
Modellierung elektrischer Erregungswellen im Herzmuskelgewebe

Diplomarbeit

von

Mario Krapp

Institut für Theoretische Physik

Technische Universität Berlin

AG Nichtlineare Dynamik und Strukturbildung

Erstgutachter: Prof. Dr. Harald Engel

Zweitgutachter: Prof. Dr. Markus Bär



22. Mai 2008

Zusammenfassung

Herzrhythmusstörungen werden durch eine gestörte Erregungsleitung im Herzw Gewebe hervorgerufen. Die realistische Modellierung der elektrischen Erregungsleitung erfordert aufgrund der Komplexität des Herzens einen hohen Aufwand an Zeit und Rechenleistung. Mithilfe von Modellen, die physiologische Prozesse vereinfacht darstellen, kann der Aufwand für die Berechnung der zellulären Prozesse minimiert werden. Damit wäre man in der Lage, die Einflüsse der dreidimensionalen Herzstruktur auf die Ausbreitung der Erregungswellen zu studieren. Das in dieser Arbeit verwendete *Minimale Modell* stellt ein vereinfachtes realistisches Herzmodell dar. Es wird aber gezeigt, dass dieses Modell in den festgelegten Parameterkonfigurationen eine Eigenschaft nicht aufweisen kann, die im Zusammenhang mit Herzrhythmusstörungen steht. Simulationen, die in 0, 1 und 2 Dimensionen gerechnet wurden, verdeutlichen, dass bei hohen Anregungsfrequenzen keine Alternanzen des Aktionspotentials einsetzen. Diese werden aber schon seit längerem mit dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen in Verbindung gebracht. Es wird vermutet, dass ein Reentry eine Tachykardie auslöst und Alternanzen zu Instabilitäten der Wellenmuster führen. Aus der Tachykardie entwickelt sich in kürzester Zeit ein durch Alternanzen verursachtes Kammerflimmern. In zwei Dimensionen konnte der Reentry als Spiralwelle und im Eindimensionalen als Ring initiiert werden. Die Spiralwellen erwiesen sich für eine Simulationsdauer von zwei bis zehn Sekunden als stabil. Die Simulationen wurden unter den Annahmen eines homogenen und isotropen Systems gemacht. So können allein die dynamischen Eigenschaften des Minimalen Modells überprüft werden. Es wurden Restitutionskurven für die Geschwindigkeit und die Aktionspotentialdauer berechnet. Die Steigungen der Kurven für die eindimensionalen Simulationen zeigen, dass keine Alternanzen auftreten können. Die Restitutionskurven können das Ausbleiben von Alternanzen im Minimalen Modell aber nicht erklären. Dazu müssen andere Methoden in Betracht gezogen werden.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Die elektrische Erregungsleitung	5
2.1	Das Elektrokardiogramm	7
2.2	Herzrhythmusstörungen	8
2.2.1	Ventrikuläre Tachykardie	9
2.2.2	Ventrikuläre Fibrillation	9
3	Mathematische Modellierung von Herzgewebe	11
3.1	Reaktions-Diffusions-Gleichungen	12
3.2	Das Minimale Modell	14
3.3	Modellgleichungen	17
3.3.1	Das 3-Variablen-Modell	17
3.3.2	Das Minimale Modell	18
4	Numerische Simulationen zur Erregungsleitung	21
4.1	Simulation der Herzaktivität	22
4.2	Die lokale Zelldynamik	23
4.2.1	APD-Restitution	23
4.2.2	Alternanz	25
4.2.3	Bistabilität und Hysterese	27

4.2.4	Gedächtniseffekte	29
4.3	Signalausbreitung entlang einer Leitungsbahn	30
4.3.1	Diskordante und konkordante Alternanzen	32
4.4	Signalausbreitung im Ring	35
4.4.1	Geschwindigkeitsrestitution	38
4.5	Signalausbreitung im zweidimensionalen Gewebe	41
5	Zusammenfassung und Ausblick	49
	Literaturverzeichnis	52

Abbildungsverzeichnis

1.1	Strukturbildung in verschiedenen erregbaren Medien.	4
2.1	Die Erregungsleitung im menschlichen Herz	6
2.2	Schematische Darstellung des EKG	7
2.3	EKG von Sinusrhythmus, VT und VF	8
3.1	Ersatzschaltbild für die Zellmembran	12
3.2	Die verschiedenen Zelltypen des Herzwebes	16
3.3	Aktionspotential und Gating-Variablen von 3V- und Minimalem Modell	17
4.1	Iterative Abbildung für $APD_{n+1} = f(T - APD_n)$	24
4.2	APD(T)-Plot für das Endokard und das 3V-Modell	26
4.3	Bistabilität im 3V- und im Minimalen Modell (Endokard)	28
4.4	S1-S2- und dynamische Restitutionskurven für die Einzelzelle des Epi-, Endo- und Myokards und des 3V-Modells – 0D	30
4.5	Anhilierung eines Pulses	32
4.6	Dynamische Restitutionskurven für 0D und 1D im Vergleich	33
4.7	Konkordante und diskordante Alternanzen im Vergleich	35
4.8	Diskordante Alternanzen im Raum-Zeit-Plot	36
4.9	Diskordante Alternanzen im 3V-Modell	37
4.10	Erregungspuls auf einem Ring	37
4.11	Vergleich der APD(T)-Plots von 0D und Ring für das Minimale Modell	38

4.12 Geschwindigkeitsrestitution für das Minimale und das 3V-Modell	40
4.13 Front mit verschiedenen Krümmungsradien	42
4.14 Entstehung einer Spiralwelle	43
4.15 Position des (APD,DI) Wertepaares von der Spiralwelle auf den Resti- tutionskurven	45
4.16 Spiralwellen des Minimalen Modells (Endokard)	46
4.17 Spiralwellen des Minimalen Modells (Epikard)	46
4.18 Spiralwellen des Minimalen Modells (Myokard)	47
4.19 Spiralwellen des 3V-Modells	47

Tabellenverzeichnis

3.1	Modellparameter des 3V-Modells	18
3.2	Modellparameter des Minimalen Modells	20
4.1	Vergleich der Restitutionskurven mit dem Bifurkationspunkt des APD(T)-Plots	31
4.2	APD_{\max} , APD_{\min} , DI_{\min} und S_{\max} für die Restitutionskurven im Kabel . .	34
4.3	Vergleich der Daten aus dem Ring mit dem Kabel	39

Kapitel 1

Einleitung

Die Ausbreitung von elektrischen Erregungswellen durch das Herzmuskelgewebe bestimmt den Rhythmus des Lebens. Störungen dieses Systems sind somit immer ernst zu nehmen. Gerade im Motor des Herz-Kreislauf-Systems, den Herzkammern, können Herzrhythmusstörungen lebensbedrohlich sein. Aus der *Ventrikulären Tachykardie*, die eine stark erhöhte Pulsfrequenz kennzeichnet, kann eine *Ventrikuläre Fibrillation*¹ entstehen. Die weniger gefährliche Tachykardie geht immer einem lebensbedrohlichen Kammerflimmern voraus [33]. Die Folge ist ein Herzstillstand, wenn keine schnelle medizinische Hilfe geleistet wird.² Der Übergang von der Tachykardie zum Kammerflimmern geschieht so schnell, dass man auch vom schnellen Herztod³ spricht.

Für Patienten mit einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems gibt es implantierbare Defibrillatoren. Sie lösen bei unregelmäßiger Herzaktivität einen elektrischen Schock aus. Um die Effektivität der Defibrillatoren zu verbessern, muss man verstehen, wodurch die Rhythmusstörungen hervorgerufen werden. Ursache der Tachykardie ist der *Reentry*⁴. Das sind hochfrequente, kreisende Erregungen, die sich selbst im Gewebe erhalten [8, 34]. Werden diese Erregungswellen instabil, befindet sich das Herz im fibrillatorischen Zustand [29]. Über die verant-

¹ Kammerflimmern

² In Deutschland sind etwa 44 % der Todesursachen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen. 2006: 358 953 von 821 627. Quelle: Statistisches Bundesamt: <http://www.destatis.de>, Stand 15.05.2008.

³ englisch *sudden cardiac death*

⁴ englisch *reentry*, Wiedereintritt

wortlichen Faktoren für diesen Übergang ist wenig bekannt. Ein Auslöser können Alternanz-Instabilitäten sein. In einem Überblick beschreiben Weiss und andere die Bedeutung der Alternanz im Zusammenhang mit Herzrhythmusstörungen [45].

In dieser Arbeit wird das von Bueno Orovio vorgestellte *Minimale Modell* benutzt, um die elektrische Erregungsleitung im menschlichen Herzmuskelgewebe zu beschreiben [3]. Im Gegensatz zu anderen Modellen, wie dem Luo-Rudy- oder dem TenTusscher-Noble-Noble-Panfilov-Modell, die komplexe zellphysiologische Prozesse wiedergeben, werden diese Prozesse im Minimalen Modell in einige wenige zusammengefasst [23, 41]. Trotzdem bewahrt es wichtige Eigenschaften der Erregungsleitung. Dies sind zum einen das Profil des Aktionspotentials, die Abhängigkeit der Pulsbreite von der Refraktärzeit und die Geschwindigkeit des Pulses in Abhängigkeit von der Refraktärzeit. Das Minimale Modell wird in dieser Arbeit auf eine weitere Eigenschaft hin überprüft, die schon erwähnten Alternanzen. Alternanzen sind Oszillationen der Erregungspulse, die bei hohen Anregungsfrequenzen im menschlichen Herz auftreten [9].

Wegen seines komplexen Aufbaus, seiner geometrischen Struktur und seiner physiologischen Eigenschaften stellt das Herz eine Herausforderung für die realistische Herzmodellierung dar. Über die Einflüsse der geometrischen Strukturen oder die Einflüsse der elektromechanischen Kopplung auf die Erregungsleitung ist wenig bekannt. Mit einem physiologischen Modell, das effizienter berechnet werden kann, ließen sich diese Aspekte näher untersuchen.⁵ Daher ist es wichtig, das Minimale Modell näher zu untersuchen.

In seiner Struktur lässt sich das Herz als *erregbares Medium* auffassen. Ein erregbares Medium ist ein dynamisches System mit der Eigenschaft, externe Anregungen, die unterhalb eines Schwellwertes liegen, auszudämpfen. Erst wenn eine Anregung überkritisch ist, wird sie verstärkt. Das System befindet sich im erregten Zustand. In der anschließenden Refraktärphase⁶ kann das System nicht ein weiteres Mal erregt werden. Wenn es wieder in den Ruhezustand zurückgekehrt ist, kann es neu erregt werden. In einem räumlich ausgedehnten Medium kann sich die Erregung wellenförmig über das gesamte System ausbreiten. Bei den Herzrhythmusstörungen, insbesondere bei der Tachykardie, sind diese wellenförmigen Muster die

⁵ In den realistischen Simulationen von Bauer, Röder und Bär wird die Rechenzeit für fünf Sekunden Herzaktivität mit 150 h angegeben [1].

⁶ lateinisch *refractarius*, widersetzlich

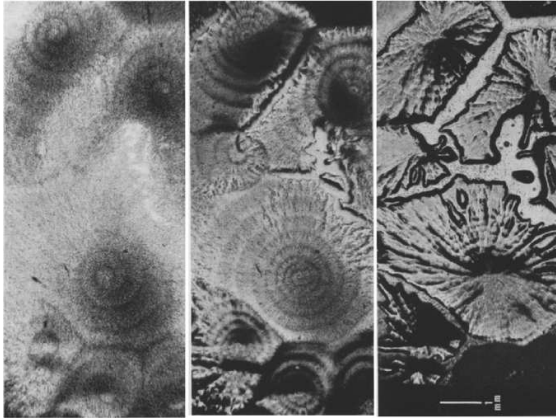
oben genannten Spiralwellen.

Erregbare Medien bilden in den unterschiedlichsten Bereichen raum-zeitliche Strukturen. Einige bekannte Beispiele sind: Die Aggregation des Schleimpilzes *Dictyostelium discoideum* [15], die Ausbreitung von Konzentrationswellen in der Belousov-Zhabotinsky-Reaktion [48], die Bedeckungsmuster von Sauerstoff und Kohlenmonoxid in der katalytischen CO-Oxidation an Platinoberflächen [30], die *spreading depression*⁷ auf der Retina des Auges [16] oder intrazelluläre Kalziumwellen [10].

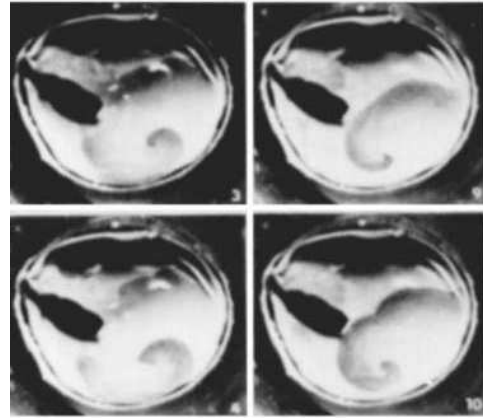
Die Kontrolle von raumzeitlichen Mustern wurde in einigen erregbaren Systemen schon erfolgreich angewandt. So lassen sich Spiralwellen in einem Modell für die Belousov-Zhabotinsky-Reaktion gezielt in eine Richtung lenken [40, 50, 51]. Auch für die implantierbaren Defibrillatoren existieren schon Kontrollmechanismen. Im Gegensatz zu den derzeit eingesetzten Geräten ist diese Methode effektiver und gleichzeitig auch schonender für den Patienten [36].

Nach dieser Einleitung liefert Kapitel 2 eine kurze Einführung in die elektrische Erregungsleitung des Herzens. Dabei werden die oben erwähnten Herzrhythmusstörungen und deren Ursachen näher erläutert. Das mathematische Modell, das die Erregungsleitung beschreibt, wird in Kapitel 3 vorgestellt. Es handelt sich dabei um ein System von mehreren gekoppelten Differentialgleichungen. Sie beschreiben die zeitliche Entwicklung des von den Zellen generierten elektrischen Signals, das sich durch das Herzmuskelgewebe ausbreitet. Mithilfe von numerischen Simulationen werden in Kapitel 4 Lösungen für das Differentialgleichungssystem bestimmt. Die ersten Ergebnisse beziehen sich auf ein ungekoppeltes System. Sie liefern einen Einblick in die Dynamik einer einzelnen Zelle. Die anschließenden Simulationen für das räumlich ausgedehnte System finden im Ein- und Zweidimensionalen statt. Den Abschluss dieser Arbeit bilden die Zusammenfassung und der Ausblick in Kapitel 5.

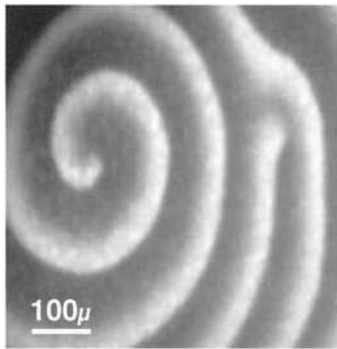
⁷ englisch *spreading depression*, Streudepolarisierung



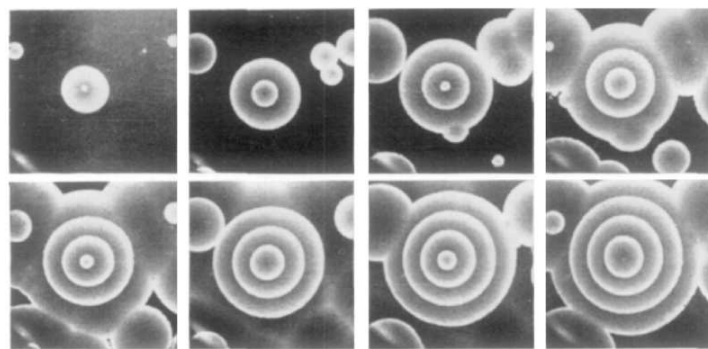
(a) Zellen des Schleimpilzes *Dictyostelium discoideum* während der Aggregationsphase [15].



