



## ANALYSIS OF RESTITUTION PROCESSES OF CARDIAC CELLS ON CHANGES OF GATING PARAMETRES

J. Šlichta<sup>1</sup>, M. Pásek<sup>2</sup>, K. Brožková<sup>3</sup>

*Summary: This paper deals with analysis of restitution processes, which proceed in cardiac cells. These processes are difficult to analyse experimentally. An effective implement to their analyse is computational modelling. The used model is based on the publication by Luo and Rudy (1994). The basic aim of this paper is create restitution curves for various cells of myocard (human, guinea-pig etc.) and find out membrane current with the biggest influence on their restitution processes. Finally, by changes of membrane channels parameters for time depending currents ( $I_{Na}$ ,  $I_{Ca}$ ,  $I_K$ ,  $I_{NaCa}$ ) investigate the differences between courses of restitution curves.*

### 1. ÚVOD

Úkolem restitučních (zotavovacích) procesů je navrácení buňky zpět do jejího klidového stavu. Toto zotavení začne působit po každém vzniku akčního napětí (AN) a působí do doby, než je vyvoláno další pravidelné AN. To znamená že buňka se po depolarizaci nevrátí do svého klidového stavu okamžitě, ale pomocí restitučních procesů se pomalu zotavuje a klidového stavu dosáhne až před vznikem dalšího pravidelného AN. Z toho vyplývá že vyvolá-li se AN v nepravidelných podmínkách (restituční procesy jsou neukončeny) je jeho průběh oproti pravidelnému více či méně změněn.

Velikost změny průběhu AN závisí na velikosti zotavení, jehož stupeň se s délkou trvání repolarizace zvyšuje. Na začátku repolarizace je tedy ovlivnění AN největší a dále se snižuje. V čase vyvolání dalšího pravidelného AN je zotavení ukončeno a jsou vytvořeny podmínky pro vznik neovlivněného AN.

Průběh těchto procesů je u různých druhů buněk rozdílný. V této práci bychom chtěli zjistit rozdíly mezi některými srdečními buňkami; např. člověka, morčete, králíka. K vyšetření průběhu restitučních procesů použijeme výpočtový model publikovaný Luo a Rudim (1994). Do tohoto modelu se tedy budou postupně vkládat charakteristické hodnoty veličin pro výše uvedené druhy buněk, čímž vznikne univerzální výpočtový model. Na takto upraveném modelu poté provedeme simulace restitučních dějů pro jednotlivé buňky a tyto vzájemně porovnáme a zhodnotíme. Také bychom chtěli vyzkoušet vliv změn některých proměnných popisujících vlastnosti hlavních vrátkovacích kanálů na průběh restitučních procesů.

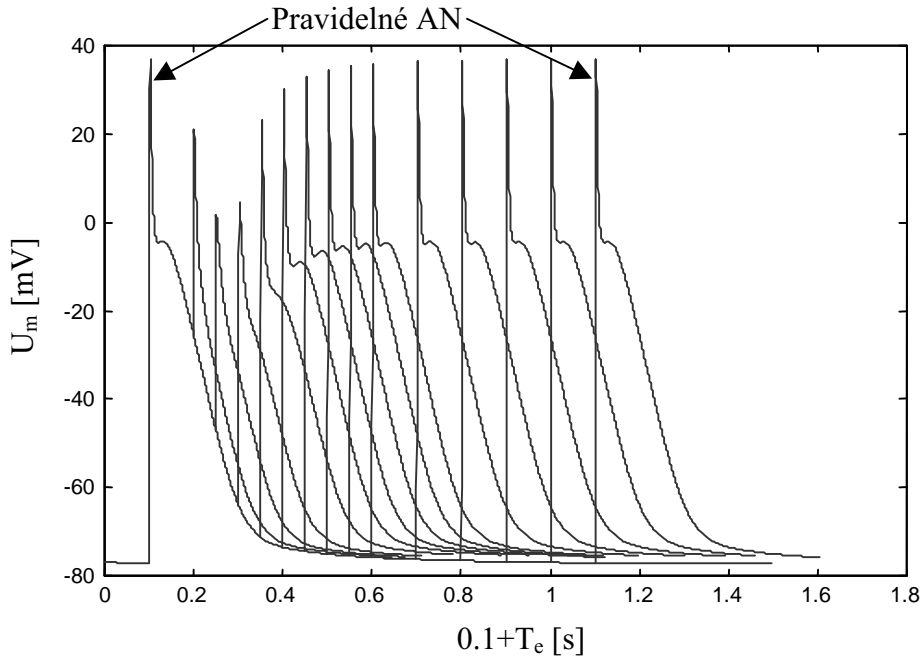
<sup>1</sup> Ing. Jiří Šlichta: UMT FSI VUT Brno; Technická 2, 616 69 Brno; E-mail: juraslichta@centrum.cz.

