

PS Gewöhnliche Differentialgleichungen
Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr.phil. Alfio Borzi

MODELLIERUNG PHYSIOLOGISCHER PROZESSE

Blutkreislauf

Osmotische und Elektrische Effekte

Hodgkin-Huxley-Modell

Görig Gerda	0120953
Piantschitsch Isabell	0110632
Spörk Birgit	0313267

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
1 Der Blutkreislauf.....	4
1.1 Aufbau und Funktion des Herzens	4
1.2 Volumen, Blutfluss, Druck	7
1.3 Die Blutgefäße.....	8
1.4 Das Herz als Paar von Pumpen.....	10
1.5 Dynamik des Arteriellen Pulses.....	12
2 Kontrolle des Zellvolumen und elektrische Eigenschaften von Zellmembranen.....	18
2.1 Volumenkontrolle	18
2.2 Elektrische Effekte.....	21
2.3 Interaktionen von osmotischem Druck und elektrischen Effekten.....	23
3 Das Hodgkin – Huxley Modell	25
3.1 Das Aktionspotential.....	25
3.2 Änderung der Na ⁺ und K ⁺ Leitfähigkeiten	28
3.3 Zusammenfassung.....	31
3.4 Das Modell.....	34
Literaturliste.....	35

Einleitung

Unser Thema für diese Arbeit war „Modellierung physiologischer Prozesse“. Wir wollten die Erregungsleitung des Herzens und den Blutkreislauf modellieren, haben aber schnell bemerkt, dass dieses Thema sehr komplex ist. Aus diesem Grund beschäftigt sich unsere Arbeit mit der einfachen Situation des Blutflusses in einem Gefäß, wobei zunächst die Elastizität der Blutgefäße und der sich ändernde Druck als zwei getrennt auftretende Phänomene betrachtet wurden.

Im zweiten Kapitel befassten wir uns mit der Entstehung der elektrischen Erregung in einer Nervenzelle und bearbeiteten dann das Hodgkin-Huxley-Modell, welches die Entstehung des so genannten Aktionspotentials mathematisch beschreibt.

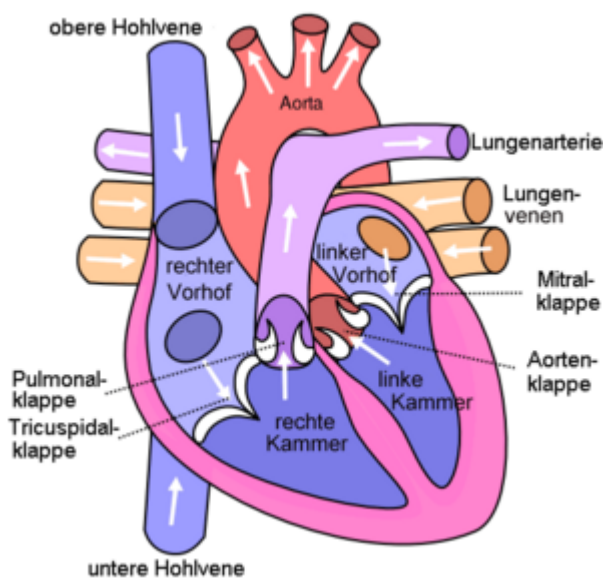
1. Kapitel

Der Blutkreislauf

1.1 Aufbau und Funktion des Herzens

Das Herz wird in ein rechtes und ein linkes Herz unterteilt. Auf jeder Seite befindet sich jeweils ein Vorhof (Atrium) und eine Kammer (Ventrikel).

Schema des Herzens:



Durch die obere und die untere Hohlvene gelangt das sauerstoffarme (venöse) Blut aus dem Körper in den rechten Vorhof und von dort in die rechte Kammer.

Das rechte Herz hat die Aufgabe, das Blut durch den Lungenkreislauf (auch kleiner Kreislauf genannt) zu pumpen, wo es mit Sauerstoff angereichert wird (in den Alveolen; durch Diffusion).

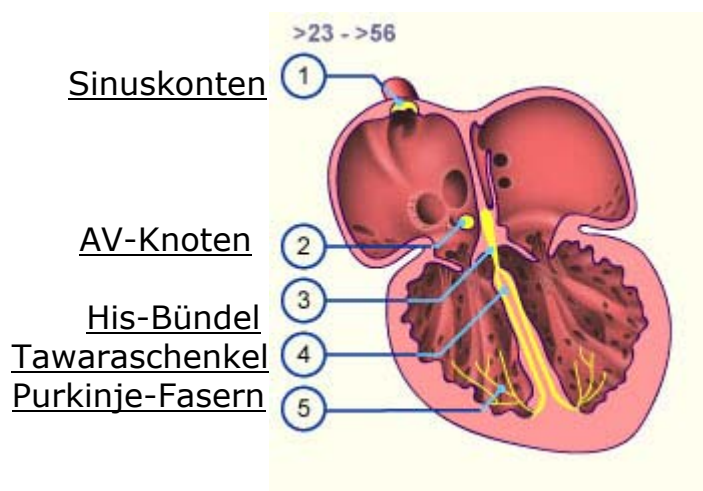
Über die Lungenvenen (die einzigen Venen, welche angereichertes Blut führen) kommt das Blut in den linken Vorhof und linken Ventrikel, von wo aus es durch den Körper gepumpt wird. Jeweils zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel (Segel-), rechtem Ventrikel und Lungenarterie (Taschen-), linkem Vorhof und linkem Ventrikel (Segel-) und zwischen linkem Ventrikel und Aorta (Hauptschlagader bzw. Taschenklappe) befinden sich Klappen, die den Rückfluss des Blutes verhindern, d.h. alleine durch diese vier Klappen wird die Fließrichtung des Blutes bestimmt. Aus anschaulichen Gründen ist das rechte Herz kleiner als das linke. Der Widerstand des Lungenkreislaufes hat zum Widerstand des Körperkreislaufes ca. ein Verhältnis von 1:5.

Rhythmus:

1. Während das Blut aus den Kammern gepumpt wird, füllen sich die Vorhöfe; die beiden Segelklappen sind geschlossen, die Taschenklappen sind offen.
2. Die Kammernmuskulatur entspannt sich. Dadurch kommt es zum Druckabfall in den Kammern und die Segelklappen öffnen sich: Blut kann aus den Vorhöfen in die Kammern fließen. Unterstützt wird das durch eine Kontraktion der Vorhöfe (Vorhofsystole); die Taschenklappen sind geschlossen;

Erregungsleitung im Herzen

Das Herz steuert sich selbst; d.h. die Erregung, durch welche die Muskelfasern zur Kontraktion gebracht werden, entsteht im Herz selbst. Damit sich die Erregung ausbreiten kann, sind die Herzmuskelzellen durch kleine Poren verbunden, über die Ionen von Zelle zu Zelle fließen. Die elektrische Erregung nimmt ihren Anfang im Sinusknoten. Dieser steht unter dem Einfluss des Sympatikus (aktivierender Part des Nervensystems) und des Parasympatikus (dämpfender Part des Nervensystems). Von hier aus, breitet sich die Erregung über die Vorhöfe aus. Die Klappen, sie liegen alle vier in einer Ebene, sind undurchlässig für diese elektrische Erregung. Deshalb befindet sich in dieser „Klappenebene“ der AV-Knoten. Er kann bei einem Ausfall des Sinusknoten selbst eine elektrische Erregung erzeugen, bzw. bei zu schneller Frequenz diese drosseln. Im Normalfall ist er aber nicht aktiv. Zur schnelleren Verbreitung der Erregung und somit zur besseren Koordination der Muskelkontraktion (= Anspannung, Verkürzung des Muskels) gibt es vom AV-Knoten ausgehend Erregungsleitungen. Von hier aus teilt sich das so genannte His-Bündel in den linken und rechten Tawara-Schenkel (der linke teilt sich außerdem in einen vorderen und hinteren) und ganz in die Herzspitzen gehen die Purkinje-Fasern.



Das **EKG** = Elektrokardiogramm = Herzstromkurve registriert die Summe aller elektrischer Aktivitäten, die Potenzialänderungen (Sinusknoten – Verzögerung beim AV-Knoten,...). Bei der bipolaren Ableitung nach Einthoven werden die elektrischen Potenzialänderungen zwischen den Extremitäten an der Körperoberfläche gemessen. Potenzialunterschiede zwischen rechter - linker Arm; rechter Arm – linkes Bein; linker Arm – linkes Bein gemessen. Aus diesen Ableitungen bekommt man Informationen über die Herzfrequenz, Rhythmus, Lage des Herzens, elektrische Aktivität,...

Allgemeine Begriffe

Als *Venen* werden jene Blutgefäße bezeichnet, welche *zum* Herzen führen. Mit Ausnahme der Lungenvene führen alle Venen sauerstoffarmes Blut. Als *Arterien* werden jene Blutgefäße bezeichnete, welche *vom* Herzen wegführen. Mit Ausnahme der Lungenarterie führen sie alle, angereichertes (sauerstoffreiches) Blut. Die *Aorta* ist die Hauptschlagader, d.h. jene Arterie welche direkt aus dem linken Ventrikel entspringt.

Als *Systole* bezeichnet man die Kontraktion der Ventrikel (Kammern). Sie ist stärker als die Diastole. Als *Diastole* bezeichnet man die Kontraktion der Atrien (Vorhöfe). Dem entsprechend ist auch der systolische *Blutdruck* höher als der diastolische (wenn man Blutdruck misst, wird immer das Verhältnis zwischen systolischem und diastolischem angegeben. Ein Normwert ist 120:80). Der systemische Blutdruck ist jener, welcher in der Peripherie gemessen wird.

1.2 Volumen, Blutfluss, Druck

In diesem Kapitel werden *drei physikalische Größen* beschrieben, die benötigt werden, um eine qualitative Beschreibung des Blutkreislaufes zu erreichen.