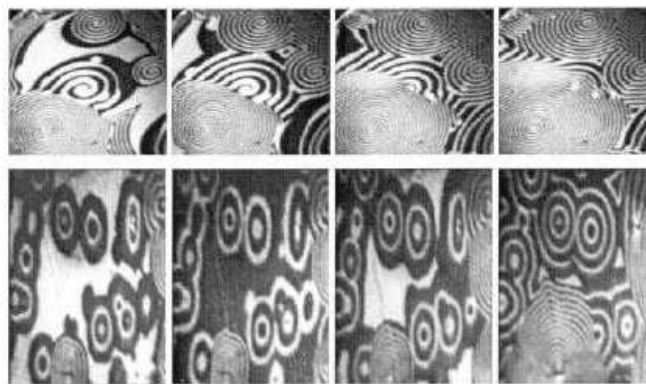
(b) Depolarisationswellen während einer *Spreading depression* auf der Retina eines Hühnerauges [16].



(c) Intrazelluläre Kalziumwellen in der Eizelle des Frosches *Xenopus* [10].



(d) Kreisförmige Konzentrationswellen in der Belousov-Zhabotinsky-Reaktion [48].



(e) Bedeckungsmuster während der CO-Oxidation auf einer Platinoberfläche. Quelle: <http://www.fhi-berlin.mpg.de/surfimag>, Stand: 18.05.08.

Abbildung 1.1: Strukturbildung in verschiedenen erregbaren Medien.

Kapitel 2

Die elektrische Erregungsleitung

Ein intaktes Herz-Kreislauf-System sichert dem Menschen die Grundlage für ein gesundes Leben. Der Kreislauf wird durch das Herz angetrieben. Aufgrund seiner Aktivität werden alle Organe des Körpers ständig mit Blut versorgt. Der Rhythmus des Systems wird durch den Takt des Herzschlags bestimmt. Die mechanische Kontraktion der Herzkammern kann an vielen Stellen des Körpers als Puls ertastet werden. Seine Ursache sind die mechanischen Kontraktionen der Herzkammern. Wenn das Herz aus dem Takt gerät, ist die Erregungsleitung gestört. Herzrhythmusstörungen sind keine eigenständige Krankheit, sondern treten als Symptome von Herzerkrankungen auf. Sie treten sowohl in den Vorhöfen als auch in den Herzkammern auf.

Damit das Herz die Organe mit Blut versorgen kann, müssen alle Muskelzellen des Herzgewebes gleichzeitig kontrahieren. Das Signal für diese Kontraktion erfolgt über das elektrische Erregungsleitsystem des Herzens. Dieses besteht aus erregbaren Zellen, die elektrische Impulse an Nachbarzellen weiterleiten. So ist die Zelle in der Lage, Informationen in Form von überkritischen Anregungen, von normalen Schwankungen oder Rauschen zu trennen. Für die Signalübertragung in und zwischen den Zellen ist dies eine essentielle Eigenschaft.

Die Zellen des Sinusknotens sind spezielle Muskelzellen, da sie selbsterregend sind. Als Taktgeber generieren sie 60-80 mal in der Minute ein Aktionspotential (AP). In Abbildung 3.3 werden die Aktionspotentiale der Modelle gezeigt, die in dieser Arbeit verwendet werden. Über den Vorhof gelangt das AP durch Leitungsbahnen bis zum Atrioventrikularknoten (AV-Knoten), siehe Abbildung 2.1. Der AV-Knoten ist die einzige elektrische Verbindung zwischen den Vorhöfen und den Kammern. Von

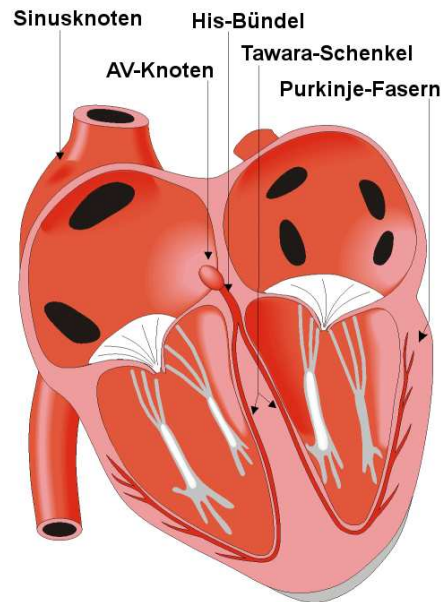


Abbildung 2.1: Das System der Erregungsleitung im menschlichen Herz. Der Sinusknoten generiert als Taktgeber 60-80 Schläge/Minute. Das Signal breitet sich über den Vorhof zum Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) aus. Über das His-Bündel und die Tawara-Schenkel gelangt es schließlich zu den Purkinje-Fasern. Von dort aus verteilt sich das Signal über die Herzkammern. Quelle: <http://butler.cc.tut.fi/~malmivuo/bem/bembook>, Stand: 03.05.2008.

hier aus erreicht das elektrische Signal über das His-Bündel die Leitungsbahnen der linken und rechten Herzkammer und breitet sich über die netzartigen Purkinje-Fasern gleichmäßig über die Ventrikel, wie die Herzkammern auch genannt werden, aus. Die Zellen der Ventrikel ziehen sich zusammen und das im Herz befindliche Blut wird zu den Organen gepumpt.

Die Erregung der Zellen wird durch den Fluss von Ionen durch die Zellmembran und das dadurch entstehende Transmembranpotential verursacht. Im Einzelnen geschieht das wie folgt. Durch den Austausch von Ionen über Ionenpumpen oder -kanäle entsteht zwischen dem Inneren und dem Äußeren der Zelle ein Konzentrationsgradient. Die Zellmembran trennt diese intra- und extrazellulären Ionen, wodurch ein elektrisches Potential entsteht. Befindet sich die Zelle im Ruhezustand, so hat das Potential einen Wert zwischen -90 und -80 mV. Übersteigt das Potential einen kritischen Wert, die Anregungsschwelle, so bildet sich entlang der Membran ein AP aus. Die Zelle ist elektrisch erregt und wird depolarisiert. Durch

die Gap-Junctions¹ fließt der elektrische Strom zu den Nachbarzellen, die ihrerseits depolarisiert werden. So breitet sich das elektrische Signal entlang der Leitungsbahnen über das gesamte Herz aus. Anschließend repolarisieren die Zellen wieder, indem überschüssige Ionen durch die Kanäle oder Pumpen zurückgeführt werden. So kehren die Zellen zum Ruhezustand zurück.

2.1 Das Elektrokardiogramm

Die elektrischen Ströme der Herzmuskelzellen fließen auch in das umliegende Gewebe. An der Körperoberfläche können sie über Elektroden, die auf der Haut befestigt sind, registriert werden. Das Elektrokardiogramm (EKG) misst die Differenz dieser Ströme an verschiedenen Stellen des Körpers und liefert ein Bild der elektrischen Aktivität des Herzens. Abbildung 2.2 zeigt eine schematische Darstellung eines EKG-Signals.

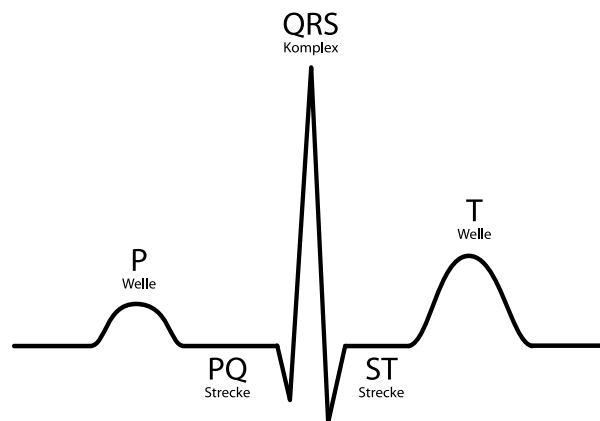


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung des EKG. Die P-Welle ist das Signal der Vorhofkontraktion. Anschließend werden die Herzkammern depolarisiert, dies zeigt sich in dem großen Ausschlag des QRS-Komplexes. Die Zeit bis zur Repolarisation der Kammern bringt die ST-Strecke zum Ausdruck. Die Repolarisation wird anhand der T-Welle registriert.

Der elektrische Impuls des Sinusknotens ist zu klein, als dass er im EKG festgestellt werden kann, aber die Kontraktion der Vorhöfe manifestiert sich in der P-Welle. Die Depolarisierung der Ventrikel spiegelt sich im QRS-Komplex wider. Ab-

¹ Das sind Kanäle, durch die zwei Zellen direkt verbunden sind und durch die Moleküle oder Signale ausgetauscht werden.

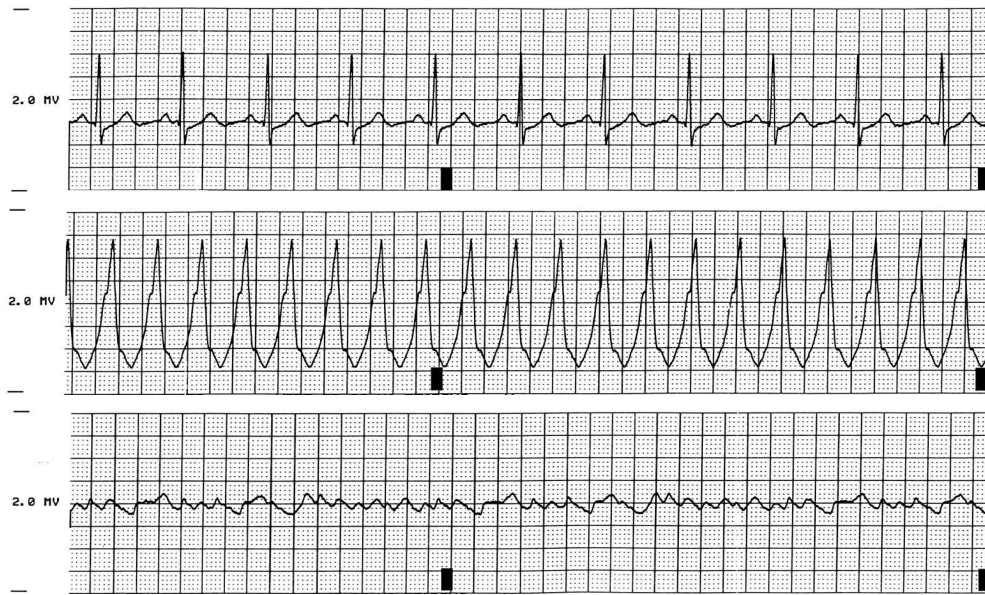


Abbildung 2.3: EKG verschiedener Herzrhythmen. *Oben:* normaler Sinusrhythmus. *Mitte:* Ventrikuläre Tachykardie (VT). *Unten:* Ventrikuläre Fibrillation (VF). Quelle: <http://www.mf.uni-lj.si/mmd/cardio-a/index-eng.html>, Stand 03.05.2008.

schließlich stellt die T-Welle ihrerseits den Erregungsrückgang, also die Depolarisation der Kammern, dar.

2.2 Herzrhythmusstörungen

Das EKG wird heutzutage als Routineuntersuchung zur Diagnose eingesetzt. Gibt es Abweichungen vom normalen Sinusrhythmus, können daraus Rückschlüsse auf mögliche Herzerkrankungen gezogen werden. So erkennt man die unterschiedlichen Arten von Herzrhythmusstörungen an Veränderungen der einzelnen EKG-Komplexe. Die häufigsten Formen sind ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Supraventrikuläre Rhythmusstörungen entstehen in den Herzvorhöfen, die ventrikulären in den Herzkammern. Letztere sind weitaus gefährlicher, denn die Herzkammern sind mit ihrer Pumpleistung der Motor des Kreislaufsystems. Eine lebensgefährliche Art ist die Ventrikuläre Fibrillation, die unbehandelt zum schnellen Herztod führen kann. Sie entsteht aus der Ventrikulären Tachykardie. Der Übergang von der Tachykardie zum Kammerflimmern kann im EKG durch Alternanzen der T-Welle festgestellt werden.

2.2.1 Ventrikuläre Tachykardie

Die Ventrikuläre Tachykardie (VT) zeichnet sich durch einen hochfrequenten Herzschlag mit über 100 Schlägen in der Minute aus, siehe Abbildung 2.3 Mitte. Das entspricht einer Periodendauer von weniger als 600 ms. Ursache ist der Reentry. In einer Dimension ist dies ein auf einem Ring laufender Puls wie in Abbildung 4.10. Im Zweidimensionalen entspricht es einer auf der Herzoberfläche kreisenden Erregungswelle, einer Spiralwelle. Die dreidimensionalen Erweiterungen der Spiralwelle sind die *scroll waves*. Die Spiralspitze wird dann zu einer Linie, dem Filament. Der Reentry kann einerseits durch eine abnorme Anatomie begünstigt werden. So kann es eine zusätzliche Leitungsverbindung von den Ventrikeln zurück zu den Vorhöfen geben. Die Vorhöfe und die Kammern werden dann vorzeitig neu erregt. Andererseits kann die Spiralwelle um nicht erregtes Gewebe (z.B. Infarktgewebe) laufen. Den ersten Fall der frei laufenden Spirale nennt man funktionalen, den Fall der um ein Hindernis laufenden Spirale anatomischen Reentry. In beiden Fällen ist die Frequenz der Spiralwelle größer als die Frequenz des Sinusrhythmus. Die Spiralwelle wird damit zum Taktgeber. Die Tachykardie ist zwar gefährlich, aber die Blutversorgung des Körpers wird in diesem Stadium immer noch gewährleistet. Das zeigen die hochamplitudigen Ausschläge in Abbildung 2.3 Mitte.

2.2.2 Ventrikuläre Fibrillation

Der Übergang von der Ventrikulären Tachykardie zur lebensbedrohlichen Ventrikulären Fibrillation (VF) verläuft fließend. Wird die Spiralwelle auf der Herzoberfläche instabil, so bricht sie in viele kleine Spiralen auf, die neue Erregungszentren bilden. Diese Muster entsprechen raum-zeitlichen Turbulenzen oder Chaos. Das Herz ist während des chaotischen Verhaltens nicht mehr in der Lage, gleichmäßig zu kontrahieren, da sich Teile des Organs in unterschiedlichen Erregungsphasen befinden. Dieser Zustand ist gut in Abbildung 2.3 (Unten) anhand der kleinen Amplituden zu erkennen. Eine Blutversorgung des Körpers ist in diesem Fall nicht mehr möglich. Der Kreislauf bricht zusammen. Die Folge ist Bewusstlosigkeit. Innerhalb von Minuten kann der Tod eintreten, sofern keine schnelle medizinische Hilfe geleistet wird.

Kapitel 3

Mathematische Modellierung von Herzgewebe

Die erste mathematische Beschreibung der elektrischen Erregungsleitung erfolgte vor über 50 Jahren durch Alan Hodgkin und Andrew Huxley. Im Jahre 1952 veröffentlichten sie ein Modell für die Ausbreitung des Transmembranpotentials im Riesenaxon des Tintenfischs [18]. Das Axon ist der verlängerte Fortsatz eines Neurons, der den Zellkörper mit den Synapsen verbindet.

Die Erregungsleitung breitet sich entlang der Zellmembran aus.¹ Für die Entstehung des Erregungsreizes in Form von elektrischer Spannung lässt sich dafür ein Ersatzschaltbild wie in Abbildung 3.1 konstruieren. Die Trennung von intra- und extrazellulären Ionenkonzentrationen funktioniert wie ein Kondensator. Die Membran besitzt außerdem Ionenkanäle und -pumpen. Bezüglich dieses Ladungstransportes besitzt die Membran eine Leitfähigkeit, die den durchfließenden Strom bestimmt. Fasst man nun den kapazitiven und den ionischen Strom zusammen, erhält man folgende Differentialgleichung

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{\text{ion}}(V_m, t) = 0. \quad (3.1)$$

Dabei ist V_m die Differenz von intra- und extrazellulärem Potential – $V_m = \phi_i - \phi_e$. Gleichung 3.1 beschreibt nur die Entstehung des Transmembranpotentials. Die

¹ Eine gute Einführung zum Thema Zellphysiologie und elektrische Erregungsleitung bieten Keener und Sneyd in *Mathematical Physiology* [21].

elektrische Kopplung der Zellen erfolgt über die Gap-Junctions.

