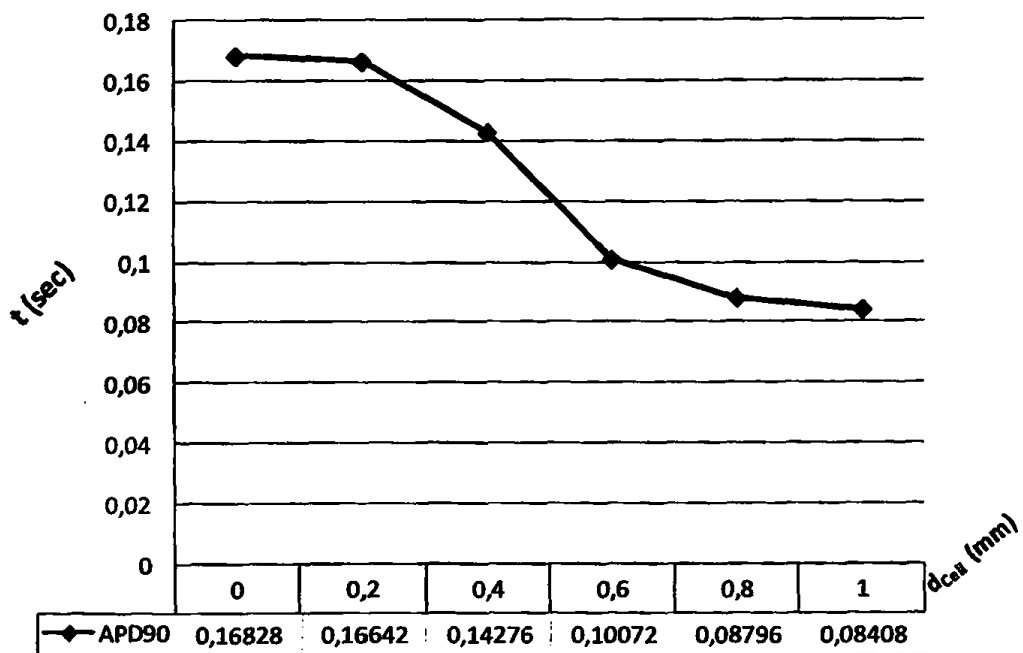


Σχήμα 6.5: Διάρκεια μεταξύ παλμών για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.



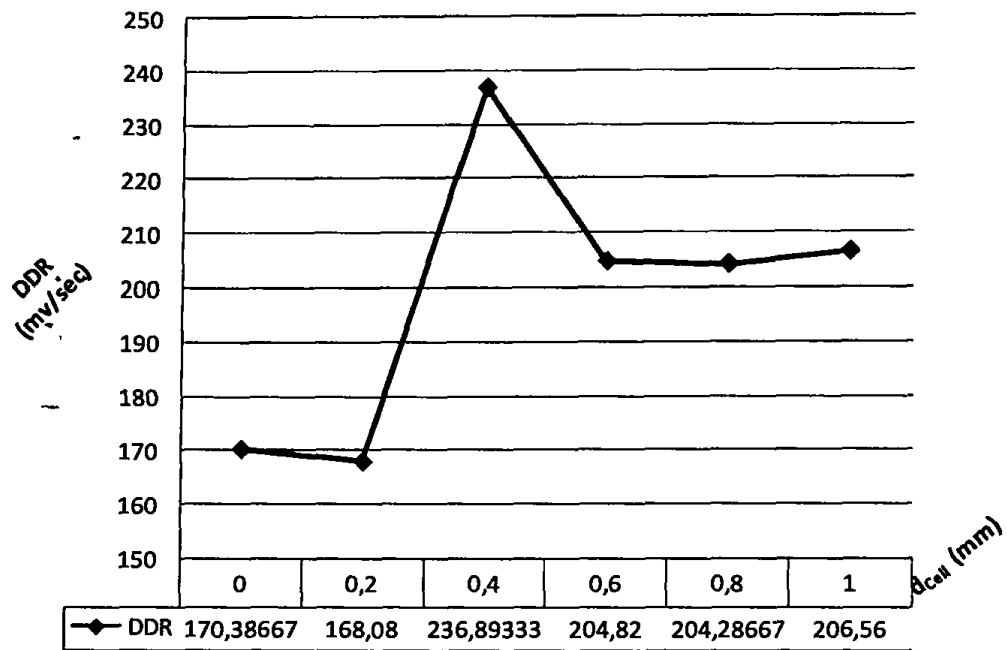


Σχήμα 6.6: Διάρκεια δυναμικού στο 50% της εκπόλωσης για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.

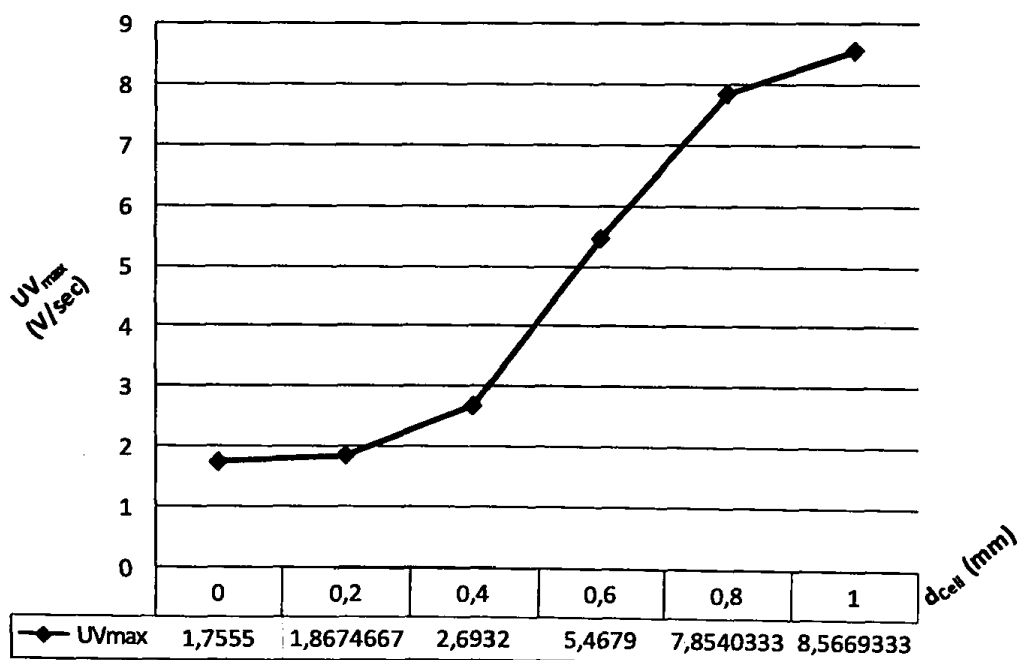


Σχήμα 6.7: Διάρκεια δυναμικού στο 90% της εκπόλωσης για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.





Σχήμα 6.8: Διαστολικός ρυθμός εκπόλωσης για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.



Σχήμα 6.9: Μέγιστη ταχύτητα ανόδου για το μοντέλο μηδενικής διάστασης.



6.2 Χαρακτηριστικά μονοδιάστατου μοντέλου

Το επόμενο βήμα είναι η εξαγωγή των χαρακτηριστικών του μονοδιάστατου μοντέλου. Στα σχήματα 6.10 - 6.17 φαίνεται η τιμή του κάθε χαρακτηριστικού ως συνάρτηση της απόστασης από το κέντρο του φλεβόκομβου.

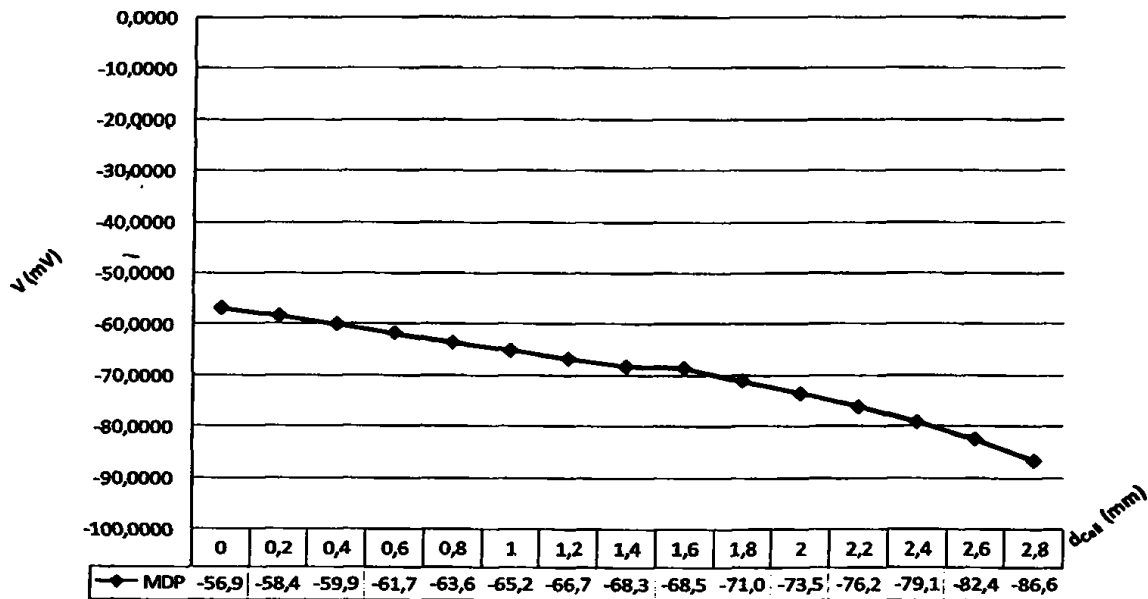
Τα χαρακτηριστικά που αφορούν την τιμή του δυναμικού (MDP, MSP, APA) ακολουθούν την ίδια μορφή με τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά του μοντέλου μηδενικής διάστασης. Το μέγιστο διαστολικό δυναμικό (Σχήμα 6.10) γίνεται πιο αρνητικό από το κέντρο προς την περιφέρεια (-56.9 mV στο κέντρο και -86.6 mV στην περιφέρεια). Το μέγιστο συστολικό δυναμικό (Σχήμα 6.11) αυξάνεται από το κέντρο προς την περιφέρεια στο κεντρικό κύτταρο έχει τιμή 21.2 mV και στο περιφερειακό κύτταρο 32.7 mV. Το ύψος του δυναμικού δράσης, αυξάνεται από το κέντρο προς την περιφέρεια και παίρνει την ελάχιστη τιμή του στο κεντρικό κύτταρο (78.1 mV) και τη μέγιστη τιμή του στο περιφερειακό κύτταρο (119.3 mV).

Το διάστημα μεταξύ παλμών είναι σχεδόν σταθερό για τα κεντρικά κύτταρα, ως αποτέλεσμα της μεταξύ τους αλληλεπίδρασης, στα περιφερειακά κύτταρα μειώνεται αρχικά ενώ όταν πλησιάζουμε προς το τέλος του φλεβόκομβου αυξάνεται και πάλι λόγω της επιρροής των κολπικών κυττάρων (Σχήμα 6.13). Η διάρκεια του δυναμικού στο 50% και στο 90% της εκπόλωσης (Σχήματα 6.14 και 6.15) μειώνεται από το κέντρο προς την περιφέρεια όπως και στο μονοδιάστατο μοντέλο, με τις μέγιστες τιμές τους στο κέντρο του φλεβόκομβου (0.0632 sec και 0.0824 sec, αντίστοιχα) και τις ελάχιστες στην περιφέρεια του φλεβόκομβου (0.0182 sec και 0.0336 sec, αντίστοιχα).

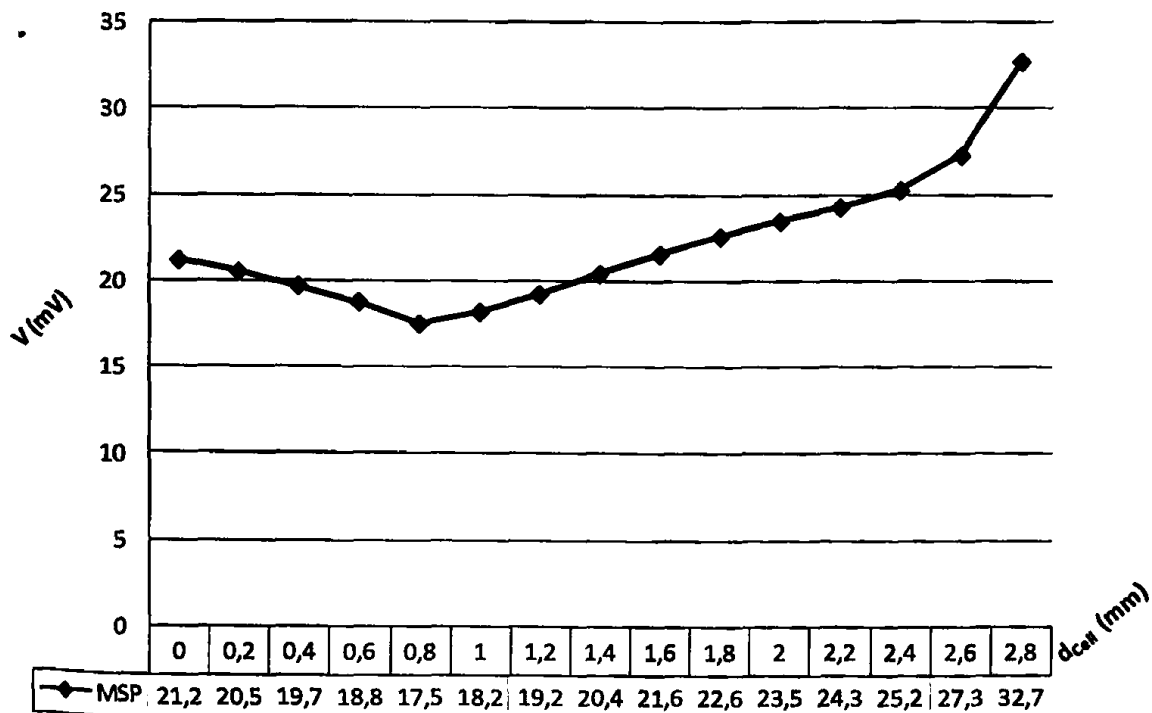
Ο ρυθμός διαστολικής εκπόλωσης αυξάνεται από το κέντρο προς την περιφέρεια, με εξαίρεση το τέλος του φλεβόκομβου που μειώνεται λόγω της επιρροής των κολπικών κυττάρων τα οποία επηρεάζουν επίσης και τις τιμές του ρυθμού διαστολικής εκπόλωσης στην περιφέρεια με αποτέλεσμα να είναι αρκετά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες του μοντέλου μηδενικής διάστασης (Σχήμα 6.16). Παρόμοια επηρεάζεται και η τιμή της μέγιστης ταχύτητας ανόδου του δυναμικού, η οποία αυξάνεται από το κέντρο προς την περιφέρεια όμως η τιμή της είναι



αρκετά μεγαλύτερη από αυτή του μοντέλου μηδενικής διάστασης (Σχήμα 6.17).

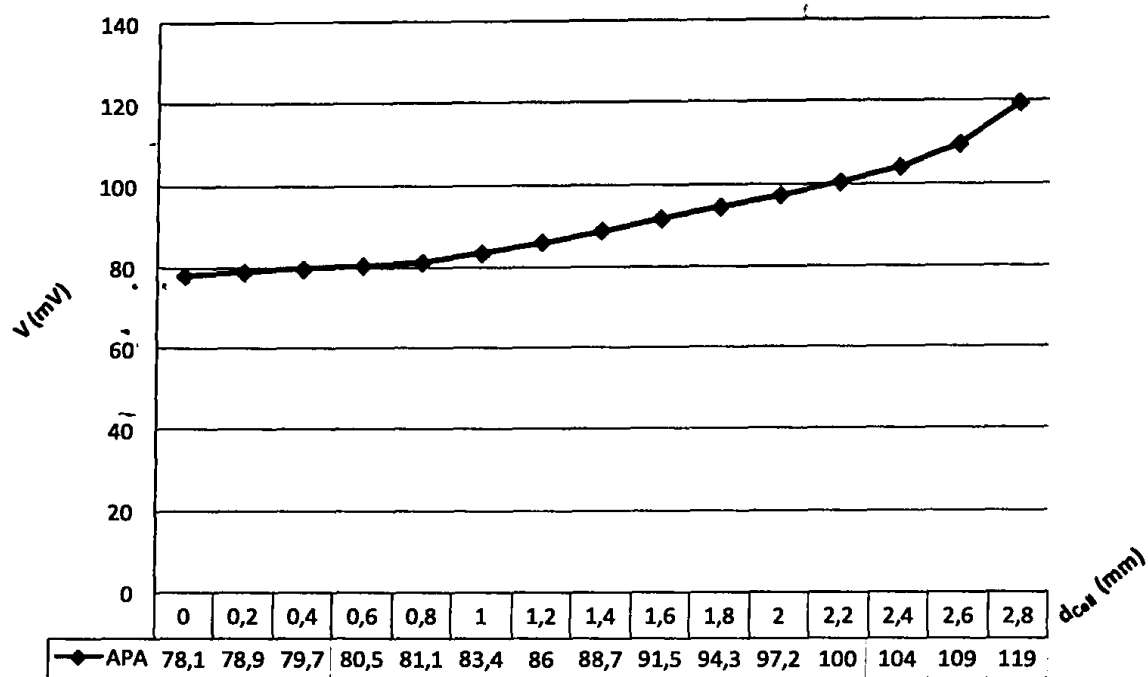


Σχήμα 6.10: Μέγιστο διαστολικό δυναμικό για το μονοδιάστατο μοντέλο.

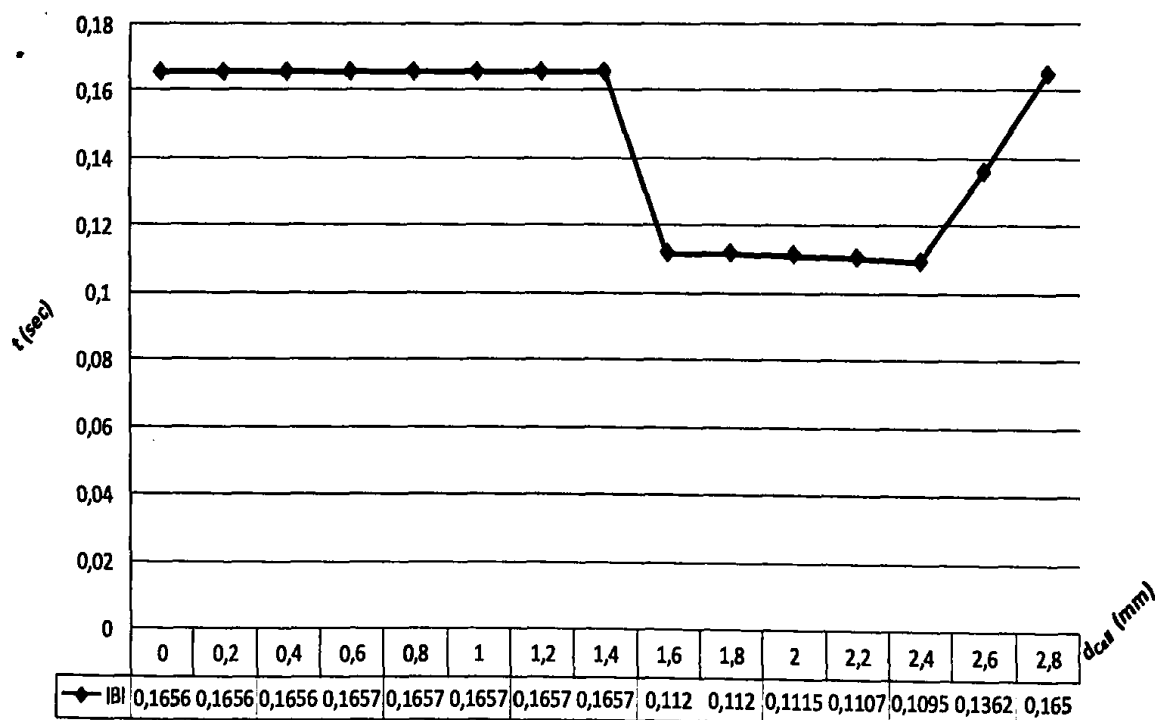


Σχήμα 6.11: Μέγιστο συστολικό δυναμικό για το μονοδιάστατο μοντέλο.



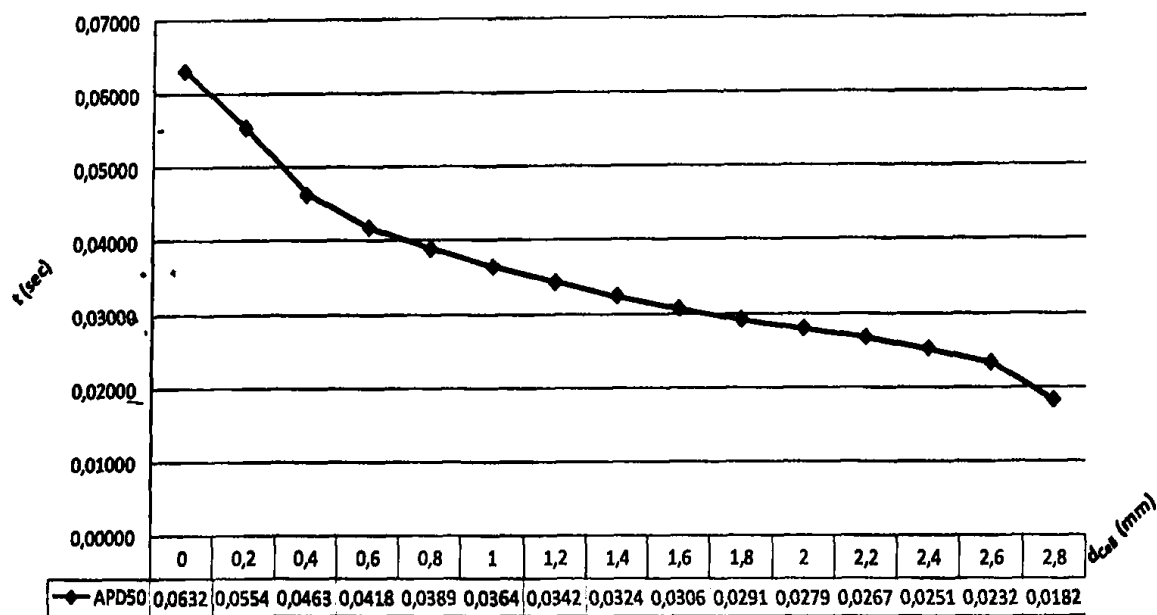


Σχήμα 6.12: Ύψος δυναμικού δράσης για το μονοδιάστατο μοντέλο.