V.....Volumen:

- i) wird in Litern (l) angegeben
- ii) 1 Liter = 1000 cm^3
- iii) totales (gesamtes) Blutvolumen ... V_0 ca. 5 Liter

Q.....Blutfluss:

- i) Die Definition des Blutflusses, die hier verwendet wird, ergibt sich aus dem Volumen, das pro Zeiteinheit (1 min) einen Punkt des Kreislaufes passiert.
- ii) Die Einheit, in welcher der Blutfluss gemessen wird ist Liter pro Minute (l/min).
- iii) Die Herzleistung (*cardiac output*) ist definiert als das Blutvolumen, das pro Zeiteinheit (1 min) durch beide Seiten des Herzens gepumpt wird. Sie ist das Produkt aus Schlagvolumen (*stroke volume*) und Herzfrequenz, wobei das Schlagvolumen jenes Volumen ist, das pro Herzschlag gepumpt wird.

$$\boxed{\text{Herzleistung} = \text{Schlagvolumen} \times \text{Herzfrequenz}}$$

Beispiel:

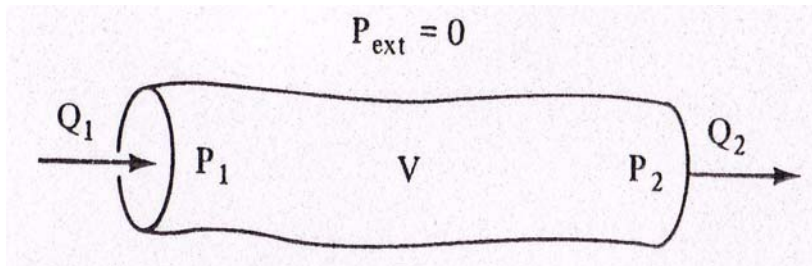
Schlagvolumen = 70 ccm/schlag = 0.07 l/schlag

Herzfrequenz = 80 schlag/min

Herzleistung = 0.07 l/schlag x 80 schlag/min = 5.6 l/min

P...Druck: Wenn man von Druck spricht, ist es wichtig zu beachten, dass sich erst durch *Druckunterschiede* zu beobachtende Effekte ergeben, d.h. einem Ausgangs-Druck wird der wert Null zugewiesen und einem zweiten die Differenz zum Ausgangsdruck. Ein praktischer Ausgangsdruck in der Physiologie ist der *atmosphärische Druck* (Druck außerhalb der Blutgefäße des Herzkreislaufes). P (pressure) steht also ab jetzt für den Druck in den Blutgefäßen im Vergleich zum atmosphärischen Druck.

1.3 Die Blutgefäße



Volumen des Blutgefäßes..... V

Zufluss..... Q_1 bei Druck P_1

Abfluss..... Q_2 bei Druck P_2

Externer Druck (*atmosphärischer Druck*)..... $P_{\text{ext}} = 0$

Der Blutfluss verändert sich nicht mit der Zeit, daher folgt $Q_1 = Q_2 = Q$.

In welchem Verhältnis stehen nun Q , P_1 , P_2 und V zueinander?

Dies ist eine schwierige Frage, denn die Blutgefäße erfüllen simultan zwei separate Eigenschaften:

1. Die *Elastizität der Gefäße* (bzw. Volumsveränderung der Gefäße)
2. Widerstand des Blutflusses

Um jedoch trotzdem eine einfache Annäherung an dieses Problem zu erhalten, isoliert man die Probleme voneinander und betrachtet zwei Spezialfälle.

1.Fall: Das Volumen des Gefäßes ist stabil

d.h. das Volumen des Gefäßes ist bekannt und konstant.

Nun suchen wir also nach einer Beziehung zwischen Q , P_1 und P_2 .

Außerdem muss beachtet werden, dass wir an *Druckunterschieden* interessiert sind:

⇒ Q ist fest durch $P_1 - P_2$

Die einfachste Beziehung dieser Art ist

$$Q = \frac{P_1 - P_2}{R} \quad (1.3.1)$$

Wobei R eine Konstante ist, die den Widerstand im Blutgefäß repräsentiert.

2.Fall: Der Druck ist konstant

d.h. der Druck ist an beiden Enden des Blutgefäßes gleich groß. Das Gefäß ist also elastisch und der Blutfluss besitzt keinen Widerstand. ($P_1 = P_2 = P$)
Wir suchen nun nach einer Beziehung zwischen P und V .

Die einfachste Beziehung dieser Art ist

$$V = C \cdot P \quad (1.3.2)$$

wobei C eine Konstante ist, die die Elastizität des Gefäßes repräsentiert. Alternativ wollen wir das übrig gebliebene Volumen (ungleich Null) des Gefäßes beim Druck Null betrachten.

Wir können hier die Beziehung

$$V = V_d + C \cdot P \quad (1.3.3)$$

verwenden. V_d ist das so genannte tote Volumen (*dead volume*) beim Druck Null ($P=0$).

Die Schwierigkeit dieser Konzepte gründet auf der Tatsache, dass sie *Idealkonzepte* sind und somit nicht exakt die Situation in den Blutgefäßen beschreiben können.

Konkret existieren hier zwei Probleme:

1. Ein Gefäß muss beide Eigenschaften (Elastizität, Widerstand) simultan erfüllen, daher können diese beiden Komponenten nicht getrennt voneinander betrachtet werden.
2. Wir verwenden in diesen Idealkonzepten lineare Gleichung; diese *nähern* die Realität allerdings nur an. Somit wollen wir dieses Kapitel als erste Annäherung an die Modellierung der Vorgänge in einem Blutgefäß betrachten, die erweitert werden kann und bei welcher der Schwierigkeitsgrad der Betrachtung und Beschreibung beliebig erhöht werden kann.

1.4 Das Herz als Paar von Pumpen

Eine Pumpe ist eine Vorrichtung, die Flüssigkeiten bei geringem Druck aufnehmen kann und die Flüssigkeit zu einer Region transferiert, in welcher der Druck hoch ist ($P_2 > P_1$), d.h. die Pumpe leistet Arbeit an der Flüssigkeit. Das Maß an Arbeit welche von der Pumpe geleistet wird ergibt sich aus dem Produkt des Volumenverhältnisses beim Fluss Q und des Druckunterschiedes $P_2 - P_1$. Um die Pumpe zu charakterisieren, müssen wir beschreiben, wie Q von P_1 und P_2 abhängt. Wir betrachten die Herzkammer, deren Elastizität sich mit der Zeit verändert.

Die Herzkammer ist beschrieben durch

$$V(t) = V_d + C(t) \cdot P(t) \quad (1.4.1)$$

Wobei $C(t)$ eine gegebene Funktion ist, dessen qualitativer Charakter in 1.4.1 gezeigt wird. Wichtig dabei ist, dass $C(t)$ einen kleinen Wert C_{systole} annimmt, wenn die Herzkammer kontrahiert, und einen viel größeren Wert C_{diastole} annimmt, wenn die Herzkammer entspannt ist. Der Einfachheit halber nehmen wir an, dass V_d unabhängig von der Zeit ist.

(1.3.1) verwendend, kann man ein Druck - Volumen - Diagramm des Herzkreislaufes erstellen.

Für unsere Zwecke ist es ausreichend zu notieren, dass das Maximum des Volumens erreicht wird bei einer Herzkammer, die beschrieben wird durch

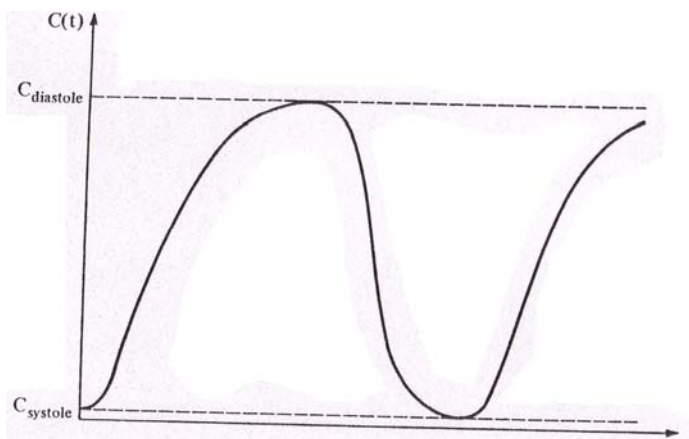
$$V_{ed} = V_d + C_{\text{diastole}} \cdot P_v \quad (1.4.2)$$

Während das Minimum des Volumens gegeben ist durch

$$V_{es} = V_d + C_{\text{systole}} \cdot P_a \quad (1.4.3)$$

Wobei P_a der Druck in den Arterien und P_v der Druck in den Venen ist. D.h. das Schlagvolumen ist gegeben durch

$$V_{\text{stroke}} = V_{ed} - V_{es} = C_{\text{diastole}} \cdot P_v - C_{\text{systole}} \cdot P_a \quad (1.4.4)$$



Spezialfall: $C_{systole} = 0$

Dies ergibt folgendes Schlagvolumen:

$$V_{stroke} = C_{diastole} \cdot P_v \quad (1.4.5)$$

Dies ist jenes Modell der Herzkammer, welches wir verwenden. Schlussendlich, wenn F (frequency) die Herzfrequenz ist, erhalten wir folgende Herzleistung (cardiac output).

$$Q = F \cdot V_{stroke} = F \cdot C_{diastole} \cdot P_v \quad (1.4.6)$$

Für den Moment sei F konstant, obwohl wir später Änderungen der Herzfrequenz betrachten wollen.

Wir definieren

$$K = F \cdot C_{diastole} \quad (1.4.7)$$

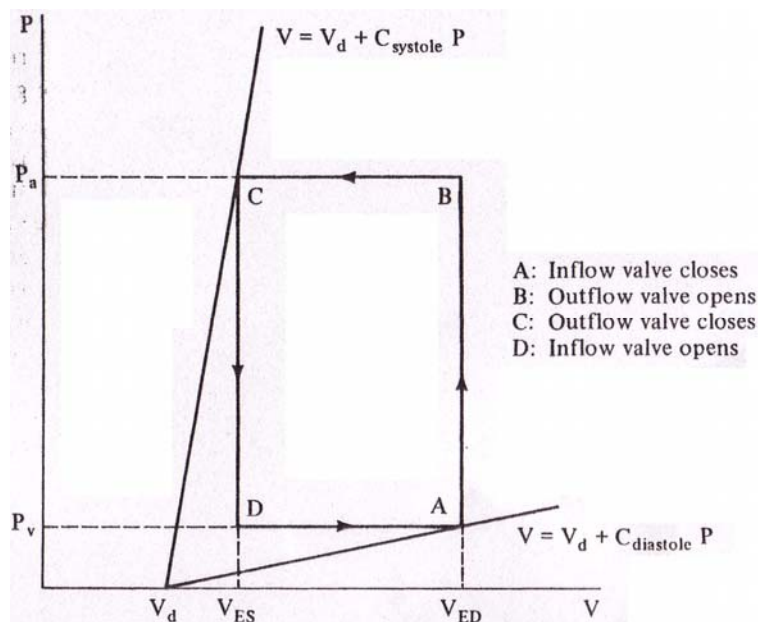
Sodass
$$Q = K \cdot P_v \quad (1.4.8)$$

Wir nennen K den „Pumpen-Koeffizienten“ der Herzkammer. Obwohl F für beide Seiten des Herzens gleich groß ist, ist die Konstante $C_{diastole}$ größer in der dünnwandigen rechten Herzkammer als in der dickwandigen linken Herzkammer, sodass K auf der rechten Seite größer ist. Außerdem sind die beiden Seiten des Herzens verbunden mit verschiedenen Gefäßsystemen.