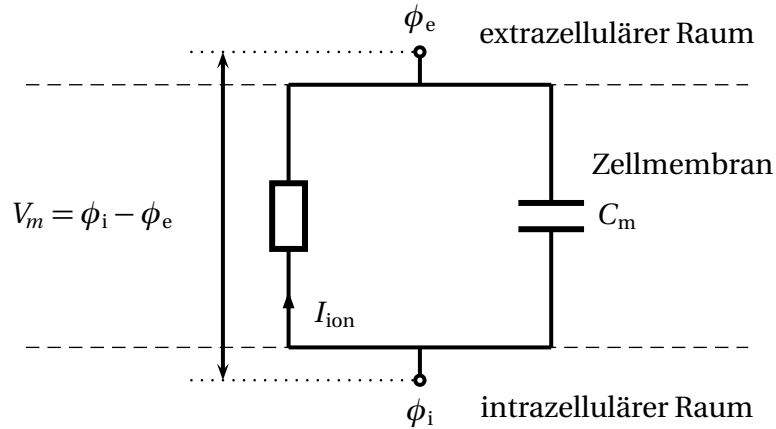


Abbildung 3.1: Ersatzschaltbild für die Zellmembran. Das Transmembranpotential V_m ist die Differenz zwischen dem internen und dem externen Potential $V_m = \phi_i - \phi_e$. Die Kapazität beschreibt die Ladungstrennung durch die verschiedenen Ionenkonzentrationen. Das Ohmsche Gesetz beschreibt den Strom durch die Membran. Zusammen mit der Kirchhoffschen Knotenregel folgt dann Gleichung 3.1.

3.1 Reaktions-Diffusions-Gleichungen

Abbildung 3.1 deutet schon an, dass bei der Herzmodellierung zwischen intra- und extrazellulärem Gewebe unterschieden werden muss. Das umliegende Gewebe besitzt andere elektrische Eigenschaften als die Zellen. Das wirkt sich auch auf die Ausbreitung des elektrischen Signals aus. Die Ströme, die intra- und extrazellulär fließen, folgen dem Ohmschen Gesetz, so dass $I_i = -\sigma_i \nabla \phi_i$ und $I_e = -\sigma_e \nabla \phi_e$. Dabei beschreiben σ_i und σ_e die elektrische Leitfähigkeit des intra- und extrazellulären Gebiets. Ohne zusätzliche Quellen bleibt der gesamte Strom I_t im Gewebe erhalten

$$\nabla \cdot I_t = \nabla \cdot (I_i + I_e) = 0 \quad (3.2)$$

$$\text{bzw. } \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i + \sigma_e \nabla \phi_e) = 0. \quad (3.3)$$

Der Transmembranstrom I_m , der durch die Zellwand vom intra- in das extrazelluläre Gebiet fließt, wird durch

$$I_m = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) = -\nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) \quad (3.4)$$

beschrieben. Aus dem Ersatzschaltbild 3.1 wurde schon abgeleitet, dass I_m die Summe aus kapazitiven und ionischen Strömen darstellt

$$I_m = \chi \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{\text{ion}} \right). \quad (3.5)$$

Dabei beschreibt χ den Quotienten aus Oberfläche und Volumen. Das Gleichsetzen von 3.4 und 3.5 führt zu

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) = \chi C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \chi I_{\text{ion}}. \quad (3.6)$$

Die beiden Gleichungen 3.3 und 3.6 beschreiben das Bidomain-Modell. Dieses markiert einen der Standards bei Modellen für das Herzgewebe, da sowohl intra- als auch extrazelluläres Gewebe separat behandelt wird. Es erfordert einen erheblichen Rechenaufwand, um die Bidomain-Gleichungen zu lösen. Dieser Aufwand kann verringert werden, wenn die Bidomain- auf Monodomain-Gleichungen reduziert werden. Es gilt

$$\nabla \phi_i = (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} (\sigma_e \nabla V_m - I_t). \quad (3.7)$$

Eingesetzt in Gleichung 3.6 wird daraus

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V_m) - \nabla \cdot (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} I_t \\ = \chi C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \chi I_{\text{ion}}. \end{aligned} \quad (3.8)$$

Mit $\sigma = \sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e$ und dem Wissen aus Gleichung 3.2, dass $\nabla \cdot (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} I_t = 0$, erhält man schließlich die Monodomain-Gleichung

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V_m) = \chi \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{\text{ion}} \right). \quad (3.9)$$

Im Gegensatz zum Bidomain-Modell muss man eine Gleichung weniger lösen. Der Vorteil des geringeren Aufwands geht aber nicht zu Lasten der Genauigkeit, wie Un-

tersuchungen gezeigt haben [35]. Dort wurden Mono- und Bidomain-Modell in Simulationen der Erregungsleitung verglichen. Die Simulationen für diese Arbeit werden mit dem Monodomain-Modell gerechnet.

Wird Gleichung 3.9 umgestellt und $\sigma/(C_m \chi)$ durch einen skalaren Diffusionskoeffizienten D ersetzt, führt das zu:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = -\frac{I_{ion}}{C_m} + \nabla \cdot (D \nabla V_m). \quad (3.10)$$

Wenn nun $-I_{ion}/C_m$ durch eine andere beliebige nichtlineare Funktion und V_m durch eine beliebige Spezies ersetzt wird, dann beschreibt Gleichung 3.10 eine ganze Klasse von Gleichungen, die sogenannten Reaktions-Diffusions-Gleichungen (RD-Gleichungen).

Sie beschreiben die Entwicklung von raum-zeitlichen Strukturen in dissipativen Systemen. Das sind offene Systeme fern vom thermodynamischen Gleichgewicht, die Energie mit ihrer Umgebung austauschen. Mathematisch haben sie die Struktur einer parabolischen partiellen Differentialgleichung und beschreiben ein Anfangs-Randwertproblem. In Kapitel 4 werden Pulse, Pulsfolgen und die schon erwähnten Spiralwellen als Lösungen dieser Gleichungen auftreten.

3.2 Das Minimale Modell

Die Entwicklung von Zellmodellen, eine Beschreibung der Dynamik für die Ionenkonzentrationen, orientiert sich an experimentellen Daten. Die daraus resultierenden Gleichungen spiegeln sich in dem Term für $I_{ion}(V_m, t)$ in Gleichung 3.1 wider. Durch verbesserte Experimente und neue Techniken werden dabei immer neue Einblicke in die Zellphysiologie gewonnen. Die Anpassung der Modelle an diese Daten führt damit zu immer komplexeren Gleichungen. Heutige realistische Modelle bestehen meist aus mehr als zehn gekoppelten Differentialgleichungen.² Diese zu lösen, stellt einen hohen Anspruch an die Rechenkapazität dar. Daher gibt es neben den komplexen Modellen oft auch vereinfachte Versionen. Das FitzHugh-Nagumo-Modell stellt beispielsweise eine Reduktion des Hodgkin-Huxley-Modells

² Eine Übersicht von Herzmodellen gibt es unter
http://www.scholarpedia.org/article/Models_of_cardiac_cell Stand: 07.05.2008.

dar [13, 28].

In dieser Arbeit werden für die numerischen Simulationen auch vereinfachte Modelle benutzt. Ein Modell mit drei Variablen, das sogenannte 3-Variablen-Modell (3V-Modell) [11], und ein 4-Variablen Modell, das Minimale Modell [3, 4].

Vereinfachte Modelle verzichten im Allgemeinen auf die Beschreibung einzelner zellulärer Vorgänge. Mehrere Prozesse werden phänomenologisch zusammengefasst. Um dennoch die Herzaktivität genau beschreiben zu können, müssen gewisse Eigenschaften in den Modellen erhalten bleiben. Da die Ausbreitung des Transmembranpotentials die elektrische Aktivität des Herzens bestimmt, muss ein Modell in jedem Fall das Profil des Aktionspotentials (AP) wiedergeben. Die Ausbreitung des elektrischen Signals hängt von der Erholungsphase – in diesem Zusammenhang diastolisches Intervall (DI) genannt – ab. Dabei lassen sich die Ausbreitungsgeschwindigkeit und die Aktionspotentialdauer (APD) betrachten, beide in Abhängigkeit vom DI. Diese Größen müssen den experimentellen Daten entsprechen. Die folgenden Eigenschaften beschreiben die wichtigsten „mesoskopischen“ Eigenschaften des Herzgewebes [4]:

1. Das Profil des Aktionspotentials,
2. Die Aktionspotentialdauer in Abhängigkeit vom diastolischen Intervall
3. Die Geschwindigkeit der Erregungswelle, auch in Abhängigkeit vom DI.

Ein Modell, in dem mehrere Ströme von Ionenkonzentrationen zusammengefasst wurden, ist das 3V-Modell. Dieses Modell ist für umfangreiche Simulationen geeignet, da es nur aus drei Differentialgleichungen besteht. Der Rechenaufwand ist im Vergleich zu den komplexen Modellen gering. Auch wenn nicht alle oben genannten Eigenschaften wiedergegeben werden, so konnten durch dieses Modell neue Einsichten in die Herzdynamik gewonnen werden [5, 11, 12]. Die experimentelle Diskrepanz des 3V-Modells bezüglich der AP-Morphologie soll das Minimale Modell beseitigen. Durch die Einführung einer weiteren Variablen hat das Aktionspotential die typische Form (siehe Abbildung 3.3 auf Seite 17). Das Minimale Modell kann drei Zelltypen, aus denen das Herzmuskelgewebe besteht, wiedergeben (siehe Abbildung 3.2). Dazu müssen nur die Parameter angepasst werden (Tabelle 3.2).

In beiden vereinfachten Modellen werden die Ströme anhand ihrer Zeitskala kategorisiert, denn die verschiedenen Ionenkanäle oder -pumpen öffnen und schlie-

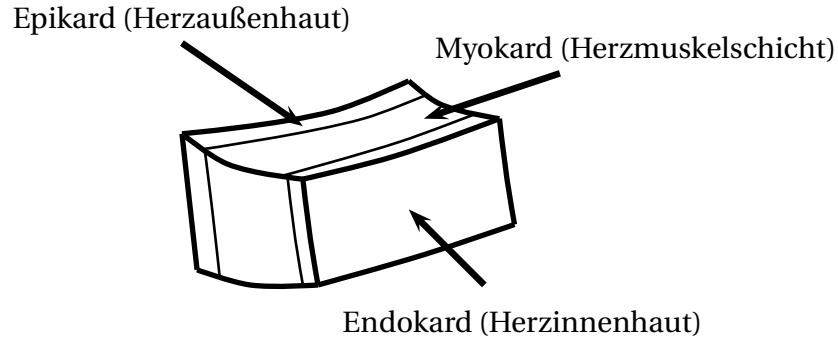


Abbildung 3.2: Im Schnitt durch die Herzwand sind die drei verschiedenen Zelltypen des Herzgewebes zu erkennen, die durch das Minimale Modell wiedergegeben werden können.

ßen zu unterschiedlichen Zeiten. Den relevanten Ionen werden die drei Ströme I_{fi} , I_{si} und I_{so} zugewiesen. Somit ergibt sich für den Term I_{ion} in Gleichung 3.1

$$I_{ion} = I_{fi} + I_{so} + I_{si} . \quad (3.11)$$

I_{fi} beschreibt dabei die schnell einströmenden (englisch *fast inward*), I_{si} die langsam einströmenden (englisch *slow inward*) und I_{so} die langsam ausströmenden Ionen (englisch *slow outward*). Die Dynamik der Ionenströme wird von Ionenpumpen und -kanälen gesteuert (englisch *gated*). In den Modellen übernehmen dies die Gating-Variablen (v , w im 3V-Modell und s als vierte Variable im Minimalen Modell). Dabei sind die Gating-Variablen aber nicht bestimmten Ionenkanälen zugeordnet. Sie geben an, wann und wie lange bestimmte Ionengruppen in die Zelle hinein- oder hinausströmen. Eine Liste von Ionen, die einen Beitrag zur Entstehung des Erregungsreizes leisten, liefert Tabelle 1.2 des Buches *Computational Biology of the Heart* [26].

Das 3V-Modell wird in dieser Arbeit verwendet, um alternative Szenarien darzustellen, die nicht durch das Minimale Modell abgebildet werden können. Dazu gehören beispielsweise das Alternanzverhalten in 0D und 1D.

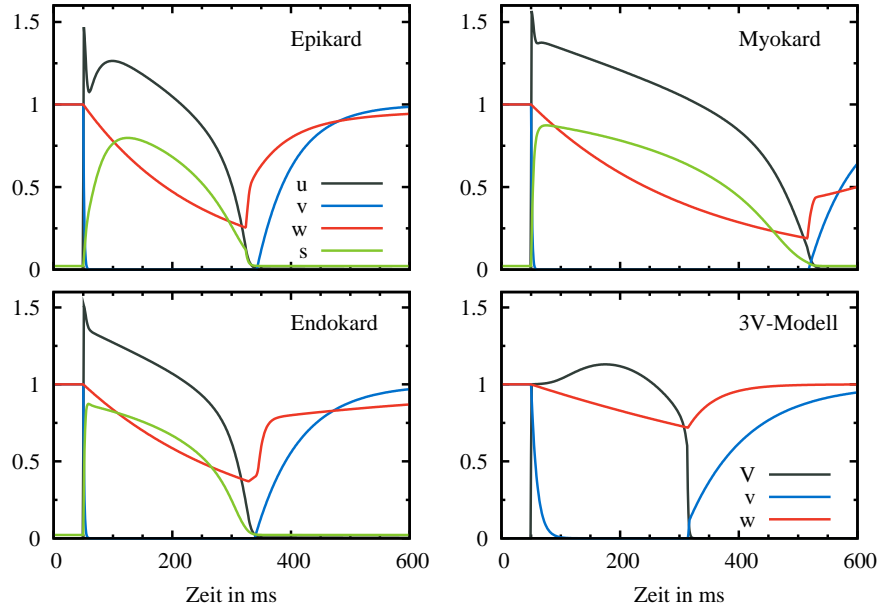


Abbildung 3.3: Das Aktionspotential einer einzelnen Herzmuskelzelle für die jeweils unterschiedlichen Zelltypen des Minimalen Modells sowie des 3V-Modells ist als schwarze Linie (—) zu sehen, Gating-Variablen in den Farben blau (—), rot (—) und grün (—). Das Epikard weist typischerweise einen Buckel nach der scharfen Pulsspitze auf. Bei der Zelle des Endokards folgt nach der Spitze gleich das lange Plateau der Repolarisation. Zellen des Myokards weisen im Gegensatz zu den anderen beiden Typen eine längere Plateauphase auf. Deutlich zu erkennen ist, dass die neu in das Minimale Modell eingeführte Variable s die typische Morphologie des Profils bewirkt. Da diese Variable im 3V-Modell noch fehlt, stimmt das Modell eigentlich nur in der Breite des Signals mit den anderen überein. Die Amplitude des AP ist hier auch geringer als beim Minimalen Modell.

3.3 Modellgleichungen

3.3.1 Das 3-Variablen-Modell

Das 3V-Modell wird durch drei gekoppelte partielle Differentialgleichungen beschrieben. Eine Gleichung beschreibt die Entwicklung des Transmembranpotentials $V(\mathbf{x}, t)$ und zwei beschreiben die Gating-Variablen $v(\mathbf{x}, t)$ und $w(\mathbf{x}, t)$.

$$\begin{aligned}
 \partial_t V(\mathbf{x}, t) &= -(I_{fi} + I_{so} + I_{si}) + D\Delta V \\
 \partial_t v(\mathbf{x}, t) &= (1-p)(1-v)(1-q)\tau_{v_1}^- + q\tau_{v_2}^- - p v / \tau_v^+ \\
 \partial_t w(\mathbf{x}, t) &= (1-p)(1-w)/\tau_w^- - p w / \tau_w^+
 \end{aligned} \tag{3.12}$$

Die ionischen Ströme sind von den Gating-Variablen und vom Transmembranpotential abhängig.

$$\begin{aligned}
 I_{fi}(V, v) &= -v p(V - V_{fi})(1 - V)/\tau_d \\
 I_{so}(V, v) &= V(1 - r)(1 - v k_2)/\tau_0 + r/\tau_r \\
 I_{si}(V, w) &= -w(1 + \tanh[k_1(V - V_c^{si})])/2\tau_{si}
 \end{aligned} \tag{3.13}$$

In den Gleichungen stellen p , q und r Sprungfunktionen dar:

$$p = \begin{cases} 0, & V < V_c \\ 1, & V \geq V_c \end{cases} \quad q = \begin{cases} 0, & V < V_v \\ 1, & V \geq V_v \end{cases} \quad r = \begin{cases} 0, & V < V_r \\ 1, & V \geq V_r \end{cases}$$

V beschreibt Werte zwischen 0 und 1,4. Um es mit anderen Daten oder Modellen zu vergleichen, ist folgende Umrechnung hilfreich: $V_m = 100 V - 85$.