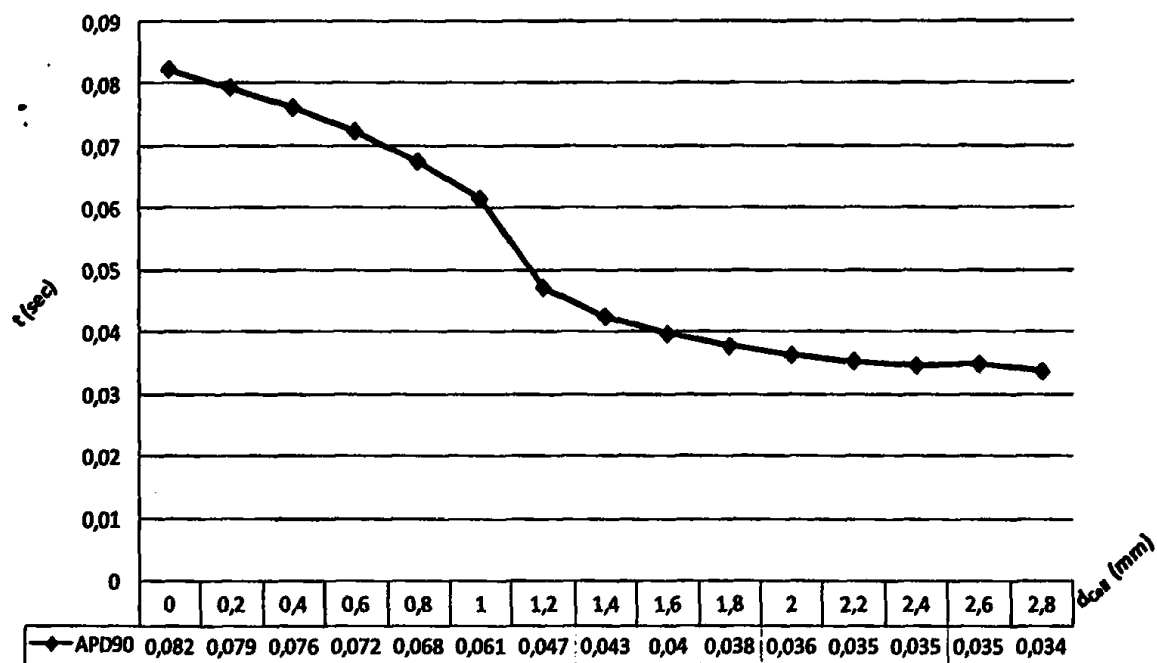


Σχήμα 6.13: Διάστημα μεταξύ παλμών για το μονοδιάστατο μοντέλο.

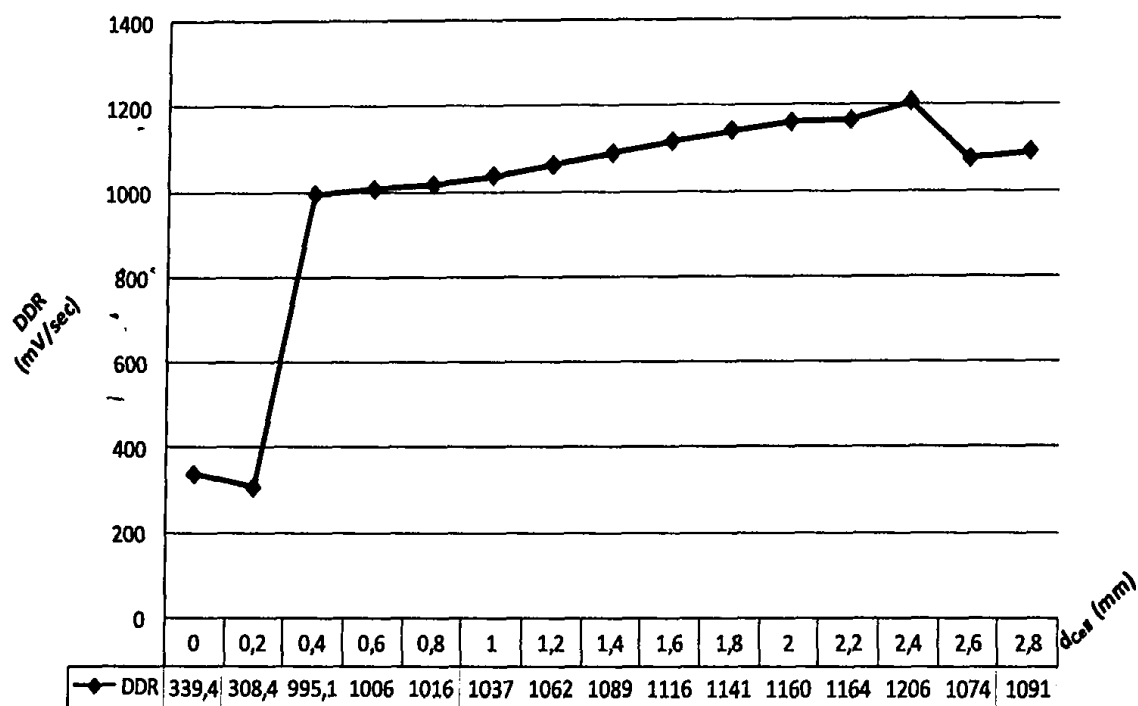




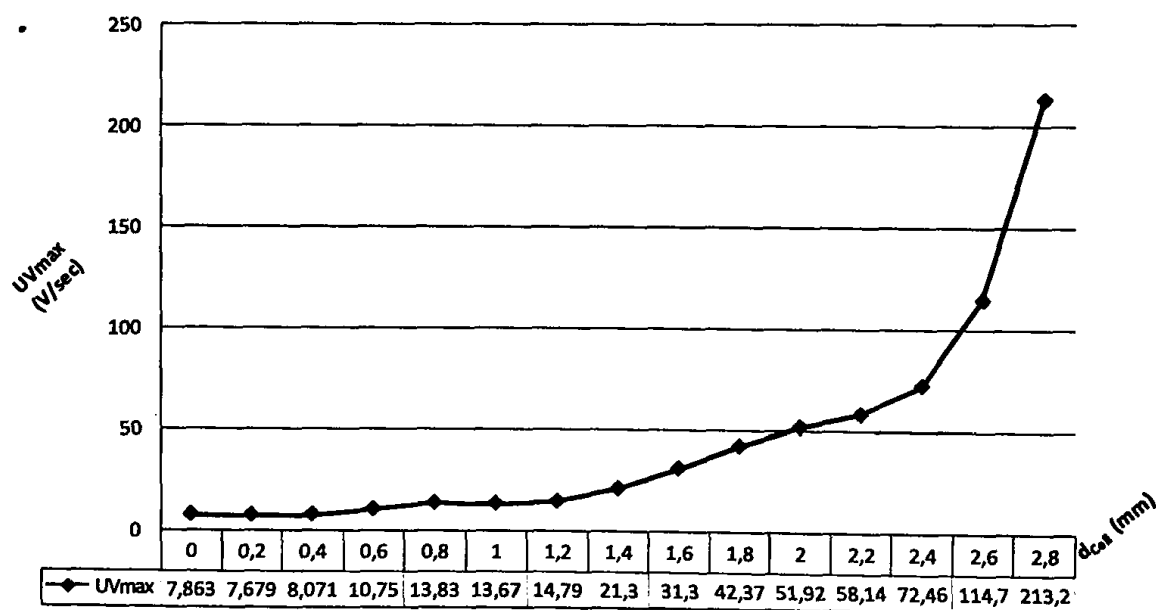
Σχήμα 6.14: Διάρκεια δυναμικού στο 50% της εκπόλωσης για το μονοδιάστατο μοντέλο.



Σχήμα 6.15: Διάρκεια δυναμικού στο 90% της εκπόλωσης για το μονοδιάστατο μοντέλο.



Σχήμα 6.16: Ρυθμός διαστολική εκπόλωσης για το μονοδιάστατο μοντέλο.



Σχήμα 6.17: Μέγιστος ρυθμός ανόδου για το μονοδιάστατο μοντέλο.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7:

ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΟΥ

I_r

-
- 7.1 Καρδιακή ανεπάρκεια
 - 7.2 Μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας σε επίπεδο κυττάρου
 - 7.3 Μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας σε επίπεδο ίνας κυττάρων
 - 7.4 Χαρακτηριστικά του ενεργοποιούμενου από την υπερπόλωση ιοντικού ρεύματος
 - 7.5 Μελέτη της επίδρασης της μείωσης του ιοντικού ρεύματος I_r στο μοντέλο μηδενικής διάστασης
 - 7.6 Μελέτη της επίδρασης της μείωσης του ιοντικού ρεύματος I_r στο μοντέλο μίας διάστασης
-

7.1 Καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι η κατάσταση κατά την οποία η καρδιά είτε δεν μπορεί να τροφοδοτήσει επαρκώς το σώμα με την αναγκαία ποσότητα αίματος είτε δεν μπορεί να αντλήσει το αίμα με την απαιτούμενη ισχύ. Η καρδιακή ανεπάρκεια οδηγεί πάντα σε ανεπάρκεια του κυκλοφορικού συστήματος, δεν σημαίνει όμως πως κάθε ανεπάρκεια του κυκλοφορικού οφείλεται στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιακή ανεπάρκεια προδιαθέτει για θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες και ξαφνικό θάνατο [88], [113].

Η επαναπόλωση δεν είναι είναι φυσιολογική πράγμα το οποίο οφείλεται στην



αναδιαμόρφωση των ιοντικών καναλιών και είναι σημαντική για τη δημιουργία αρρυθμογενών δυναμικών δράσης, ειδικά σε χαμηλούς καρδιακούς ρυθμούς [88], [106], [113]. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν χαμηλό εγγενή καρδιακό ρυθμό, οποίος όπως έχει διαπιστωθεί σε πειράματα σε ζώα οφείλεται στη αύξηση της διάρκειας του κύκλου του παλμού [54], [91], [113].

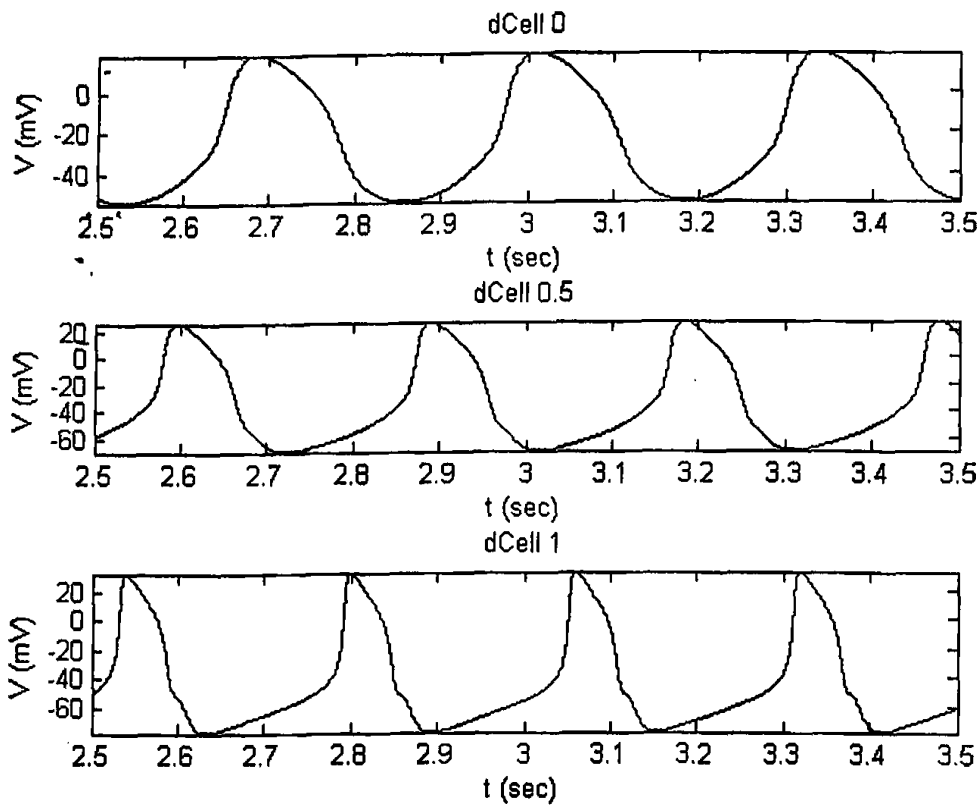
Οι Verkerk *et. al.* [113] διεξήγαγαν πειράματα για την αναδιαμόρφωση των ιοντικών καναλιών σε κύτταρα φλεβόκομβου κουνελιού. Διαπίστωσαν πως ρυθμός διαστολικής εκπόλωσης (DDR) μειώνεται κατά 30% στο κεντρικό κύτταρο. Επιπλέον η διάρκεια του κύκλου του δυναμικού δράσης, που ταυτίζεται με το χαρακτηριστικό της διάρκειας μεταξύ παλμών (IBI) αυξάνεται κατά 15% στο κεντρικό κύτταρο. Για τα υπόλοιπα μορφολογικά χαρακτηριστικά του κυττάρου δεν παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές.

Έπειτα από μετρήσεις διαπίστωθηκε πως σε κύτταρα με καρδιακή ανεπάρκεια το ιοντικό ρεύμα i_f μειώνεται κατά 40%, ενώ το ιοντικό ρεύμα i_{Ks} μειώνεται κατά 20% [113]. Τα υπόλοιπα ιοντικά ρεύματα δεν υπόκεινται σε καμία μεταβολή της μορφής τους λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας. Παρατηρήθηκε όμως πως το ιοντικό ρεύμα ασβεστίου T – τύπου (i_{CaT}) υπήρχε μόνο στο 40% των υγιών κυττάρων και στο 43% των κυττάρων με καρδιακή ανεπάρκεια. Η συμπεριφορά του ιοντικού ρεύματος ασβεστίου T – τύπου (i_{CaT}) πιθανώς να σημαίνει κάποια μεταβολή στη λειτουργία του. Στη συνέχεια περιγράφεται η μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας στα μοντέλα μηδενικής και μίας διάστασης,

7.2 Μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας σε επίπεδο κυττάρου

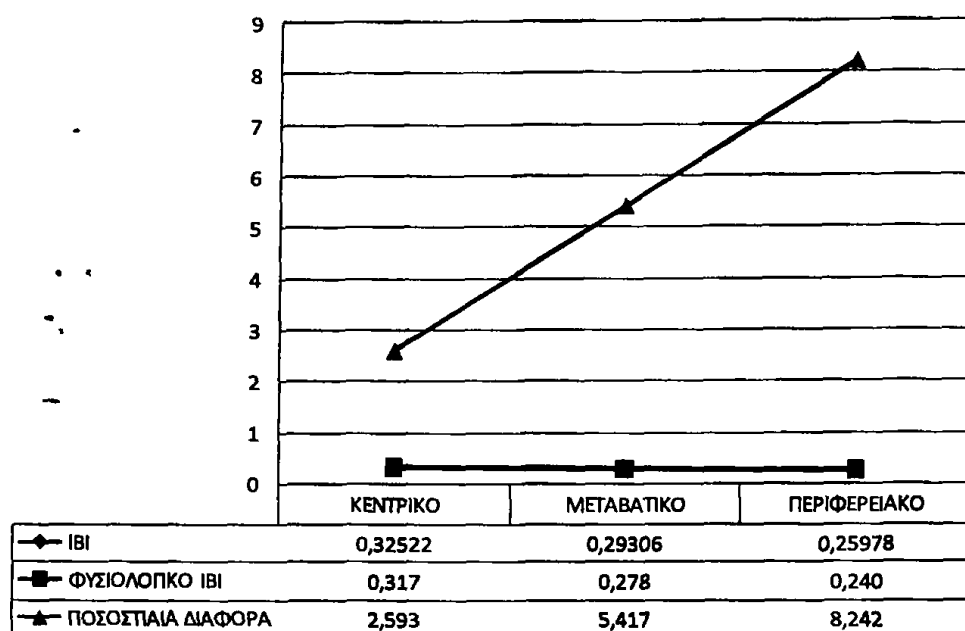
Για τη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας αρχικά προσπαθήσαμε να αναπαράγουμε το φαινόμενο όπως ακριβώς συμβαίνει και στο φλεβόκομβο του κουνελιού. Μειώσαμε δηλαδή το ενεργοποιούμενο από την υπερπόλωση ιοντικό ρεύμα κατά 40 % και το ρεύμα ιόντων καλίου αργής καθυστερημένης αποκατάστασης κατά 20% (Σχήμα 7.1).



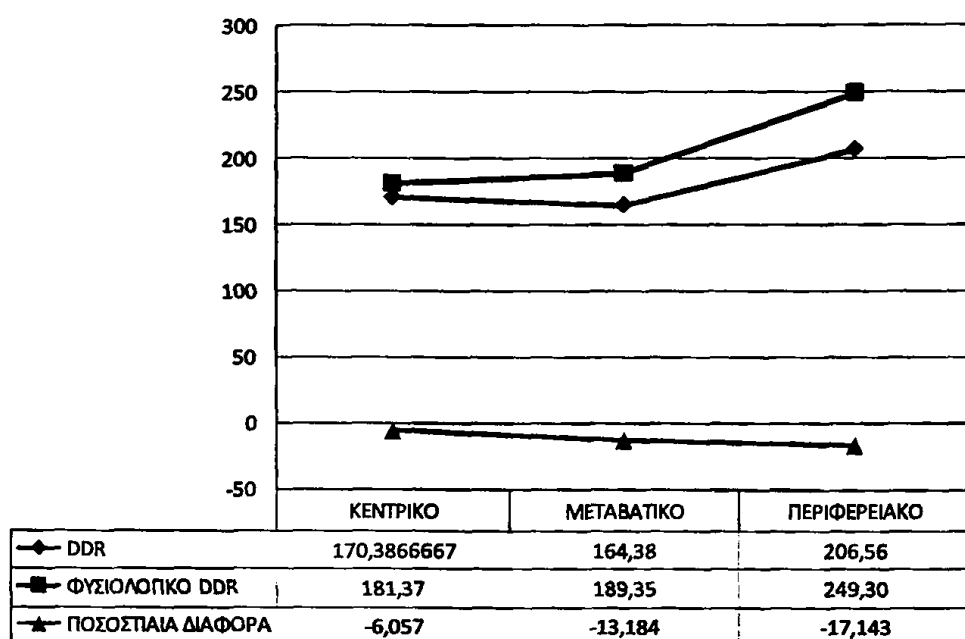


Σχήμα 7.1: Δυναμικά δράσης για το κεντρικό (επάνω), ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό κύτταρο στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_f κατά 40% και του i_{K_s} κατά 20%.

Τα αποτελέσματα της παραπάνω μοντελοποίησης δεν αναπαράγουν τα δυναμικά δράσης σε κύτταρα με καρδιακή ανεπάρκεια όπως μπορούμε να συμπεράνουμε από τη διαφορά των χαρακτηριστικών DDR και IBI σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές (Σχήματα 7.2 - 7.3).



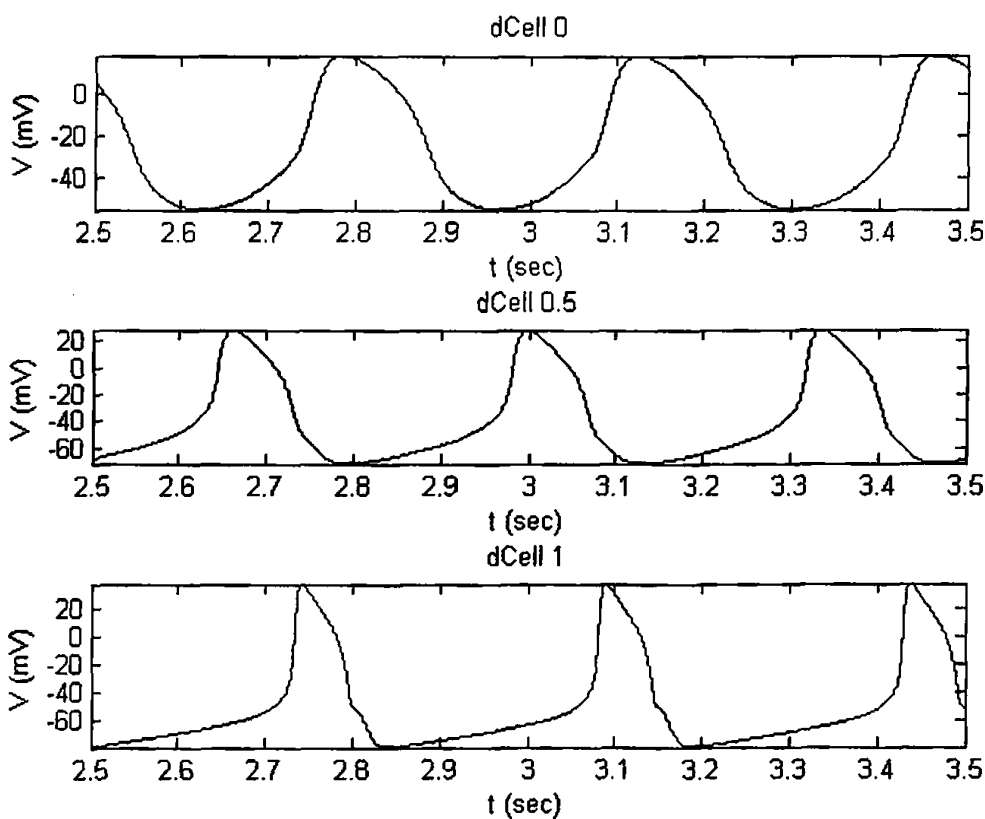
Σχήμα 7.2: Διάρκεια μεταξύ παλμών στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του if κατά 40% και του iKs κατά 20%.



Σχήμα 7.3: Ρυθμός διαστολικής εκπόλωσης στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του if κατά 40% και του iKs κατά 20%.

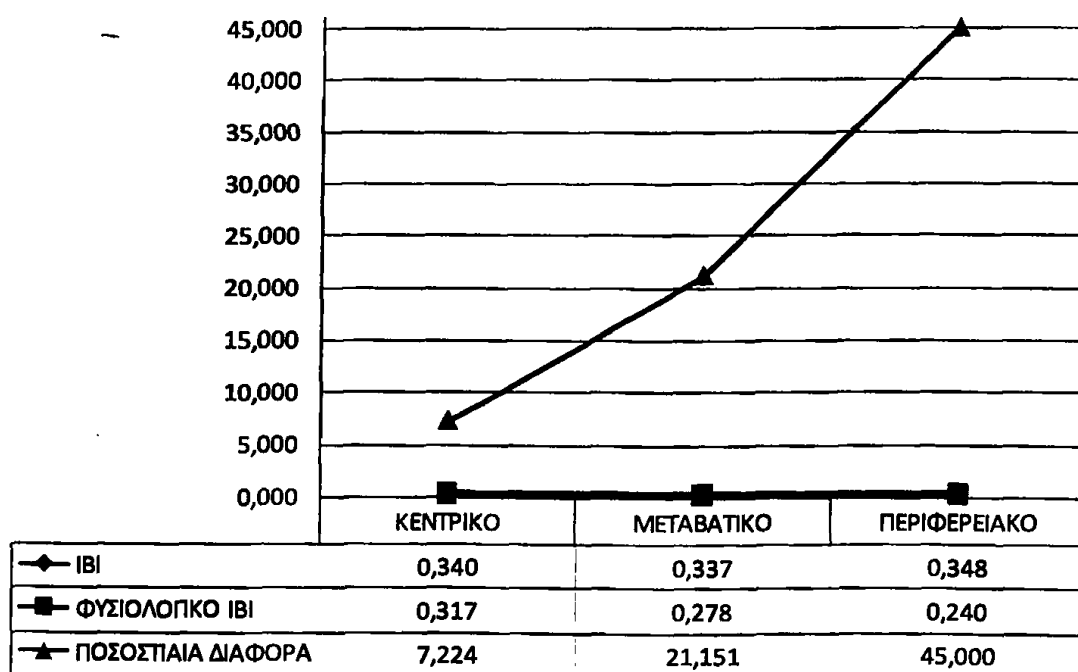


Στη συνέχεια διαπιστώθηκε πως η μείωση του ιοντικού ρεύματος καλίου αργής καθυστερημένης αποκατάστασης δεν επιδρά σημαντικά στην αλλαγή των δυναμικών δράσης στη μοντελοποίησή μας. Επόμενο βήμα ήταν η εύρεση του καταλλήλου ποσοστού μείωσης του ενεργοποιούμενου από την υπερπόλωση ιοντικού ρεύματος, για την καλύτερη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας. Έπειτα από πειράματα καταλήξαμε ότι προκειμένου να μοντελοποιηθεί η καρδιακή ανεπάρκεια με την καλύτερη δυνατή ακρίβεια θα πρέπει το ιοντικό ρεύμα i_f να αφαιρεθεί από το μοντέλο μας, να το μειώσουμε δηλαδή κατά 100% (Σχήμα 7.4).