Wir haben nun folgende Ausdrücke für die linke und die rechte Herzleistung:

$$Q_R = K_R \cdot P_{sv} \quad (1.4.8)$$

$$Q_L = K_L \cdot P_{pv} \quad (1.4.9)$$



1.5 Dynamik des Arteriellen Pulses

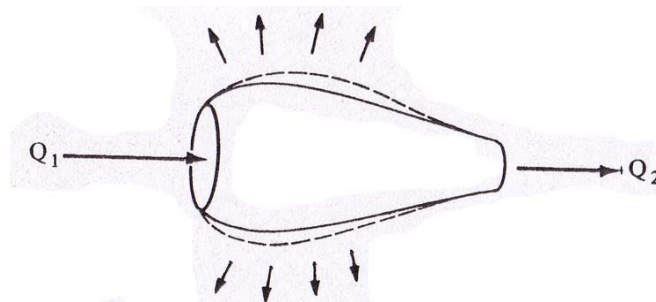
In den vorangegangenen Kapiteln haben wir den Blutkreislauf so betrachtet, als ob Druck, Blutfluss und Volumen konstant in Bezug auf die Zeit sein können. Dies ist allerdings nicht der Fall. Intuitiv muss klar sein, dass der Blutdruck nicht konstant sein kann, da das Herz in einzelnen, periodischen Kontraktionen Blut durch die Gefäße pumpt. Während dieser Kontraktionen erhöht sich der Blutdruck rapid und fällt zwischen den Kontraktionen, wenn das Blut in die Gefäße fließt. Das Resultat dieses Prozesses ist der *Arterielle Puls*- der den maximalen (systolischen) Druck und minimalen (diastolischen) Druck erreicht-, welcher verwendet wird, um den Herzschlag zu messen. Wir wollen nun das einfachste Modell des Arteriellen Pulses darstellen, welches Abhängigkeiten zwischen systolischem Druck, diastolischem Druck und den Parametern des Herzkreislaufsystems beschreiben soll.

Betrachten wir also ein Blutgefäß, das nicht stabil ist.

$$\text{Zufluss } Q_1(t) = \text{Abfluss } Q_2(t)$$

$V(t)$Volumen des Gefäßes zum Zeitpunkt t
d.h. in diesem Modell werden beide Eigenschaften des Gefäßes zeitgleich betrachtet.

Diese Betrachtung ergibt folgendes Modell



$$\frac{dV}{dt} = V' = Q_1 - Q_2 \quad (1.5.1)$$

D.h. die Veränderung des Volumens lässt sich darstellen als Differenz von Zufluss und Abfluss.

Nun versuchen wir, den Druck in das Modell einzubringen. Wir wissen von vorhin, dass

$V(t) = C \cdot P(t)$, daraus ergibt sich sofort in jedem der Fälle

$$V' = C \cdot P' \quad (1.5.2)$$

Aus (1.5.1) und (1.5.2) folgt nun direkt

$$C \cdot P' = Q_1 - Q_2 \quad (1.5.3)$$

Hier erhalten wir nun eine Differentialgleichung, die ein Verhältnis zwischen P , Q_1 und Q_2 beschreibt. Hier wird ersichtlich, dass sich auch die Veränderung des Drucks durch die Differenz von Zufluss und Abfluss darstellen lässt.

Als nächstes verwenden wir diese Gleichung, um das Arteriensystem zu studieren.

Wir nehmen an:

$$\begin{aligned} P &= P_{sa}, & \text{arterieller Druck (systemic arterial pressure)} \\ C &= C_{sa}, & \text{Gefäßelastizität (systemic arterial compliance)} \\ Q_1 &= Q_L, & \text{Auswurf des linken Herzen} \\ Q_2 &= Q_s, & \text{Blutfluss durch das Gewebe} \end{aligned}$$

Für Q_s haben wir die Gleichung

$$Q_s = \frac{P_{sa} - P_{sv}}{R_s}, \quad (1.5.4)$$

die wir folgendermaßen approximieren

$$Q_s = \frac{P_{sa}}{R_s}, \quad \text{da } P_{sv} \ll P_{sa}.$$

Also folgt, dass während der Diastole

$$C_{sa} \cdot P'_{sa} = Q_{L(t)} - \frac{P_{sa}}{R_s} \quad (1.5.5)$$

wenn die Aortenklappe geschlossen ist, $Q_L = 0$. In diesem Fall ist die Lösung von (1.5.5):

$$P_{sa}(t) = P_{sa}(0) \cdot \left[\exp \frac{-t}{R_s \cdot C_{sa}} \right] \quad (1.5.6)$$

Die Konstante $P_{sa}(0)$ bleibt fest.

Wir machen die vereinfachte Annahme, dass das vollständige Schlagvolumen ΔV_0 vom Herzen augenblicklich ausgestoßen wird; dann können wir (1.3.2) verwenden (allerdings nicht auf einem elementaren Weg). Wir können aber berechnen was während der Systole passiert, indem man die Änderung des Drucks in den Arterien bei einer plötzlichen Veränderung der Volumsgröße ΔV_0 betrachtet.

Aufgrund der Gleichung

$$V = C \cdot P + V_d \quad (1.5.7)$$

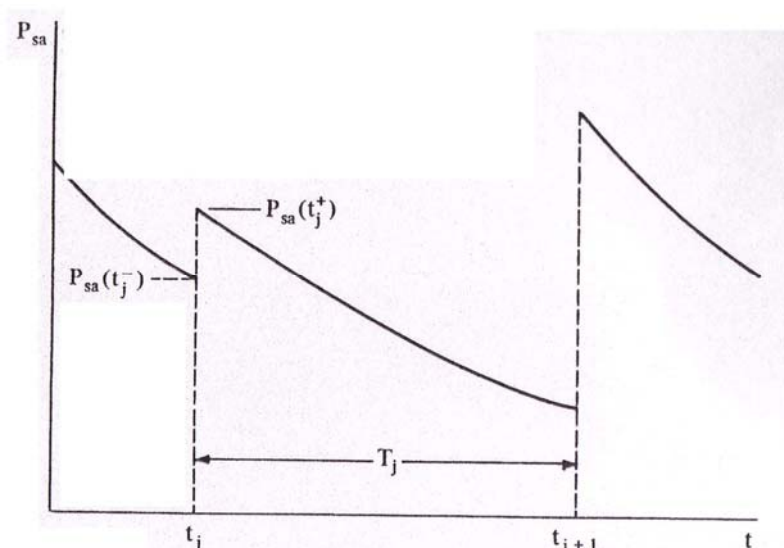
ist es klar dass

$$\Delta(V_0) = C_{sa} \cdot \Delta P_{sa} \quad (1.5.8)$$

Nehmen wir nun an, der Herzschlag ist ein periodisches Phänomen, d.h. wir nehmen an, dass sich der gesamte Vorgang von einem Schlag zum anderen exakt wiederholt. Sei die Zeitdauer zwischen jedem Herzschlag T , sodass die Herzfrequenz $\frac{1}{T}$ ist.

Dann ist $P_{sa}(T)$ der diastolische arterielle Druck und $P_{sa}(0)$ der systolische arterielle Druck. Der „Drucksprung“, der sich aus dem Auswurf des Herzens (cardiac ejection) ergibt, ist also gegeben durch

$$\Delta P_{sa} = P_{sa}(0) - P_{sa}(T) \quad (1.5.9)$$



Nun sei $t = T$ in 1.5.6 und substituiere 1.5.9 in 1.5.8 um ein Paar von Gleichungen für $P_{sa}(0)$ und $P_{sa}(T)$ zu erhalten. Das Resultat lautet

$$P_{sa}(T) = \Theta(P_{sa}(0)) \quad (1.5.10)$$

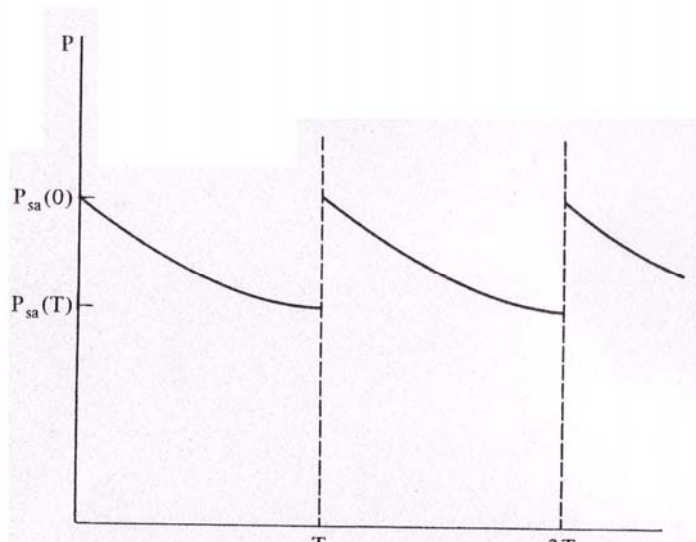
$$\frac{\Delta V_0}{C_{sa}} = P_{sa}(0) - P_{sa}(T) \quad (1.5.11)$$

wobei
$$\Theta = \exp\left[\frac{-T}{R_s \cdot C_{sa}}\right] \quad (1.5.12)$$

Notieren wir, dass $0 < \Theta < 1$.
Wenn man diese Gleichung löst, ergibt sich

$$P_{sa}(0) = \frac{\Delta V_0}{C_{sa} \cdot (1 - \Theta)} \quad (1.5.13)$$

Dies sind Formeln für den systolischen und den diastolischen Druck, ausgedrückt durch Schlagvolumen, Gefäßelastizität, systemischen peripheren Widerstand und Herzfrequenz.