τ_v^+	τ_{v1}^-	τ_{v2}^-	τ_w^+	τ_w^-	τ_d	τ_o	τ_r
10	100	20	800	45	0,15	1,5	31
τ_{si}	k_1	k_2	V_c^{si}	V_c	V_r	V_v	V_{fi}
26,5	10	1	0,7	0,25	0,6	0,05	0,11

Tabelle 3.1: Die Parameter für das 3V-Modell stammen aus Tabelle 2 der Veröffentlichung [5].

3.3.2 Das Minimale Modell

Das Minimale Modell wird durch eine zusätzliche Gating-Variable $s(\mathbf{x}, t)$ beschrieben:

$$\begin{aligned}
 \partial_t u(\mathbf{x}, t) &= -(I_{fi} + I_{so} + I_{si}) + D\Delta u \\
 \partial_t v(\mathbf{x}, t) &= (1 - m)(v_\infty - v)/\tau_v^- - m v/\tau_v^+ \\
 \partial_t w(\mathbf{x}, t) &= (1 - p)(w_\infty - w)/\tau_w^- - p w/\tau_w^+ \\
 \partial_t s(\mathbf{x}, t) &= ((1 + \tanh[k_s(u - u_s)])/2 - s)/\tau_s
 \end{aligned} \tag{3.14}$$

Die ionischen Ströme für das Modell sind

$$\begin{aligned}
 I_{fi}(u, v) &= -v m(u - u_m)(u_u - u)/\tau_{fi} \\
 I_{so}(u) &= (u - u_0)(1 - p)/\tau_o + p/\tau_{so} \\
 I_{si}(u, w, s) &= -p w s/\tau_{si}.
 \end{aligned} \tag{3.15}$$

In diesen Gleichungen sind noch ein paar Variablen, die von u abhängen, zu berücksichtigen:

$$\begin{aligned}
 \tau_{so} &= \tau_{so1} + (\tau_{so2} - \tau_{so1})(1 + \tanh[k_{so}(u - u_{so})])/2 \\
 \tau_w^- &= \tau_{w1}^- + (\tau_{w2}^- - \tau_{w1}^-)(1 + \tanh[k_w^-(u - u_w^-)])/2 \\
 \tau_v^- &= (1 - q)\tau_{v1}^- + q\tau_{v2}^- \\
 \tau_s &= (1 - p)\tau_{s1} + p\tau_{s2} \\
 \tau_o &= (1 - r)\tau_{o1} + r\tau_{o2}
 \end{aligned} \tag{3.16}$$

In allen Gleichungen sind p , q , r und zusätzlich m wieder Sprungfunktionen:

$$m = \begin{cases} 0, u < u_m \\ 1, u \geq u_m \end{cases} \quad p = \begin{cases} 0, u < u_p \\ 1, u \geq u_p \end{cases} \quad q = \begin{cases} 0, u < u_q \\ 1, u \geq u_q \end{cases} \quad r = \begin{cases} 0, u < u_r \\ 1, u \geq u_r \end{cases}$$

Außerdem gibt es für die Variablen v_∞ und w_∞ eine Abhängigkeit von u

$$v_\infty = \begin{cases} 1, u < u_q \\ 0, u \geq u_q \end{cases}, \quad w_\infty = (1 - r)(1 - u)/\tau_{w_\infty} + r w_\infty^*.$$

Die Skalierung auf das eigentliche Transmembranpotential V_m erfolgt durch $V_m = 85,7 u - 83$.

	u_u	u_q	u_r	τ_{v1}^-	τ_{v2}^-	τ_{w1}^-	τ_{w2}^-	k_w^-	u_w^-
Epi	1,55	0,006	0,006	60	1150	60	15	65	0,03
Endo	1,56	0,024	0,006	75	10	6	140	200	0,016
M	1,61	0,1	0,005	80	1,45	70	8	200	0,016
	τ_w^+	τ_{fi}	τ_{o1}	τ_{o2}	τ_{so1}	τ_{so2}	k_{so}	u_{so}	τ_{s2}
Epi	200	0,11	400	6	30,02	0,996	2,046	0,65	16
Endo	200	0,104	470	6	40	1,2	2	0,65	2
M	280	0,078	410	7	91	0,8	2,1	0,6	4
	τ_{si}	$\tau_{w\infty}$	$w_{w\infty}^+$	u_m	u_p	τ_v^+	τ_{s1}	k_s	u_s
Epi	1,8875	0,07	0,94	0,3	0,13	1,45	2,7342	2,0994	0,9087
Endo	2,9013	0,0273	0,78	0,3	0,13	1,45	2,7342	2,0994	0,9087
M	3,3849	0,01	0,5	0,3	0,13	1,45	2,7342	2,0994	0,9087

Tabelle 3.2: Die Parameter für das Minimale Modell bzw. die einzelnen Zelltypen.

Kapitel 4

Numerische Simulationen zur Erregungsleitung

In diesem Kapitel werden anhand von numerischen Simulationen verschiedene dynamische Eigenschaften der beiden im letzten Kapitel vorgestellten Herzmodelle untersucht. Wie zu zeigen sein wird, fehlt dem Minimalen Modell aber eine wichtige Eigenschaft – Alternanzen. Sie treten auf, wenn man das System mit einer ausreichend großen Frequenz stimuliert. Das 3V-Modell weist diese Eigenschaft auf.

Im ersten Abschnitt werden technische Details zu den numerischen Simulationen gegeben. Der zweite Abschnitt betrachtet die Dynamik eines Systems ohne räumliche Kopplung. Dabei werden vorerst nur Lösungen für die lokale Dynamik gesucht, das sind Lösungen für Gleichung 3.1. Die Ergebnisse lassen sich als lokale Dynamik einer einzelnen Zelle interpretieren.

Anschließend werden die Ergebnisse aus dem eindimensionalen System präsentiert. Durch den Diffusionsterm in der Kabelgleichung (Gleichung 4.6) kommt in höheren Dimensionen eine elektrische Kopplung hinzu. Ihr Einfluss soll durch Simulationen in eindimensionalen Medien, wie dem Kabel und dem Ring, aufgezeigt werden.

Den Abschluss bilden dann die im Zweidimensionalen auftretenden wellenförmigen Strukturen. Sie entsprechen den Mustern auf der Herzoberfläche. Im Vordergrund stehen Spiralwellen, die als Ursache der Ventrikulären Tachykardie angesehen werden und gleichzeitig die Vorstufe zum gefährlichen Kammerflimmern

bilden. Zuerst werden aber ein paar Details zum Ablauf der numerischen Simulationen gegeben.

4.1 Simulation der Herzaktivität

Um ein Transmembranpotential zu erzeugen, muss man die Herzzelle überkritisch anregen. Bei den Simulationen addiert man den Wert des überkritischen Stimulus zu der Variablen hinzu, die das Transmembranpotential beschreibt. Die Anregung erfolgt in 0D-Simulationen an einem einzelnen Gitterpunkt. Bei höheren Dimensionen können auch mehrere Gitterpunkte stimuliert werden. Der Stimulus wird instantan erzeugt, also innerhalb eines Zeitschrittes. Der Wert der überkritischen Anregung beträgt für das Minimale Modell 0,54 und für das 3V-Modell 0,6. Das entspricht der doppelten Anregungsschwelle menschlicher Herzzellen, die bei etwa -60 mV liegt.

In höheren Dimensionen sorgt die räumliche Kopplung in Form des Diffusionsterms aus der RD-Gleichung dafür, dass sich das Signal in dem ausgedehnten System ausbreitet. Der Diffusionskoeffizient für das Minimale Modell wird mit $D = 1,171 \text{ cm}^2/\text{s}$, für das 3V-Modell mit $1 \text{ cm}^2/\text{s}$ festgelegt [3, 5].

Die Programme für die Simulationen wurden alle in der Programmiersprache Java geschrieben. Die numerischen Berechnungen der partiellen Differentialgleichungen erfolgt mithilfe der Finiten-Differenzen-Methode. Eine Konfigurationsdatei legt dafür die Größe und die Dimension des Gitters fest sowie die Diskretisierung für Ort und Zeit und die Randbedingungen. Um die numerische Stabilität der Lösungen zu gewährleisten, werden Zeitschritte zwischen $\Delta t = 0,01$ und $0,02 \text{ ms}$ und räumliche Schritte zwischen $\Delta h = 0,1$ und $0,2 \text{ mm}$ gewählt. Im Kabel und auf der 2D-Oberfläche gelten Neumann-Randbedingungen. Den eindimensionalen Ring erhält man, indem man für das Kabel periodische Randbedingungen wählt.

Ein diskreter Zeitschritt wird mithilfe des Vorwärtsdifferenzenquotienten berechnet

$$u^{n+1} = u^n + \Delta t f(u^n). \quad (4.1)$$

Dabei ist $f(u^n)$ die nichtlineare Funktion der Reaktions-Diffusions-Gleichung, im Fall der Herzmodellierung eine Funktion für I_{ion} . Die diskretisierte Zeit ist mit ei-

nem hochgestellten, der diskretisierte Raum mit einem tiefgestellten Index gekennzeichnet. Der Diffusionsterm wird mit dem diskreten Laplace-Operator berechnet, der für 1D eine 3-Punkt-Form annimmt

$$u_i^{n+1} = u_i^n + \Delta t \left[D \frac{u_{i+1}^n + u_{i-1}^n - 2u_i^n}{\Delta h^2} + f(u_i^n) \right] \quad (4.2)$$

und für 2D Rechnungen die 5-Punkt-Form¹

$$u_{i,j}^{n+1} = u_{i,j}^n + \Delta t \left[D \frac{u_{i+1,j}^n + u_{i-1,j}^n + u_{i,j+1}^n + u_{i,j-1}^n - 4u_{i,j}^n}{\Delta h^2} + f(u_{i,j}^n) \right]. \quad (4.3)$$

Alle numerischen Simulationen wurden auf handelsüblichen Rechnern der Arbeitsgruppe gerechnet. Sie besitzen 2,2 oder 2,4 GHz DualCore-Prozessoren und haben einen Speicher von 1 bis 4 GB RAM. Das Programm ist in der Lage, neben dem Minimalen und dem 3V-Modell auch andere Reaktions-Diffusionsgleichungen zu implementieren.

4.2 Die lokale Zelldynamik

Die Untersuchung der Herzmodelle beginnt für den einfachen Fall, bei dem das System keine räumliche Ausdehnung hat. Der Diffusionsterm in 3.12 und 3.14 verschwindet vorerst. Das zu untersuchende System kann als einzelne Herzmuskelzelle interpretiert werden. Die Dynamik des Aktionspotentials einer einzelnen Zelle steht im ersten Abschnitt daher im Vordergrund.

4.2.1 APD-Restitution

Die Abhängigkeit der APD von der Periode bzw. vom diastolischen Intervall zeigt die APD-Restitutionskurve². Die Breite des Aktionspotentials hängt davon ab, wie groß die Refraktärzeit der Zelle vor einer erneuten Anregung ist. Diese Erholungszeit wird als diastolisches Intervall (DI) bezeichnet. Die Breite des AP wird in dieser Arbeit festgelegt als Zeit, bis die Zelle wieder zu 90% repolarisiert ist.

¹ In 1D besitzt ein Gitterpunkt zwei Nachbarn, in 2D sind es vier.

² lateinisch *restitutio*, Wiederherstellung

Für den Fall, dass die APD nur vom vorherigen DI abhängt, gilt die Beziehung

$$APD_{n+1} = f(DI_n). \quad (4.4)$$

Die Funktion f wird als APD-Restitutionskurve bezeichnet. Für $DI \rightarrow \infty$ erhält man den Wert eines Einzelpulses. Im stationären Fall $T = APD + DI$, wobei T die Periode der Anregung ist, lässt sich 4.4 umschreiben zu

$$APD_{n+1} = f(T - APD_n). \quad (4.5)$$

In einer iterativen Abbildung können für verschiedene Perioden die daraus resultierenden Pulsfolgen abgeleitet werden. In Abbildung 4.1 geschieht das beispielhaft für drei Situationen. Die Interpretation dieser Abbildung ist Grundlage für die so-

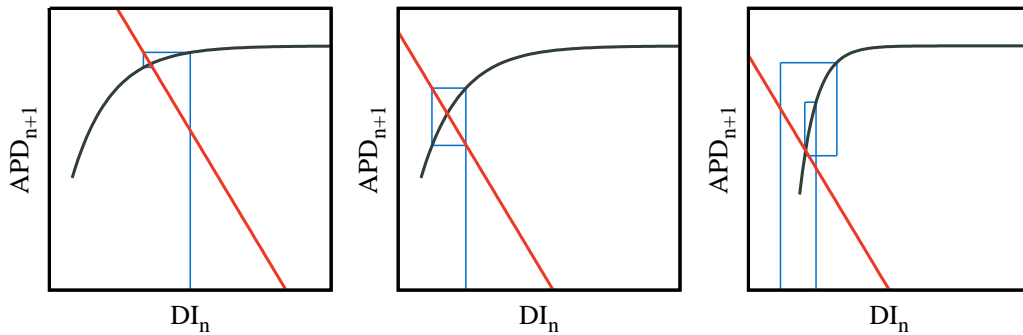


Abbildung 4.1: Iterative Abbildung für Gleichung 4.5. Die schwarze Kurve zeigt die APD-Restitution. Die rote Kurve stellt die Periode ($T = APD + DI$) der Anregung dar. *Links* Jede Störung der Anregung führt zum stabilen Fixpunkt zurück. *Mitte* Die Steigung der Kurve ist für die kürzere Periode kleiner als 1. Die Bifurkation führt zu einer Oszillation der Pulsbreite. Der Fixpunkt wird instabil. *Rechts* Die Steigung größer als 1 und die Kurve endet bei einem minimalen DI. Die Oszillationen führen daher zu einer Blockade des darauf folgenden Signals.

genannte Restitutionshypothese. Sie wurde 1968 von Nolasco und Dahlen erstmals im Zusammenhang von APD-Alternanz und der Steigung der Resitutionskurve erwähnt [31]. Die Hypothese besagt, dass ab einer kritischen Periode eine Bifurkation auftritt. In der Abbildung ist das der Punkt auf der Kurve, an dem die Steigung den Wert 1 annimmt. Aus dem stabilen Fixpunkt (Abbildung 4.1 Links), der einer Folge von konstanten Pulsen entspricht, entwickeln sich dann Pulsfolgen, deren APD oszilliert (Mitte). Die Periode dient als Bifurkationsparameter des Systems.

Das Oszillieren der Pulsbreite erklärt sich wie folgt. Nach einem Puls folgt in kurzem Abstand die nächste Anregung. Die Zelle befindet sich noch in der Refraktärphase und kann auf die nächste Anregung nicht mit einem vollständigen AP reagieren. Für die nächste Anregung hat die Zelle aber wieder mehr Zeit, in den Ruhezustand zurückzukehren. Es bildet sich wieder ein volles AP aus.

Hat die Restitutionskurve ein minimales DI, wie sich im räumlich ausgedehnten System noch zeigen wird, führt eine große Steigung bzw. eine zu kurze Periode dazu, dass die Zelle bei der nächsten Anregung noch vollständig refraktär ist und somit gar nicht auf den Stimulus reagieren kann (Abbildung 4.1 Rechts). Dieses Ausbleiben eines Aktionspotentials wird als Leitungsblockade³ bezeichnet.

4.2.2 Alternanz

Der Begriff für die Oszillationen in der Breite des Aktionspotentials lautet Alternanz. Bezeichnet man jede Folge von periodischen Anregungen, bei der auf jeden Stimulus dasselbe AP entsteht, als 1:1-Rhythmus, so bilden Alternanzen einen sogenannten 2:2-Rhythmus. Auf je zwei Anregungen folgen zwei unterschiedliche Antwortpulse.