<sup>2</sup> Ing. Michal Pásek PhD: Sdružené pracoviště UT AVČR a UMT FSI VUT Brno; Technická 2, 616 69 Brno; E-mail: pasek@umtn.fme.vutbr.cz.

<sup>3</sup> Ing. Kateřina Brožková: UMT FSI VUT Brno; Technická 2, 616 69 Brno; E-mail: katkab@email.cz.

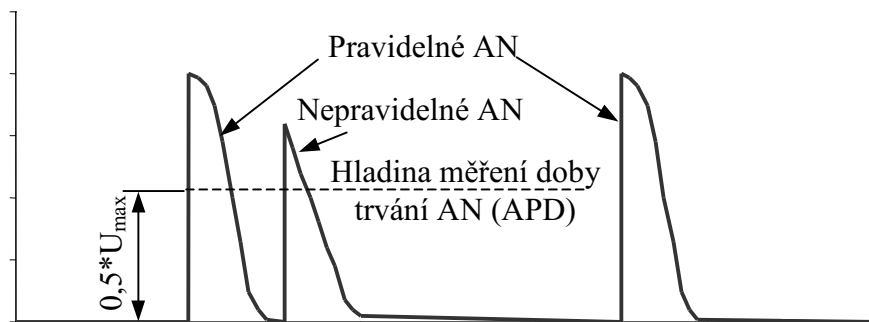
## 2. METODY

Restituční procesy se vyhodnocují podle několika parametrů. Pomineme-li vizuální pohled (obr. 1) který je jen velmi hrubý a jsou z něj patrné jen větší rozdíly mezi průběhy AN, tak další možností je vyhodnocení zotavení dle rozdílu doby trvání nepravidelného



Obr. 1 Změna průběhu AN v závislosti na čase jeho vyvolání

a pravidelného AN, které se měří na určité hladině repolarizace (obr. 2), označovaném jako APD nebo rozdílu výšky pravidelného a nepravidelného AN, která se měří v určitém předem zvoleném časovém okamžiku po vzniku AN, označovaném jako APV. Vykreslení těchto parametrů v závislosti na čase je označováno jako restituční křivky. Na základě těchto křivek



Obr. 2 Zobrazení měření APD

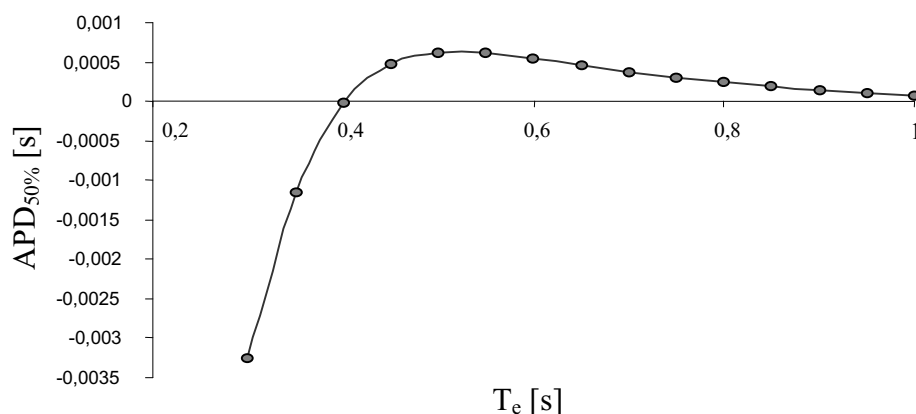
je poté možno zjistit přesnou změnu průběhu AN v závislosti na okamžiku jeho vyvolání. Podíl jednotlivých membránových proudů na průběh restitučních procesů se dá zjistit z nábojové analýzy, při které se měří přenos jednotlivých proudových nábojů přenesených přes membránu ve zvoleném časovém intervalu při pravidelném i při nepravidelném AN. Poté se vypočte rozdíl přeneseného náboje u každého iontového proudu. Proud, jež má tento rozdíl

největší, má na zotavení buňky největší vliv. Je známo, že nejvíce ovlivňují restituční procesy časově závislé proudy  $I_{Ca}$ ,  $I_{Na}$  a  $I_K$  atd. A právě různým nastavením parametrů membránových kanálů, na kterých jsou tyto proudy závislé, chceme zjistit vliv těchto změn na průběh restituční křivky.