Wir haben die Form des arteriellen Pulses im PERIODISCHEN FALL bestimmt, bei welchem sich der gesamte Vorgang genau wiederholt, von einem Schlag zum nächsten. Dies ist im normalen Kreislauf nicht ganz korrekt, wo Frequenz und Schlagvolumen sich ständig ändern.

Die Annahme von Periodizität ist z.B. ebenso nicht adäquat für Menschen mit abnormalem Herzrhythmus.

Wenn sich das Schlagvolumen nun von Schlag zu Schlag verändert, brauchen wir eine Notation, die uns sagt was bei jedem einzelnen Schlag passiert.

Sei $j = 1, 2, 3, \dots$ ein Index für die Anzahl der Herzschläge und t_j die Zeit beim j -ten Schlag.

ΔV_j das dazugehörige Schlagvolumen. Wenn der Druck $P_{sa}(t)$ zur Zeit t_j springt, brauchen wir eine Notation, um den arteriellen Puls kurz nach dem Auswurf zu unterscheiden.

$P_{sa}(t_j^-)$ = art. Druck kurz vor dem Auswurf (diast.)

$P_{sa}(t_j^+)$ = art. Druck kurz nach dem Auswurf (syst.)

Zwischen den Herzschlägen haben wir wie vorhin

$$C_{sa} \cdot P'_{sa} = \frac{-P_{sa}}{R_s} \quad (1.5.14)$$

Aber nun ist es angenehmer die Lösungen in folgender Form zu schreiben:

$$P_{sa}(t) = P_{sa}(t_j^+) \cdot \exp\left[\frac{-(t-t_j)}{R_s \cdot C_{sa}}\right] \quad (1.5.15)$$

für $t_j < t < t_{j+1}$

$$\text{Setze } t = t_{j+1}^- \quad \Rightarrow P_{sa}(t_{j+1}^-) = P_{sa}(t_j^+) \cdot \Theta_j \quad (1.5.16)$$

$$\text{mit } \Theta_j = \exp\left[\frac{-T_j}{R_s \cdot C_{sa}}\right] \text{ und } T_j = t_{j+1} - t_j \quad (1.5.17)$$

gibt den diastolischen Druck vor dem Herzschlag $j+1$ in Termen des systolischen Drucks nach dem Schlag j an.

Die Gleichung für den Sprung im arteriellen Druck bei Schlag j nimmt jetzt folgende Form an

$$P_{sa}(t_j^+) = P_{sa}(t_j^-) + \frac{\Delta V_j}{C_{sa}} \quad (1.5.18)$$

Wir nehmen nun an, dass wir jede Zeitsequenz t_j und Schlagvolumen ΔV_j gemeinsam mit den konstanten Parametern C_{sa} und R_s beschrieben haben. Kennen wir den diastolischen Druck vor dem ersten Schlag, können wir 1.5.11 verwenden um den systolischen Druck nach diesem Schlag zu finden. Dann können wir 1.5.8 verwenden um den diastolischen Druck genau vor dem nächsten Schlag zu finden. Wiederholt man diesen Prozess, können wir die gesamte Sequenz von diastolischem und systolischem Druck vorhersagen, wie unregelmäßig sie auch sein mag. Die Gleichung, die wir nun für die nicht periodische Situation entwickelt haben, sollte den periodischen arteriellen Puls als Spezialfall enthalten.

Wir nehmen an, der Herzschlag ist „regulär“, sodass $t_{j+1} - t_j = T$ und $\Delta V_j = \Delta V_0$ für alle j . Dann reduziert sich Θ_j zu Θ und aus 1.5.16 und 1.5.18 werden

$$P_{sa}(t_{j+1}^-) = P_{sa}(t_j^+) \cdot \Theta \quad (1.5.19)$$

$$P_{sa}(t_j^+) = P_{sa}(t_j^-) + \frac{\Delta V_0}{C_{sa}} \quad (1.5.20)$$

Nun können wir eine Lösung für diese Gleichung suchen, in welcher $P_{sa}(t_j^+)$ und $P_{sa}(t_j^-)$ unabhängig von j sind.

$$P_{sa}(t_j^+) = P_{sa}^+ \quad (\text{syst. Druck})$$

$$P_{sa}(t_j^-) = P_{sa}^- \quad (\text{diast. Druck})$$

P_{sa}^+ und P_{sa}^- genügen nun den Gleichungen

$$P_{sa}^- = P_{sa}^+ \cdot \Theta \quad (1.5.21)$$

$$P_{sa}^+ = P_{sa}^- + \frac{\Delta V_0}{C_{sa}} \quad (1.5.22)$$

Dies sind dieselben Gleichungen wie 1.5.10 und 1.5.11 für periodischer Systole bzw. diastolischem Druck.

Daraus folgt, dass der irreguläre Puls den periodischen Puls als Spezialfall enthält. Wie in 1.1 beschrieben, ist das Herz autonom gesteuert. Im folgenden Kapitel soll beschrieben werden, wie eine elektrische Erregung und somit die Herzkontraktion zustande kommt.

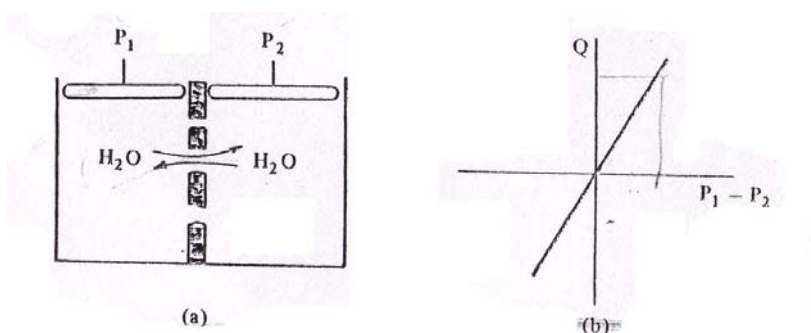
2. Kapitell

Kontrolle des Zellvolumen und elektrische Eigenschaften von Zellmembranen

In Zellen befinden sich viele Moleküle (Proteine,...) die negativ geladen sind. Das muss durch positiv geladene Ionen ausgeglichen werden. Diese Ionen wiederum „saugen“ aufgrund von Osmose Wasser in die Zellen. Da menschliche und tierische Zellen nur durch eine dünne Membran von dem umgebenden Medium abgegrenzt sind, können sie keine Druckunterschiede aushalten. Das heißt, diese osmotischen Effekte müssen durch Volumskontrolleffekte aufgehoben werden. Als Nebenprodukt entstehen dabei elektrische Ladungen. Das elektrische Potential kann z.B. von Nerven und Muskeln als Basis für einen Signalmechanismus verwendet werden.

2.1 Volumenkontrolle

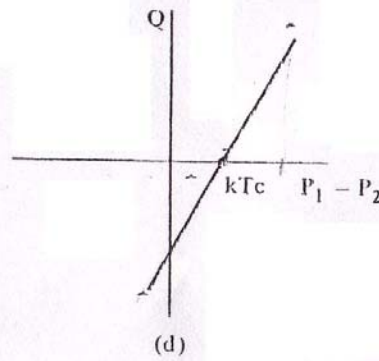
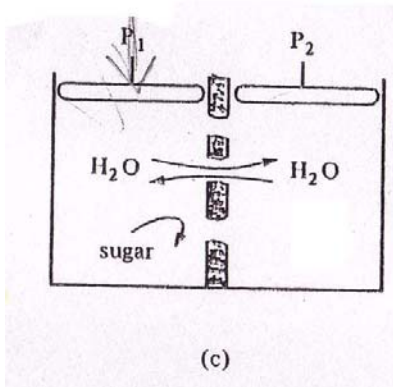
Druck – Fluss – Relation



$$\Delta P = RQ \quad (2.1.1)$$

Befindet sich in einem Behälter, welcher durch eine Membran in zwei Kammer geteilt ist und mit zwei Druckplatten ausgestattet ist, Wasser, so kann die Relation zwischen Druck und Fluss als lineare Funktion dargestellt werden. Auf der x-Achse wird der Druckunterschied, welcher zwischen den beiden Kammern herrscht, auf der y-Achse wird die Flussrate Q multipliziert mit dem Widerstand R , welchen die Membran dem Wasser bietet, aufgetragen.

Fügt man in eine der Kammern Moleküle hinzu (z.B. Zucker), die nicht durch die Membran dringen können, so verschiebt sich die obige Druck – Fluss – Relation um genau den Druck, der notwendig ist, das Fließen von Wasser zu verhindern. Das nennt man den spezifischen osmotischen Druck (z.B. von Zucker).



$$\Delta P - kTc = RQ \quad (2.1.2)$$

Wobei:

- c.... Konzentration = n/V (Anzahl der Moleküle/Volumen)
- T... Temperatur
- k... Boltzmannkonstante

Von energetischer Seite her stellt man folgende Überlegungen an:

i) $W'_{Kolben} = \Delta P * Q$ (2.1.3)
Gibt die Arbeit, welche von den Kolben geleistet wird.

ii) $W'_{Membran} = R * Q^2$ (2.1.4)
Gibt die Arbeit, welche benötigt wird um Wasser durch die Membran zu bekommen.

iii) $W'_{Konzentration} = kTc * Q$ (2.1.5)
Gibt die Arbeit, welche benötigt wird um die Konzentration gleich zu halten.

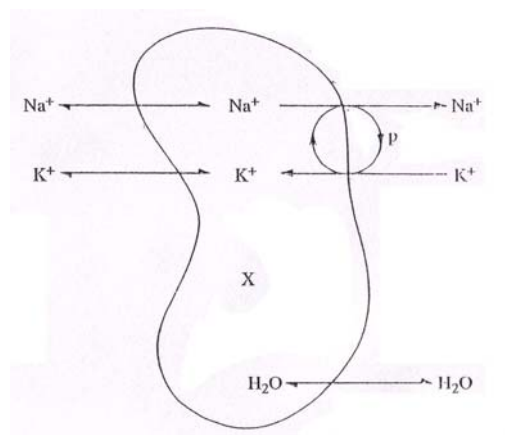
iv) $W'_{Kolben} = W'_{Membran} + W'_{Konzentration}$ (2.1.6)
Das Energieerhaltungsgesetz.
Man kann leicht erkennen, dass man durch Substitution auf obiges Ergebnis kommt: $\Delta P - kTc = RQ$

Fügt man auf beiden Seiten Moleküle hinzu, so folgt:

$\Delta P - kT(c_1 - c_2) = RQ$ mit $(c_1 - c_2)$ ist der relative osmotische Druck, d.h. der Konzentrationsunterschied.