In der Theorie der Herzmodellierung sind Alternanzen ein Vorbote für Instabilitäten von Wellenmustern in 2D [12]. Sie können das Aufbrechen von Wellenfronten verursachen. Sind es Fronten von Spiralwellen, so entspricht dieses Aufbrechen⁴ dem Übergang zu raum-zeitlichen Turbulenzen. Diese werden ihrerseits mit dem Zustand der Ventrikulären Fibrillation identifiziert.

Der Breakup entsteht durch Oszillationen in den einzelnen Spiralwellenzügen. Nach einem breiten Wellenzug folgt ein schmaler. Die Arme einer Spiralwelle haben nun abwechselnd unterschiedliche Wellenlängen. Wie noch gezeigt wird, besitzen große Pulse eine höhere Ausbreitungsgeschwindigkeit. Die sich ausbreitende Spiralwelle hat also Fronten unterschiedlicher Geschwindigkeit. Sind die Alternanzen zu groß, kann es passieren, dass eine Welle in das Refraktärgebiet der vorausgelaufene Welle läuft und vernichtet wird.⁵ Die Front bricht an dieser Stelle auf.

³ englisch *conduction block*

⁴ englisch *breakup*

⁵ Vergleiche dazu Abbildung 4.5 auf Seite 32.

Untersuchungen des Systems ohne Diffusion zeigen, ob Alternanzen prinzipiell unterstützt werden. Durch noch schnellere Anregungen wird das Medium in die Lage versetzt, nicht mehr jeder Anregung mit einem Aktionspotential zu folgen. Man spricht dann von einer Leitungsblockade. Diese entspricht einem 2:1-Rhythmus, denn nur jede zweite Anregung führt zu einem Aktionspotential. Die APD-Restitutionskurven sollen zeigen, ob die Modelle in ihrer Parameterkonfiguration Alternanzverhalten aufweisen und bei welcher Periode bzw. bei welchem DI sie einsetzen. Das lässt sich anschaulich in einem APD(T)-Plot darstellen. Dazu bestimmt man die Abhängigkeit der APD von der Periode (siehe Abbildung 4.2).

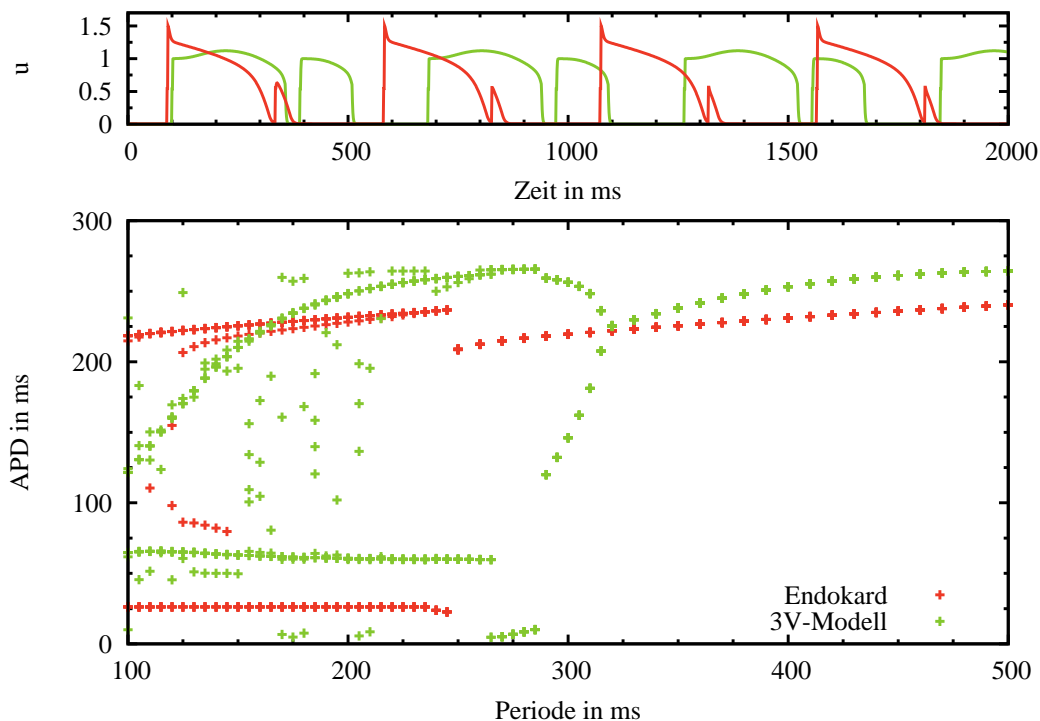


Abbildung 4.2: APD(T)-Plot für das Endokard und das 3V-Modell. Das 3V-Modell weist zwischen 286 und 323 ms Alternanzen auf, die in der oberen Reihe beispielhaft für eine Periode von 290 ms zu sehen sind. Das Minimale Modell zeigt kein Alternanzverhalten. Man erkennt, dass die kleinen Spitzen nur die verkümmerten Antworten auf den externen Stimulus sind und keine richtigen Aktionspotentiale. Auch bei höherer Auflösung des Übergangsbereichs kann nur ein Sprung vom 1:1-Rhythmus auf den 2:1-Rhythmus festgestellt werden. Die Anregungsperiode in der oberen Zeitreihe beträgt für das Endokard 245 ms.

Das Minimale Modell weist im Gegensatz zum 3V-Modell keinen Alternanzbereich auf. In Abbildung 4.2 ist zu erkennen, dass der 1:1-Rhythmus für das Endokard

bei etwa 248 ms direkt in den 2:1-Rhythmus wechselt. Die anderen beiden Zelltypen des Minimalen Modells besitzen ebenfalls keinen Alternanzbereich.

Das 3V-Modell zeigt in dieser Parameterkonfiguration Alternanzen, wie schon in der Arbeit von Cherry und Fenton gezeigt wurde. Dort wurden die Parameter so gewählt, dass sich bestimmte Eigenschaften im Modell widerspiegeln. Die Untersuchungen sollten für „modellunabhängige“ Phänomene in der Herzmodellierung erfolgen [5].

Das Minimale Modell soll als realistische Version der menschlichen Herzmuskelzellen dienen. Es muss den experimentellen Anpassungen genügen. Deshalb werden in dieser Arbeit keine Änderungen an den Parametern vorgenommen.

Andere realistische Modelle zeigen Alternanzen [42]. Und auch in Experimenten konnte ihre Existenz nachgewiesen werden [22, 33]. In einem Überblick aus dem Jahr 1999 kommt Euler zu dem Schluss, dass die Fähigkeit, Alternanzen durch hohe Anregungsfrequenzen zu induzieren, eine fundamentale Eigenschaft des Herzmuskels von Säugetieren zu sein scheint [9].⁶

4.2.3 Bistabilität und Hysterese

Weitere Simulationen für die APD(T)-Abhängigkeit haben gezeigt, dass es im Minimalen Modell für bestimmte Perioden bistabile Bereiche gibt (Abbildung 4.3). Im Gegensatz zu den Rechnungen für Abbildung 4.2 wird das System hierbei nicht vor jeder schrittweisen Änderung in den Ruhezustand zurückgesetzt. Der alte Zustand soll vielmehr als Anfangsbedingung für die neue Messung dienen. Für bestimmte Bereiche der Periode kann die Antwort der Zelle dann, je nachdem wie die Anfangsbedingung gewählt wird, entweder auf dem 2:2- oder dem 2:1-Zweig zu finden sein. Bistabilität bzw. Hysterese weisen auch andere Herzmodelle auf [12 47].

Dieser Effekt lässt sich zeigen, indem die Zelle zuerst mit steigender und dann mit fallender Periodendauer stimuliert wird. Dazu erfolgen zuerst 100 Stimulationen, damit ein stationärer Zustand erreicht wird. Anschließend werden die nächsten 10 Aktionspotentiale registriert. Schrittweise ($\Delta = 0,1$ ms) wird zu jedem Periodenwert, der im bistabilen Bereich liegt, die zugehörige APD des Pulses bestimmt.

⁶ *The ability to induce mechanical alternans by rapid driving frequencies appears to be a fundamental property of mammalian ventricular muscle [9].*

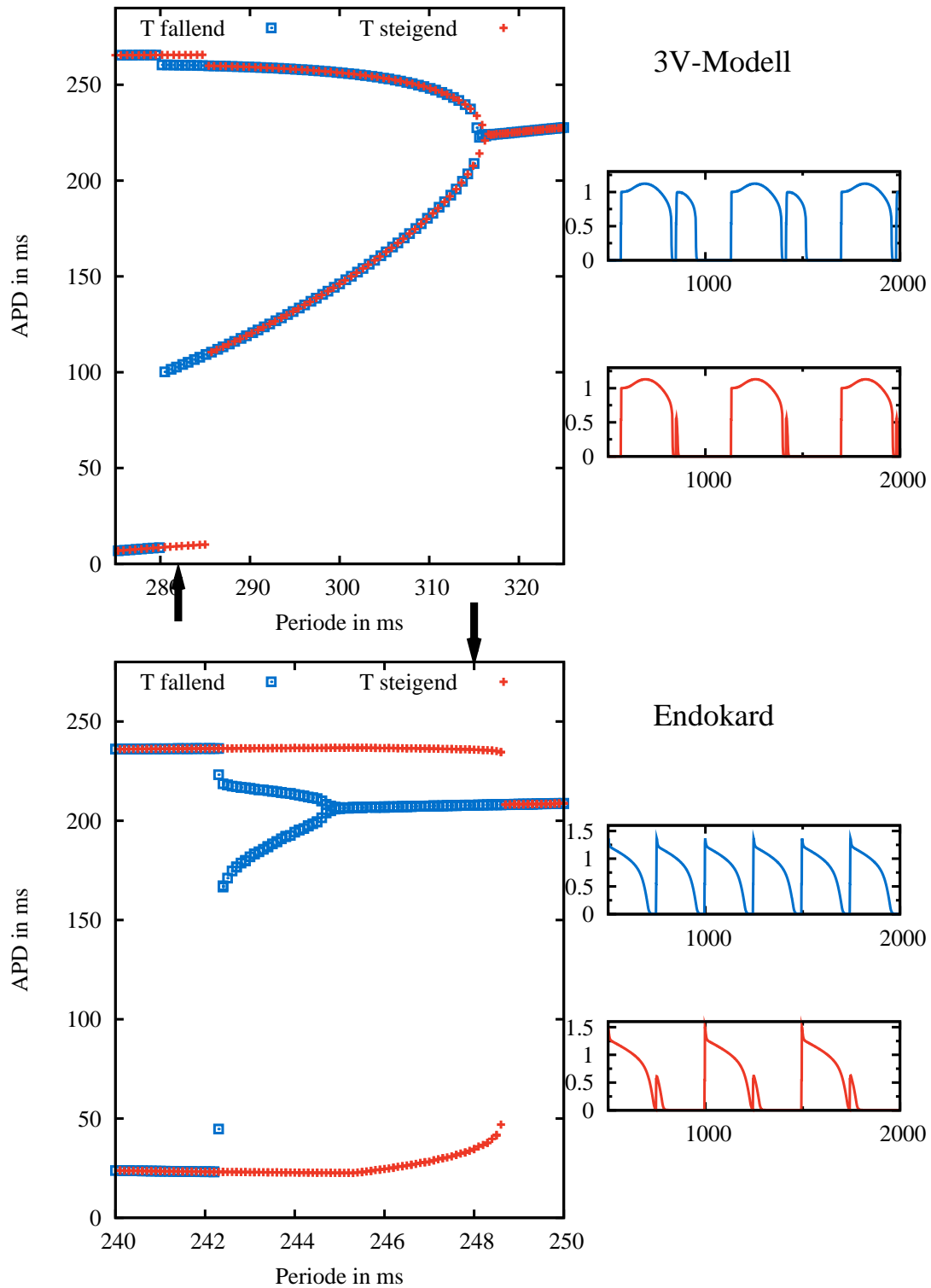


Abbildung 4.3: Bistabilität im 3V- und im Minimalen Modell (Endokard). Die Pfeile auf der linken Seite deuten die Periode der *rechts* aufgetragenen Zeitreihen an. An der jeweils unteren Darstellung erkennt man, dass die Anregung kein vollständiges AP mehr verursacht.

Der Bereich, in dem Bistabilität für das Minimale Modell auftritt, ist in Abbildung 4.3 (unten) dargestellt. Er ist für das Minimale Modell mit etwa 6 ms viel kleiner als beim 3V-Modell mit etwa 35 ms. Die beiden Zeitreihen neben den Abbildungen zeigen die Abhängigkeit des Aktionspotentials von den Anfangsbedingungen. Durch phasengenaues Stimulieren ist es auch möglich, zwischen den beiden Rhythmen hin und her zu wechseln [47].

4.2.4 Gedächtniseffekte

Für die Gleichung $APD_{n+1} = f(DI_n)$ wurde die Annahme gemacht, dass die Antwort der Zelle vom DI abhängt. Das muss aber nicht unbedingt gelten. So kann es auch sein, dass das Aktionspotential auch noch von der letzten Anregung abhängt. Die Zelle „erinnert“ sich also auch noch an das letzte AP. Statt 4.4 gilt nun vielmehr $APD_{n+1} = f(DI_n, APD_n)$. Das Modell besitzt ein Gedächtnis⁷.

Das Steigung-1-Kriterium aus [31] kann nun nicht mehr gelten. Je nachdem, wie die Stimulierung der Zelle erfolgte, unterscheidet sich dann auch die Antwort in Form des Aktionspotentials. Um zu zeigen, dass ein Zellmodell ein Gedächtnis hat, bestimmt man die APD-Restitutionskurven mit unterschiedlichen Anregungsprotokollen⁸. Das *dynamische Protokoll* bestimmt zu einem gegebenen DI die APD. Beim *S1-S2-Protokoll* wird nach einer Folge von Anregungen mit fester Periode (S1) ein Stimulus zu einem DI gegeben und die daraus resultierende APD gemessen. Besitzt das Modell ein Gedächtnis, so unterscheiden sich die Restitutionskurven. Beim dynamischen Protokoll hängt das DI von der vorausgegangenen Zykluslänge ab, wohingegen es beim S1-S2-Protokoll immer vom S1-Zyklus abhängt. Die Zelle hat dabei aufgrund der unterschiedlichen Anregungsprotokolle eine andere Vergangenheit.

Ein Vergleich der Restitutionskurven ist in Abbildung 4.4 für das Minimale und das 3V-Modell dargestellt. Für große DI weisen beide Modelle keine Unterschiede in den Kurven auf. Bei sehr kleinen diastolischen Intervallen treten minimale Differenzen auf, siehe Ausschnitt in Abbildung 4.4. Die sind aber praktisch vernachlässigbar. Somit besitzt keines der Modelle ein Gedächtnis.

⁷ englisch *memory*

⁸ In [43], Kapitel 2 werden die gängigen Anregungsprotokolle erklärt und in einem Diagramm für die Fixpunkte von $APD_{n+1} = f(APD_n, DI_n)$ dargestellt.