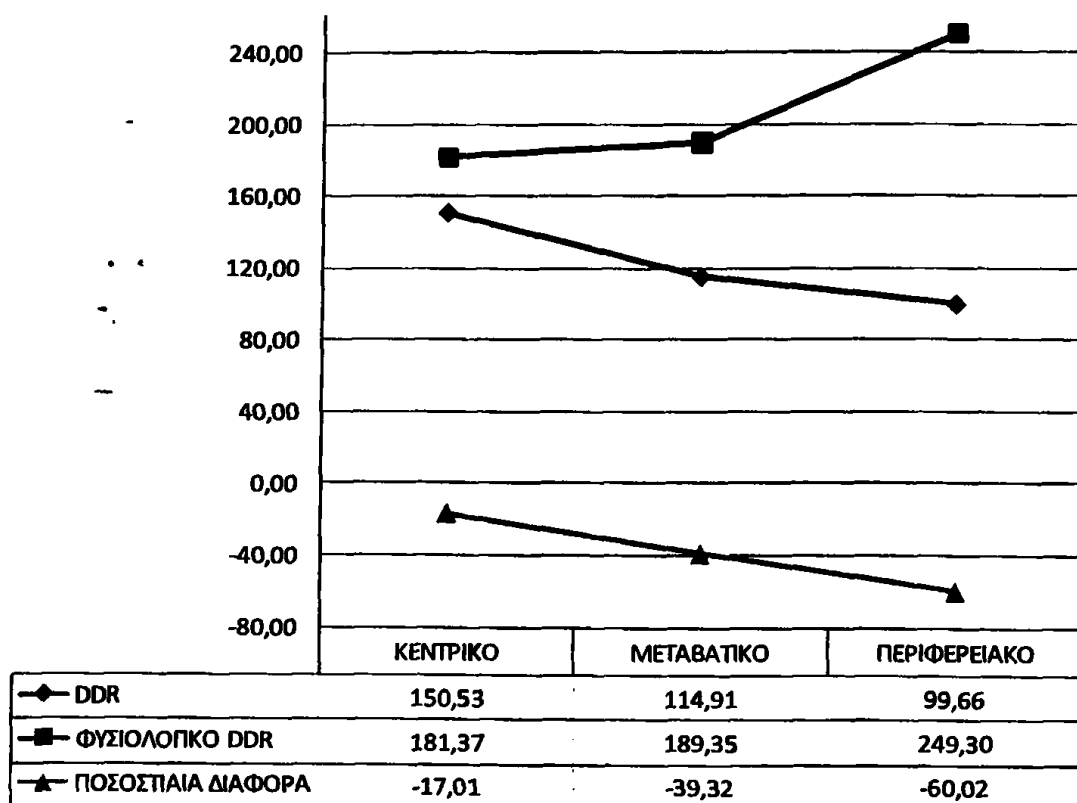


Σχήμα 7.4: Δυναμικά δράσης για το κεντρικό (επάνω), ενδιάμεσο (κέντρο) και το περιφερειακό κύτταρο στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_f κατά 100%.

Μειώνοντας το i_f κατά 100% έχουμε την καλύτερη δυνατή μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας όπου το διάστημα μεταξύ παλμών αυξάνεται κατά 7.224% για το κεντρικό κύτταρο και κατά 45% για το περιφερειακό κύτταρο (Σχήμα 7.5) και ο ρυθμός διαστολικής εκπόλωσης μειώνεται κατά 17.01% στο κεντρικό κύτταρο και κατά 60.02% στο περιφερειακό κύτταρο (Σχήμα 7.6).



Σχήμα 7.5: Διάρκεια μεταξύ παλμών στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_f κατά 100%.



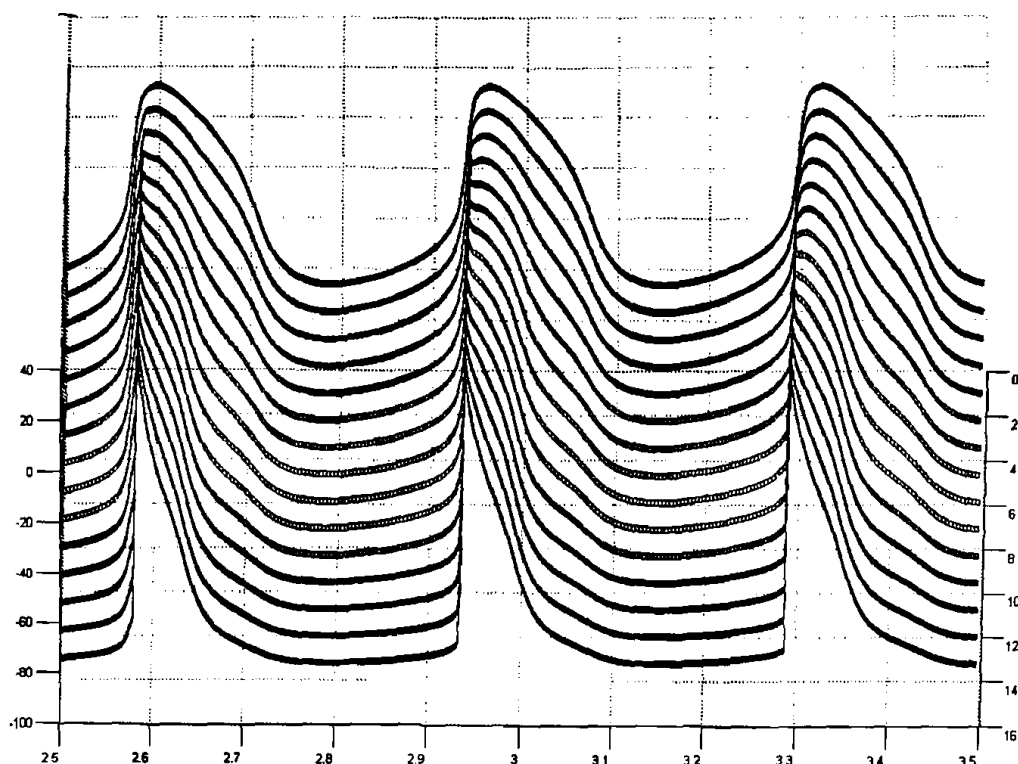
Σχήμα 7.6: Ρυθμός διαστολικής εκπόλωσης στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_f κατά 100%.

7.3 Μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας σε επίπεδο ίνας κυττάρων

Το επόμενο βήμα είναι η μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας στο μονοδιάστατο μοντέλο. Στην έρευνά τους οι Verkerk *et. al.*[113] δεν μοντελοποίησαν την καρδιακή ανεπάρκεια στο μονοδιάστατο μοντέλο. Προκειμένου να μελετήσουμε τυχόν διαφοροποίηση του μονοδιάστατου μοντέλου σε σχέση με αυτό μηδενικής διάστασης επαναλάβουμε τα πειράματα για μείωση των ιοντικών ρευμάτων i_f και i_K κατά 40% και κατά 20% αντίστοιχα. Στο μονοδιάστατο μοντέλο διαπιστώσαμε πως μία τέτοια μείωση δεν μοντελοποιεί την καρδιακή ανεπάρκεια και πως η μείωση του ιοντικού ρεύματος i_K δεν επιδρά σημαντικά στη μεταβολή του δυναμικού δράσης.



Μετά από πειράματα καταλήξαμε πως για τη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας στο μονοδιάστατο μοντέλο θα πρέπει όπως και στο μοντέλο μηδενικής διάστασης να μειώσουμε το ενεργοποιούμενο από την υπερπόλωση ιοντικό ρεύμα (i_f) κατά 100%. Στο Σχήμα 7.7 φαίνεται το δυναμικό δράσης στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας στο μονοδιάστατο μοντέλο.

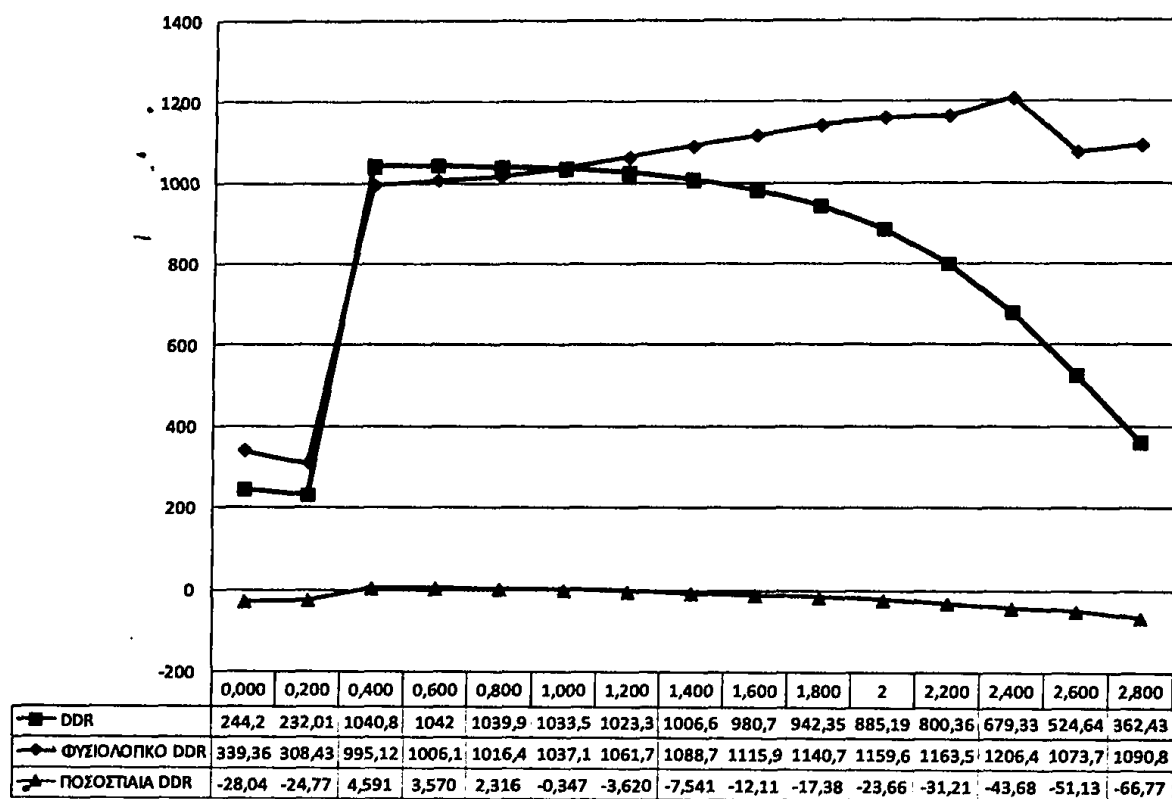


Σχήμα 7.7: Δυναμικό δράσης στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας στο μονοδιάστατο μοντέλο.

Στα επόμενα Σχήματα (7.8 - 7.9) φαίνονται οι τιμές του διαστολικού ρυθμού εκπόλωσης και της διάρκειας μεταξύ παλμών, τόσο στο φυσιολογική ίνα κυττάρων όσο και σε ίνα κυττάρων με καρδιακή ανεπάρκεια, όπως επίσης και τις ποσοστιαίες μεταβολές των χαρακτηριστικών σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές. Μπορούμε εύκολα να παρατηρήσουμε πως οι μεταβολές των χαρακτηριστικών δεν είναι ίδιες με το μοντέλο μηδενικής διάστασης, όπως ίσως να περιμέναμε, και αυτό οφείλεται στη μεγάλη επιρροή του κολπικού κυττάρου στη μορφή του

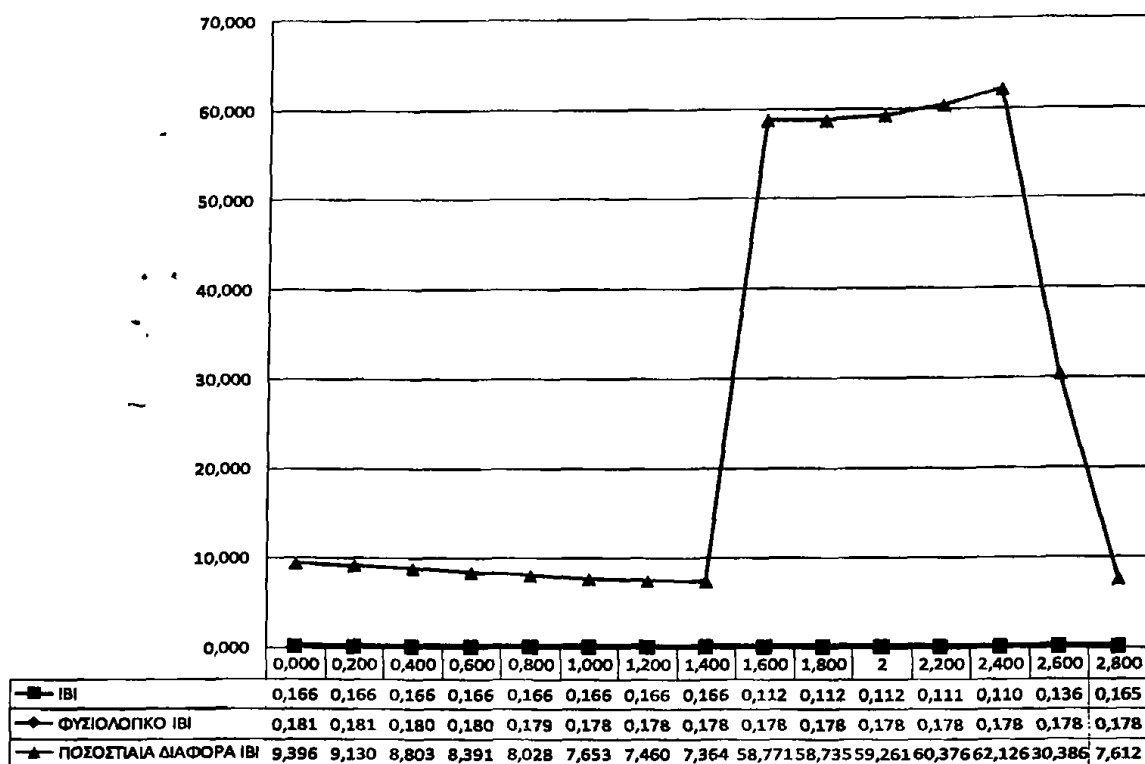


δυναμικού.



Σχήμα 7.8: Διάρκεια μεταξύ παλμών στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_f κατά 100%.





Σχήμα 7.9: Ρυθμός διαστολικής εκπόλωσης στη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του i_f κατά 100%.

7.4 Χαρακτηριστικά του ενεργοποιούμενου από την υπερπόλωση ιοντικού ρεύματος

Τα κανάλια του ενεργοποιούμενου από την υπερπόλωση ιοντικού ρεύματος είναι διαπερατά από τα ιόντα νατρίου και από τα ιόντα ασβεστίου. Για αυτό το λόγο το αντίστροφο δυναμικό του ιοντικού ρεύματος i_f δεν συμπίπτει με κανένα από τα δυναμικά των ιόντων, για αυτό το λόγο επίσης το ενεργοποιούμενο από την υπερπόλωση ιοντικό ρεύμα μοντελοποιείται ως το άθροισμα δύο συνιστωσών, τη συνιστώσα ιόντων νατρίου i_{Na} και τη συνιστώσα ιόντων καλίου i_K [22].

Το ιοντικό ρεύμα i_f ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της υπερπόλωσης, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα ιοντικά ρεύματα του φλεβόκομβου. Λόγω της μη φυσιολογικής συμπεριφοράς του σε σχέση με τα υπόλοιπα ιοντικά ρεύμα συχνά ονομάζεται funny (περίεργο), και



παρουσιάζει σχετικά αργές κινητικές. Σε δυναμικά μεγαλύτερα από το αντίστροφο δυναμικό του έχει φορά προς τα έξω. Παρόλα αυτά στα μεγαλύτερα από το αντίστροφο δυναμικό του δυναμικά απενεργοποιείται πολύ γρήγορα, και λόγω αυτού θεωρείται ρεύμα με φορά προς το εσωτερικό του κυττάρου [22].

Το ιοντικό ρεύμα i_f είναι υπεύθυνο για τη διαστολική εκπόλωση του δυναμικού δράσης. Είναι απενεργοποιημένο κατά τη διάρκεια της ανόδου του δυναμικού δράσης και ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της εκπόλωσης. Κατά τη διάρκεια της εκπόλωσης ανταγωνίζεται τα προς το εξωτερικό κινούμενα ρεύματα ιόντων καλίου μέχρι να επιτευχθεί το μέγιστο διαστολικό δυναμικό. Σε αυτό το σημείο προκαλεί την αργή εκπόλωση της μεμβράνης [22].

Το ιοντικό ρεύμα i_f ελέγχει τον καρδιακό ρυθμό μέσω του ρόλου του στη δημιουργία της διαστολικής εκπόλωσης. Ο έλεγχος του καρδιακού ρυθμού από το i_f δεν έγκειται μόνο στο ρόλο του στη δημιουργία της διαστολικής εκπόλωσης, οφείλεται επίσης και στην εξάρτησή του από την ενδοκυτταρική μονοφωσφορική κυκλική αδενοσίνη (cAMP) [23]. Ενώ η εξαρτώμενη από την υπερπόλωση ενεργοποίηση του ιοντικού ρεύματος i_f είναι λειτουργική στη δημιουργία της διαστολικής εκπόλωσης, η εξάρτησή του από την ενδοκυτταρική cAMP δίνει τη δυνατότητα στο cAMP να ελέγχει τον καρδιακό ρυθμό μέσω νευροδιαβιβαστών [22].

Η δημιουργία και ο έλεγχος του καρδιακού ρυθμού από τα κανάλια του ιοντικού ρεύματος i_f έχουν μεγάλη φυσιολογική σημασία, μπορούν παράλληλα όμως να χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία στα χέρια των επιστημόνων για παρέμβαση στον έλεγχο και στη μεταβολή του καρδιακού ρυθμού μέσω γονιδιακής, κυτταρικής ή φαρμακολογικής προσέγγισης [22].

Η ικανότητα του ιοντικού ρεύματος i_f να ελέγχει τον καρδιακό ρυθμό, χωρίς η μείωση του να επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη μορφολογία των δυναμικών δράσης οδήγησε στην ανακάλυψη φαρμάκων που επιβραδύνουν τον καρδιακό ρυθμό, μπλοκάροντας το ιοντικό ρεύμα i_f . Τα φάρμακα αυτά είναι γνωστά ως καθαροί βραδυκαρδικοί παράγοντες (Pure Bradycardic



Agents – PBAs) και συμπεριλαμβάνουν τα εξής [22]:

- Alinidine [58].
- Falipamil [9].
- UL – FS 49 [25], [107].
- ZENECA ZD7288 [8].

Μελλοντικά η ιδιότητα του ιοντικού ρεύματος i_f , όσον αφορά τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού, ίσως μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν για την υλοποίηση βιολογικών βηματοδοτών που θα αντικαταστήσουν τους ηλεκτρονικούς βηματοδότες.

7.1 Μελέτη της επίδρασης της μείωσης του ιοντικού ρεύματος i_f στο μοντέλο μηδενικής διάστασης

Προκειμένου να μελετήσουμε τη συμπεριφορά του μοντέλου μειώθηκε η αγωγιμότητα του ιοντικού ρεύματος i_f από 10% έως και 100% με βήμα 10% και στη συνέχεια εξάγαμε τα χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, και υπολογίσαμε την ποσοστιαία μεταβολή του κάθε χαρακτηριστικού σε σχέση με τις τιμές του φυσιολογικού κυττάρου που είχαν υπολογιστεί στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Παρόμοια μελέτη δεν έχει διεξαχθεί τόσο για το μοντέλο μηδενικής διάστασης όσο και για το μοντέλο μίας διάστασης. Αρχή ήταν η μελέτη των Verkerk *et. al.*[113] οι οποίοι όμως δεν έχουν παραθέσει αποτελέσματα για την επίδραση των διαφόρων ποσοστών μείωσης του ιοντικού ρεύματος i_f σε όλα τα χαρακτηριστικά που περιγράφουν το δυναμικό δράσης. Τέλος πρέπει να επισημάνουμε ότι στην παραπάνω μελέτη δεν είχε μελετηθεί η συμπεριφορά του μονοδιάστατου μοντέλου.