In einer Lösungsmischung werden die osmotischen Drücke aufaddiert (z.B. $kT[Na] + kT[K]$)

Die Zelle:



Im Inneren einer Zelle (interzellulär) befindet sich eine größere Konzentration an Kaliumionen (K^+) als im so genannten extrazellulären Raum, wo sich eine höhere Konzentration von Natriumionen. Sowohl Natrium als auch Kalium können durch die Zellmembran gelangen und versuchen durch *passive* Ströme das Konzentrationsgefälle auszugleichen. Damit das nicht passiert, gibt es eine Natrium-Kalium-Pumpe, die *aktiv* Natriumionen hinaus und Kaliumionen hinein befördert. X bezeichnet die Anzahl der in der Zelle eingeschlossenen Moleküle.

Die Nettoflussmengen werden wie folgt berechnet:

$$f_{NA} = \alpha_{NA} ([Na^+]_i - [Na^+]_a) + p \quad (2.1.7)$$

$$f_K = \alpha_K ([K^+]_i - [K^+]_a) - p \quad (2.1.8)$$

$$R_{(H_2O)}Q = -kT([Na^+]_i + [K^+]_i + \frac{X}{V} - [Na^+]_a - [K^+]_a) \quad (2.1.9)$$

Wobei α die passive Durchlässigkeit und p die Pumpleistung bezeichnet. Das Pumpverhältnis wird hier 1:1 angenommen. In der Zelle verhält es sich tatsächlich 3:2 (d.h. es werden 3 Kaliumionen hinaus und 2 Natriumionen hinaus gepumpt). Der Fluss bzw. die Pumpleistung wird von innen nach außen positiv gerechnet.

Nimmt man an, dass sich die Zelle in einem so genannten „steady state“ befindet, kann man die Nettoflussmengen gleich 0 setzen und bekommt für das Volumen der Zelle:

$$V = \frac{X}{p} \frac{\alpha_K \alpha_{NA}}{\alpha_K - \alpha_{NA}} \quad (2.1.10)$$

Das verdeutlicht den Umstand, dass die Membran gegenüber Kaliumionen durchlässiger sein muss als gegenüber Natriumionen.

Außerdem kann man sehen, dass das Volumen verkehrt proportional zur Pumpleistung ist (In der Realität bedeutet das für die Zelle, dass sie bei nachlassender Pumpleistung explodieren würde).

Das Volumen ist proportional zu den im Inneren eingeschlossenen Molekülen, d.h. während des Zellwachstums, während dessen die Anzahl der Moleküle ständig zunimmt, nimmt auch das Volumen der Zelle zu.

2.2 Elektrische Effekte

In diesem Kapitel überlegen wir uns den Zusammenhang zwischen Ionenstrom und Potentialdifferenz. Zu diesem Zweck fügen wir zu unserem Behälter eine Batterie hinzu, die den Spannungsunterschied misst, wir bezeichnen ihn mit $\Delta v = v = v_1 - v_2$ (die Spannung in der linken Kammer ist mit v_1 und die der rechten mit v_2 gekennzeichnet) und einen Ionenstrom auslöst. A^{z+} steht als Platzhalter für die interessierenden Ionen. Der Zusatz $z+$ bezeichnet die Anzahl und Art der getragenen Ladungen (Wobei die Ladung der einzelnen Ionen mit zq angegeben ist und q die Ladung eines Protons ist).

Die Beziehung zwischen Ionenstrom I_A und Potentialdifferenz wird aus folgenden Überlegungen abgeleitet:

$$\text{i) } W'_{\text{Batterie}} = I_A \cdot v \quad (2.2.1)$$

die Arbeit der Batterie pro Zeiteinheit.

$$\text{ii) } W'_{\text{Membran}} = R_A I_A^2 \quad (2.2.2)$$

benötigte Arbeit um Ionenstrom durch die Membran zubringen

$$\text{iii) } W'_{\text{Konzentration}} = I_A \frac{kT}{zq} \log\left(\frac{[A^{z+}]_2}{[A^{z+}]_1}\right) \quad (2.2.3)$$

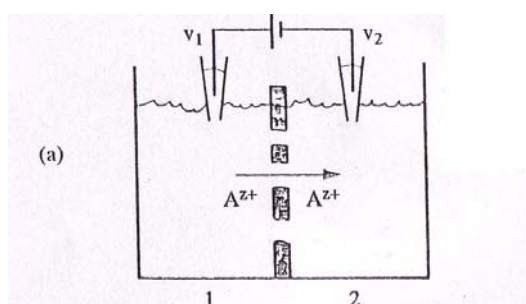
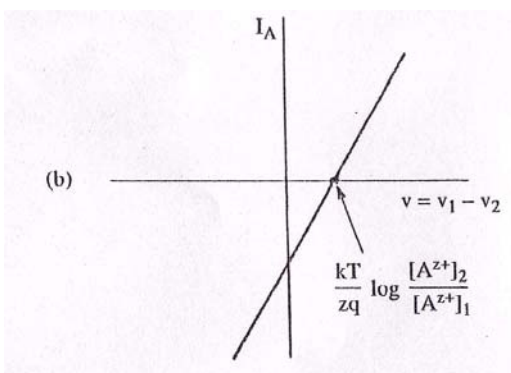
die Arbeit, welche benötigt wird um die Konzentration von Kammer eins, in die der zweiten umzuwandeln;

$\frac{I_A}{zq}$ bezeichnet die Anzahl der Ionen, der Rest die Arbeit pro transportiertem Ion;

Setzt man in das Energieerhaltungsgesetz ein, so erhält man für die Membranleitfähigkeit I_A den folgenden Zusammenhang:

$$I_A = g_A \left(v - \frac{kT}{zq} \log\left(\frac{[A^{z+}]_2}{[A^{z+}]_1}\right) \right) \quad (2.2.4)$$

mit $g_A = \frac{1}{R_A} \quad (2.2.5)$



und für die Gleichgewichtslage E_A

$$E_A = \frac{kT}{zq} \log\left(\frac{[A^{z+}]_2}{[A^{z+}]_1}\right) \quad (2.2.6)$$

Sind mehrere Ionen gleichzeitig vorhanden, nimmt man an, dass sie jeweils durch eigene Kanäle fließen, und man kann den Gesamtstrom aus der Summe aller Einzelnen berechnen.

2.3 Interaktion von osmotischem Druck und elektrischen Effekten

Aus der Strömungs-Spannungs-Relation aus 3.2 mit Berücksichtigung der Pumpströme, erhält man für die einzelnen Ionen folgende Gleichungen:

$$I_{NA} = g_{NA} \left(v - \frac{kT}{zq} \log \left(\frac{[Na^+]_a}{[Na^+]_i} \right) \right) + pq \quad (2.3.1)$$

$$I_K = g_K \left(v - \frac{kT}{zq} \log \left(\frac{[K^+]_a}{[K^+]_i} \right) \right) - pq \quad (2.3.2)$$

$$I_{CL} = g_{CL} \left(v - \frac{kT}{zq} \log \left(\frac{[Cl^-]_a}{[Cl^-]_i} \right) \right) \quad (2.3.3)$$

Das Membranpotential bezüglich der überschüssigen Spannung:

$$C_m v = q(V[Na^+]_i + V[K^+]_i - V[Cl^-]_i - xz) \quad (2.3.4)$$

mit C_m ... Membrankapazität gemessen in [Ladung/Spannung]
 x ... Anzahl der eingeschlossenen Moleküle
 q ... entspricht der durch die Pumpe verursachten Strömung der entsprechenden Ionen

Diese Überlegung basiert auf der Annahme, dass eine Zelle ähnlich einem Kondensator arbeitet, sodass das Membranpotential proportional zur überschüssigen Ladung ist.

und die Wasserflussrate:

$$R_{H_2O} = -kT([Na^+]_i + [K^+]_i + [Cl^-]_i + \frac{X}{V} - [Na^+]_a - [K^+]_a - [Cl^-]_a) \quad (2.3.5)$$

wobei berücksichtigt wird, dass Innen- und Außendruck gleich sein müssen.

Wir nehmen wieder an, dass sich die Zelle in einem „steady state“ befindet. Zusätzlich nehmen wir folgende Vereinfachungen vor:

- ▶ Da der Ladungsüberschuss, verglichen mit den totalen positiven und negativen Ladungen, sehr klein ist, lassen wir $C_m \rightarrow 0$ gehen
- ▶ Wir setzen für xq eine Konstante N , welche die totale Anzahl der negativen Ladungen *in* der Zelle repräsentiert. Dadurch werden die direkten osmotischen Auswirkungen vernachlässigt, ohne die elektrischen Effekte der negativen Ladungen zu vernachlässigen.

Auf diese Art und Weise erhält man 5 Gleichungen in den 5 Unbekannten $[Na^+]_i$, $[K^+]_i$, $[Cl^-]_i$, V , v . Die äußeren Konzentrationen können als bekannt angenommen werden, sowie die äußere Lösung als elektroneutral angenommen wird. So erhält man:

$$[Na^+]_i = \gamma^{-1} \beta_{Na} [Na^+]_a \quad (2.3.6) \quad \text{mit} \quad \beta_{Na} = \exp\left(\frac{-pq^2}{g_{Na}kT}\right) \quad (2.3.9)$$

$$[K^+]_i = \gamma^{-1} \beta_K [K^+]_a \quad (2.3.7) \quad \text{mit} \quad \beta_K = \exp\left(\frac{pq^2}{g_KkT}\right) \quad (2.3.10)$$

$$[Cl^-]_i = \gamma [Cl^-]_a \quad (2.3.8) \quad \text{mit} \quad \gamma = \exp\left(\frac{qv}{kT}\right) \quad (2.3.11)$$

man sieht, dass $\beta < 1$ sein muss;

differenziert man β nach der Pumprate p , so hat β ein Minimum für $\frac{d\beta}{dp}$.