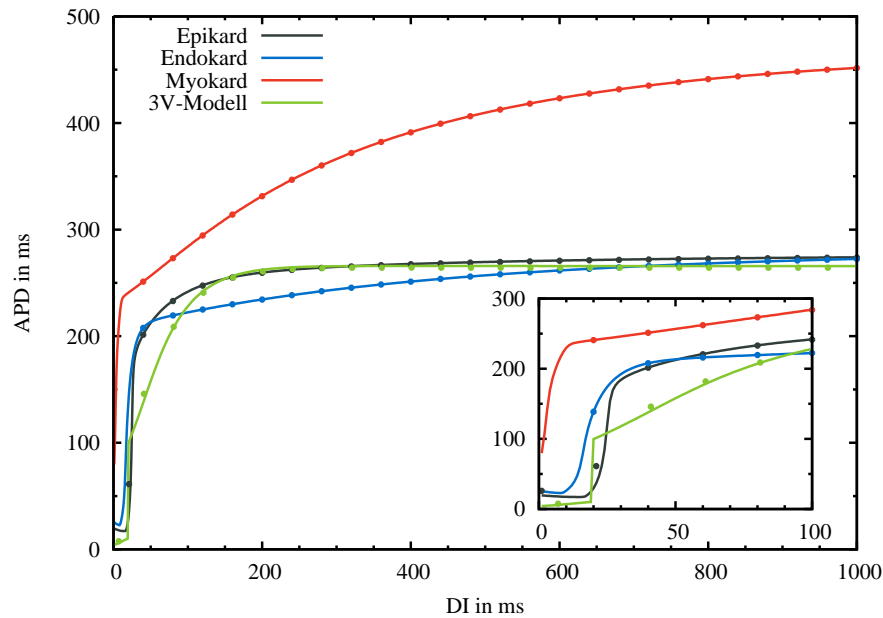


Abbildung 4.4: S1-S2-Restitutionskurven (durchgezogenen Linien) und dynamische Restitutionskurven (Punkte) für die einzelne Zelle des Epi-, Endo- und Myokards sowie für das 3V-Modell. Da sich die Restitutionskurven der beiden Protokolle praktisch nicht unterscheiden, spielen auch Gedächtniseffekte bei beiden Modellen keine Rolle.

Die Vorhersagen der Restitutionshypothese stimmen für das 3V-Modell sowie für Epi- und Endokard, wie Tabelle 4.1 zeigt. Darin werden die Ergebnisse aus den Restitutionskurven und den APD(T)-Diagrammen gegenübergestellt. Die große Abweichung für das Myokard zeigt, dass diese Hypothese nicht immer stimmen muss. So wurde auch in anderen Arbeiten die Hypothese widerlegt [5]. Aus den beiden unabhängigen Simulationen lässt sich nun anhand der APD-Werte prüfen, inwieweit Vorhersagen aus den Restitutionskurven eintreten. Bis auf den myokardialen Zelltyp, bei dem Unterschiede von etwa 30 ms auftreten, weisen alle anderen Modelle gute Übereinstimmungen auf (Differenz ≤ 5 ms). Bis auf das Myokard zeigt die Steigung der APD-Restitutionskurve für alle Modelle an, wann Alternanzen bzw. eine Leitungsblockade auftritt.

4.3 Signalausbreitung entlang einer Leitungsbahn

Der Weg des Erregungsreizes vom AV-Knoten zu den Ventrikeln verläuft praktisch eindimensional über die Leitungsbahnen. Die Ausbreitung der Erregungsleitung

	DI	APD	T	DI	APD	T
Endokard			Epikard			
APD(T)-Plot		208	248		223	286
S1-S2-Restitution	38	206		48	219	
Myokard			3V-Modell			
APD(T)-Plot		263	326		225	320
S1-S2-Restitution	12	235		91	220	

Tabelle 4.1: Vergleich von Restitutionshypothese mit dem Bifurkationspunkt für das Wechseln des Rhythmus in der APD(T)-Kurve. Es wurden die Paare (DI,APD) für die S1-S2-Restitution (Abbildung 4.4) ermittelt, bei denen die Steigung gleich 1 ist. Außerdem wurden aus dem APD(T)-Diagramm (wie exemplarisch in Abbildung 4.2) für alle Zelltypen die Werte (APD,T) ermittelt, bei denen eine Leitungsblockade bzw. Alternanz einsetzt. Alle Werte sind in ms angegeben.

kann nur in eine Richtung erfolgen. Eindimensionale Simulationen haben also auch eine physiologische Relevanz. Die Leitungsbahn stellt das einfachste eindimensionale System dar. Das zu betrachtende System ist räumlich ausgedehnt, die Signalausbreitung erfolgt durch Diffusion. Aus Gleichung 3.10 erhält man die sogenannte Kabelgleichung

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = -\frac{I_{ion}}{C_m} + D \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2}. \quad (4.6)$$

Diese beschreibt die Ausbreitung des Transmembranpotentials in einer Dimension.

Das Kabel⁹ wird als Zellverbund betrachtet, in dem die Zellen links und rechts mit ihren Nachbarn elektrisch gekoppelt sind. Es kann also ausreichen, nur ein Element des Systems überkritisch anzuregen, damit sich ein Signal über die Gap-Junctions entlang der Leitungsbahn fortpflanzt. Um den Einfluss der räumlichen Kopplung zu studieren, werden die Restitutionskurven aus den 0D-Rechnungen für das Kabel wiederholt. Die Anregung erfolgt am gegenüberliegenden Ende des Kabels. Bevor das Signal gemessen werden kann, muss es sich entlang des Kabels ausbreiten. Bei entsprechend schnellen Anregungen kann sich die Erregung nicht mehr fortpflanzen. Das Gebiet, in das der Puls hinein läuft, ist noch refraktär. Das Signal bricht an dieser Stelle zusammen, wie Abbildung 4.5 verdeutlicht. Wie schon bei der Untersuchung zur lokalen Dynamik spricht man dabei von

⁹ Das Kabel steht in dieser Arbeit als Synonym für „Leitungsbahn“ und wird in Anlehnung an den englischen Begriff *cable* benutzt.

Leitungsblockade.

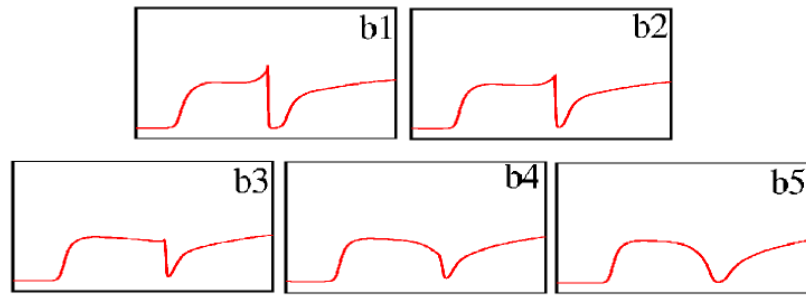


Abbildung 4.5: Anhilierung eines Pulses. In der schematischen Darstellung läuft der Puls in das Refraktärgebiet seines Vorgängers. Er kann sich dadurch nicht weiter ausbreiten und es kommt zu einer Leitungsblockade. Abbildung aus [17].

Die minimale Refraktärzeit, das DI, lässt sich anhand einer Restitutionskurve bestimmen. Aus Abschnitt 4.2 ist bekannt, dass die Unterschiede von S1-S2- und dynamischer Restitution verschwinden, weil die Modelle kein Gedächtnis besitzen. Das trifft auch für die eindimensionalen Restitutionskurven zu. Abbildung 4.6 zeigt die dynamische Restitutionskurve des Kabels im Vergleich mit der Kurve aus Abbildung 4.4.

Es gibt eine minimale Refraktärzeit, unter der keine weitere Pulsausbreitung im Kabel möglich ist. Dazu gibt es auch eine entsprechende minimale Pulsbreite. Die Werte für dieses Minimum und die maximalen Werte für eine Anregungsperiode von 1000 ms sind in Tabelle 4.2 angegeben. Die Restitutionskurven für das Minimale Modell sind zu flach. Ihre maximale Steigung ist kleiner als 1. Lange bevor sich Alternanzen zeigen könnten, tritt eine Leitungsblockade auf. Das 3V-Modell besitzt eine Steigung, die größer als 1 ist. Dadurch können sich infolge von schnellen Anregungen Alternanzen bilden.

4.3.1 Diskordante und konkordante Alternanzen

In einem räumlich ausgedehnten System treten Alternanzen in Form von konkordanten¹⁰ oder diskordanten Alternanzen in Erscheinung. Experimente und Simulationen haben gezeigt, dass die T-Wellen-Alternanz¹¹ im EKG im Zusammenhang

¹⁰ lateinisch *concordare*, im Einklang stehen.

¹¹ Die T-Welle beschreibt die Repolarisation der Kammern, siehe Abbildung 2.2.

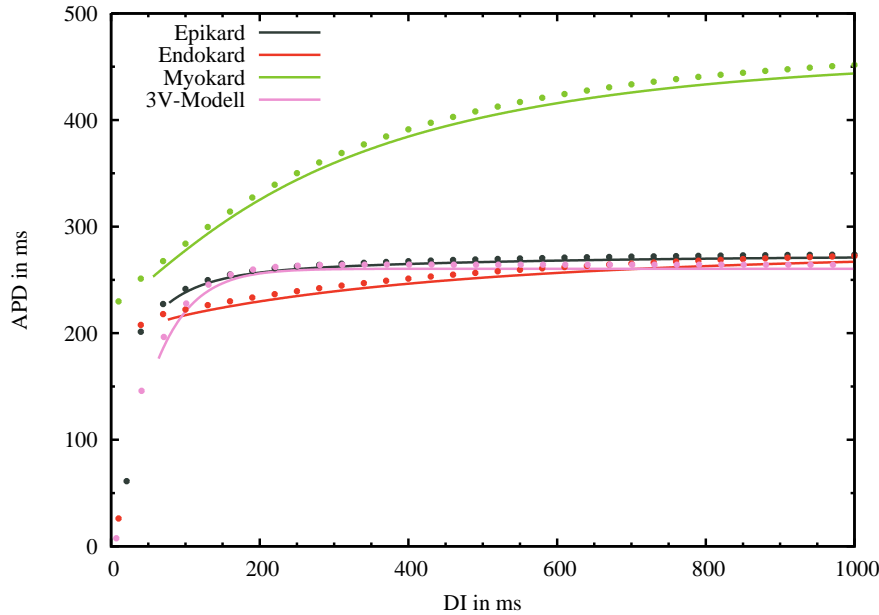


Abbildung 4.6: Dynamische Restitutionskurven aus den Simulationen im Kabel (durchgezogene Linie) im Vergleich zu den Kurven der Einzelzelle (Punkte). Im Kabel ($L = 2$ cm) ergeben sich durch Kopplungseffekte etwas kleinere Aktionspotentiale und damit auch kleinere Werte der APD. Es gibt ein minimales DI, unterhalb dessen keine Ausbreitung mehr möglich ist.

mit der elektrischen Alternanz steht [22, 33, 37, 39]. Diskordante Alternanzen sind gefährlicher als konkordante, da sie die Wahrscheinlichkeit für ein Aufbrechen der Wellenfronten erhöhen [37, 44, 45].

Bei konkordanten Alternanzen alternieren die Erregungspulse im ganzen Gebiet in gleicher Phase. Das Gebiet ist durch eine hohe zeitliche Dispersion der Refraktärzeit bzw. des DI gekennzeichnet. Aufeinander folgende Wellenzüge sind beim Durchlauf durch das Medium unterschiedlich breit. Diskordante Alternanzen gehen aus den konkordanten hervor, wenn es zusätzlich noch eine räumliche Dispersion für das DI gibt. Dadurch entsteht ein Gradient für die Erholungszeit. Derselbe Puls wandert durch Gebiete, die verschieden refraktär sind. Die APD oszilliert nicht nur zeitlich, sondern auch räumlich. Im EKG zeigt sich neben der T-Wellen-Alternanz noch eine Alternanz des QRS-Komplexes. Einen Vergleich von konkordanten und diskordanten Alternanzen zeigt Abbildung 4.7. Experimente zeigen, dass einer Ventrikulären Fibrillation stets eine diskordante Alternanz vorausging, eine konkordante hingegen nie [33].

	APD_{\max}	APD_{\min}	DI_{\min}	S_{\max}
Endokard	261	213	76	0,22
Epikard	269	228	78	0,55
Myokard	414	253	57	0,66
3V-Modell	260	176	64	1,62

Tabelle 4.2: Minimale und maximale Werte für die Restitutionskurven der Kabelsimulationen. S_{\max} ist die maximale Steigung der Kurve. Nur für das 3V-Modell ist die Steigung größer als 1. Wie Abbildung 4.11 noch zeigen wird, treten für das 3V-Modell daher auch Alternanzen auf. Für das minimale Modell bleiben sie aus, da dort eine Leitungsblockade auftritt, bevor die Kurven eine signifikante Steigung aufweisen. Alle Werte für APD und DI in ms.

Für das Minimale Modell wurde schon festgestellt, dass weder bei lokalen noch bei eindimensionalen Anregungen Alternanzen auftreten. In beiden Simulationen gab es einen Übergang vom 1:1-Rhythmus zur 2:1-Leitungsblockade. Anhand des 3V-Modells soll deshalb die Entwicklung von Alternanzen gezeigt werden.

In Abbildung 4.8 ist die Entwicklung von diskordanten Alternanzen in einem Raum-Zeit-Plot dargestellt. Ist das diastolische Intervall am Stimulationsende nach einem breiten Puls schmal, so ändert sich das während der Ausbreitung. Das erklärt sich damit, dass die Ausbreitungsgeschwindigkeit für kleine Intervalle geringer ist als für große Intervalle. Die Restitutionskurve für die Pulsgeschwindigkeit in Abschnitt 4.4 wird dies noch zeigen (Abbildung 4.12).

Ein weiterer Faktor, der die Bildung von diskordanten Alternanzen beeinflusst, ist die Größe des Mediums. In Abbildung 4.9 sind für unterschiedliche Kabellängen je zwei aufeinander folgende Pulse dargestellt. Das 4 cm lange Kabel ist zu kurz, es entwickeln sich nur konkordante Alternanzen. Erst wenn eine bestimmte Größe erreicht wird, bilden sich diskordante Alternanzen. Wird das Gebiet der Ausbreitung weiter vergrößert, entstehen weitere Knoten ($L = 20$ cm).

Das Minimale Modell unterstützt in den drei Konfigurationen für die verschiedenen Herzmuskelzellen keine Alternanzen. Die Existenz von Alternanzen als Vorzeichen von Instabilitäten im ausgedehnten System wird aber in der Forschung als gesichert angenommen [33, 37, 45]. Sowohl im Experiment als auch in vielen theoretischen Modellen treten sie immer im Zusammenhang mit dem Aufbrechen von Wellenfronten auf. Auch wenn Kammerflimmern in krankhaftem Herzgewebe begünstigt wird, tritt es auch bei intaktem Gewebe in Erscheinung [32]. Herzmus-

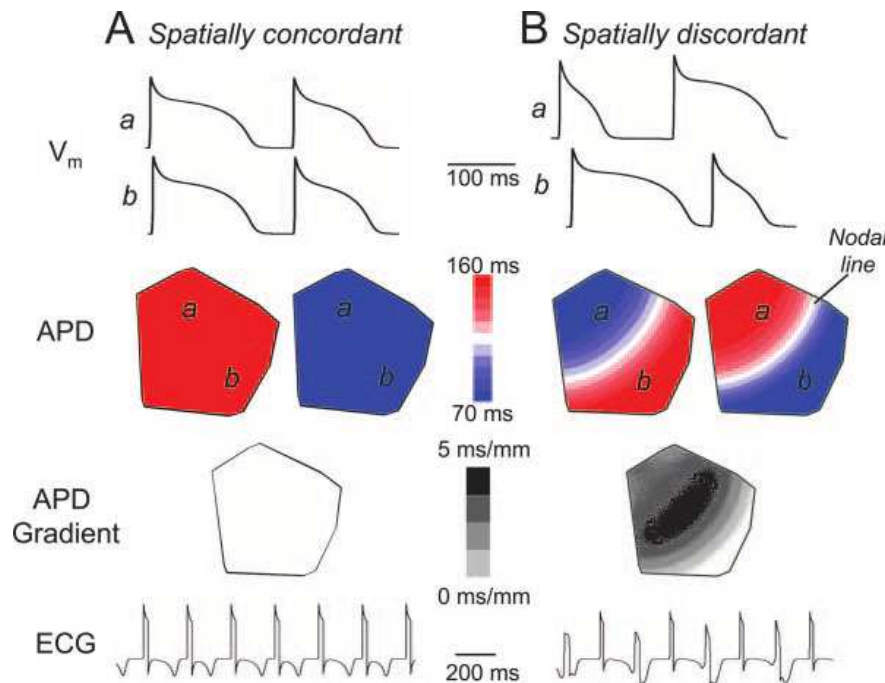


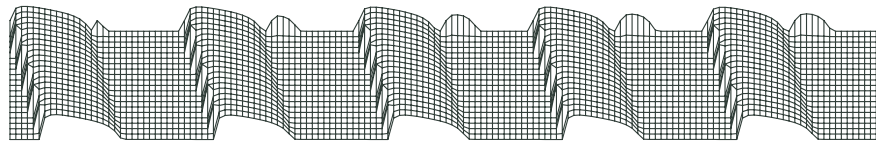
Abbildung 4.7: Konkordante und diskordante Alternanzen im Vergleich. Die obere Reihe zeigt die Aktionspotentiale in den Regionen *a* und *b*. In der zweiten Reihe sieht man die räumliche Verteilung der APD. Darunter ist der Gradient der APD, der für diskordante bei der Knotenlinie am steilsten ist und für konkordante Alternanzen gar nicht auftritt. Die untere Reihe zeigt ein Pseudo-EKG, in dem sich konkordante Alternanzen in der T-Welle manifestieren und zusätzlich diskordante auch im QRS-Komplex. Abbildung aus [45].

kelzellen von Säugetieren, also auch von Menschen, besitzen die Eigenschaft, bei schnellen Herzfrequenzen Alternanzen auszubilden [9]. Diese Eigenschaft fehlt im Minimalen Modell.