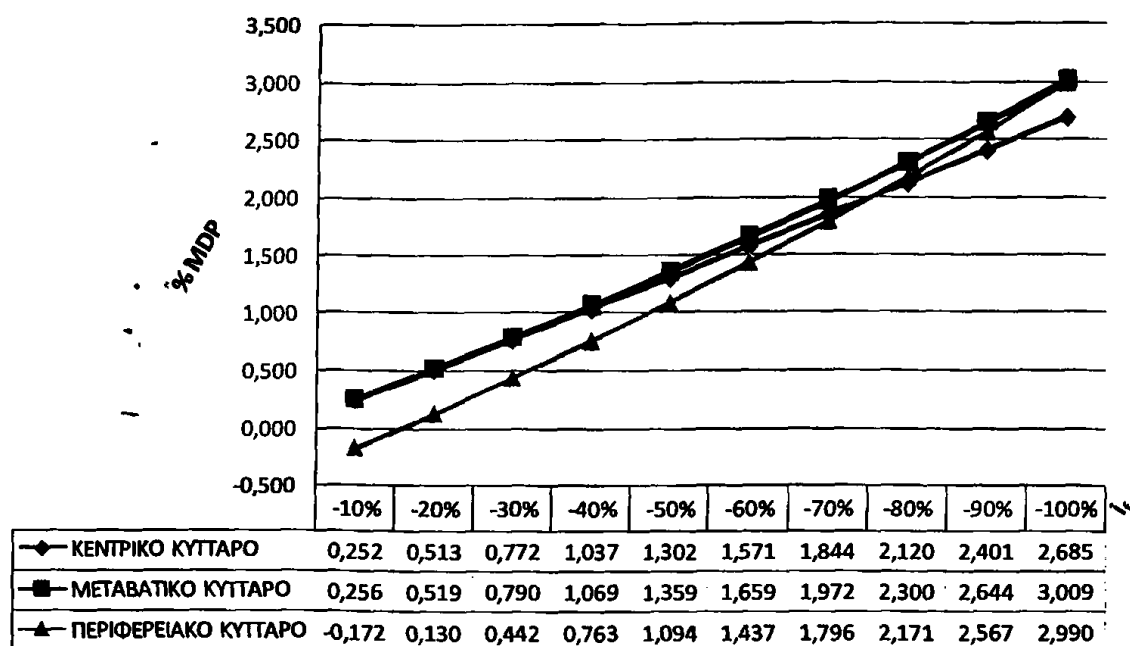
Στα Σχήματα 7.10 - 7.17 μπορούμε να δούμε την ποσοστιαία μεταβολή κάθε χαρακτηριστικού συναρτήσει της μείωσης του ιοντικού ρεύματος i_f . Στα Σχήματα 7.10 - 7.12 βλέπουμε τα χαρακτηριστικά που έχουν σχέση με το δυναμικό και τρία σχετιζόμενα με το δυναμικό χαρακτηριστικά – MDP, MSP, APA - αυξάνονται όσο μειώνουμε το ιοντικό ρεύμα i_f και το ποσοστό αύξησης τους μεγαλώνει όσο περισσότερο μειώνουμε το ιοντικό ρεύμα i_f .

Στα Σχήματα 7.13 - 7.15 μπορούμε να δούμε τα χρονικά χαρακτηριστικά του δυναμικού δράσης – IB_f, APD₅₀, APD₉₀- όπως και στα χαρακτηριστικά δυναμικού και τα χρονικά χαρακτηριστικά αυξάνονται όσο μειώνεται το ιοντικό ρεύμα i_f και το ποσοστό αύξησης τους μεγαλώνει όσο περισσότερο μειώνουμε το ιοντικό ρεύμα i_f .

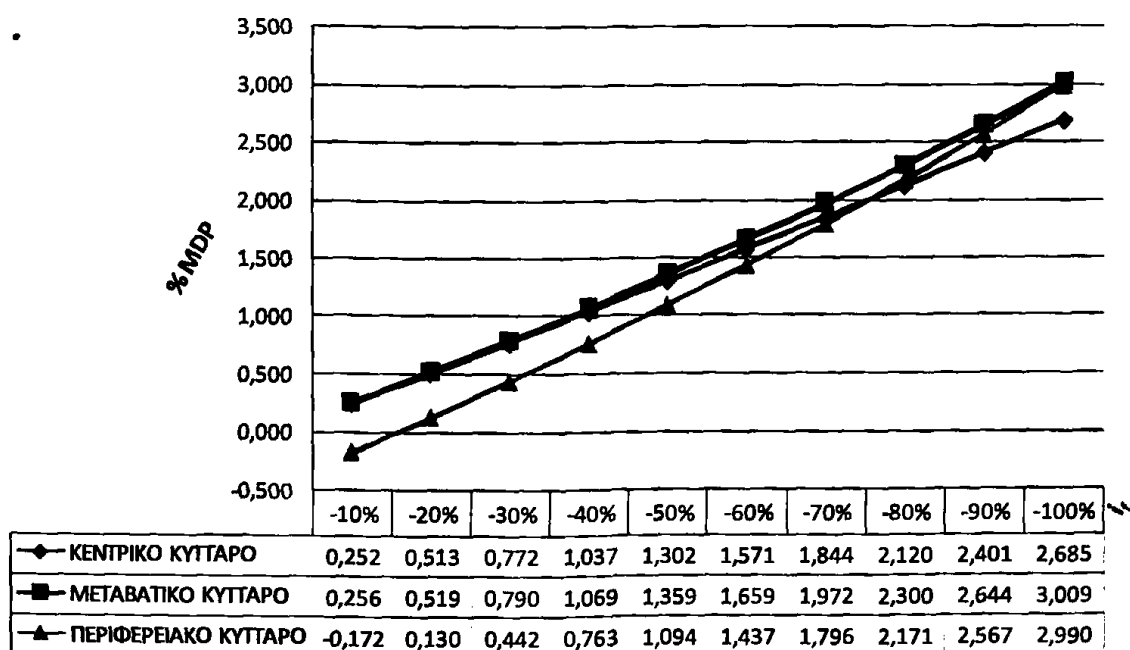
Στα Σχήματα 7.16 - 7.17 φαίνονται τα χαρακτηριστικά ταχύτητας του δυναμικού δράσης -DDR, UV_{max}. Ο ρυθμός διαστολικής εκπόλωσης μειώνεται όσο μειώνουμε το ιοντικό ρεύμα i_f ενώ το ποσοστό μείωσής του γίνεται όλο και πιο αρνητικό όσο περισσότερο μειώνουμε το ιοντικό ρεύμα i_f . Αντίθετα ο μέγιστος ρυθμός ανόδου αυξάνεται όπως στα χρονικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά δυναμικού και το ποσοστό αύξησης του μεγαλώνει όσο περισσότερο μείνεται το ιοντικό ρεύμα i_f .

Σε όλα τα χαρακτηριστικά μπορούμε επίσης να παρατηρήσουμε ότι στο περιφερειακό κύτταρο η μεταβολή τους είναι μεγαλύτερη σε σχέση με το κεντρικό κύτταρο.



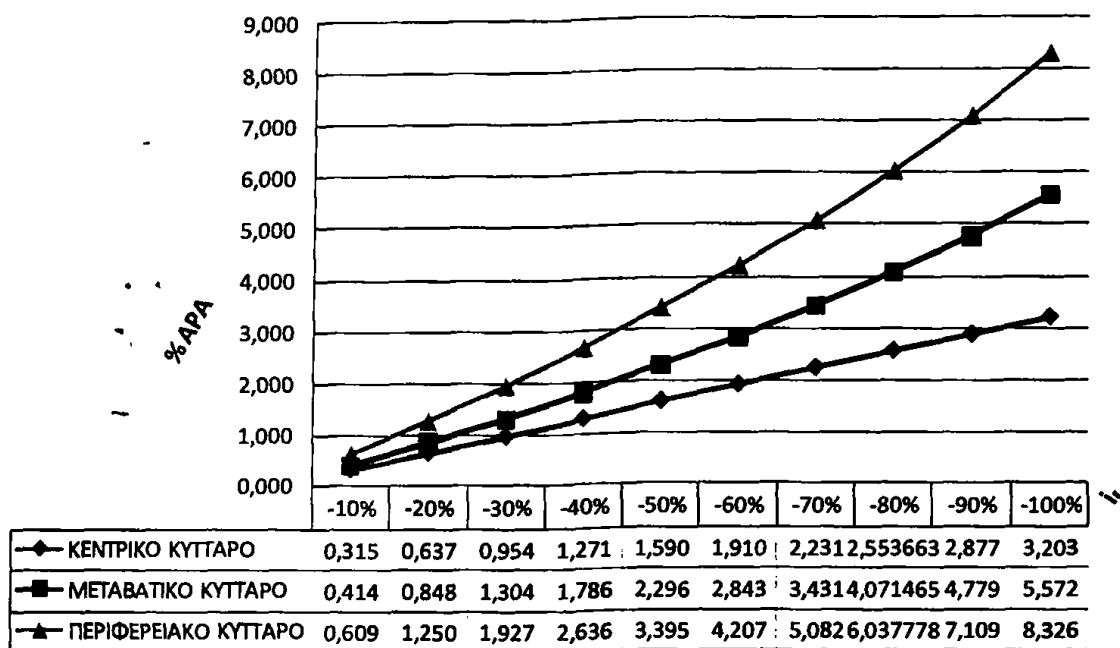


Σχήμα 7.10: Ποσοστιαία μεταβολή του Μέγιστου Συστολικού Δυναμικού σε μείωση του i_c στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.

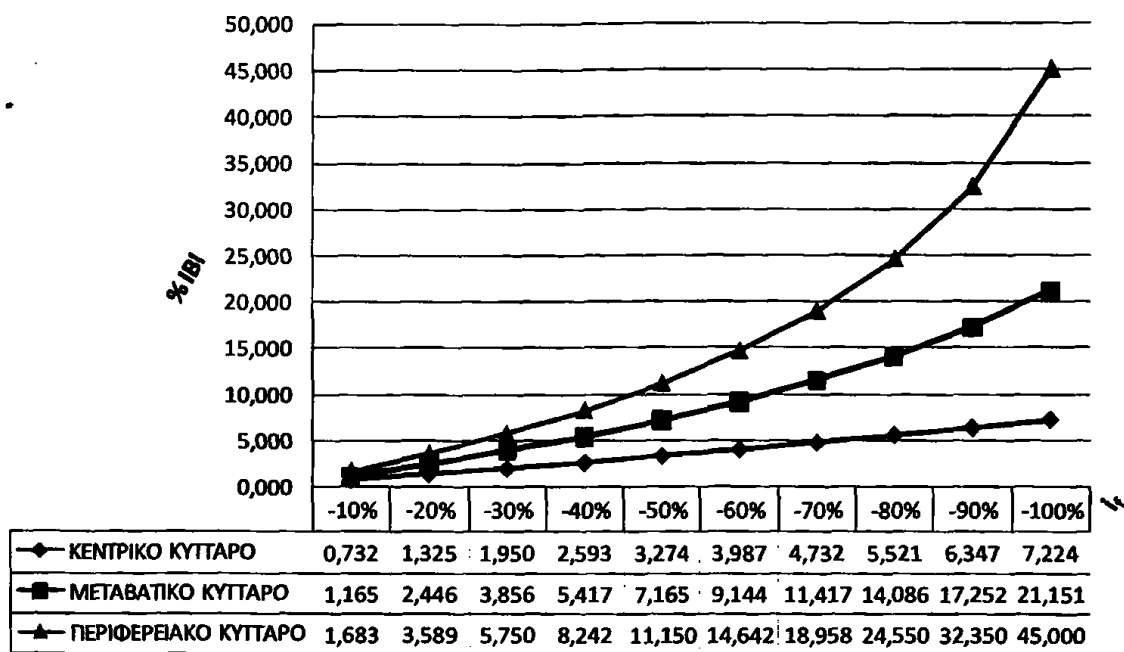


Σχήμα 7.11: Ποσοστιαία μεταβολή του Μέγιστου Διαστολικού Δυναμικού σε μείωση του i_c στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.



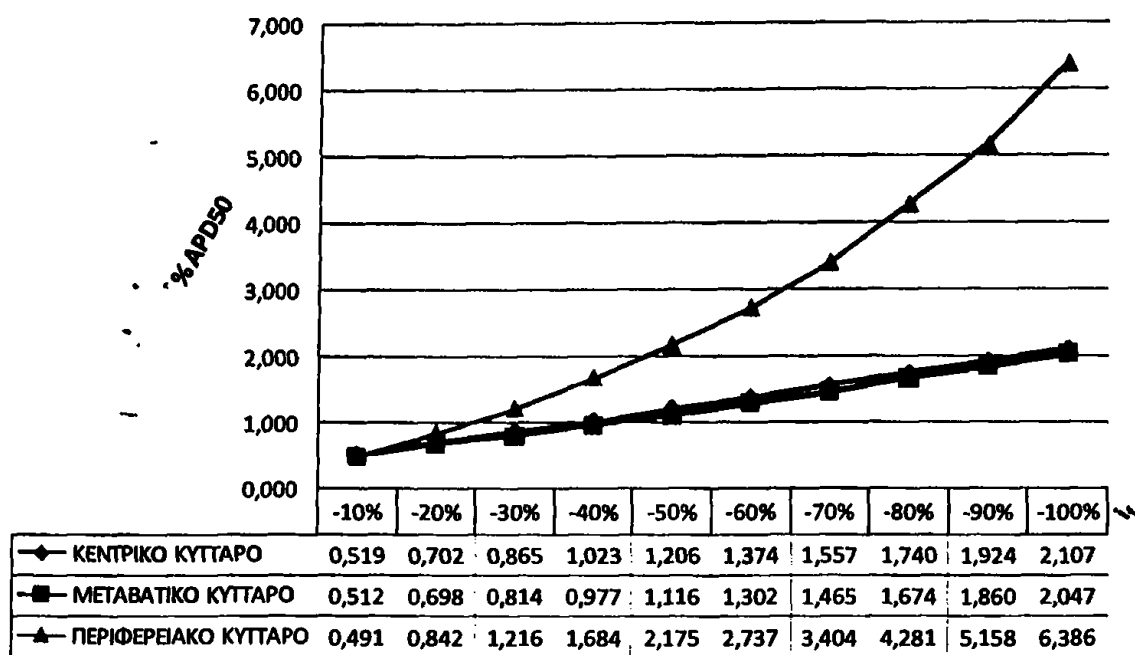


Σχήμα 7.12: Ποσοστιαία μεταβολή του Ύψους Δυναμικού Δράσης σε μείωση του i_c στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.

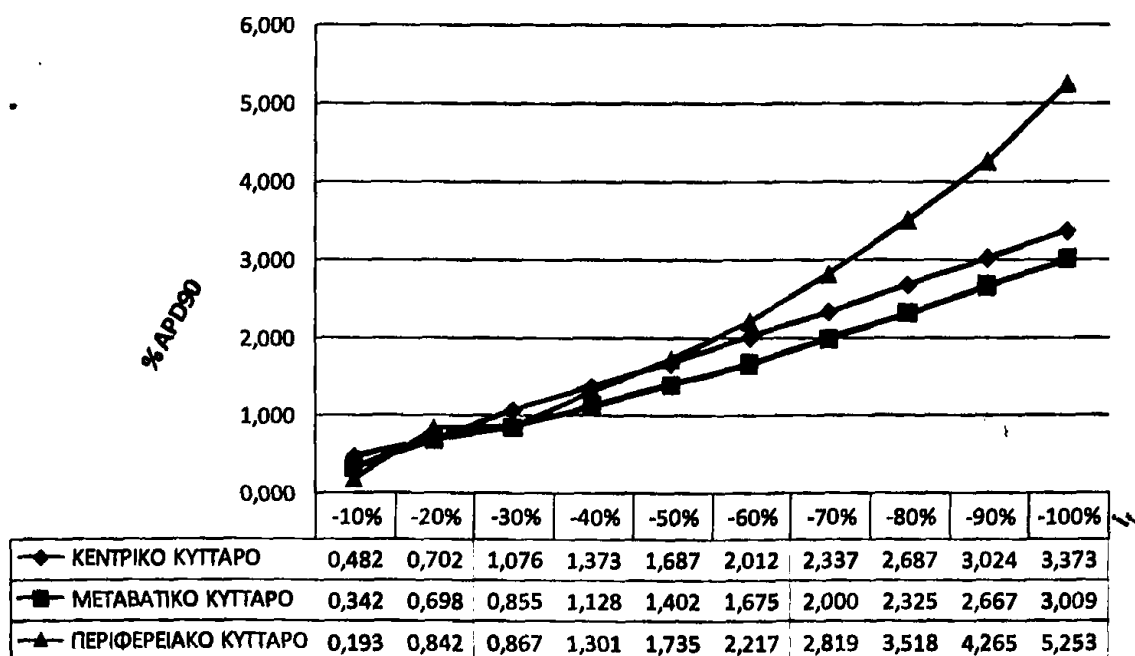


Σχήμα 7.13: Ποσοστιαία μεταβολή του Διαστήματος Μεταξύ Παλμών σε μείωση του i_c στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.



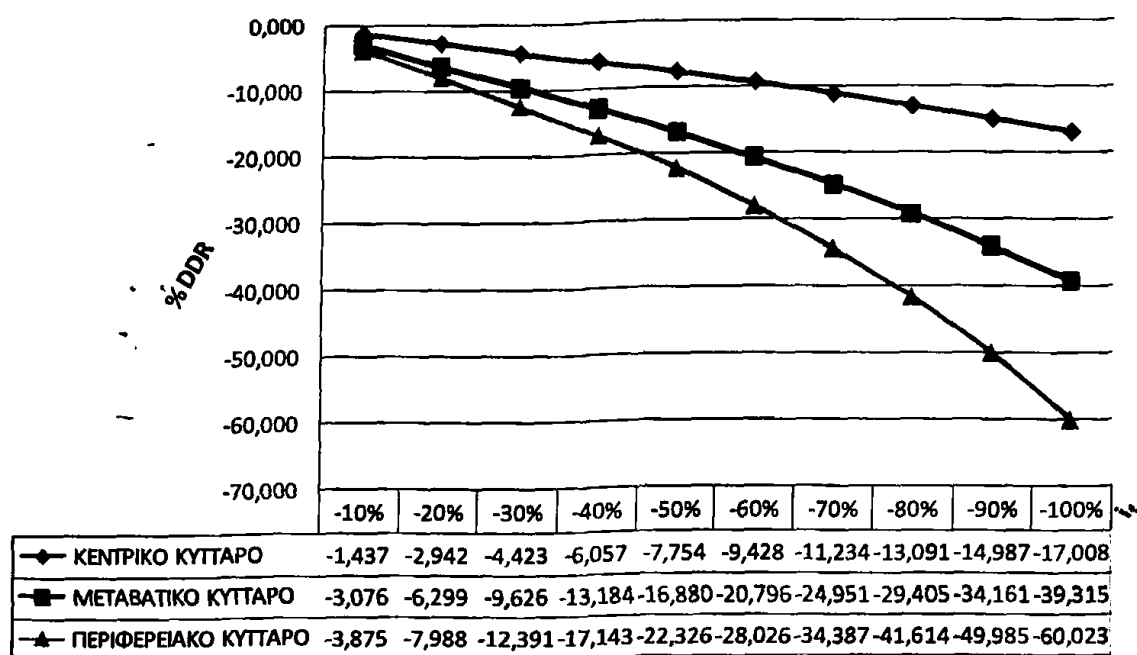


Σχήμα 7.14: Ποσοστιαία μεταβολή της Διάρκειας Δυναμικού στο 50% της Εκπόλωσης σε μείωση του i_f στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.

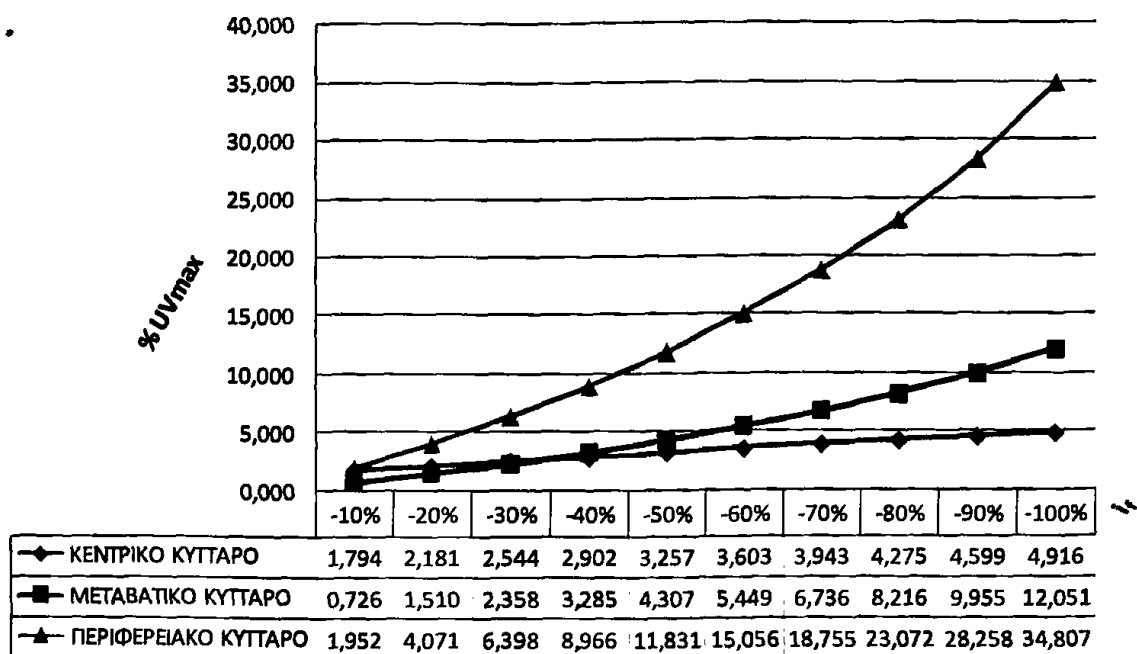


Σχήμα 7.15: Ποσοστιαία μεταβολή της Διάρκειας Δυναμικού στο 90% της Εκπόλωσης σε μείωση του i_f στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.





Σχήμα 7.16: Ποσοστιαία μεταβολή του Ρυθμού Διαστολικής Εκπόλωσης σε μείωση του i_e στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.



Σχήμα 7.17: Ποσοστιαία μεταβολή του Μέγιστου Ρυθμού Ανόδου σε μείωση του i_e στο μοντέλο μηδενικής διάστασης.



7.2 Μελέτη της επίδρασης της μείωσης του ιοντικού ρεύματος i_f στο μοντέλο μίας διάστασης

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η αντίστοιχη μελέτη στο μοντέλο ίνας φλεβοκομβικών κυττάρων. Ακολουθήθηκε η ίδια λογική μειώνοντας το ιοντικό ρεύμα i_f από 10% έως και 100%, με βήμα 10%. Υπολογίστηκαν οι ποσοστιαίες μεταβολές κάθε χαρακτηριστικού σε σχέση με τη φυσιολογική τους τιμή.

Τα αποτελέσματα φαίνονται στα Σχήματα 7.18 - 7.25. Πλέον τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συναρτήσει της απόστασης από το κέντρο του κυττάρου, προκειμένου να μπορέσουμε να μελετήσουμε τη συμπεριφορά ολόκληρης της ίνας κυττάρων στη μείωση του ιοντικού ρεύματος i_f .

Στο Σχήμα 7.18 βλέπουμε την ποσοστιαία διαφορά του Μέγιστου Διαστολικού Δυναμικού (MDP) στα διάφορα ποσοστά μείωσης του i_f . Μπορούμε να δούμε πως τα κύτταρα που επηρεάζονται περισσότερο είναι αυτά που βρίσκονται σε απόσταση 1.8 mm από το κέντρο του φλεβόκομβου, ανήκουν δηλαδή στα περιφερειακά κύτταρα. Η μεγαλύτερη διαφορά παρατηρείται σε μείωση του i_f κατά 100%. Όσον αφορά τη συμπεριφορά της ίνας κυττάρων προχωρώντας από το κέντρο προς την περιφέρεια η διαφορά αυξάνεται ενώ αφού λάβει το μέγιστο σε απόσταση 1.8 mm από το κέντρο μειώνεται για να φθάσει σε αρνητικές τιμές στην περιφέρεια του φλεβόκομβου.