Es kann angenommen werden, dass eine reale Zelle nahe dieser Pumprate arbeitet, da hier das Volumen, gegenüber minimalen Schwankungen, unempfindlich ist.

und

$$v = \frac{kT}{q} \log(1 - \sqrt{1 - \beta}) \quad (2.3.12)$$

Diese Herleitung verdeutlicht, warum das so genannte Ruhemembranpotential negativ sein muss.

Neuronen können durch das Anpassen der Leitfähigkeiten g_{Na} und g_K kurzfristige Änderungen des Membranpotentials verursachen. Es entsteht das Aktionspotential. Hier sind die Ionenströme I_{Na} , I_K , I_{Cl} nicht mehr gleich 0.

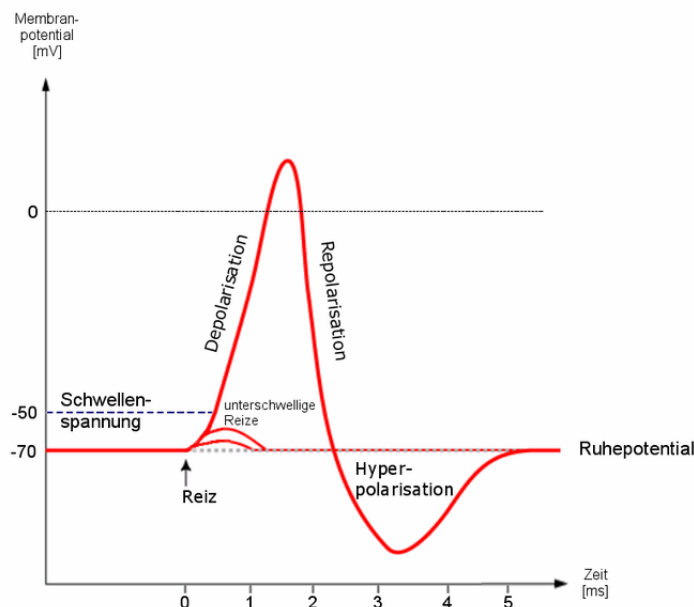
Diesen Vorgang modelliert das Hodgkin-Huxley-Modell. Obige Situationen sind Ausgangspunkt für das folgende Kapitel.

3. Kapitel

Das Hodgkin-Huxley Modell

3.1 Das Aktionspotential

Die entstehenden Änderungen im Membranpotential haben die typische Wellenform, die als Aktionspotential bekannt ist.



Die Stufe der Aktivität eines Neurons wird gemessen nach der Anzahl der Aktionspotentiale die während einer Zeiteinheit erzeugt werden. Die elektrische Aktivität der Neuronen ist verantwortlich für die Sinnesempfindungen, Muskelarbeit und Gehirntätigkeit, das heißt wir beschäftigen uns hier mit einem grundlegenden und wichtigen physiologischen Prozess.

Änderungen durch einen Reiz ausgelöst in der Membranleitfähigkeit g_K und g_{Na} führen dazu, den stationären Zustand (steady state) zu verlassen, so dass I_{Na} , I_K und I_{Cl} nicht länger gleich Null sind. Weil die besagten Änderungen, innerhalb von wenigen Millisekunden stattfinden, kann die Kapazität der Zellmembran nicht vernachlässigt werden. Unter diesen Umständen, kann die fundamentale Gleichung, die den potentialen Unterschied über die Zellmembran bestimmt, folgendermaßen abgeleitet werden.

Die erste Differenzialgleichung

$$C_m \dot{v} = q(V[Na^+]_i + V[K^+]_i - V[Cl^-]_i - xz) \quad (2.3.4)$$

abgeleitet nach der Zeit

$$C_m \dot{v} = \frac{d}{dt}(Vq[Na^+]_i) + \frac{d}{dt}(Vq[K^+]_i) + \frac{d}{dt}(V(-q)[Cl^-]_i) \quad (3.1.1)$$

Man beachte dass $(Vq[Na^+]_i)$ die Menge der Ladungen in der Zelle ist die durch die Na+ Ionen bewirkt wird. Hierfür ist die Änderungsrate $-I_{Na}$. Änderungsrate von $(Vq[K^+]_i)$ ist $-I_K$ und von $C(V(-q)[Cl^-]_i)$ ist es $-I_{Cl}$.

Daraus folgt die Gleichung

$$C_m \dot{v} + g_{NA}(v - E_{NA}) + g_K(v - E_K) + g_{CL}(v - E_{CL}) = 0 \quad (3.1.2)$$

$$E_{NA} = \frac{kT}{q} \log\left(\frac{[Na^+]_a}{[Na^+]_i}\right) \quad (3.1.3)$$

$$E_K = \frac{kT}{q} \log\left(\frac{[K^+]_a}{[K^+]_i}\right) \quad (3.1.4)$$

$$E_{CL} = \frac{kT}{-q} \log\left(\frac{[Cl^-]_a}{[Cl^-]_i}\right) \quad (3.1.5)$$

Zu beachten ist, dass sich durch die angenommene Pumprate von 1:1, die Pumpströme von Na und K aufheben, was nicht ganz der Realität entspricht (3:2).

Jetzt kommen wir zu einer anderen wichtigen vereinfachten Annahme. Die Zelle ist so groß und der Fluss von Ionen ist so klein, dass die internen Konzentrationen der verschiedenen Ionen sich während eines Aktionspotentials nur leicht ändern. Tatsache ist, dass die Änderungen der Konzentrationen so klein sind, dass sogar in einer Zelle in der die Na+ und K+ Pumpaustausch vergiftet wurde, noch hunderte Aktionspotentiale erzeugen werden können bevor die Konzentration abnimmt.

E ist der gewichtet Mittelwert des Gleichgewichtspotentiales von Na, K, Cl, gewichtet nach der jeweiligen Leitfähigkeit.

$$E_K < E_{CL} < 0 < E_{NA}$$

$$C_m \dot{v} + g(v - E) = 0 \quad (3.1.6)$$

wobei:

$$g = g_{NA} + g_K + g_{CL} \quad (3.1.7)$$

und

$$E = \frac{g_{NA}E_{NA} + g_K E_K + g_{CL}E_{CL}}{g_{NA} + g_K + g_{CL}} \quad (3.1.8)$$

Laut der Gleichung $C_m \dot{v} + g(v - E) = 0$ nähert sich das Membranpotential v immer dem momentanen Wert von E an. Wenn $v < E$ ist, dann ist $v' > 0$ und umgekehrt, d.h.: $v > E$ und $v' < 0$.

Die Zelle kann durch die Änderung der Membranleitfähigkeit E einfach anpassen. Im Ruhezustand befinden sich v und E nahe bei E_{CL} . Am Anfang des Aktionspotentials öffnen sich die Na^+ Kanäle und g_{NA} nimmt drastisch zu. Das führt dazu, dass E nahe an E_{NA} herankommt und v folgt (Depolarisation). Später schließen die Na^+ Kanäle und die K^+ Kanäle öffnen. Das bewirkt, dass E nahe an E_K herankommt und sich das Membranpotential (v) wieder an E anpasst (Repolarisation). Dadurch sinkt der Wert des Potentials unter den Wert des Ruhemembranpotentials (Hyperpolarisation). Diese Phase nennt man Refraktärzeit, da die Zelle nicht reizbar ist und sich erst wieder in den Zustand des Ruhepotentials begeben muss, sodass E und v zurück zu ihrer Ausgangsposition nahe an E_{CL} gelangen.

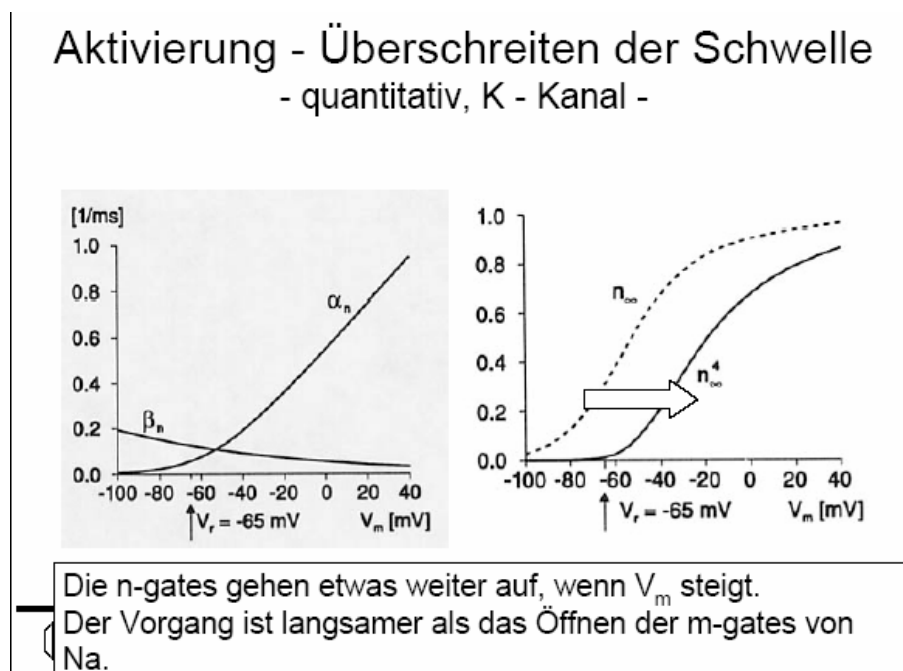
3.2 Änderung der Na⁺ und K⁺ Leitfähigkeiten

Dieses Phänomen wurde von Hodgkin und Huxley bei Versuchen an einem Riesenaxon (Axon= wegleitender Teil einer Nervenzelle) eines Tintenfisches entdeckt. Unter anderem fanden sie heraus, dass wenn v konstant ist $C_m v' = 0$ ist.

K⁺ Leitfähigkeit:

1. Jeder K⁺ Kanal besteht aus vier Gates (Gänge). Jedes kann offen oder geschlossen sein. Der K⁺ Kanal ist genau dann offen wenn alle vier Gates offen sind.
2. Alle vier Gates sind identisch.
3. Die verschiedenen Gates in einem K⁺ Kanal arbeiten unabhängig von einander.
4. Die Zustandskonstante ($\alpha_n(v), \beta_n(v)$) für das Öffnen oder Schließen eines Gates ist einerseits eine spezielle Funktion der Spannung die für das Öffnen zuständig ist und andererseits eine andere spezielle Funktion der Spannung die für das Schließen verantwortlich ist.