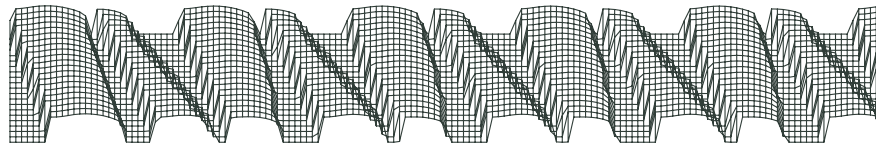
4.4 Signalausbreitung im Ring

Wählt man für das eindimensionale System periodische Randbedingungen, entsteht numerisch ein Ring. Mithilfe des Rings kann im Eindimensionalen der Mechanismus des Reentry betrachtet werden [7, 19]. Schon 1913 beobachtete Mines den Reentry auf einem Ring aus Herzmuskelgewebe [25]. Wird auf dem Ring ein Puls erzeugt, wird das System bei jedem Umlauf neu durch diesen erregt.

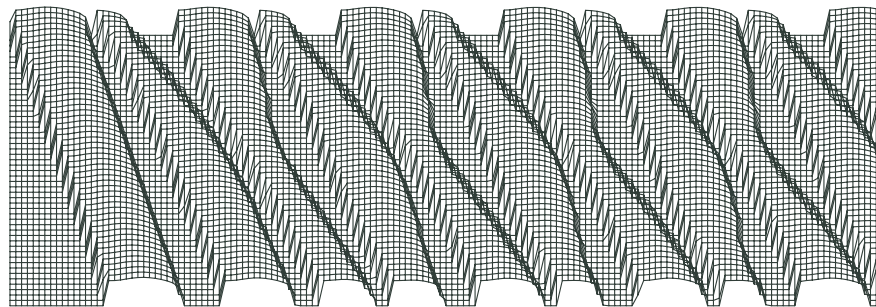
Der Ring ist im Gegensatz zum Kabel ein System, in dem sich eine Erregung oh-



(a) Minimales Modell (epikardialen), $L = 8$ cm und $T = 300$ ms



(b) 3V-Modell, $L = 8$ cm und $T = 290$ ms



(c) 3V-Modell, $L = 20$ cm und $T = 285$ ms

Abbildung 4.8: Diskordante Alternanzen im Raum-Zeit-Plot. Die Anregungen erfolgen jeweils am oberen Ende. Die zeitliche Entwicklung von drei Sekunden ist von links nach rechts dargestellt. *Mitte* und *Unten*: Diskordante Alternanzen entwickeln sich aus einer schnellen Anregung. Dem ersten großen AP folgt nach kurzem DI ein kleiner Puls. Es bildet sich ein Gradient der Refraktärzeit. Das führt schließlich am unteren Kabelende zu einem größeren AP. *Unten*: Bei längeren Kabeln treten mehrere sogenannte Knoten auf. Sie markieren die Grenze zwischen Gebieten mit unterschiedlicher Alternanzphase. *Oben*: Eine zu schnelle Anregung des Minimalen Modells führt zur Leitungsblockade.

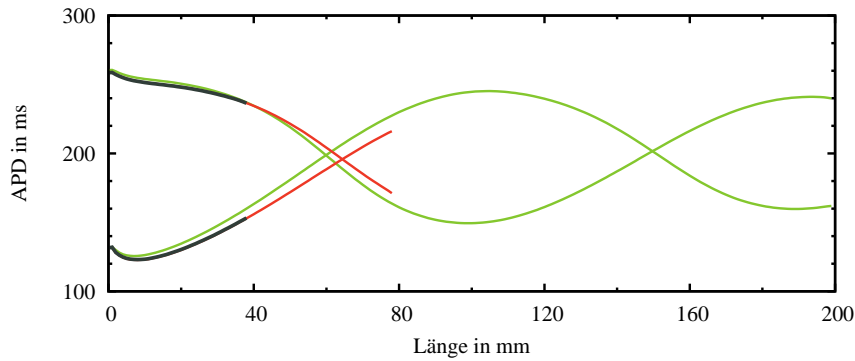


Abbildung 4.9: Diskordante Alternanzen des 3V-Modells im Kabel. Für unterschiedliche Längen des Kabels – 4, 8 und 20 cm – zeigt die Abbildung zwei aufeinander folgende Pulse. Die Anregung erfolgte bis ein stationärer Zustand erreicht ist. Für das 4 cm lange Kabel waren es 20 Anregungen, für die anderen beiden jeweils 50.

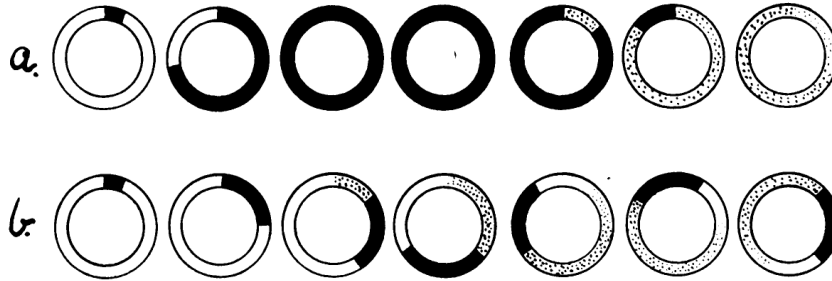


Abbildung 4.10: Erregungspuls auf einem Ring. Weiß repräsentiert den Ruhezustand, schwarz den erregten Zustand und die gepunktete Fläche das Refraktärgebiet des Pulses. Im oberen Bild *a* ist die Ausbreitung schnell im Vergleich zur Wellenlänge. Dadurch geht der ganze Ring in den erregten Zustand über und der Puls stirbt aus. *b*) Ist die Welle kleiner und kürzer, kann ein Teil des Ringes erholt sein, bevor der Puls wieder dieselbe Stelle erreicht. Abbildung aus [25].

ne äußere Einflüsse selbst erhält. Sobald man eine Erregungswelle in eine Richtung initiiert hat, kann sie im stabilen Fall das System immer wieder neu erregen. In den Simulationen wird ein Reentry initiiert, indem man ein Kabel auf einer Seite anregt. Man wartet, bis der Puls das Ende der anderen Seite erreicht. Dann werden die beiden Seiten numerisch verknüpft, indem für die Enden periodische Randbedingungen gewählt werden.

Für den Ring werden dieselben Simulationen wie für das Kabel durchgeführt. Die Erregung im Ring kann aber durchaus andere Ergebnisse liefern. Die kurze Ausbreitungszeit im Kabel bietet dem Puls keine Möglichkeit, eine stationäre Form anzunehmen. Im Ring ist das anders. Dort kann ein Puls innerhalb weniger Umläufe

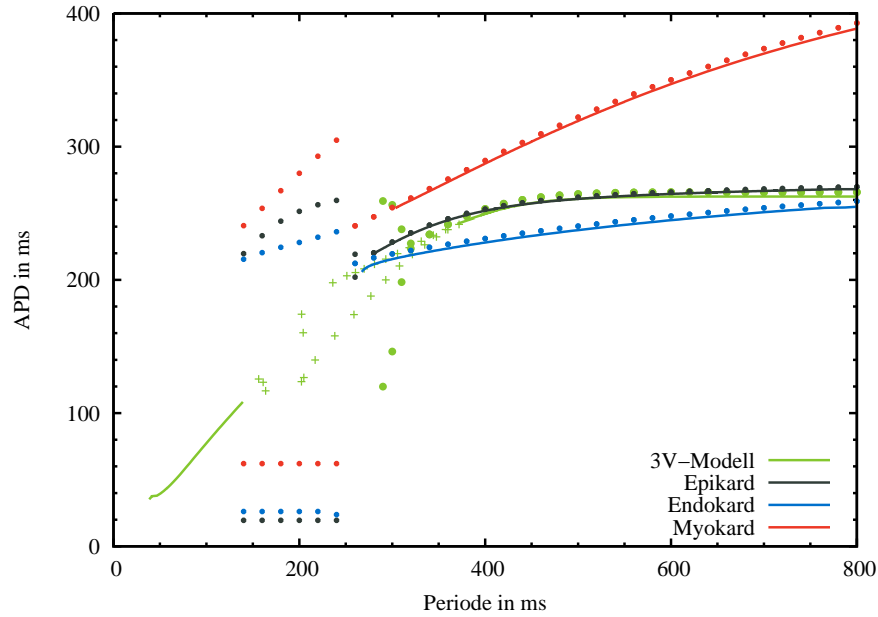


Abbildung 4.11: Vergleich der APD(T)-Plots von 0D und Ring für das Minimale Modell. Die Ergebnisse der 0D-Simulationen sind als Punkte dargestellt, die für den Ring als durchgezogene Linie. Für das 3V-Modell stellen die Kreuze den Alternanzbereich im Eindimensionalen dar.

in einen stationären Zustand relaxieren.

Da sich im Ring die Periode für einen Umlauf leicht bestimmen lässt, kann ein guter Vergleich mit der APD(T)-Darstellung aus den 0D-Simulationen gezogen werden (Abbildung 4.2). Im Ring geschieht die periodische Anregung allerdings selbstständig. Abbildung 4.11 zeigt die Ergebnisse aus beiden Simulationen. Aufgrund von Kopplungseffekten verlaufen die Kurven der 1D-Simulationen leicht unterhalb der 0D-Kurven. Ansonsten weisen die APD-Restitutionskurven von Kabel und Ring keinen großen Unterschied auf. Nur für die minimalen APD bzw. DI-Werte zeigen sich Abweichungen. Im Ring kann der Puls für ein kleineres DI_{\min} existieren, als es im Kabel möglich ist. Eine Übersicht dieser Werte zeigt Tabelle 4.3.

4.4.1 Geschwindigkeitsrestitution

In räumlich ausgedehnten Systemen breiten sich Wellenmuster mit einer Geschwindigkeit aus, die von den Eigenschaften des Mediums bestimmt wird. Die Abhängigkeit der Ausbreitungsgeschwindigkeit vom diastolischen Intervall

		CV_{\max}	CV_{\min}	APD_{\max}	APD_{\min}	DI_{\min}	L_{\min}
Epikard	Kabel	–	–	269	228	78	
	Ring	74	40	270	218	60	11,2
Myokard	Kabel	–	–	414	253	57	
	Ring	92	45	416	254	49	13,5
Endokard	Kabel	–	–	261	213	76	
	Ring	74	40	262	206	61	10,7

Tabelle 4.3: Vergleich der Werte aus den Simulationen im Ring mit den Ergebnissen aus dem Kabel (Tabelle 4.2). CV-Werte in cm/s, APD- und DI in ms und L in cm. Die Werte für APD_{\max} stimmen gut überein. Im Ring erreicht man aber kleinere Minimalwerte als im Kabel. Das liegt daran, dass der Puls nach jedem Verkleinern des Ringumfangs relaxieren kann.

zeigt eine Geschwindigkeitsrestitutionskurve (CV-Restitution¹²). Oft wird dieser Zusammenhang auch als Dispersionsrelation bezeichnet. Bewegen sich nahe benachbarte Pulse langsamer als weiter entfernte, so bezeichnet man dies als normale Dispersion. Die Kurve ist monoton steigend und nähert sich für große Pulsabstände einem maximalen Wert. Dieser Wert entspricht der Geschwindigkeit eines einzelnen Pulses. Bei anomaler Dispersion hat die Dispersionskurve Bereiche negativer Steigung. Diese anziehende Pulswechselwirkung wurde schon bei chemischen Oberflächenreaktionen und in der Belousov-Zhabotinsky-Reaktion nachgewiesen [6, 24]. In numerischen Simulationen wurde gezeigt, dass es für Pulsfolgen auch oszillierende Dispersionskurven gibt [2]. Dabei existieren Bereiche auf der Kurve, in denen sich Pulse anziehen und andere Bereiche, in denen sie sich abstoßen.

Alternanzen alleine reichen nicht aus, um einen Breakup in den Wellenfronten zu verursachen. Eine steile Geschwindigkeitsrestitution ist neben Alternanzen ein zweiter wichtiger Aspekt, der den Breakup von Spiralwellen beeinflusst [37, 45]. Wellenfronten mit unterschiedlicher APD werden sich nicht anihilieren können, wenn sie sich aufgrund einer flachen CV-Restitution alle mit derselben Geschwindigkeit ausbreiten. Erst wenn die Restitution steil wird, kann eine schnelle Front in die langsame, vorhergehende Welle laufen. Durch das Refraktärgebiet kann sich die Welle an dieser Stelle dann nicht weiter ausbreiten (vergleiche Abbildung 4.5). Eine steile CV-Restitution leistet einen entsprechenden Beitrag zum Aufbrechen

¹² In der englischen Literatur bezeichnet der Begriff *conduction velocity* (CV) die Ausbreitungsgeschwindigkeit.

der Spiralwellen. Das Gesamtsystem geht in einen Zustand raum-zeitlicher Turbulenzen über. Dieser Zustand entspricht der Ventrikulären Fibrillation. Dazu muss aber die Periode der Spiralwelle im Bereich der Alternanzen liegen.

Die Geschwindigkeit eines Pulses erhält man aus der Periode einer Umrundung und dem Umfang des Ringes. Dazu wird ein Puls in dem Ring initiiert und man wartet, bis er sich nach einigen Umläufen stabilisiert hat. Die Abhängigkeit vom DI wird in einem CV(DI)-Diagramm dargestellt, siehe Abbildung 4.12. Nach jeder Messung wird der Ringdurchmesser stückweise verkleinert ($\Delta = 1$ mm).

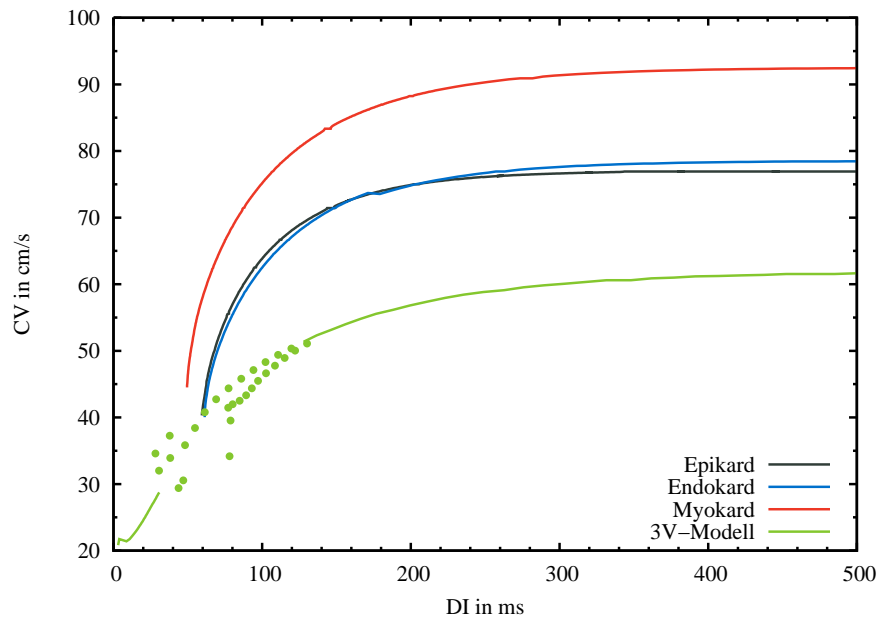


Abbildung 4.12: Geschwindigkeitsrestitution für das Minimale und das 3V-Modell. Beim Minimalen Modell wird die Kurve erst ab einem DI von 200 ms steil. Im 3V-Modell gibt es einen Bereich, in dem die Kurve Alternanzen aufweist (vergleiche Abbildung 4.11).