Čím bude restituční křivka strmější, tím dříve bude buňka zotavena a tím dříve tedy na této buňce může vzniknout nepravidelné AN, s průběhem velmi blízkým pravidelnému AN. Tím pádem je buňka náchylnější k arytmiím. Bude-li mít ale restituční křivka sklon mírný, buňka se bude pomaleji zotavovat a proto bude k arytmiím méně náchylná.

### 3. SIMULACE

Zde uvedeme alespoň některé dílčí simulace, které jsme provedli na výpočtovém modelu s využitím vstupních dat z modelu popisujícího lidskou buňku myokardu (Nygren a kol., 1997). Model byl nastaven na stimulační frekvenci 1Hz. Jak je vidět z obr.1, ( $T_e$  je čas vyvolání nepravidelného AN po pravidelném AN) je buňka zrepolarizována velmi rychle, z čehož vyplývá že by měla být náchylná k arytmiím. Na obr. 3 je zobrazena restituční křivka



Obr. 3 Restituční křivka

APD pro 50-ti procentní hladinu repolarizace. Zobrazeny jsou zde pouze hodnoty od  $T_e=0,3s$  a výše z důvodu větší přehlednosti grafu. Z tohoto grafu je dále patrné, že nepravidelné AN vyvolané v čase, jehož hodnota s nachází v intervalu  $T_e \in (0,4-1)$  je širší než pravidelné AN. Je tedy zřejmé že nepravidelně vyvolané AN nemusí být vždy menší než pravidelné, ale může v některých okamžicích nabývat i hodnot větších.

Výpočtový model ještě není řádně vyladěn pro všechny varianty řešení, proto budou výsledky všech simulací a jejich zhodnocení uvedeno v plném rozsahu až při ústní prezentaci tohoto příspěvku.

### 4. LITERATURA

1. Luo, Ch.H., Rudy, Y.: A Dynamic Model of the Cardiac Ventricular Action Potential; I. Simulations of Ionic Currents and Concentration Changes (1994). *Circ. Res.* 74:1071-1096.
2. Luo, Ch.H., Rudy, Y.: A Model of the Ventricular Cardiac Action potential; Depolarization, Repolarization and Their Interaction (1991). *Circ.Res.* 68:1501-1526.

3. Nygren, A., Fiset, C., Firek, J.W. et al.: Mathematical Model of an Adult Human Atrial Cell; The Role of K<sup>+</sup> Currents in Repolarization. (1997). *Circ. Res.* 82:63-81.
4. Hilgemann, D.W., Noble, D.: Excitation-Contraction and Extracellular Calcium Transients in Rabbit Atrium: Reconstruction of Basic Cellular Mechanisms (1987). *Proceedings of The Royal Society*, B230, 163-205.
5. Koller, M.L., Riccio, M.L., Gilmour, R.F., Jr.: Dynamic Restitution of Action Potential Duration During Electrical Alternans and Ventricular Fibrillation (1998). *Heart Circ. Physiol.* 44:H1635-H1642.
6. Kobayashi, Y., Peters, W., Khan, S.S. et al.: Cellular Mechanisms of Differential Action Potential Duration Restitution in Canine Ventricular Muscle Cells During Single Versus Double Premature Stimuli (1992). *Circ. Res.* 86:955-967
7. Šlichta, J.: Diplomová práce (1999). UMT, FSI VUT Brno.
8. Nordin, C.: Computer model of Membrane Current and Intracellular Ca<sup>2+</sup> Flux in the Isolated Guinea Pig Ventricular Myocyte (1993). *Am. J. Physiol.*, 265, H2117-H2136.

Řešeno v rámci pilotního projektu 52018 Ústav termomechaniky AV-ČR