Στο Σχήμα 7.19 βλέπουμε την ποσοστιαία διαφορά του Μέγιστου Συστολικού Δυναμικού (MSP) στα διάφορα ποσοστά μείωσης του i_f . Μπορούμε να παρατηρήσουμε πως τα κύτταρα που επηρεάζονται περισσότερο είναι αυτά που βρίσκονται σε απόσταση 2.6 mm από το κέντρο του φλεβόκομβου, ανήκουν δηλαδή στα περιφερειακά κύτταρα. Η μεγαλύτερη διαφορά παρατηρείται σε μείωση του i_f κατά 50%. Όσον αφορά τη συμπεριφορά της ίνας κυττάρων προχωρώντας από το κέντρο προς την περιφέρεια η διαφορά αυξάνεται στα κεντρικά κύτταρα, στη συνέχεια μειώνεται για τα μεταβατικά κύτταρα, τέλος αυξάνεται για απόσταση 2 -2.6 mm από το κέντρο του φλεβόκομβου ενώ στα τελευταία 0.2 mm μειώνεται.



Στο Σχήμα 7.20 βλέπουμε την ποσοστιαία διαφορά του Ύψους Δυναμικού Δράσης (ΑΡΑ) στα διάφορα ποσοστά μείωσης του i_r . Τα κύτταρα που επηρεάζονται περισσότερο είναι τα περιφερειακά που βρίσκονται σε απόσταση 2.4 mm από το κέντρο. Η μεγαλύτερη διαφορά σε όλα τα κύτταρα παρατηρείται σε μείωση του i_r κατά 90%. Η διαφορά του ύψους του δυναμικού δράσης αυξάνεται σε όλο το μήκος της ίνας εκτός από τα τελευταία 0.4 mm.

Στο Σχήμα 7.21 βλέπουμε την ποσοστιαία διαφορά της Διάρκειας Μεταξύ Παλμών (IBI) στα διάφορα ποσοστά μείωσης του i_r . Τα κύτταρα που επηρεάζονται περισσότερο είναι τα περιφερειακά που βρίσκονται σε απόσταση 1.6 - 2.4 mm από το κέντρο. Η μεγαλύτερη διαφορά σε όλα τα κύτταρα παρατηρείται σε μείωση του i_r κατά 100%. Η διαφορά της Διάρκειας Μεταξύ Παλμών αυξάνεται σε όλο το μήκος της ίνας, όχι όμως με τον ίδιο ρυθμό αφού στη μετάβαση από τα κύτταρα με απόσταση 1.4 mm από το κέντρο στα κύτταρα με απόσταση 1.6 mm η διαφορά στην αύξηση του IBI είναι της τάξης του 50%, εκτός από τα τελευταία 0.4 mm.

Στο Σχήμα 7.22 βλέπουμε την ποσοστιαία διαφορά της Διάρκειας Δυναμικού στο 50% της Εκπόλωσης (APD50) στα διάφορα ποσοστά μείωσης του i_r . Τα κύτταρα που επηρεάζονται περισσότερο είναι τα κεντρικά που βρίσκονται σε απόσταση 0.4 - 0.6 mm από το κέντρο. Η μεγαλύτερη διαφορά σε όλα τα κύτταρα παρατηρείται σε μείωση του i_r κατά 100%. Όσον αφορά τη συμπεριφορά της κυτταρικής ίνας μπορούμε να δούμε πως για τα κεντρικά κύτταρα η διαφορά αυξάνεται, σε κύτταρα με απόσταση 1 - 2.6 mm από το κέντρο του φλεβοκόμβου η διαφορά μειώνεται, ενώ στα τελευταία 0.2 mm η διαφορά αυξάνεται και πάλι.

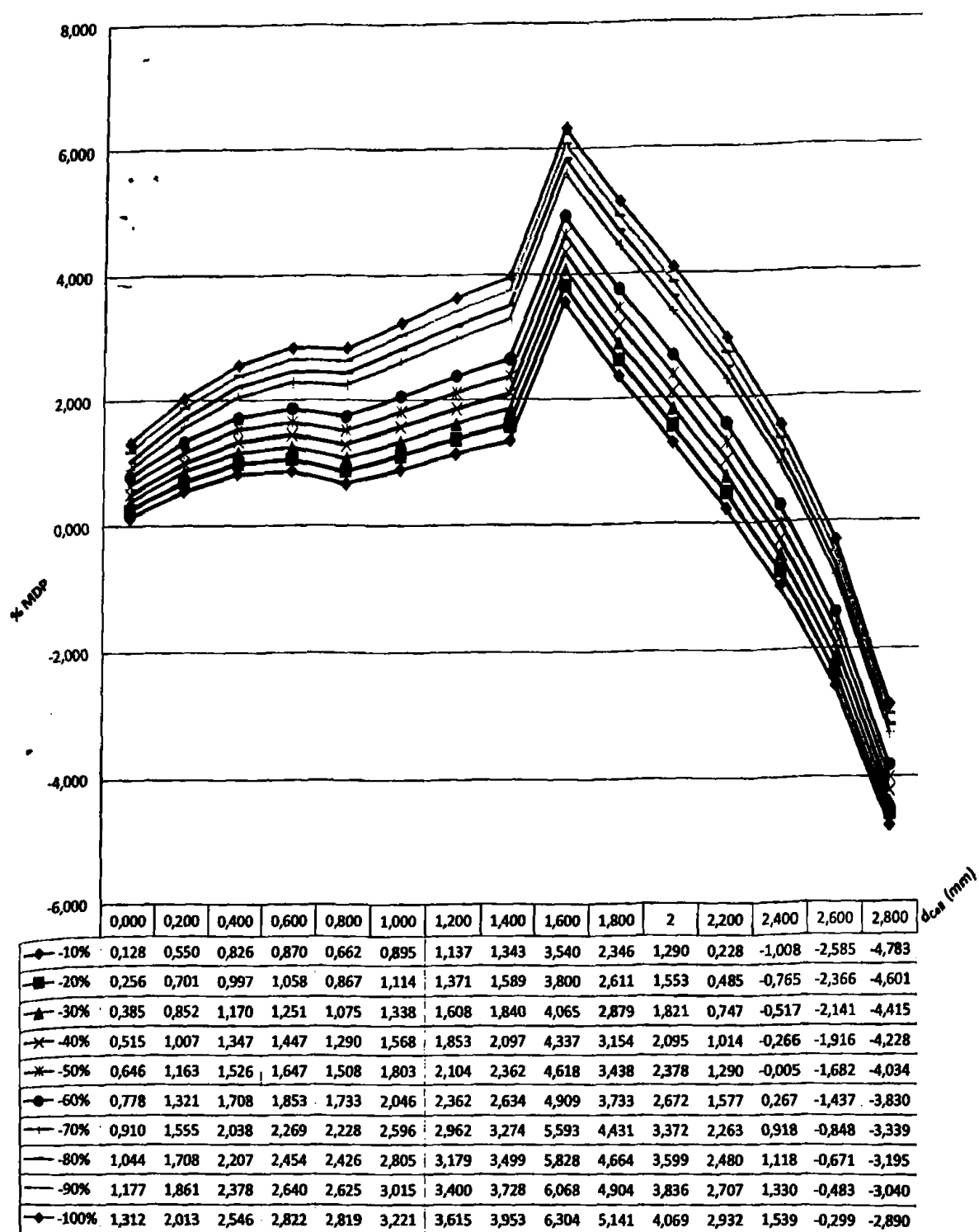
Στο Σχήμα 7.23 βλέπουμε την ποσοστιαία διαφορά της Διάρκειας Δυναμικού στο 90% της Εκπόλωσης (APD90) στα διάφορα ποσοστά μείωσης του i_r . Αντίθετα με τη συμπεριφορά της ίνας φλεβοκομβικών κυττάρων στη Διάρκεια Δυναμικού Δράσης στο 50% της Εκπόλωσης επηρεάζονται είναι τα περιφερειακά κύτταρα σε απόσταση 2.0 mm. Η μεγαλύτερη διαφορά παρουσιάζεται για όλα τα κύτταρα για μείωση του i_r κατά 100%. Επιπλέον η διαφορά αυξάνεται από το κέντρο στην περιφέρεια εκτός από τα τελευταία 0.8 mm που εμφανίζει μείωση.



Στο Σχήμα 7.24 βλέπουμε την ποσοστιαία διαφορά του Ρυθμού Διαστολικής Εκπόλωσης (DDR) στα διάφορα ποσοστά μείωσης του i_r . Η διαφορά του Ρυθμού Διαστολικής Εκπόλωσης αυξάνεται για τα κεντρικά κύτταρα σε απόσταση έως και 0.4 mm από το κέντρο του φλεβόκομβου ενώ στη συνέχεια συνεχώς μειώνεται. Τα κύτταρα που επηρεάζονται περισσότερο είναι τα κύτταρα που βρίσκονται στην περιφέρεια του φλεβόκομβου. Ενώ η μεγαλύτερη επιρροή εμφανίζεται σε μείωση του ιοντικού ρεύματος i_r κατά 100%.

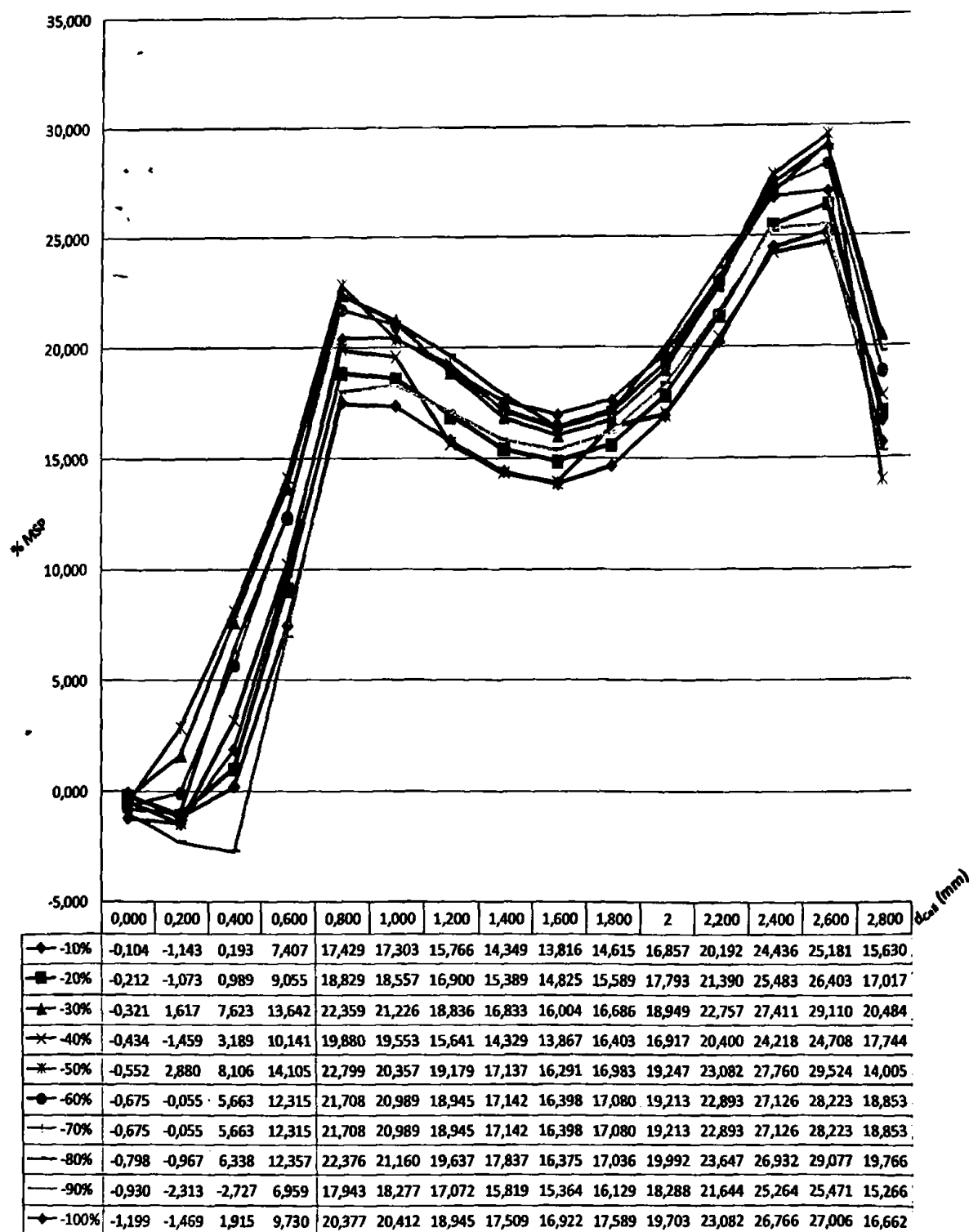
Στο Σχήμα 7.25 βλέπουμε την ποσοστιαία διαφορά του Μέγιστου Ρυθμού Ανόδου (UV_{max}) στα διάφορα ποσοστά μείωσης του i_r . Ο Μέγιστος Ρυθμός ανόδου επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη μείωση του ιοντικού ρεύματος i_r , αφού παρατηρούμε ότι ακόμα και σε μείωση 10% διπλασιάζεται. Τα κύτταρα που επηρεάζονται περισσότερο είναι τα μεταβατικά σε απόσταση 1.2 mm από το κέντρο του φλεβόκομβου. Όσον αφορά τη συμπεριφορά της καρδιακής ίνας, η διαφορά του Μέγιστου Ρυθμού Ανόδου αυξάνεται από τα κεντρικά κύτταρα έως και σε απόσταση 1.2 mm από το κέντρο του φλεβόκομβου, ενώ στη συνέχεια μειώνεται. Τέλος η κυτταρική ίνα επηρεάζεται μεγαλύτερες για μείωση του i_r κατά 100%.





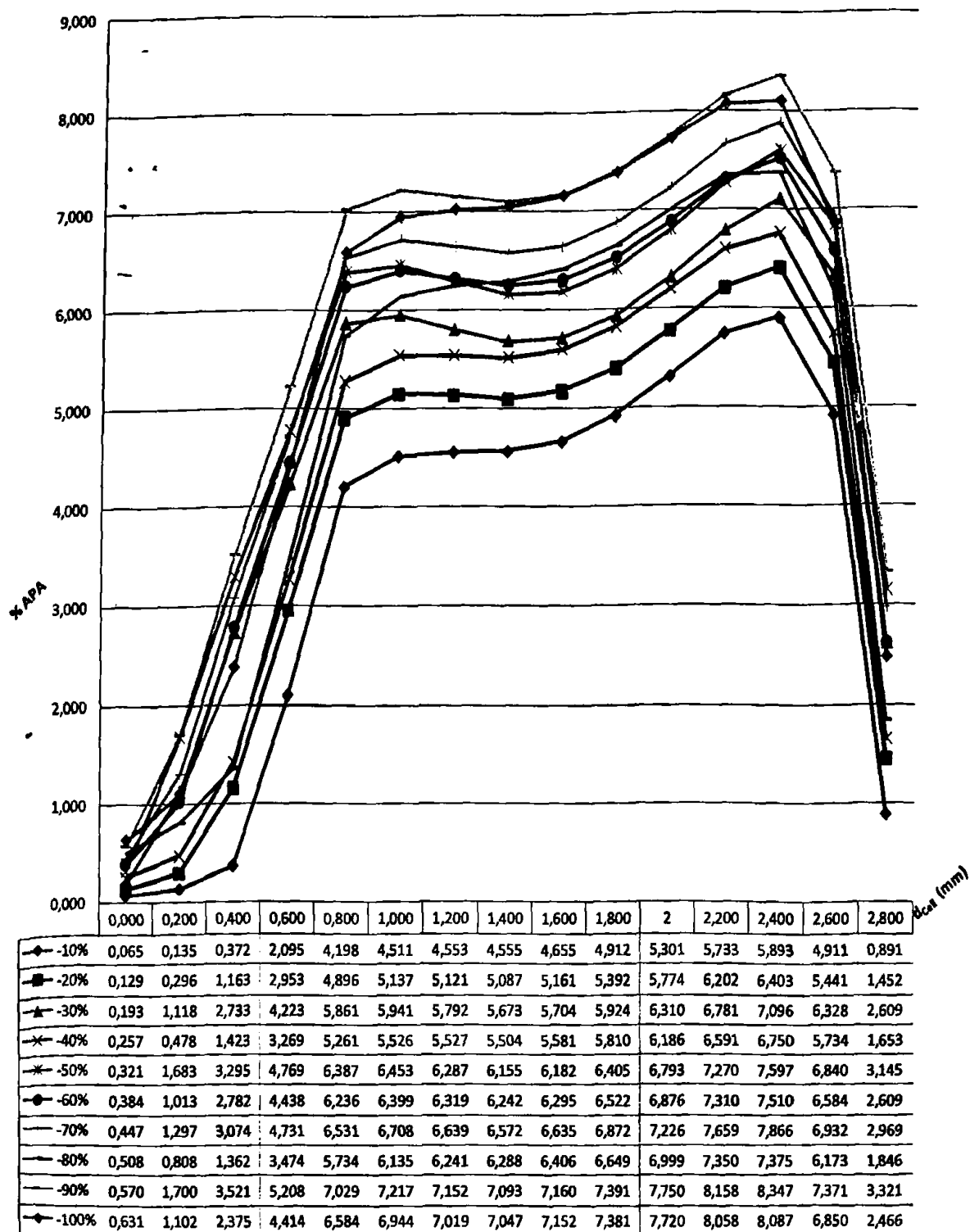
Σχήμα 7.18: Ποσοστιαία μεταβολή του Μέγιστου Διαστολικού Δυναμικού σε μείωση του i_c στο μονοδιάστατο μοντέλο.





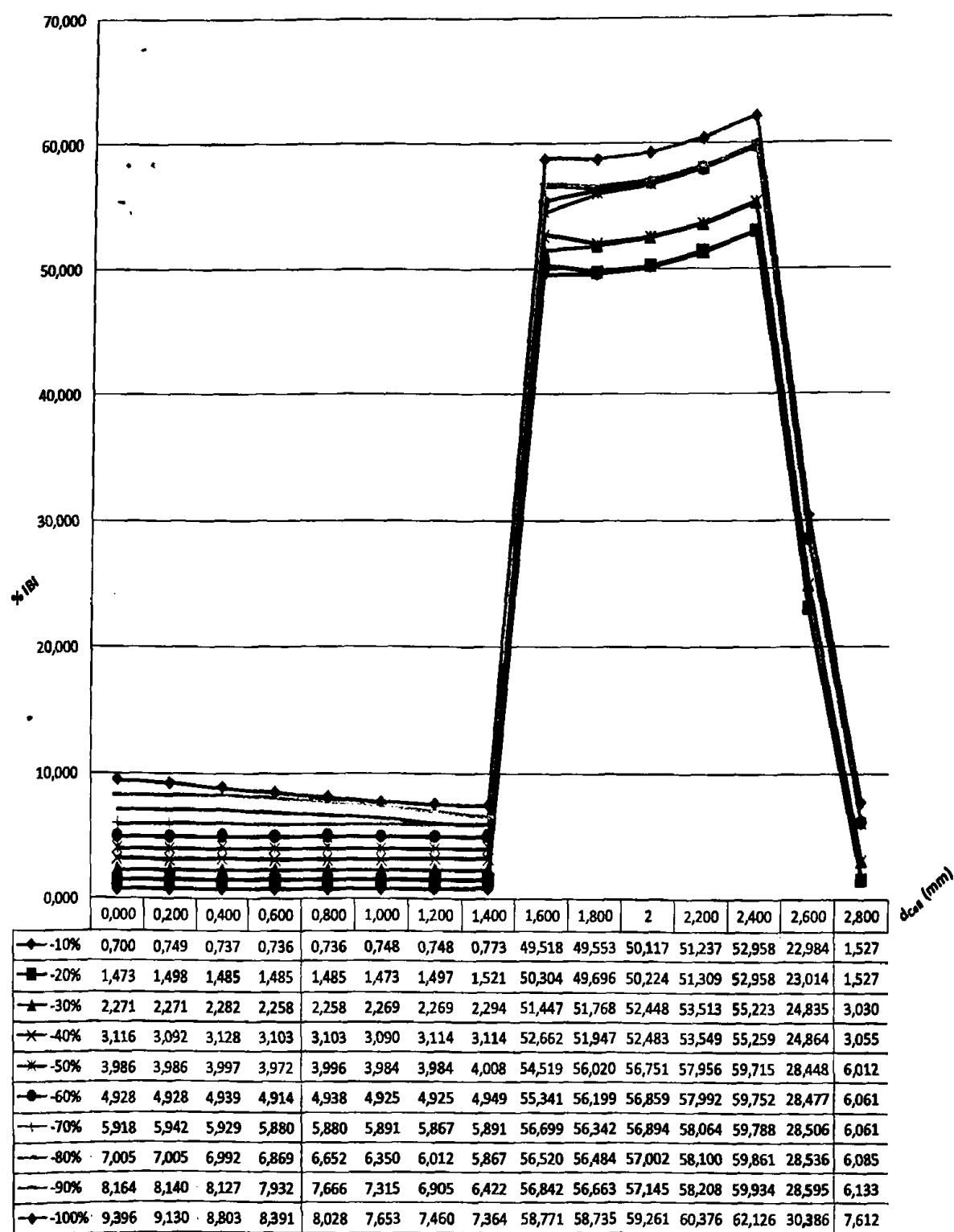
Σχήμα 7.19: Ποσοστιαία μεταβολή του Μέγιστου Συστολικού Δυναμικού σε μείωση του i_e στο μονοδιάστατο μοντέλο.