„Offen“ in diesem Kontext bezieht sich auf die Durchlässigkeit eines Gates oder Kanals.



$n(t)$ ist der Teil der K⁺ Gates die sich in offenem Zustand befinden zu einer Zeit t .

Man könnte sagen, dass $n(t)$ die Möglichkeit darstellt dass ein K⁺ Kanal zu einer bestimmten Zeit t offen ist.

$$\frac{dn}{dt} = \dot{n} = \alpha_n(v)(1-n) - \beta_n(v)n \quad (3.2.1)$$

$\alpha_n(v)$ ist die Zustandsvariable die das Öffnen und $\beta_n(v)$ ist die Zustandsvariable, die das Schließen der K+ Gates beschreibt. $\alpha_n(v)$ beschreibt eine zunehmende Funktion und $\beta_n(v)$ eine abnehmende.

$\alpha_n(v)$ wird mit $(n-1)$ multipliziert, weil $(n-1)$ den Anteil der schließenden K+ Gates darstellt und ein gate muss geschlossen sein, um geöffnet zu werden.

Ein Beispiel: Falls irgendwann $n=1$, dann sind alle Gates bereits offen und daher muss die Öffnungskonstante gleich Null sein.

$\beta_n(v)$ wird mit n multipliziert, weil n den Anteil der öffnenden K+ Gates darstellt und ein gate muss offen sein um geschlossen zu werden.

Um die Theorie der K+ Kanäle zu vervollständigen müssen wir die Leitfähigkeit g_K betrachten. Jetzt kommt die Unabhängigkeit der K+ Gates ins Spiel. Da es vier unabhängige Gates gibt und weil n die Möglichkeit darstellt, dass jedes von ihnen offen ist, ist die Möglichkeit dass alle 4 gleichzeitig offen sind gleich n^4 .

Auch sollte g_K proportional zu n^4 sein.

Hodgkin und Huxley benützen die Notation \bar{g}_K , für die Konstante der Proportionalität.

$$g_K = \bar{g}_k n^4 \quad (3.2.2)$$

Wichtig ist, dass \bar{g}_K die K+ Leitfähigkeit in der theoretischen Situation darstellt, wenn alle K+ Gates in allen K+ Kanälen offen sind.

Wir betrachten nun die Theorie von Hodgkin und Huxley zu den Na+ Kanälen.

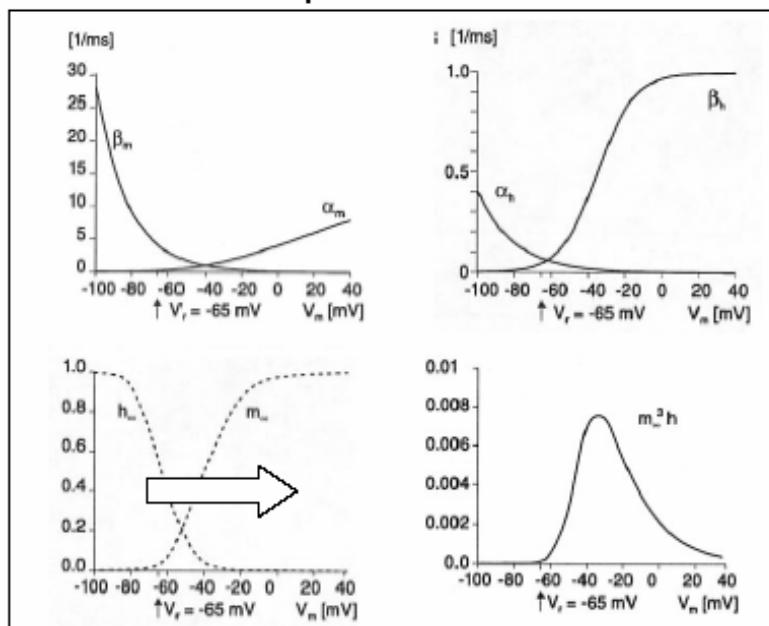
Das Verhalten der Na+ Kanäle ist qualitativ anders als das der K+ Kanäle. Wenn ein Ansteigen der Spannung beginnt, steigt die K+ Leitfähigkeit monoton an und pendelt sich zu einem neuen erhöhten Level ein, dass anhält bis die erhöhte Spannung beibehalten wird.

In der Reaktion derselben Art der Spannungszunahme, stieg die Na+ Leitfähigkeit nur kurz und fällt dann zurück zu einem niedrigeren Level, sogar wenn der erhöhte Spannungslevel bereits erreicht ist. Dieses Phänomen ist bekannt als Na+ Unaktivierung. Um diese Phänomen zu beschreiben mussten Hodgkin und Huxley annehmen, dass es 2 verschiedene Arten von Gates in jedem Na+ Kanal gibt. Die schnellen m-gates die bei steigendem Membranpotential öffnen und die langsamen h-gates die die gegenteilige Reaktion zum Membranpotential haben. Die kurzzeitige Zunahme der Na+ Leitfähigkeit passiert wenn die m-gates noch offen sind und die h-gates noch nicht geschlossen sind.

Na+ Leitfähigkeit:

1. Jeder Na+ Kanal besitzt vier Gates (Ausgänge). Jedes kann offen oder geschlossen sein. Der Na+ Kanal ist genau dann offen wenn alle vier Gates offen sind.
2. Die vier Gates sind nicht identisch. Drei von ihnen sind m-gates und einer ist ein h-Gate. Alle m-gates sind gleich, ebenso alle h-gates, jedoch besitzen beide verschiedene Eigenschaften.
3. Die verschiedenen Gates in einem Na+ Kanal arbeiten unabhängig von einander, ungeachtet ihres Typs.
4. Die Zustandskonstante für das Öffnen oder Schließen eines Gates ist einerseits eine spezielle Funktion der Spannung die für das Öffnen zuständig ist und andererseits eine andere spezielle Funktion der Spannung die für das Schließen verantwortlich ist. Die Öffnungskonstante und Schließungskonstante der m-gates sind verschieden von denen der h-gates. Tatsächlich sind sie qualitativ unterschiedlich: Die m-gates werden angeregt zu öffnen bei steigender Spannung, wogegen die h-gates angeregt werden zu schließen.

Aktivierung - Überschreiten der Schwelle - quantitativ, Na - Kanal -



Die m-gates
gehen schnell
auf (Lawine!),

die h-gates
schließen
etwas
verzögert.

(MP)

$m(t)$ ist der Anteil der offenen m-gates, $h(t)$ ist der Anteil der offenen h-gates zu einer Zeit t .

$$\frac{dm}{dt} = \dot{m} = \alpha_m(v)(1-m) - \beta_m(v)m \quad (3.2.3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \dot{h} = \alpha_h(v)(1-h) - \beta_h(v)h \quad (3.2.4)$$

Die Funktionen $\alpha_m(v), \beta_m(v), \alpha_h(v), \beta_h(v)$ sind Zustandskonstanten die das Öffnen und Schließen der m-gates beziehungsweise h-gates angeben. Wichtig ist dass $\alpha_m(v)$ und $\beta_h(v)$ sind zunehmende Funktionen von v , dagegen $\beta_m(v)$ und $\alpha_h(v)$ sind abnehmende Funktionen von v .

Zunehmende Spannung regt das Öffnen an und verhindert das Schließen der m-gates, aber hat gerade den gegenteiligen Effekt auf die h-gates. Die m-gates reagieren auf Spannungsunterschiede zehn mal schneller als die h-gates. Die n-gates von K^+ sind mit den langsamen h-gates von Na^+ vergleichbar. Jetzt müssen wir noch die Leitfähigkeit von g_{Na} als Funktion von m und h untersuchen. Jetzt kommt wieder die Unabhängigkeit der einzelnen Gates ins Spiel. Da es drei m-gates und ein h-gate mit der Möglichkeit m , dass ein m-gate ist offen und die Möglichkeit h , dass das h-gate ist offen gibt und da alle Gates unabhängig von einander arbeiten, ist die Möglichkeit dass alle vier Gates offen sind und das der Kanal als ganzes offen ist gleich m^3h .

$$g_{NA} = \bar{g}_{NA} m^3 h \quad (3.2.5)$$

wobei \bar{g}_{NA} ist die theoretische Konstante der Na^+ Leitfähigkeit wenn alle Gates in allen Na^+ Kanälen gleichzeitig offen sind.

Zusätzlich zu den Na^+ und K^+ Kanälen fanden Hodgkin und Huxley noch einen dritten Kanaltyp in der Membran des Tintenfisches. Sie nannten diesen Kanal den Leckkanal(leakage channel). Dieser Kanal besitzt eine konstante Leitfähigkeit