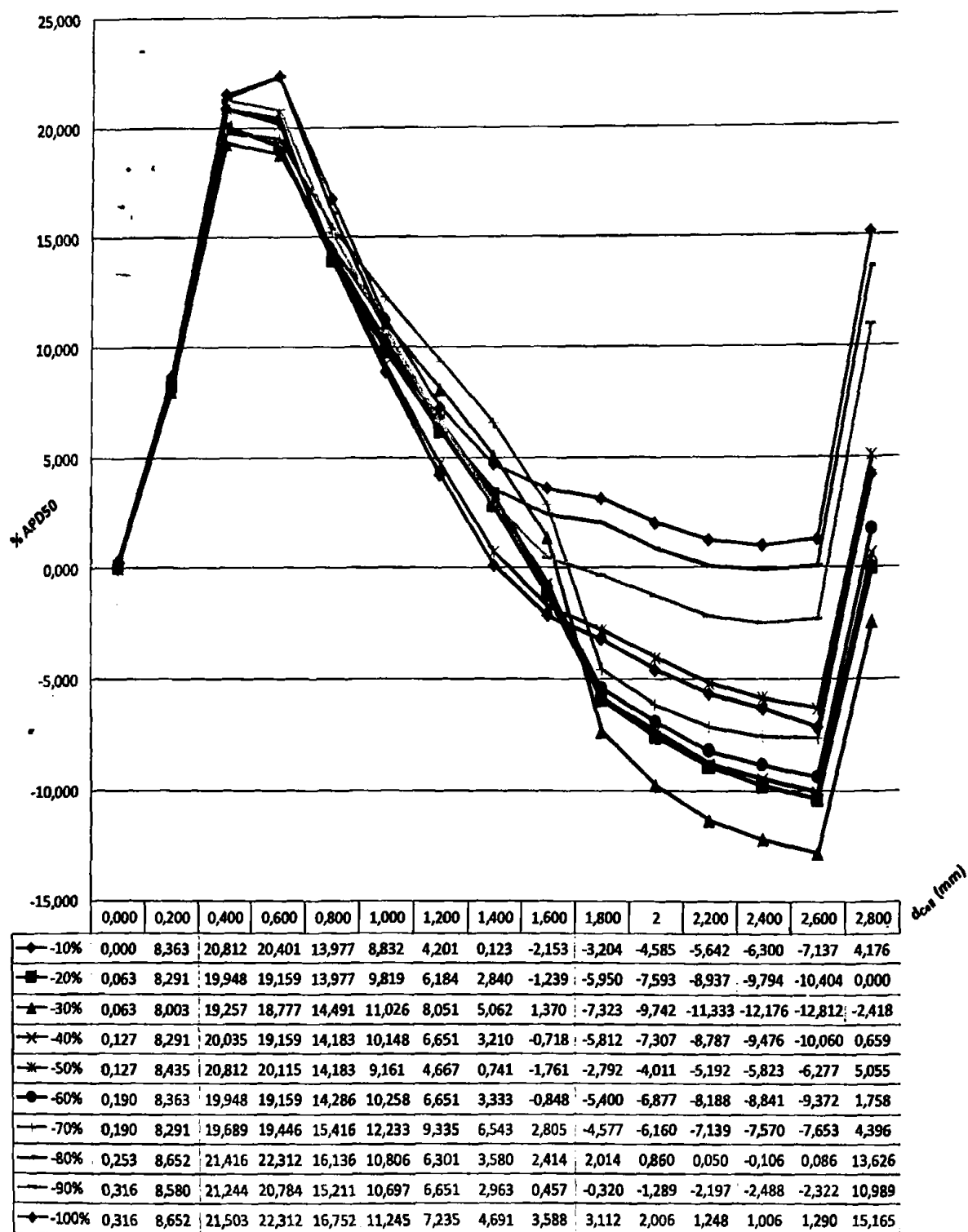
Σχήμα 7.20: Ποσοστιαία μεταβολή του Ύψος Δυναμικού Δράσης σε μείωση του l_c στο μονοδιάστατο μοντέλο.





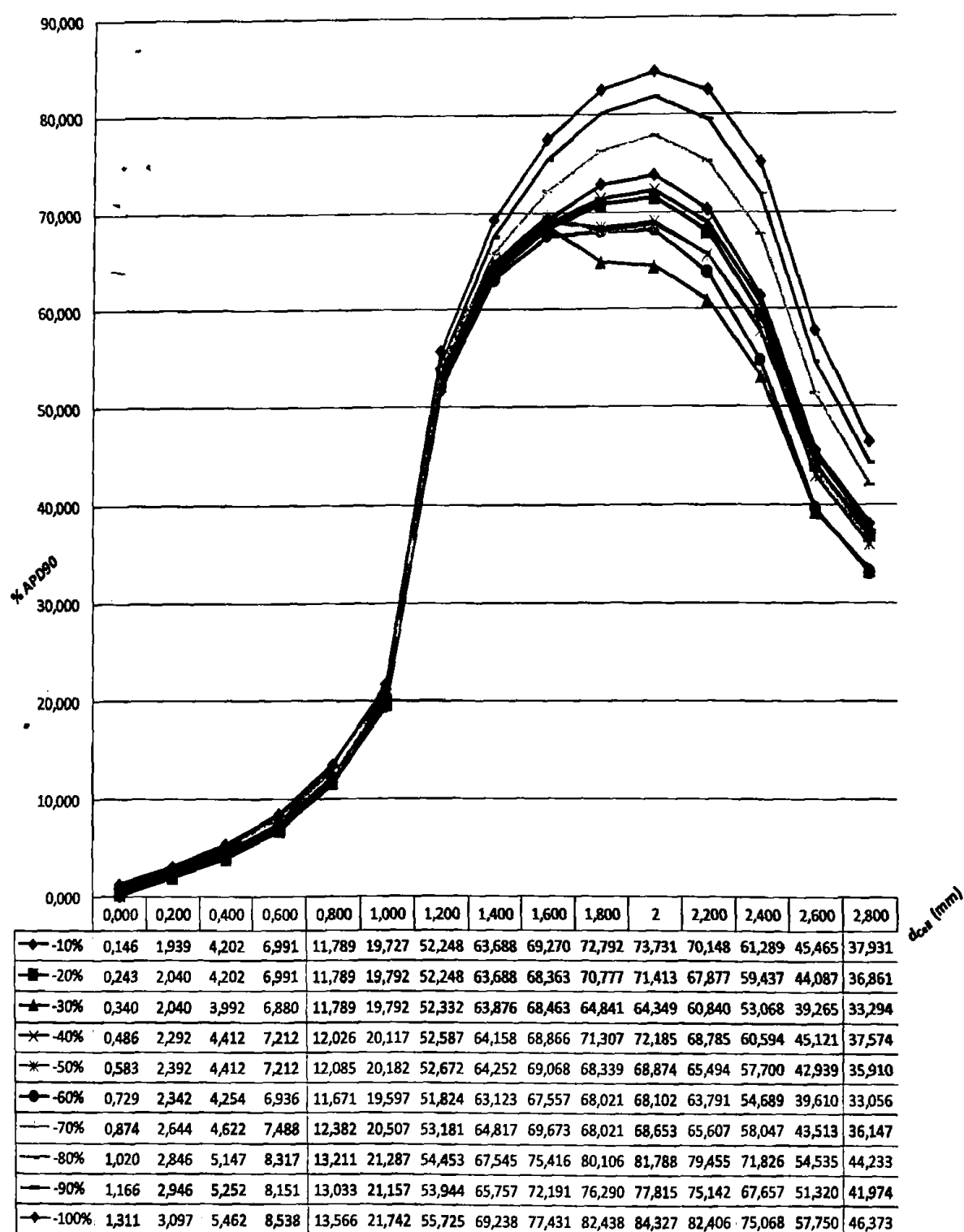
Σχήμα 7.21: Ποσοστιαία μεταβολή της Διάρκειας Μεταξύ Παλμών σε μείωση του i_c στο μονοδιάστατο μοντέλο.





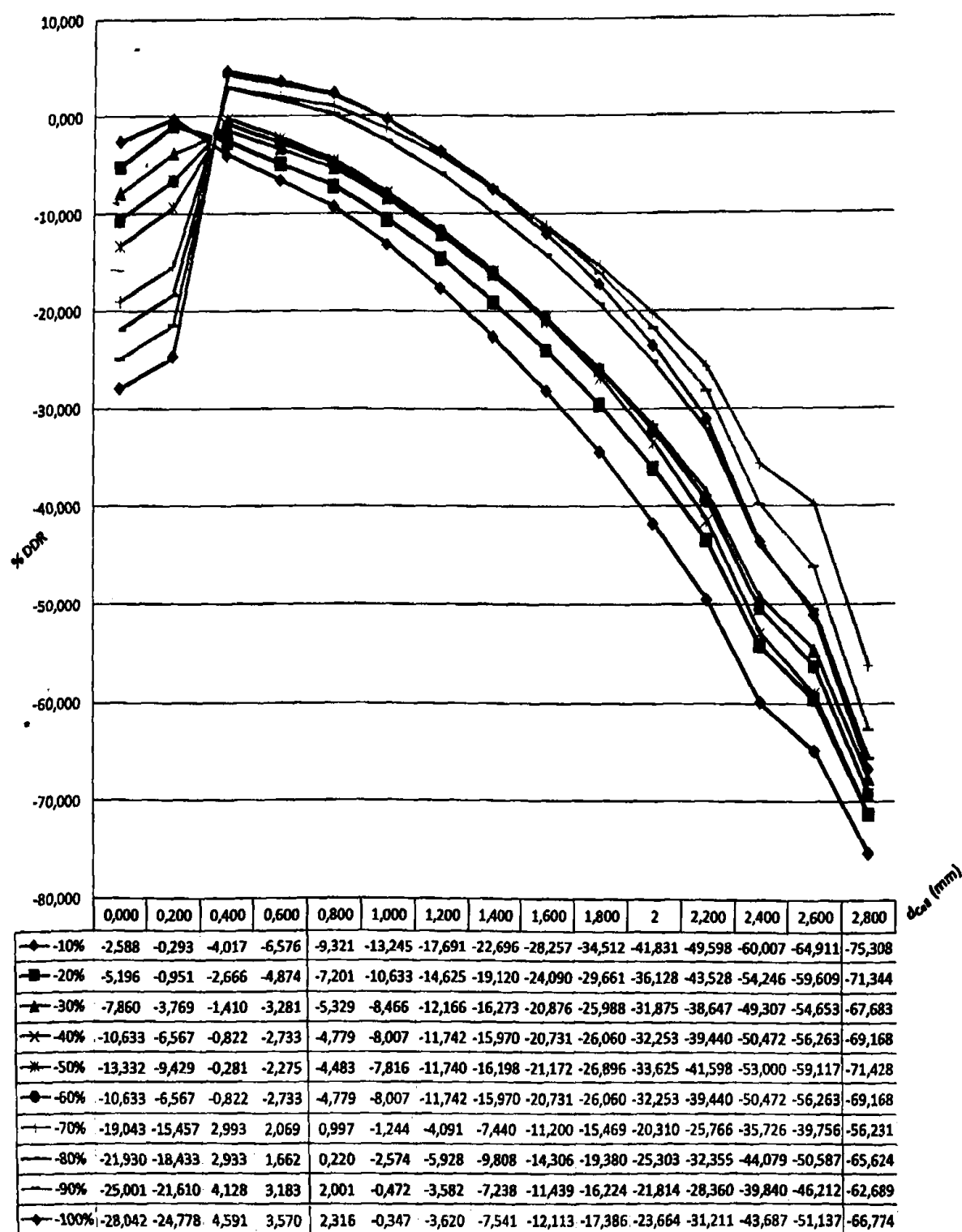
Σχήμα 7.22: Ποσοστιαία μεταβολή της Διάρκειας Δυναμικού στο 50% της Εκπόλωσης σε μείωση του i_c στο μονοδιάστατο μοντέλο.





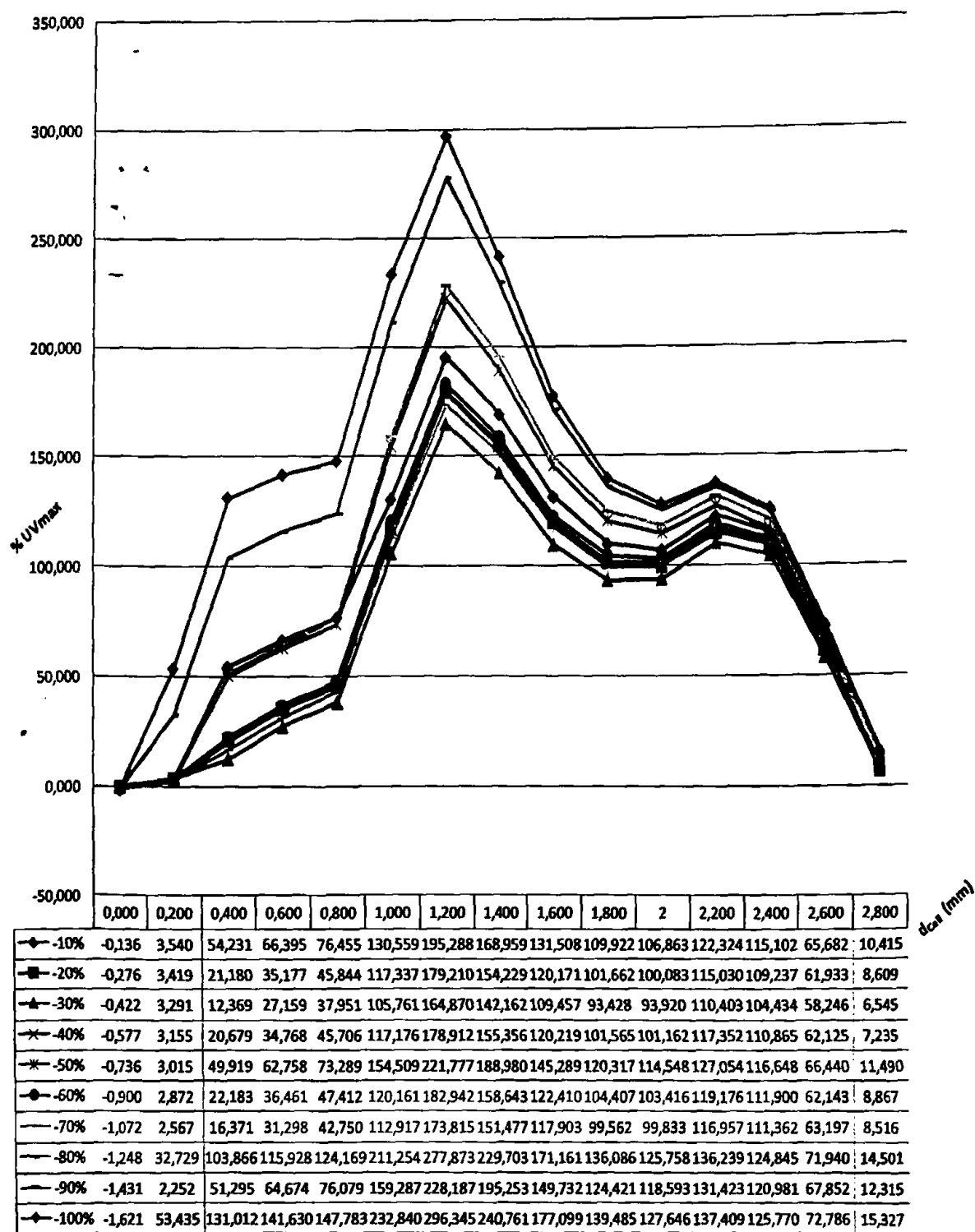
Σχήμα 7.23: Ποσοστιαία μεταβολή της Διάρκειας Δυναμικού στο 90% της Εκπόλωσης σε μείωση του i_r στο μονοδιάστατο μοντέλο.





Σχήμα 7.24: Ποσοστιαία μεταβολή του Ρυθμού Διαστολικής Εκπόλωσης σε μείωση του i_c στο μονοδιάστατο μοντέλο.





Σχήμα 7.25: Ποσοστιαία μεταβολή του Μέγιστου Ρυθμού Ανόδου σε μείωση του i_r στο μονοδιάστατο μοντέλο.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8:

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τα όσα παρουσιάστηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια αποτελούν το συνδυασμό τριών επιστημών της πληροφορικής, των μαθηματικών και της ιατρικής. Οι τρεις αυτές επιστήμες μας έδωσαν τα απαραίτητα εργαλεία και γνώσεις για να μπορέσουμε να μελετήσουμε τη συμπεριφορά ενός πολύ σημαντικού τμήματος της ηλεκτροφυσιολογίας της καρδιάς.

Το μοντέλο μηδενικής διάστασης του φλεβόκομβου, που αρχικά παρουσιάστηκε, μοντελοποιεί με περισσότερη ακρίβεια τη συμπεριφορά του μεμονωμένου φλεβοκομβικού κυττάρου. Είναι όμως αδύνατο να μοντελοποιηθεί σωστά η διάδοση του δυναμικού δράσης σε ένα φλεβοκομβικών κυττάρων με χρήση του συγκεκριμένου μοντέλου.

Για τη μοντελοποίηση σε μία διάσταση χρειάστηκε να αλλαχθούν κάποιες από τις εξισώσεις του μοντέλου μηδενικής διάστασης καθώς επίσης να μεταβάλλουμε την τιμή για τη διακυτταρική αγωγιμότητα, μιας και οι φυσιολογικές τιμές δεν μπορούσαν να παράγουν σωστά αποτελέσματα. Το μονοδιάστατο μοντέλο υφίσταται αυτές τις συνέπειες λόγω δύο πολύ σημαντικών περιορισμών του, τη μοντελοποίηση μίας μόνο διάστασης καθώς και της παραδοχής ότι ο φλεβόκομβος αποτελείται μόνο από φλεβοκομβικά κύτταρα.

Κατά τη μοντελοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας διαπιστώσαμε ότι και στα δύο μοντέλα δεν μπορεί να αναπαραχθεί χρησιμοποιώντας τις συνθήκες που επικρατούν στο φλεβόκομβο στην πραγματικότητα. Κάτι τέτοιο είναι συνέπεια τόσο των παραπάνω περιορισμών όσο και του τρόπου μοντελοποίησης των ιοντικών ρευμάτων i_f και i_{Ks} .

Κατά τη μελέτη για τη συμπεριφορά των δύο μοντέλων στη μείωση του ενεργοποιούμενου από την υπερπόλωση ιοντικού ρεύματος διαπιστώσαμε όπως ήταν αναμενόμενο σημαντική



μεταβολή στο ρυθμό διαστολικής εκπόλωσης και στη διάρκεια μεταξύ παλμών, αφού αυτό το ιοντικό ρεύμα είναι υπεύθυνο για το ρυθμό των δυναμικών δράσης. Διαπιστώθηκαν όμως και σημαντικές μεταβολές σε άλλα χαρακτηριστικά των δυναμικών δράσης τα οποία δεν επηρεάζονται από αλλαγές στον ενεργοποιούμενο από την υπερπόλωση ιοντικό ρεύμα.

Μελλοντικά θα μπορούσε να γίνει επέκταση του μοντέλου στις δύο και στις τρεις διαστάσεις, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι ο φλεβόκομβος περιέχει όχι μόνο φλεβοκομβικά κύτταρα, αλλά και κύτταρα συνεκτικού ιστού και κολπικά κύτταρα. Επίσης θα ήταν χρήσιμο να γίνουν οι κατάλληλες αλλαγές στον τρόπο μοντελοποίησης των ιοντικών ρευμάτων i_f και i_{K1} για τη σωστή μοντελοποίηση και μελέτη της καρδιακής ανεπάρκειας.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Πίνακας Α.1: Γενικές εξισώσεις μοντέλου Zhang *et. al.* [120].

$$I_{total} = i_{Na} + i_{Ca,L} + i_{Ca,T} + i_{to} + i_{sus} + i_{K,r} + i_{K,s} + i_f + i_{b,Na} + i_{b,Ca} + i_{b,K} + i_{NaCa} + i_p \quad (A.1)$$

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_{total}}{C_m} \quad (A.2)$$

$$E_{Na} = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[Na^{+1}]_o}{[Na^{+1}]_i} \right) \quad (A.3)$$

$$E_{Ca} = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[Ca^{+2}]_o}{[Ca^{+2}]_i} \right) \quad (A.4)$$

$$E_K = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[K^{+1}]_o}{[K^{+1}]_i} \right) \quad (A.5)$$

Πίνακας Α.2: Εξισώσεις ρεύματος ιόντων νατρίου μοντέλου Zhang *et. al.* [120].

$$i_{Na} = g_{Na} m^3 [Na^{+1}]_o \frac{F^2}{RT} \frac{e^{(V-E_{Na})F/RT} - 1}{e^{VF/RT} - 1} V \quad (A.6)$$

$$h = (1 - F_{Na}) h_1 + F_{Na} h_2 \quad (A.7)$$

$$F_{Na} = \frac{9.52 \cdot 10^{-2} e^{-6.3 \cdot 10^{-4}(V+34.4)}}{1 + 1.66 e^{-0.225(V+63.7)}} + 8.69 \cdot 10^{-2} \quad (A.8)$$

$$m_\infty = \left(\frac{1}{1 + e^{-V/5.46}} \right)^{1/3} \quad (A.9)$$

$$\tau_m = \frac{0.6247 \cdot 10^{-3}}{0.832 e^{-0.335(V+56.7)} + 0.627 e^{0.082(V+63.01)}} + 4 \cdot 10^{-5} \quad (A.10)$$



$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_{\infty} - m}{\tau_m} \quad (\text{A.11})$$

$$h_{1\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V+66.1)/6.4}} \quad (\text{A.12})$$

$$h_{1\infty} = h_{2\infty} \quad (\text{A.13})$$

$$\tau_{h_1} = \frac{3.717 \cdot 10^{-6} e^{-0.2815(V+17.11)}}{1 + 3.732 \cdot 10^{-3} e^{-0.3426(V+37.76)}} + 5.997 \cdot 10^{-3} \quad (\text{A.14})$$

$$\tau_{h_2} = \frac{3.186 \cdot 10^{-6} e^{-0.6219(V+18.8)}}{1 + 7.189 \cdot 10^{-5} e^{-0.6683(V+34.07)}} + 3.556 \cdot 10^{-3} \quad (\text{A.15})$$

$$\frac{dh_1}{dt} = \frac{h_{1\infty} - h_1}{\tau_{h_1}} \quad (\text{A.16})$$

$$\frac{dh_2}{dt} = \frac{h_{2\infty} - h_2}{\tau_{h_2}} \quad (\text{A.17})$$

Πίνακας Α.3: Εξισώσεις ρεύματος ιόντων ασβεστίου L – τύπου μοντέλου Zhang *et. al.*[120].

$$i_{Ca,L} = g_{Ca,L} \left[f_L d_L + \frac{0.006}{1 + e^{-(V+14.1)/6}} \right] (V - E_{Ca,L}) \quad (\text{A.18})$$

$$a_{d_L} = -14.19 \frac{V+35}{e^{-(V+35)/2.5} - 1} - \frac{42.45V}{e^{-0.208V} - 1} \quad (\text{A.19})$$

$$\beta_{d_L} = \frac{5.71(V-5)}{e^{0.4(V-5)} - 1} \quad (\text{A.20})$$

$$\tau_{d_L} = \frac{1}{\alpha_{d_L} + \beta_{d_L}} \quad (\text{A.21})$$

$$d_{L\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+23.1)/6}} \quad (\text{A.22})$$

$$\frac{dd_L}{dt} = \frac{d_{L\infty} - d_L}{\tau_{d_L}} \quad (\text{A.23})$$

$$\alpha_{f_L} = \frac{3.12(V+28)}{e^{(V+28)/4} - 1} \quad (\text{A.24})$$

$$\beta_{f_L} = \frac{25}{1 + e^{-(V+28)/4}} \quad (\text{A.25})$$



$$\tau_{f_L} = \frac{1}{\alpha_{f_L} + \beta_{f_L}} \quad (\text{A.26})$$

$$f_{L\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V+45)/5}} \quad (\text{A.27})$$

$$\frac{df_L}{dt} = \frac{f_{L\infty} - f_L}{\tau_{f_L}} \quad (\text{A.28})$$

Πίνακας Α.4: Εξισώσεις ρεύματος ιόντων ασβεστίου T - τύπου μοντέλου Zhang *et. al.* [120].

$$i_{Ca,T} = g_{Ca,T} f_T d_T (V - E_{Ca,T}) \quad (\text{A.29})$$

$$a_{d_T} = 1068 e^{(V+26.3)/30} \quad (\text{A.30})$$

$$\beta_{d_T} = 1068 e^{-(V+26.3)/30} \quad (\text{A.31})$$

$$\tau_{d_T} = \frac{1}{\alpha_{d_T} + \beta_{d_T}} \quad (\text{A.32})$$

$$d_{T\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+37)/6.8}} \quad (\text{A.33})$$

$$\frac{dd_T}{dt} = \frac{d_{T\infty} - d_T}{\tau_{d_T}} \quad (\text{A.34})$$

$$\alpha_{f_T} = 15.3 e^{-(V+71.7)/83.3} \quad (\text{A.35})$$

$$\beta_{f_T} = 15 e^{(V+71.7)/83.3} \quad (\text{A.36})$$

$$\tau_{f_T} = \frac{1}{\alpha_{f_T} + \beta_{f_T}} \quad (\text{A.37})$$

$$f_{T\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V+71)/9}} \quad (\text{A.38})$$

$$\frac{df_T}{dt} = \frac{f_{T\infty} - f_T}{\tau_{f_T}} \quad (\text{A.39})$$

Πίνακας Α.5: Εξισώσεις 4-AP ευαίσθητων ρευμάτων μοντέλου Zhang *et. al.* [120].

$$i_{Io} = g_{Io} q r (V - E_K) \quad (\text{A.40})$$



$$q_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V+59.37)/13.1}} \quad (\text{A.41})$$

$$\tau_q = 10.1 \cdot 10^{-3} + \frac{65.17 \cdot 10^{-3}}{0.57 e^{-0.08(V+49)}} + 0.24 \cdot 10^{-4} e^{0.1(V+50.93)} \quad (\text{A.42})$$

$$\frac{dq}{dt} = \frac{q_{\infty} - q}{\tau_q} \quad (\text{A.43})$$

$$r_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V-10.93)/19.7}} \quad (\text{A.44})$$

$$\tau_r = 2.98 \cdot 10^{-3} + \frac{15.59 \cdot 10^{-3}}{1.037 e^{0.09(V+30.61)} + 0.369 e^{-0.12(V+23.84)}} \quad (\text{A.45})$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_{\infty} - r}{\tau_r} \quad (\text{A.46})$$

$$i_{\text{sus}} = g_{\text{sus}} r (V - E_K) \quad (\text{A.47})$$

Πίνακας Α.6: Εξισώσεις ρεύματος ιόντων καλίου γρήγορης καθυστερημένης αποκατάστασης μοντέλου Zhang *et. al.* [120].

$$p_a = (1 - F_{K,r}) p_{a,f} + F_{K,r} p_{a,s} \quad (\text{A.48})$$

$$i_{K,r} = g_{K,r} p_a p_i (V - E_K) \quad (\text{A.49})$$

$$p_{a,f\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+14.2)/10.6}} \quad (\text{A.50})$$

$$p_{a,s\infty} = p_{a,f\infty} \quad (\text{A.51})$$

$$\tau_{p_{a,f}} = \frac{1}{37.2 e^{(V-9)/15.9} + 0.96 e^{-(V-9)/22.5}} \quad (\text{A.52})$$

$$\tau_{p_{a,s}} = \frac{1}{4.2 e^{(V-9)/17} + 0.15 e^{-(V-9)/21.6}} \quad (\text{A.53})$$

$$\frac{dp_{a,f}}{dt} = \frac{p_{a,f\infty} - p_{a,f}}{\tau_{p_{a,f}}} \quad (\text{A.54})$$

$$\frac{dp_{a,s}}{dt} = \frac{p_{a,s\infty} - p_{a,s}}{\tau_{p_{a,s}}} \quad (\text{A.55})$$



$$p_{i\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V+18.6)/10.1}} \quad (\text{A.56})$$

$$\tau_p = 0.002 \quad (\text{A.57})$$

$$\frac{dp_i}{dt} = \frac{p_{i\infty} - p_i}{\tau_p} \quad (\text{A.58})$$

Πίνακας Α.7: Εξισώσεις ρεύματος ιόντων καλίου αργής καθυστερημένης αποκατάστασης μοντέλου Zhang *et. al.*[120].

$$i_{K,s} = g_{K,s} x_s^2 (V - E_{K,s}) \quad (\text{A.59})$$

$$E_{K,s} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[K^{+}]_o + 0.12[Na^{+}]_o}{[K^{+}]_i + 0.12[Na^{+}]_i} \right) \quad (\text{A.60})$$

$$\alpha_{x_s} = \frac{14}{1 + e^{-(V+40)/9}} \quad (\text{A.61})$$

$$\beta_{x_s} = e^{-V/45} \quad (\text{A.62})$$

$$x_{s\infty} = \frac{\alpha_{x_s}}{\alpha_{x_s} + \beta_{x_s}} \quad (\text{A.63})$$

$$\tau_{x_s} = \frac{1}{\alpha_{x_s} + \beta_{x_s}} \quad (\text{A.64})$$

$$\frac{dx_s}{dt} = \frac{x_{s\infty} - x_s}{\tau_{x_s}} \quad (\text{A.65})$$

Πίνακας Α.8: Εξισώσεις ρεύματος ενεργοποιούμενου από την υπερπόλωση μοντέλου Zhang *et. al.*[120].

$$i_f = i_{f,Na} + i_{f,K} \quad (\text{A.66})$$

$$i_{f,Na} = g_{Na} y (V - E_{Na}) \quad (\text{A.67})$$

$$i_{f,K} = g_K y (V - E_K) \quad (\text{A.68})$$

$$\alpha_y = e^{-(V+78.91)/26.62} \quad (\text{A.69})$$

$$\beta_y = e^{(V+75.13)/21.25} \quad (\text{A.70})$$



$$y_{\infty} = \frac{\alpha_y}{\alpha_y + \beta_y} \quad (\text{A.71})$$

$$\tau_y = \frac{1}{\alpha_y + \beta_y} \quad (\text{A.72})$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{y_{\infty} - y}{\tau_y} \quad (\text{A.73})$$

Πίνακας Α.9: Εξισώσεις ρευμάτων υποβάθρου μοντέλου Zhang *et. al.* [120].

$$i_{b,Na} = g_{b,Na} (V - E_{Na}) \quad (\text{A.74})$$

$$i_{b,K} = g_{b,K} (V - E_K) \quad (\text{A.75})$$

$$i_{b,Ca} = g_{b,Ca} (V - E_{Ca}) \quad (\text{A.76})$$

$$i_{Na,Ca} = \frac{[Na^{+1}]_i^3 [Ca^{+2}]_o e^{0.03743 V \gamma_{NaCa}} - [Na^{+1}]_o^3 [Ca^{+2}]_i e^{0.0374 V (\gamma_{NaCa} - 1)}}{1 + d_{NaCa} ([Na^{+1}]_i^3 [Ca^{+2}]_o + [Na^{+1}]_o^3 [Ca^{+2}]_i)} \quad (\text{A.77})$$

$$i_p = \bar{i}_p \left(\frac{[Na^{+1}]_i}{K_{m,Na} + [Na^{+1}]_i} \right)^3 \left(\frac{[K^{+1}]_o}{K_{m,K} + [K^{+1}]_i} \right)^2 \frac{1.6}{1.5 + e^{-(V+60)/40}} \quad (\text{A.78})$$

Πίνακας Α.10: Εξισώσεις μετάβασης από το κέντρο στην περιφέρεια μοντέλου Zhang *et. al.* [120].

$$C_m(x) = 20 + \left(\frac{1.07(x-0.1)}{L^s (1 + 0.7745 e^{-(x-2.05)/0.295})} \right) (65 - 20) \quad (\text{A.79})$$

$$g(x) = \frac{(65 - C_m(x))g_c + (C_m(x) - 20)g_p}{65 - 20} \quad (\text{A.80})$$

Πίνακας Α.11: Παράμετροι μοντέλου Zhang *et. al.* [120].

Παράμετρος	Κεντρικό Κύτταρο	Περιφερειακό Κύτταρο
C_m	20	65
d_{NaCa}		0.001
$E_{Ca,L}$		46.4
$E_{Ca,T}$		45
g_{Na}	0	0.0000012



Παράμετρος	Κεντρικό Κύτταρο	Περιφερειακό Κύτταρο
$g_{Ca,L}$	0.0058	0.0659
$g_{Ca,T}$	0.0043	0.0139
g_{to}	0.00491	0.03649
g_{Na}	0.0000665	0.0114
$g_{K,r}$	0.000797	0.0160
$g_{K,s}$	0.000518	0.0104
$g_{f,K}$	0.000548	0.0069
$g_{f,Na}$	0.000058	0.000189
$g_{b,Ca}$	0.0000132	0.000043
$g_{b,K}$	0.0000252	0.0000819
$\bar{I}_p$	0.0478	0.16
$K_{Na,Ca}$	0.0000027	0.0000088
$[Na^+]_o$	140	
$[Na^+]_i$	8	
$[Ca^{+2}]_o$	2	
$[Ca^{+1}]_i$	0.0001	
$[K^+]_o$	5.4	
$[K^+]_i$	140	
$K_{m,K}$	0.621	
$K_{m,Na}$	5.64	
$\gamma_{Na,Ca}$	0.5	

Πίνακας Α.12: Αρχικές τιμές μοντέλου Zhang *et. al.* [120].

	Κεντρικό Κύτταρο	Περιφερειακό Κύτταρο
V	-31.9298626600138	-51.1662316046455
m		0.0435578600702599
h_1		0.338267664213504
h_2		0.037174964347616
d_L	0.186480766780559	0.00749857387323879
f_L	0.0694525631925103	0.880255218708698



	Κεντρικό Κύτταρο	Περιφερειακό Κύτταρο
d_T	0.678187914347119	0.108413127089313
f_T	0.012870177117239	0.195837989782271
q	0.158351731518601	0.577117426226558
r	0.101835107122509	0.0375447858864013
$p_{a,f}$	0.154425722582361	0.0510004492339859
$p_{a,s}$	0.168139368795526	0.136937981518111
p_i	0.789221322315201	0.964826914611091
x_s	0.00470713602581248	0.0130500657325466
y	0.0225853955992495	0.0614963832019547



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

Πίνακας Β.1: Διορθώσεις εξισώσεων στο μοντέλο των Zhang *et. al.* [120] όπως δημοσιεύθηκαν από τους Garry *et. al.* [35].

Μοντέλο Zhang <i>et. al.</i> [120]	Διορθώσεις από τους Garry <i>et. al.</i> [35]	Αρίθμηση από το μοντέλο του Zhang <i>et. al.</i>
$F_{Na} = \frac{9.52 \cdot 10^{-2} e^{-6.3 \cdot 10^{-2}(V+34.4)}}{1 + 1.66 e^{-0.225(V+63.7)}} + 8.69 \cdot 10^{-2}$	$F_{Na} = \frac{9.518 \cdot 10^{-2} e^{-6.306 \cdot 10^{-2}(V+34.4)}}{1 + 1.662 e^{-0.225(V+63.7)}} + 8.693 \cdot 10^{-2}$	(B.8)
$m_{\infty} = \left(\frac{1}{1 + e^{-\frac{V+30.32}{5.46}}} \right)^{1/3}$	$m_{\infty} = \left(\frac{1}{1 + e^{-\left(\frac{V+30.32}{5.46} \right)}} \right)^{1/3}$	(B.9)
$\tau_m = \frac{0.6247 \cdot 10^{-3}}{\left(0.832 e^{-0.335(V+56.7)} + 0.627 e^{0.082(V+63.01)} \right)} + 4 \cdot 10^{-5}$	$\tau_m = \frac{0.6247 \cdot 10^{-3}}{0.83221 e^{-0.33566(V+56.7062)} + 0.6274 e^{0.0823(V+63.0131)}} + 4.569 \cdot 10^{-5}$	(B.10)
$a_{d_L} = -14.19 \frac{V+35}{e^{-(V+35)/2.5} - 1} - \frac{42.45V}{e^{-0.208V} - 1}$	$a_{d_L} = -14.195 \frac{V+35}{e^{-(V+35)/2.5} - 1} - \frac{42.45V}{e^{-0.208V} - 1}$	(B.19)
$\beta_{d_L} = \frac{5.71(V-5)}{e^{0.4(V-5)} - 1}$	$\beta_{d_L} = \frac{5.715(V-5)}{e^{0.4(V-5)} - 1}$	(B.20)



Μοντέλο Zhang *et al.* [120]

Διορθώσεις από τους Garry *et al.* [35]

$$d_{L\infty} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(V+23.1)}{6}}}$$

$$\alpha_{f_L} = \frac{3.12(V+28)}{e^{\frac{(V+28)}{4}} - 1}$$

$$\beta_{f_L} = \frac{25}{1 + e^{-\frac{(V+28)}{4}}}$$

$$\tau_{f_L} = \frac{1}{\alpha_{f_L} + \beta_{f_L}}$$

$$\alpha_{f_T} = 15.3 e^{-\frac{(V+71.7)}{83.3}}$$

$$\beta_{f_T} = 15 e^{\frac{(V+71.7)}{83.3}}$$

$$\tau_q = 10.1 \cdot 10^{-3} + \frac{65.17 \cdot 10^{-3}}{0.57 e^{-0.08(V+49)}} + 0.24 \cdot 10^{-4} e^{0.1(V+50.93)}$$

$$\tau_r = 2.98 \cdot 10^{-3} + \frac{15.59 \cdot 10^{-3}}{(1.037 e^{\frac{0.09(V+30.61)}{10}} + 0.369 e^{-\frac{0.12(V+23.84)}{10}})}$$

$$P_{i\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V+18.6)}{10.1}}}$$

$$E_{K,s} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[K^{+}]_o + 0.12[Na^{+}]_o}{[K^{+}]_i + 0.12[Na^{+}]_i} \right)$$

$$d_{L\infty} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(V+22.3+0.8F_{Ca})}{6}}}$$

$$\alpha_{f_L} = \frac{3.75(V+28)}{e^{\frac{(V+28)}{4}} - 1}$$

$$\beta_{f_L} = \frac{30}{1 + e^{-\frac{(V+28)}{4}}}$$

$$\tau_{f_L} = \frac{1.2 - 0.2F_{Cell}}{\alpha_{f_L} + \beta_{f_L}}$$

$$\alpha_{f_T} = 15.3 e^{-\frac{(V+71+0.7F_{Ca})}{83.3}}$$

$$\beta_{f_T} = 15 e^{\frac{(V+71)}{83.3}}$$

$$\tau_q = 10.103 \cdot 10^{-3} + \frac{65.16 \cdot 10^{-3}}{(0.5686 e^{-0.08161(V+39+10F_{Ca})} + 0.7174 e^{(0.2719-0.1719F_{Ca})(V+4093+10F_{Ca})})}$$

$$\tau_r = 2.975 \cdot 10^{-3} + \frac{15.595 \cdot 10^{-3}}{1.037 e^{\frac{0.09012(V+30.61)}{10}} + 0.369 e^{-\frac{0.119(V+23.84)}{10}}}$$

$$P_{i\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V+19.6)}{10.1}}}$$

$$E_{K,s} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[K^{+}]_o + 0.03[Na^{+}]_o}{[K^{+}]_i + 0.03[Na^{+}]_i} \right)$$



Αρίθμηση
από το
μοντέλο
του
Zhang *et al.*

Διορθώσεις από τους Garny *et al.* [35]

Μοντέλο Zhang *et al.* [120]

$$\alpha_y = e^{-(V+78.911726/2)}$$

$$C_m(x) = 20 + \frac{1.07(x-0.1)(65-20)}{L^s(1+0.7745e^{-(x-2.05)/0.295})}$$

$$F_{\text{Cell}}(d_{\text{Cell}}) = 1.07 \frac{3d_{\text{Cell}} - 0.1}{3\left(1 + 0.7745e^{-\left(\frac{3d_{\text{Cell}} - 2.05}{0.295}\right)}\right)}$$

$$g(x) = \frac{[65 - C_m(x)]g_c + [C_m(x) - 20]g_p}{65 - 20}$$

$$X(d_{\text{Cell}}) = C_{\text{Center}} + F_{\text{Cell}}(d_{\text{Cell}})(X_{\text{Periphery}} - X_{\text{Center}})$$

(B.69)

(B.80)

(B.81)

Πίνακας Β.2: Διορθώσεις τιμών παραμέτρων στο μοντέλο των Zhang *et al.* [120] όπως δημοσιεύθηκαν από τους Garny *et al.* [35].

Παράμετρος	Κεντρικό Κύτταρο	Περιφερειακό Κύτταρο
$g_{\text{Na,periphery}}$	0.0000012	0.000001204
$g_{\text{Ca,L,center}}$	0.0058	0.0057938
$g_{\text{Ca,L,periphery}}$	0.0659	0.06588648
$g_{\text{Ca,T,center}}$	0.0043	0.00427806
$g_{\text{Ca,T,periphery}}$	0.0139	0.0138823
$g_{\text{to,center}}$	0.00491	0.004905
$g_{\text{to,periphery}}$	0.03649	0.036495
$g_{\text{sus,center}}$	0.0000665	0.00006645504
$g_{\text{sus,periphery}}$	0.0114	0.01138376



Παράμετρος	Κεντρικό Κύτταρο	Περιφερειακό Κύτταρο
$g_{K,center}$	0.000797	0.00079704
$g_{K,periphery}$	0.000518	0.0003445
$g_{f,K,center}$	0.000548	0.0005465
$g_{f,Na,center}$		
$g_{f,K,periphery}$	0.0069	0.006875
$g_{f,Na,periphery}$		
$g_{b,Na,center}$	0.000058	0.0000581818
$g_{b,Na,periphery}$	0.000189	0.0001888
$g_{b,Ca,center}$	0.0000132	0.000013236
$g_{b,Ca,periphery}$	0.000043	0.000042952
$g_{b,K,center}$	0.0000252	0.00002523636
$g_{b,K,periphery}$	0.0000819	0.000081892
$i_{p,center}$	0.0478	0.04782545
$i_{p,periphery}$	0.16	0.1551936
$K_{Na,Ca,center}$	0.0000027	0.0000027229
$K_{Na,Ca,periphery}$	0.0000088	0.00000883584



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

Πίνακας Γ.1: Εξισώσεις μονοδιάστατου μοντέλου

Αρίθμηση
από το
μοντέλο
του
Zhang *et al.* [120]

Μονοδιάστατο μοντέλο [35]

Μοντέλο μηδενικής διάστασης [35]

$d_{L\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+22.3+0.8F_{cd})/6}}$	$d_{L\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+22.2)/6}}$	(Γ.22)
$\alpha_{f_L} = \frac{3.75(V+28)}{e^{(V+28)/4} - 1}$	$\alpha_{f_L} = \frac{3.12(V+28)}{e^{(V+28)/4} - 1}$	(Γ.24)
$\beta_{f_L} = \frac{30}{1 + e^{-(V+28)/4}}$	$\beta_{f_L} = \frac{25}{1 + e^{-(V+28)/4}}$	(Γ.25)
$\tau_{f_L} = \frac{12 - 0.2F_{cd}}{\alpha_{f_L} + \beta_{f_L}}$	$\tau_{f_L} = \frac{1}{\alpha_{f_L} + \beta_{f_L}}$	(Γ.26)
$\alpha_{f_T} = 15.3 e^{-(V+71+0.7F_{cd})/83.3}$	$\alpha_{f_T} = 15.3 e^{-(V+71.7)/83.3}$	(Γ.35)
$\beta_{f_T} = 15 e^{(V+71)/83.3}$	$\beta_{f_T} = 15 e^{(V+71.7)/83.3}$	(Γ.36)
$p_{a,f\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+14.2)/10.6}}$	$p_{a,f\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+13.2)/10.6}}$	(Γ.50)
$\tau_{p,r} = \frac{1}{37.2 e^{(V-9)/15.9} + 0.96 e^{-(V-9)/22.5}}$	$\tau_{p,r} = \frac{1}{37.2 e^{(V-10)/17} + 0.96 e^{-(V-10)/22.5}}$	(Γ.52)



Αρίθμηση
από το
μοντέλο
του
Zhang *et al.* [120]

Μοντέλο μηδενικής διάστασης [35]

Μονοδιάστατο μοντέλο [35]

$$\tau_{p,i} = \frac{1}{4.2 e^{(V-9)/17} + 0.15 e^{-(V-9)/21.6}}$$

$$\tau_{p,i} = \frac{1}{4.2 e^{(V-10)/17} + 0.15 e^{-(V-10)/21.6}}$$

(Γ.53)

$$P_{i\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V+19.6)/10.1}}$$

$$P_{i\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V+18.6)/10.1}}$$

(Γ.56)

$$\tau_{pi} = 0.002$$

$$\tau_{pi} = 0.006$$

(Γ.54)

$$i_{cap} = \frac{[Ca^{+2}]_o}{[Ca^{+2}]_i + 0.0004}$$

(Γ.85)

Πίνακας Γ.2: Τιμές παραμέτρων μονοδιάστατου μοντέλου.

Παράμετρος	Μοντέλο Μηδενικής Διάστασης	Μονοδιάστατο Μοντέλο
$g_{Na,periphery}$	0.000001204	0.00000037
$g_{Ca,L,center}$	0.0057938	0.0082
$g_{Ca,L,periphery}$	0.06588648	0.0659
$g_{Ca,T,center}$	0.00427806	0.0021
$g_{Ca,T,periphery}$	0.0138823	0.00694
$g_{to,periphery}$	0.036495	0.0365
$g_{sus,center}$	0.00006645504	0.000266
$g_{sus,periphery}$	0.01138376	0.0114
$g_{K,r,center}$	0.00079704	0.000738
$g_{K,s,center}$	0.0003445	0.000345
$g_{f,K,center}$	0.0005465	0.000437
$g_{f,Na,center}$		
$g_{f,K,periphery}$	0.006875	0.0055
$g_{f,Na,periphery}$		
$g_b,Na,center$	0.0000581818	0.000058
$g_b,Na,periphery$	0.0001888	0.000189
$g_b,Ca,center$	0.000013236	0.00001323
$g_b,Ca,periphery$	0.000042952	0.0000429
$g_b,K,center$	0.00002523636	0.0000252
$g_b,K,periphery$	0.000081892	0.0000819
$i_{p,center}$	0.04782545	0.0478
$i_{p,periphery}$	0.1551936	0.16
$K_{Na,Ca,center}$	0.0000027229	0.0000028
$K_{Na,Ca,periphery}$	0.00000883584	0.0000088
$i_{CaP,center}$		0.0042
$i_{CaP,periphery}$		0.339



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Κουτσούρης Δ, Παυλόπουλος Σ, Πρέντζα Α, "Φυσιολογία της καρδιάς και ηλεκτροκαρδιογράφημα" in "Εισαγωγή στη βιοϊατρική τεχνολογία και ανάλυση ιατρικών σημάτων", Τζιόλα, Θεσσαλονίκη, 2003.
- [2] Σιδέρης Δ, "Πρωτοβάθμια Καρδιολογία", Γ. Παρισίανου, Αθήνα, 1991.
- [3] Anderson RH, Ho SY, "The architecture of sinus node, the atrioventricular conduction axis, and the internodal atrial myocardium", J Cardiovasc Electrophysiol, 9, pp. 1233-1248, 1998.
- [4] Beeler GW, Reuter H, "Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres", J Physiol, 268, pp. 177–210, 1977.
- [5] Bernus O, Wilders R, Zemlin CW, Verschelde H, Panfilov AV, "A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells", Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282, pp. H2296–H2308, 2002.
- [6] Bleker WK, Mackaay AJC, Masson-Pevet M, Bouman LN, Becker AE, "Functional and morphological organization of the rabbit sinus node", Circ Res, 46, pp. 11–22, 1980.
- [7] Bondarenko VE, Szigeti GP, Bett GC, Kim SJ, Rasmusson RL, "Computer model of action potential of mouse ventricular myocytes", Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287, pp. H1378–H1403, 2004.
- [8] BoSmith RE, Briggs I, Sturgess NC, "Inhibitory actions of ZENECA ZD7288 on whole-cell hyperpolarization activated inward current (i_h) in guinea-pig dissociated sinoatrial node cells", Br J Pharmacol, 110, pp. 343-349, 1993.
- [9] Boucher M, Chassaing C, Chapuy E, Duchêne-Marullaz P, "Chronotropic cardiac



effects of faliipamil in conscious dogs: interactions with the autonomic nervous system and various ionic conductances", *J Cardiovasc Pharmacol*, 23, pp. 569-575, 1994.