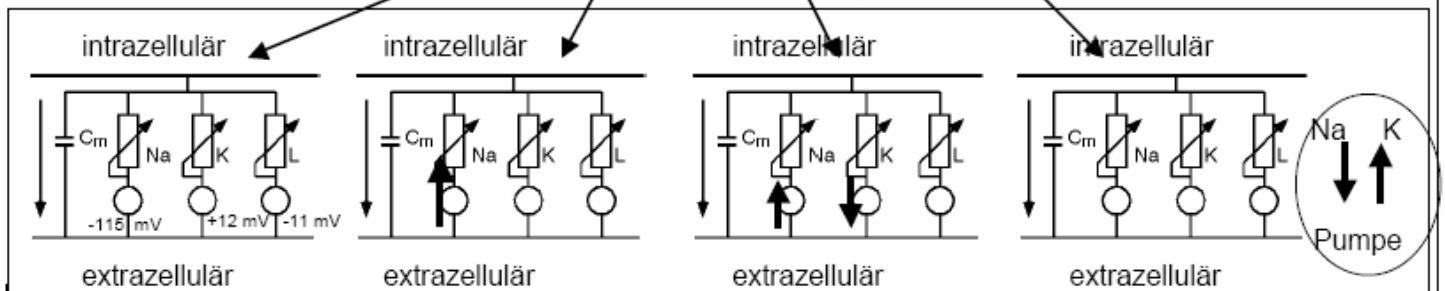
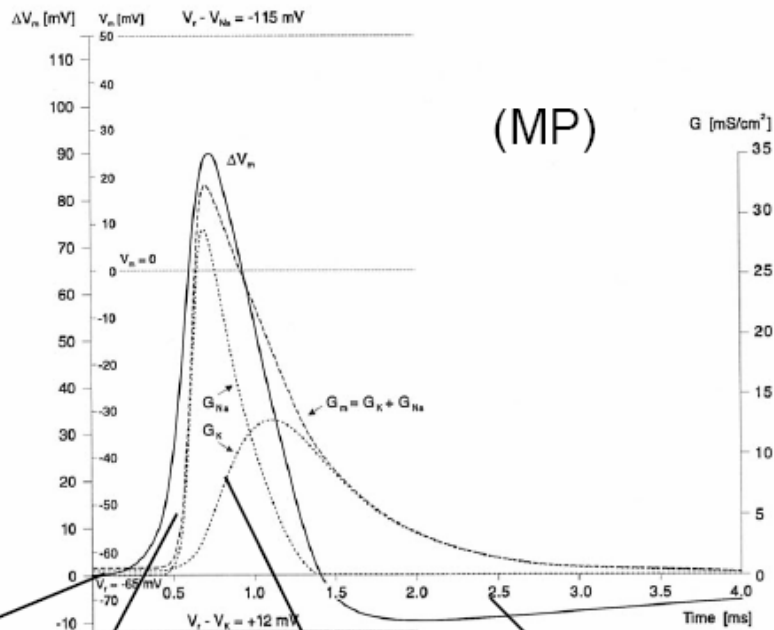
$$g_L = \bar{g}_L \quad (3.2.6)$$

Wenn in einem Kanal mehr als ein Ionentyp fließt ist die Fließspannungsrelation noch immer in der Form $I=g(v-E)$, aber es gibt nicht länger nur eine einfache Gleichung für E im Hinblick auf die Ionenkonzentrationen auf beiden Seiten der Membran. Unter diesen Umständen wird E das Umkehrpotential genannt, ein generellerer Term der den Gleichgewichtszustand beinhaltet. In einem Kanal der nur speziell für eine Ionenart bestimmt ist und wo die Spannung gleich ist auf beiden Seiten der Membran, haben wir die Situation eines echten thermodynamischen Gleichgewichtszustand. Es wird keine Hitze erzeugt und die Ionen nehmen nicht ab. In einem Kanal der mehrere verschiedene Ionenströme beinhaltet, selbst wenn sich die Spannung an ihrem Umkehrpunkt befindet und kein Strom fließt, gibt es trotzdem entgegengesetzte Strömungen der einzelnen Ionen, die wiederum Hitze erzeugen, welche eventuell die Konzentration auf beiden Seiten auszugleichen versucht. In der menschlichen Zelle gibt es keinen Fall eines thermodynamischen Gleichgewichtes. Das Umkehrpotential des Leckkanales (E_L) ist ein etwas weniger negativ als das Ruhepotential des Tintenfisches. Das wäre für einen reinen Cl^- Kanal nicht möglich. Da Cl^- nicht gepumpt wird, muss sein Gleichgewichtszustand mit dem des Ruhepotentials übereinstimmen.

3.3 Zusammenfassung:

Aktionspotential quantitativ

$$V_m = v$$



$$C_m \frac{dv}{dt} + g(v - E) = i_0(t) \quad (3.3.1)$$

Wo $i_0(t)$ eine Funktion des Ionenstromes darstellt in Abhängigkeit der Zeit.

$$\text{Totale Membranleitfähigkeit: } g = g_{NA} + g_K + g_{CL} \quad (3.1.7)$$

$$E = \frac{g_{NA}E_{NA} + g_K E_K + g_{CL}E_{CL}}{g_{NA} + g_K + g_{CL}} \quad (3.1.8)$$

ist der gewichtete Durchschnitt des Umkehrpotentials gewichtet nach der Leitfähigkeit; E_{Na} , E_K , E_L sind Konstanten.

Die Leitfähigkeiten (ebenfalls Konstanten) :

$$g_{NA} = \bar{g}_{NA} m^3 h \quad (3.2.5)$$

$$g_K = \bar{g}_k n^4 \quad (3.2.2)$$

$$g_L = \bar{g}_L \quad (3.2.6)$$

Die Gate Variablen m , h , n ergeben sich aus den folgenden Differentialgleichungen

$$\dot{m} = \alpha_m(v)(1 - m) - \beta_m(v)m \quad (3.2.3)$$

$$\dot{h} = \alpha_h(v)(1 - h) - \beta_h(v)h \quad (3.2.4)$$

$$\dot{n} = \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n \quad (3.2.1)$$

Die sechs Funktionen von v die als Koeffizienten in diesen Gleichungen auftreten repräsentieren die Öffnungs- und Schließungszustandkonstanten der einzelnen Gate Typen.

$$\alpha_m(v) = 1.0 \frac{(v + 45)/10}{1 - \exp(-(v + 45)/10)} \quad (3.3.2)$$

$$\beta_m(v) = 4.0 \exp(-(v + 70)/18) \quad (3.3.3)$$

$$\alpha_h(v) = 0.07 \exp(-v(v + 70)/20) \quad (3.3.4)$$

$$\beta_h = 1.0 \frac{1}{1 + \exp(-(v + 40)/10)} \quad (3.3.5)$$

$$\alpha_n(v) = 0.1 \frac{(v + 60)/10}{1 - \exp(-(v + 60)/10)} \quad (3.3.6)$$

$$\beta_n(v) = 0.125 \exp\left(\frac{v + 70}{80}\right) \quad (3.3.7)$$

Die Konstanten die in den Hodgkin -Huxley Gleichungen vorkommen haben folgende Werte:

$$C_m = 1.0 \frac{ma \times ms}{cm^2} \quad (3.3.8)$$

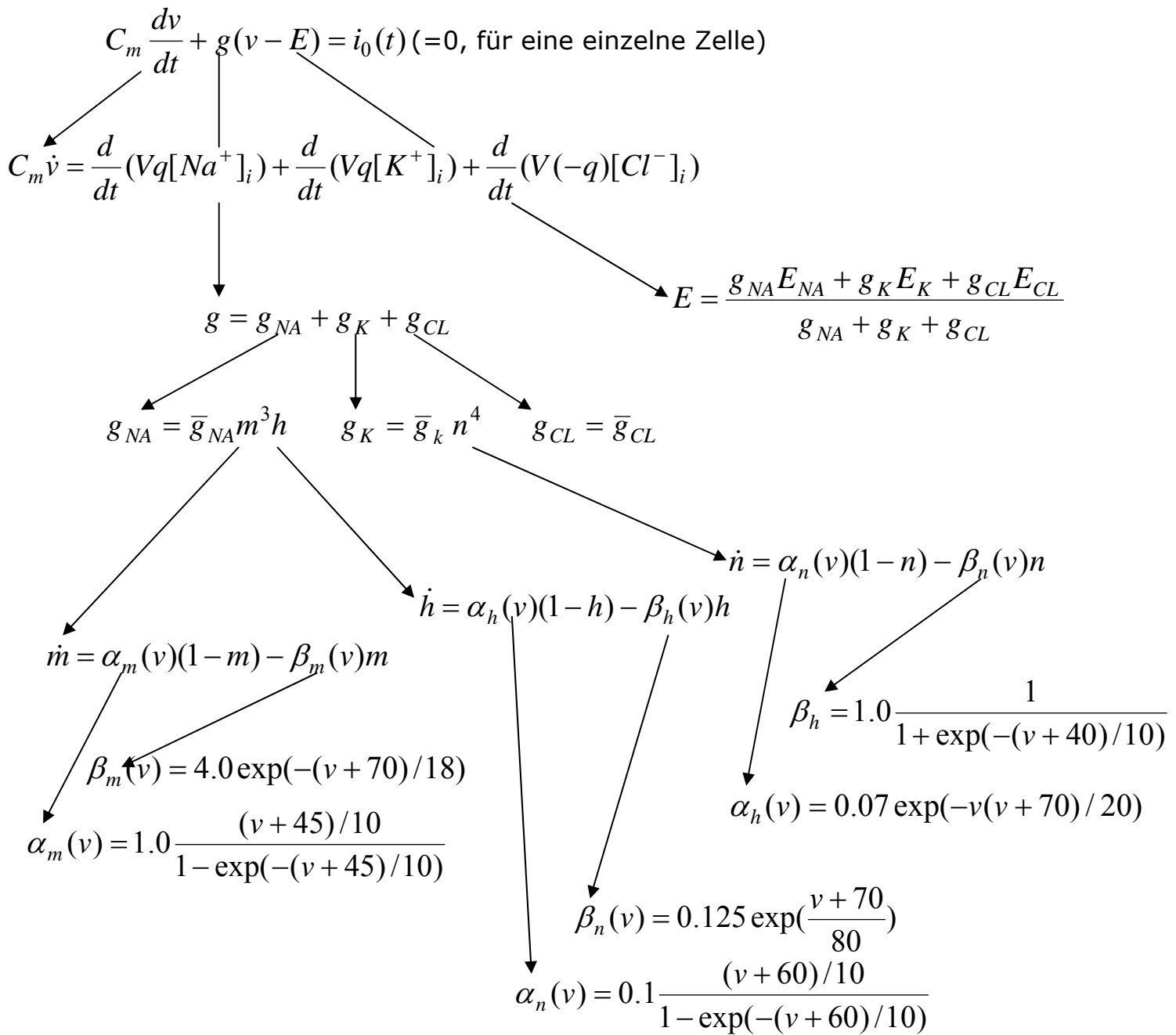
$$\bar{g}_{NA} = 120 \frac{ma / mv}{cm^2} \quad (3.3.9)$$

$$\bar{g}_K = 36 \frac{ma / mv}{cm^2} \quad (3.3.10)$$

$$\bar{g}_L = 0.3 \frac{ma / mv}{cm^2} \quad (3.3.11)$$

$$E_{NA} = 45mv \quad E_K = -82mv \quad E_L = -59mv \quad (3.3.12)$$

3.4 Das Modell



Literaturliste:

- Frank C. Hoppensteadt und Charles S. Peskin:
"Modeling and Simulation in Medicine and the Life Sciences",
2.Aufl. ,NY 2001
Springer Verlag
- <http://www-ibt.etec.uni-karlsruhe.de/postscript/bsfss2003t3.pdf>