[10] Boyett MR, Honjo H, Kodama I, "The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure", *Cardiovasc Res*, 47, pp. 658-687, 2000.

[11] Boyett MR, Honjo H, Yamamoto M, Niwa R, Kodama I, "Regional differences in the effects of 4-aminopyridine within the sinoatrial node", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 275, pp. H1158-H1168, 1998.

[12] Boyett MR, Zhang H, Garny A, Holden AV, "Control of the pacemaker activity of the sinoatrial node by intracellular Ca^{2+} . Experiments and modeling", *Philos Trans R Soc Lond Math Phys Eng Sci*, 359, pp. 1091-1110, 2001.

[13] Bristow DG, Clark JW, "A mathematical model of primary pacemaking cell in SA node of the heart", *Am J Physiol*, 243, pp. H207-H218, 1982.

[14] Cabo C, Rosenbaum DS, "Quantitative cardiac electrophysiology", Markel Dekker, New York, 2002.

[15] Cabo C, Boyden PA, "Electrical remodeling of the epicardial border zone in the canine infarcted heart: a computational analysis", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284, pp. H372-H384, 2003.

[16] Colatsky TJ, "Voltage clamp measurements of sodium channel properties in rabbit Purkinje fibres", *J Physiol (Lond)*, 305, pp. 215-234, 1980.

[17] Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S, "Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model", *Am J Physiol*, 275, pp. H301-H321, 1998.

[18] De Mazière AMGL, van Ginneken ACG, Wilders R, Jongsma HJ, Bouman LN,



"Spatial and functional relationship between myocytes and fibroblasts in the rabbit sinoatrial node", *J Mol Cell Cardiol*, 24, pp. 567–578, 1992.

[19] Demir SS, Clark JW, Giles WR, "Parasympathetic modulation of sinoatrial node pacemaker activity in rabbit heart: a unifying model", *Am J Physiol*, 276, pp. H2221–H2244, 1999.

[20] Demir SS, Clark JW, Murphey CR, Giles WR, "A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell", *Am J Physiol Cell Physiol*, 266, pp. C832–C852, 1994.

[21] Denyer JC, "Isolation and electrophysiological characteristics of rabbit sino-atrial node cells", Ph.D. thesis, University of Oxford, 1989.

[22] DiFrancesco D, "Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers", *Pharm Res*, 53, pp. 399–406, 2006.

[23] DiFrancesco D, Ferroni A, Mazzant M, Tromba C, "Properties of the hyperpolarizing - activated current (I_f) in cells isolated from the rabbit sino - atrial node", *J Physiol (Lond)*, 377, pp. 61–88, 1986.

[24] DiFrancesco D, Noble D, "A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes", *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 307, pp. 353–398, 1985.

[25] Doerr Tm, Trautwein W, "On the mechanism of the "specific bradycardic action" of the verapamil derivative UL-FS 49", *Naunyn - Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 341, pp. 331–340, 1990.

[26] Dokos S, Celler B, Lovell N, "Ion currents underlying sinoatrial node pacemaker activity: a new single cell mathematical model", *J Theor Biol*, 181, pp. 245–272, 1996.

[27] Dokos S, Celler BG, Lovell N, "Vagal control of sinoatrial rhythm: a mathematical



model", *J Theor Biol*, 182, pp. 21–44, 1996.

[28] Drouhard JP, Roberge FA, "Revised formulation of the Hodgkin–Huxley representation of the sodium current in cardiac cells", *Comput Biomed Res*, 20, pp. 333–350, 1987.

[29] Earm YE, Noble D, "A model of the single atrial cell: relation between calcium current and calcium release", *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 240, pp. 83–96, 1990.

[30] Endresen LP, Hall K, Høye JS, Myrheim J, "A theory for the membrane potential of living cells", *Eur Biophys J*, 29, pp. 90–103, 2000.

[31] Fermini B, Nathan RD, "Removal of sialic acid alters both T- and L-type calcium currents in cardiac myocytes", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 260, pp. H735–H743, 1991.

[32] FitzHugh R, "Thresholds and plateaus in the Hodgkin - Huxley nerve equations", *J Gen Physiol*, 43, pp. 867–896, 1960.

[33] FitzHugh R, "Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane", *Biophys J*, 1, pp. 445–466, 1961.

[34] Fox JJ, McHarg JL, Gilmour RF Jr, "Ionic mechanism of electrical alternans", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282, pp. H516–H530, 2002.

[35] Garny A, Noble PJ, Kohl P, Noble D, "One-dimensional rabbit sinoatrial node models: benefits and limitations", *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14, pp. S121–S132, 2003.

[36] Giles W, van Ginneken ACG, "A transient outward current in isolated cells from the crista terminalis of rabbit heart", *J Physiol (Lond)*, 368, pp. 243–264, 1985.

[37] Greenstein JL, Winslow RL, "An integrative model of the cardiac ventricular myocyte incorporating local control of Ca^{2+} release", *Biophys J*, 83, pp. 2918–2945, 2002.



- [38] Guevara MR, Lewis TJ, "A minimal single-channel model for the regularity of beating in the sinoatrial node", *Chaos*, 5, pp. 174-183, 1995.
- [39] Guo J, Ono K, Noma A, "A sustained inward current activated at the diastolic potential range in rabbit sinoatrial node cells", *J Physiol*, 483, pp. 1-13, 1995.
- [40] Hagiwara N, Irisawa H, Kameyama M, "Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sino-atrial node cells", *J Physiol (Lond)*, 395, pp. 233-253, 1988.
- [41] Heath BM, Terrar DA, "Separation of the components of the delayed rectifier potassium current using selective blockers of i_{Kr} and i_{Ks} in guinea-pig isolated ventricular myocytes", *Exp Physiol*, 81, pp. 587-603, 1996.
- [42] Heath BM, Terrar DA, "The deactivation kinetics of the delayed rectifier components i_{Kr} and i_{Ks} in guinea-pig isolated ventricular myocytes", *Exp Physiol*, 81, pp. 605-621, 1996.
- [43] Henriquez CS, "Simulating the electrical behavior of cardiac tissue using the bidomain model", *Crit Rev Biomed Eng*, 21, pp. 1-77, 1993.
- [44] Hillemann DW, Noble D, "Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: reconstruction of the basic cellular mechanisms", *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 230, pp. 163-205, 1987.
- [45] Hodgkin AL, Huxley AF, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve", *J Physiol*, 117, pp. 500-544, 1952.
- [46] Honjo H, Lei M, Boyett MR, Kodama I, "Correlation between electrical activity and the size of rabbit sinoatrial node cells", *J Physiol (Lond)*, 496, pp. 795-808, 1996.
- [47] Hund TJ, Rudy, "Rate dependence and regulation of action potential and calcium transient in a canine cardiac ventricular cell model", *Circulation*, 110, pp. 3168-3174, 2004.



[48] Irisawa H, Noma A, "Pacemaker mechanisms of rabbit sinoatrial node cells" in "Cardiac rate and rhythm: physiological, morphological, and developmental aspects", Martinus Nijhoff, London, 1982.

[49] Ito H, Ono K, "A rapidly activating delayed rectifier K1 channel in rabbit sinoatrial node cells", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 269, pp. H443–H452, 1995.

[50] Iyer V, Mazhari R, Winslow RL, "A computational model of the human left ventricular epicardial myocyte", *Biophys J*, 87, pp. 1507–1525, 2004.

[51] Jafri S, Rice JR, Winslow RL, "Cardiac Ca²⁺ dynamics: the roles of ryanodine receptor adaptation and sarcoplasmic reticulum load", *Biophys J*, 74, pp. 1149–1168, 1998.

[52] James TN, Sherf L, Fine G, Morales AR, "Comparative ultrastructure of the sinus node in man and dog", *Circulation*, 34, pp. 139–163, 1966.

[53] James TN, "Anatomy of the human sinus node", *Anat Rec*, 141, pp. 109–139, 1961.

[54] Jose AD, Collison D, "The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man", *Cardiovasc Res*, 4, pp. 160–167, 1970.

[55] Kirchhof CJHJ, Bonke FIM, Allesie MA, Lammers WJEP, "The influence of the atrial myocardium on impulse formation in the rabbit sinus node", *Pflüger's Arch*, 410, pp. 198–203, 1987.

[56] Klabunde RE, "Cardiovascular Physiology Concepts " in "Cardiovascular Physiology Concepts", Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.

[57] Kleber, A, Fast VG, Phor S., "Continuous and discontinuous propagation" in "Cardiac electrophysiology - from cell to bedside", WB Saunders, Philadelphia, 2000, 3rd ed..

[58] Kobinger W, Lillie C, Pichler L, "N - Allyl - derivative of clodine, a substance with



specific bradycardic action", *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 306, pp. 255-262, 1979.

[59] Kodama I, Nikmaram MR, Boyett MR, Suzuki R, Honjo H, "Regional differences in the role of the Ca^{2+} and Na^+ currents in pacemaker activity in the sinoatrial node", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 272, pp. H2793–H2806, 1997.

[60] Kohl P, Noble D, Winslow RL, Hunter PJ, "Computational modelling of biological systems: tools and visions", *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A*, 358, pp. 579-610, 2000.

[61] Krogh-Madsen T, Schaffer P, Skriver AD, Taylor LK, Pelzmann B, Koidl B, Guevara MR, "An ionic model for rhythmic activity in small clusters of embryonic chick ventricular cells", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289, pp. H398–H413, 2005.

[62] Kurata Y, Hisatome I, Imanishi S, Shibamoto T, "Dynamical description of sinoatrial node pacemaking: improved mathematical model for primary pacemaking cell", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283, pp. H2074-H2101, 2002.

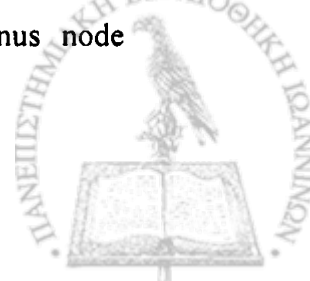
[63] Laske, TG, Iuzzo PA, "The cardiac conduction system" in "Handbook of cardiac anatomy physiology and devices", Humana Press Inc, Totowa, 2005.

[64] Lei M, "Electrophysiological Studies of Rabbit Sino-Atrial Cells", PhD thesis, University of Oxford, 1997.

[65] Lei M, Brown HF, "Two components of the delayed rectifier potassium current, I_K , in rabbit sinoatrial node cells", *Exp Physiol*, 81, pp. 725-741, 1996.

[66] Lei M, Honjo H, Boyett MR, "Characterisation of the transient outward current in rabbit sinoatrial node cells", *Cardiovasc Res*, 46, pp. 433-441, 2000.

[67] Lei M, Goddard C, Liu J, Léoni AL, Royer A, Fung SSM, Xiao G, Ma A, Zhang H, Charpentier F, Vandenberg JJ, Colledge WH, Grace AA, Huang CLH, "Sinus node



dysfunction following targeted disruption of the murine cardiac sodium channel gene *Scn5a*", *J Physiol*, 567, pp. 387-400, 2005.

[68] Lindblad DS, Murphey CR, Clark JW, Giles WR, "A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell", *Am J Physiol*, 271, pp. H1666– H1691, 1996.

[69] Liu ZW, Zou A-R, Demir SS, Clark JW, Nathan RD, "Characteristics of a hyperpolarisation-activated inward current in cultured pacemaker cells from the sinoatrial node", *J Mol Cell Cardiol*, 28, pp. 2523–2535, 1996.

[70] Lovell NH, Cloherty SL, Celler BG, Dokos S, "A gradient model of cardiac pacemaker myocytes", *Prog Biophys Mol*, 85, pp. 301–323, 2004.

[71] Luo C-H, Rudy Y, "A model of the ventricular cardiac action potential:depolarization, repolarization and their interaction", *Circ Res*, 68, pp. 1501-1526, 1991.

[72] Luo C-H, Rudy Y, "A dynamic model of the cardiac ventricular action potential, I: simulations of ionic currents and concentration changes", *Circ Res*, 74, pp. 1071–1096, 1994.

[73] Maltsev VA, Vinogradova TM, Bogdanov KY, Lakatta EG, Stern MD, "Diastolic calcium release controls the beating rate of rabbit sinoatrial node cells: numerical modeling of the coupling process", *Biophys J*, 86, pp. 2596-2605, 2004.

[74] Mangoni ME, Traboulsie A, Leoni AL, Couette B, Marger L, Le Quang K, Kupfer E, Cohen-Solal A, Vilar J, Shin HS, Escande D, Charpentier F, Nargeot J, Lory P, "Bradycardia and slowing of the atrioventricular conduction in mice lacking *CaV3.1/α1G* T-type calcium channels", *Circ Res*, 98, pp. 1422–1430, 2006.

[75] Masson-Pévet MA, Bleeker WK, Besselsen E, et al, "Pacemaker cell types in the rabbit sinus node: a correlative ultrastructural and electrophysiological study", *J Mol Cell*



Cardiol, 16, pp. 53–63, 1984.

[76] Matsuoka S, Sarai N, Kuratomi S, Ono K, Noma A, "Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study", *Jpn J Physiol*, 53, pp. 105-123, 2003.

[77] McAllister RE, Noble D, Tsien RW, "Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres", *J Physiol*, 251, pp. 1–59, 1975.

[78] Mitsuiye T Shinagawa Y, Noma A, "A sustained inward current during pacemaker depolarization in mammalian sinoatrial node cells", *Circ Res*, 87, pp. 88-91, 2000.

[79] Muramatsu H, Zou A-R, Berkowitz GA, Nathan RD, "Characterization of a TTX-sensitive Na^+ current in pacemaker cells isolated from rabbit sinoatrial node", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 270, pp. H2108–H2119, 1996.

[80] Nagumo J, Arimoto S, Yoshizawa S, "An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon", *Proc IRE*, 50, pp. 2061-2070, 1962.

[81] Noble D, "A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials", *J Physiol*, 160, pp. 317–352, 1962.

[82] Noble D, "Cardiac action and pacemaker potentials based on the Hodgkin-Huxley equations", *Nature*, 188, pp. 495–497, 1960.

[83] Noble D, DiFrancesco D, Denyer JC, "Ionic mechanisms in normal and abnormal cardiac pacemaker activity" in "Neuronal and cellular oscillators", Marcel Dekker, New York, 1989.

[84] Noble D, Noble SJ, "A model of sino-atrial node electrical activity based on a modification of the DiFrancesco–Noble (1984) equations", *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 222, pp. 295–304, 1984.



- [85] Noble D, Noble SJ, Bett GC, Earm YE, Ho WK, So IK, "The role of sodium-calcium exchange during the cardiac action potential", *Ann NY Acad Sci*, 639, pp. 334–353, 1991.
- [86] Noble D, Varghese A, Kohl P, Noble P, "Improved guinea pig ventricular cell model incorporating a diadic space, i_{Kr} and i_{Ks} , and length- and tension-dependent processes", *Can J Cardiol*, 14, pp. 123–134, 1998.
- [87] Nordin C, "Computer model of membrane current and intracellular Ca^{2+} flux in the isolated guinea pig ventricular myocyte", *Am J Physiol*, 265, pp. H2117–H2136, 1993.
- [88] Nuss HB, Kääb S, Kass DA, Tomaselli GF, Marbán E, "Cellular basis of ventricular arrhythmias and abnormal automaticity in heart failure", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 277, pp. 80-91, 1999.
- [89] Nygren A, Fiset C, Firek L, Clark JW, Lindblad DS, Clark RB, Giles WR, "Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K^+ currents in repolarization", *Circ Res*, 82, pp. 63–81, 1998.
- [90] Ono K, Ito H, "Role of rapidly activating delayed rectifier K^+ current in sinoatrial node pacemaker activity", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 269, pp. H453–H462, 1995.
- [91] Opthof T, Corone R, Rademaker HME, Vermeulen JT, Wilms-Schopman FJG, Janse MJ, "Changes in Sinus Node Function in a Rabbit Model of Heart Failure With Ventricular Arrhythmias and Sudden Death", *Circ*, 101, pp. 2975-2980, 2000.
- [92] Opthof T, Van Ginneken ACG, Bouman LN, Jongsma HJ, "The intrinsic cycle length in small pieces isolated from the rabbit sinoatrial node", *J Mol Cell Cardiol*, 19, pp. 923–934, 1987.
- [93] Opthof T, "The mammalian sinoatrial node", *Cardiovasc Drugs Ther*, 1, pp. 573-597, 1988.



- [94] Pandit SV, Clark RB, Giles WR, Demir SS, "A mathematical model of action potential heterogeneity in adult rat left ventricular myocytes", *Biophys J*, 81, pp. 3029–3051, 2001.
- [95] Priebe L, Beuckelmann DJ, "Simulation study of cellular electric properties in heart failure", *Circ Res*, 82, pp. 1206–1223, 1998.
- [96] Puglisi JL, Bers DM, "LabHEART: an interactive computer model of rabbit ventricular myocyte ion channels and Ca transport", *Am J Physiol Cell Physiol*, 281, pp. C2049–C2060, 2001.
- [97] Ramirez RJ, Nattel S, Courtemanche M, "Mathematical analysis of canine atrial action potentials: rate, regional factors, and electrical remodeling", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279, pp. H1767–H1785, 2000.
- [98] Reiner VS, Antzelevitch C, "Phase resetting and annihilation in a mathematical model of sinus node", *Am J Physiol*, 249, pp. H1143–H1153, 1985.
- [99] Sarai N, Matsuoka S, Kuratomi S, Ono K, Noma A, "SimBio: a Java package for the development of detailed cell models", *Prog Biophys Mol Biol*, 90, pp. 360–377, 2006.
- [100] Shannon TR, Wang F, Puglisi J, Weber C, Bers DM, "A mathematical treatment of integrated Ca dynamics within the ventricular myocyte", *Biophys J*, 87, pp. 3351–3371, 2004.
- [101] Shibasaki T, "Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart", *J Physiol (Lond)*, 387, pp. 227–250, 1987.
- [102] Shinagawa Y, Satoh H, Noma A, "The sustained inward current and inward rectifier K^+ current in pacemaker cells dissociated from rat sinoatrial node", *J Physiol*, 47, pp. 658–687, 2000.
- [103] Sierra DA, Correa CR, Rueda OL, "Parametric Sensibility Study of the Sinoatrial Node Math Model", *Proc. 26th Annual IEEE/EMBS Conf.*, , pp. 805–808, 2004.



[104] ten Tusscher KHWJ, Noble D, Noble PJ, Panfilov AV, "A model for human ventricular tissue", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286, pp. H1573–H1589, 2004.

[105] ten Tusscher KHWJ, Panfilov AV, "Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291, pp. H1088–H1100, 2006.

[106] Tomaselli GF, Marbán E, "Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure", *Cardiovasc Res*, 42, pp. 270–283, 1999.

[107] Van Boagaert PP, Goethals M, Simoens C, "Use- and frequency-dependent blockade by UL-FS 49 of the I_f pacemaker current in sheep Purkinje fibres", *Eur J Pharmacol*, 187, pp. 241–256, 1990.

[108] van Capelle FJL, Durrer D, "Computer simulation of arrhythmias in a network of coupled excitable elements", *Circ Res*, 47, pp. 454–466, 1980.

[109] van der Pol B, van der Mark J, "The heartbeat considered as a relaxation oscillation and an electrical model of the heart", *Philos Mag*, 6, pp. 763–775, 1928.

[110] Van Ginneken ACG, Giles W, "Voltage-clamp measurements of the hyperpolarization-activated inward current I_f in single cells from rabbit sino-atrial node", *J Physiol (Lond)*, 434, pp. 57–83, 1991.

[111] Verheijck EE, Wilders R, Joyne RW, Golod DA, Kumar R, Jongsma HJ, Bouman LN, van Ginneken ACG, "Pacemaker Synchronization Of Electrically Coupled Rabbit Sinoatrial Node Cells", *J Gen Physiol*, 111, pp. 95–112, 1998.

[112] Verheijck EE, Wilders R, Bouman LN, "Atrio-sinus interaction demonstrated by blockade of the rapid delayed rectifier current", *Circulation*, 105, pp. 880–885, 2002.

[113] Verkerk AO, Wilders R, Coronel R, Ravesloot JH, Verheijck EE, "Ionic remodeling of sinoatrial node cells by heart failure", *Circ*, 108, pp. 760–766, 2003.



- [114] Weinhaus AJ, Roberts KP, "Anatomy of the human heart" in "Handbook of cardiac anatomy, physiology and devices", Humana Press Inc, 2005.
- [115] Wilders R, "Computer modelling of the sinoatrial node", Med Bio Eng Comput, 45, pp. 189–207, 2007.
- [116] Wilders R, Jongsma HJ, "Beating irregularity of single pacemaker cells isolated from the rabbit sinoatrial node", Biophys J, 65, pp. 2601-2613, 1993.
- [117] Wilders R, Jongsma HJ, van Ginneken ACG, "Pacemaker activity of the rabbit sinoatrial node: a comparison of mathematical models", Biophys J, 60, pp. 1202-1216, 1991.
- [118] Winslow RL, Rice J, Jafri S, Marbán E, O'Rourke B, "Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, II: model studies", Circ Res, 84, pp. 571–586, 1999.
- [119] Yanagihara K, Noma A, Irisawa H, "Reconstruction of sino-atrial node pacemaker potential based on the voltage clamp experiments", Jpn J Physiol, 30, pp. 841–857, 1980.
- [120] Zhang H, Holden AV, Kodama I, Honjo H, Lei M, Varghese T, Boyett MR, "Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node", Am J Physiol Heart Circ Physiol, 279, pp. H397-H421, 2000.
- [121] Zhang H, Holden AV, Noble D, Boyett MR, "Analysis of the chronotropic effect of acetylcholine on sinoatrial node cells", J Cardiovasc Electrophysiol, 13, pp. 465-474, 2002.
- [122] Zhang H, Zhao Y, Lei M, Dobrzynski H, Liu JH, Holden AV, Boyett MR, "Computational evaluation of the roles of Na^+ current, i_{Na} , and cell death in pacemaking and driving", Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292, pp. H165-H174, 2007.
- [123] Zippes DP, Jalife J, "Cardiac electrophysiology - from cell to bedside", WB Saunders, Philadelphia, 2000 3rd ed..