Durch die Ringsimulationen erhält man die kleinste Länge, die noch einen kreisenden Puls unterstützt, außerdem die kleinste mögliche Periode und die dazugehörige Geschwindigkeit. Der minimale Ringumfang entspricht der kleinsten möglichen Wellenlänge für einen Puls in einem eindimensionalen Medium. Es gibt somit eine untere Schranke, unter der kein Reentry mehr auftreten kann. In Tabelle 4.3 sind diese Werte aufgelistet. Die Werte für das maximale APD stimmen mit den Simulationen aus dem Kabel überein. Ein Vergleich der Werte für die Geschwindigkeit mit denen aus der Dissertation zum Minimalen Modell von Bueno Orovio [3]

zeigt aber, dass die minimalen Werte in den dortigen Simulationen etwa 10 cm/s, die maximalen zwischen 5 und 12 cm/s kleiner sind. Allerdings wurden dort lediglich Simulationen im Kabel gemacht. Die Geschwindigkeit wurde für eine Länge von 1 cm bestimmt. Bei einer mehr als 10 cm großen Wellenlänge ist dies äußerst kurz. Im Ring hingegen haben sich die Pulse stabilisiert und geben Werte für einen stationären Zustand wieder.

Das Minimale Modell besitzt im Ring eine minimale Wellenlänge, die zwischen 10,7 cm und 13,5 cm liegt. Im Verhältnis zur Größe des Herzens sind die Erregungswellen sehr lang. Bei einem etwa faustgroßen Herzen würden dann nicht mehr als zwei oder drei Wellenlängen auf der Oberfläche Platz haben. Experimente haben gezeigt, dass die Wellenlänge während des Kammerflimmerns etwa 8 cm entspricht [29]. Weiterhin wird angenommen, dass während einer VF nur eine begrenzte Anzahl von Wellenfronten vorhanden ist [20, 29]. Die Resultate der Ringsimulationen spiegeln also durchaus realistische Werte wider.

4.5 Signalausbreitung im zweidimensionalen Gewebe

Der Einfluss der räumlichen Kopplung auf die Ausbreitung von nichtlinearen Erregungswellen wurde schon für eine Dimension gezeigt. In zwei Dimensionen kann die Krümmung die Ausbreitung zusätzlich beeinflussen. Die einfachste Wellenform im Zweidimensionalen ist die planare Welle. Sie wird erzeugt, indem die komplette Seite einer rechteckigen Fläche erregt wird. Die Ausbreitung der Front erfolgt dann wie für den Puls im Eindimensionalen. Die Krümmung einer planaren Wellenfront ist null.

Erfolgt die Stimulation nicht entlang einer Senkrechten, sondern an einem Punkt, ist die resultierende Erregungswelle kreisförmig. Kreiswellen sind das einfachste Beispiel für Wellen mit einer gekrümmten Front. Sie breiten sich konzentrisch um den Punkt der Stimulation aus. Für kleine Radien ist die Front stark gekrümmt, für $R \rightarrow \infty$ verschwindet sie hingegen. Kreiswellen müssen aber nicht immer aus einem Zentrum entspringen. So bewegen sich Kreiswellen mit negativer Krümmung auf einen Punkt zu.

Der Einfluss der Krümmung auf die Ausbreitungsgeschwindigkeit wird durch

die Geschwindigkeits-Krümmungs-Relation beschrieben [49].

$$c = c_0 - D k \quad (4.7)$$

Hierbei ist c_0 die Geschwindigkeit einer planaren Front, $k = 1/R$ beschreibt die Krümmung und D ist der Diffusionskoeffizient. Demzufolge bewegt sich die Wellenfront an Stellen positiver Krümmung langsamer, an Stellen negativer Krümmung schneller als eine planare Welle. Die Front hat immer die Tendenz, sich selbst zu glätten (Abbildung 4.13). Zur Erklärung stelle man sich eine nach innen

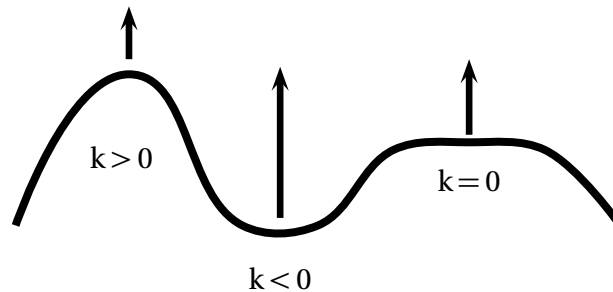


Abbildung 4.13: Front mit verschiedenen Krümmungsradien. Die Länge der Pfeile spiegelt die Geschwindigkeit an dieser Stelle wider. Die Front ist bestrebt, Unebenheiten auszugleichen.

laufende Kreiswelle vor. Verschiedene Stellen der Wellenfront können denselben Punkt erregen. Die Ausbreitung der Erregung erfolgt dadurch schneller als bei einer planaren Front. In umgekehrter Weise bewegt sich eine nach außen laufende Welle langsamer als eine planare Welle. Denn es ist viel aufwändiger, die steigende Anzahl von Nachbarn zu erregen.

Spiralwellen entstehen, wenn Wellenfronten aufbrechen. In Abbildung 4.14 ist die Entstehung zweier Spiralwellen an offenen Enden einer planaren Wellenfront dargestellt. Läuft eine Front in ein Gebiet, das nur teilweise oder gar nicht erregbar ist, so kann die Front an dieser Stelle aufbrechen. Nicht erregbare Gebiete im Herzgewebe sind beispielsweise Blutgefäße, ischämisches Gewebe¹³ oder Infarktgewebe, das nach einem Herzinfarkt keinen elektrischen Erregungsreiz mehr weiterleiten kann. Die entstehenden Spiralwellen beginnen um dieses Gebiet zu rotieren. Man nennt diesen Mechanismus anatomischen Reentry.

¹³ Der Begriff *Ischämie* kommt aus der Medizin und beschreibt die Unterversorgung von Gewebe mit Blut.

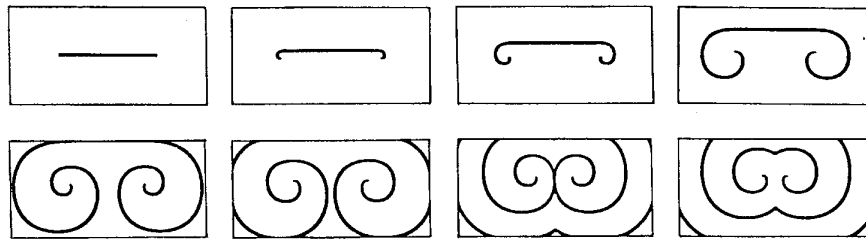


Abbildung 4.14: Eine Spiralwelle entsteht an den offenen Enden einer planaren Front. Die Gebiete links und rechts von den offenen Enden können jetzt erregt werden. So gelangt die Front an den Enden hinter dem Refraktärgebiet wieder in dieselbe Zone. Abbildung aus [27].

In dieser Arbeit wird die Erregungsleitung in einem homogenen Gewebe modelliert. Die Erregbarkeit ist überall gleich. Trotzdem können in solchen Systemen Spiralwellen von alleine entstehen.

Eine Wellenfront kann in ein Gebiet laufen, das noch teilweise refraktär ist. Es unterstützt an diesen Stellen vorerst keine Weiterleitung der Erregungswelle. Die Front kann sich an dieser Stelle nicht ausbreiten und bricht auf. Nach der Refraktärzeit ist dieses Gebiet aber wieder erregbar und so erfolgt eine erneute Erregung durch die Front. Dieser funktionale Reentry wird in Abbildung 4.14 gezeigt.

Dem Übergang von der normalen Herztätigkeit zur Tachykardie liegt die Entstehung einer Spiralwelle zugrunde. Die Erregung des Herzgewebes wird nun nicht mehr vom Sinusknoten bestimmt, sondern von der Frequenz der Spiralwelle. Für das Minimale Modell sind die Perioden der Spiralwellen mit 280, 296 und 321 ms für Endo-, Epi bzw. Myokard kürzer als für den normalen Rhythmus, der bei 600-1000 ms liegt.

Der Übergang von der Tachykardie zum Kammerflimmern ist durch eine instabile Spiralwelle gekennzeichnet. Ihre Fronten brechen auf und an den Bruchstellen bilden sich neue Spiralwellen. Die Gebiete um diese Zentren werden nur noch unkoordiniert erregt. Die Muster im Herzgewebe entsprechen chaotischen Strukturen, die nur noch durch einen externen Schock „in Phase“ gebracht werden können.

Im vorigen Abschnitt wurde schon erwähnt, dass diese Instabilität durch eine steile APD-Restitution und entsprechende Alternanzen verursacht wird. Zusammen mit der CV-Restitution können dabei schnelle und langsame Wellenfronten entstehen. Laufen die schnellen Fronten in das Refraktärgebiet der langsamen,

wird an dieser Stelle die Front der Erregungswelle aufgebrochen. Die Folge sind dann turbulente Strukturen, die während der VF auf der Herzoberfläche vorhanden sind.

Die Abbildungen 4.16 bis 4.19 zeigen die zeitliche Entwicklung einer Spiralwelle für das Minimale Modell sowie für das 3V-Modell. Nachdem die Spiralwellen initiiert wurden, kann die Rotationsperiode bestimmt werden. Dazu wurde an einem Punkt die zeitliche Entwicklung aufgezeichnet und mithilfe der Fourier-Transformation ein Frequenzspektrum berechnet.¹⁴ Der Wert der Periode wird mit der APD(T)-Kurve verglichen. Liegt dieser Wert in einem Bereich mit Alternanzen, so können die Spiralwellen instabil werden und aufbrechen. Die Werte für das Minimale liegen generell außerhalb des Alternanzbereiches. Auch wenn die Spiralwelle für das 3V-Modell eine sehr kleine Periode (47 ms) aufweist, liegt sie unterhalb des Alternanzbereiches auf der APD(T)-Kurve.

An dem Punkt wurden dann noch das diastolische Intervall und die dazugehörige Aktionspotentialdauer gemessen. Anhand dieser Werte konnte dann die Position der Spiralwelle auf den Restitutionskurven festgelegt werden, wie Abbildung 4.15 zeigt.

In allen vier Modellen sind die Spiralwellen innerhalb der Messdauer von 10 s stabil.¹⁵ Ein Übergang von der Tachykardie zum Kammerflimmern wird für das Minimale Modell nicht durch ein Alternanz-induziertes Aufbrechen der Spiralwellen verursacht. Die Wellenlängen der Spiralarme sind in guter Übereinstimmung mit dem minimalen Umfang des Ringes (Tabelle 4.3). So ist die Wellenlänge beim Minimalen Modell etwa 13, 20 und 14 cm (Endo-, Myo- und Epikard) und etwa 1 cm beim 3V-Modell. Die großen Wellenlängen des Minimalen Modells unterstützen zusätzlich die These, dass nur einige wenige Spiralwellen auf der Herzoberfläche während einer VT bzw VF vorhanden sein können [20, 29].

¹⁴ Daraus konnte dann die jeweilige Periode berechnet werden.

¹⁵ Für das Myokard wurde aufgrund der enormen Rechenzeit nur bis 2 s gerechnet.

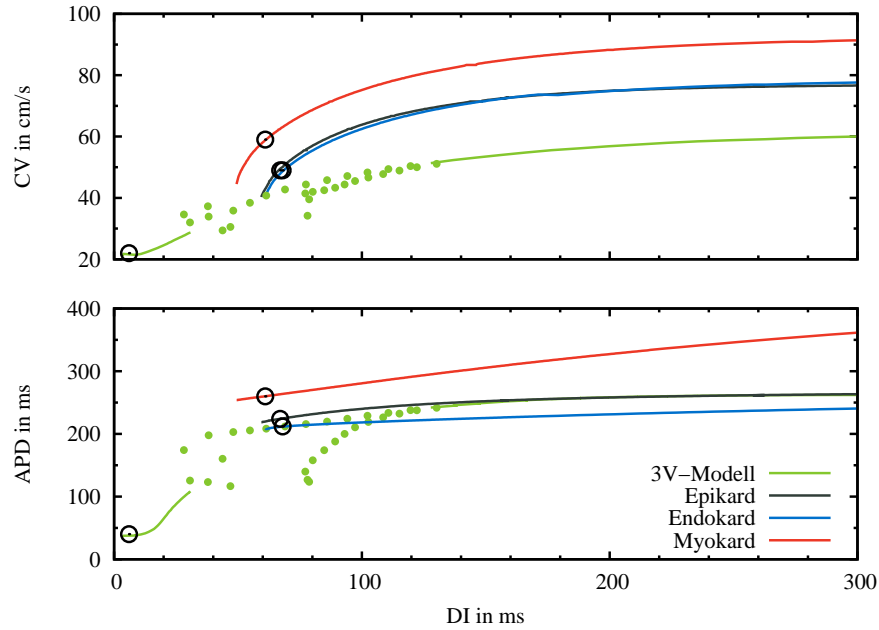


Abbildung 4.15: Position des (APD,DI) Wertepaares von der Spiralwelle auf den Restitutionskurven von APD und CV. Die Kurve wurde aus den Simulationen im Ring gewonnen, die Kreise stellen die Ergebnisse aus den 2D Simulationen für die Spiralwellen dar. Für das Minimale Modell sind alle Spiralwellen stabil. Beim 3V-Modell liegt der Kreis außerhalb des Alternanzbereichs, daher kann die Spiralwelle nicht durch Alternanzen destabilisiert werden.

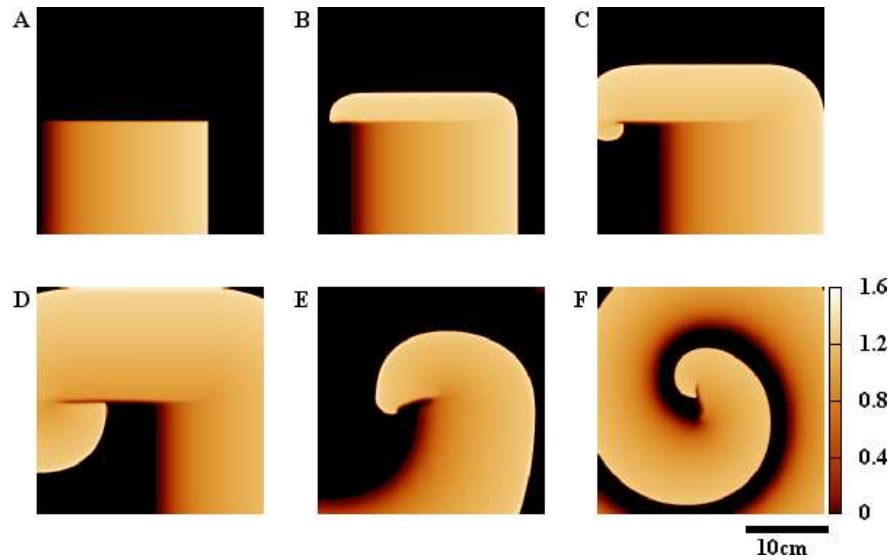


Abbildung 4.16: Spiralwellen im Endokard. Die Fläche beträgt $30 \times 30 \text{ cm}^2$. Bei einer Schrittweite von $\Delta h = 0,2 \text{ mm}$ und $\Delta t = 0,01 \text{ ms}$ entspricht das 1500×1500 Gitterpunkten. Aus dem abgeschnittenen Ende einer planaren Wellenfront (A) entsteht eine Spiralwelle. Die Entwicklung ist für die Zeiten 50, 100, 200 und 500 ms gezeigt (B-E). In F ist sie schließlich für $t = 3 \text{ s}$ abgebildet. Die Rotationsperiode der Spirale ist 280 ms.

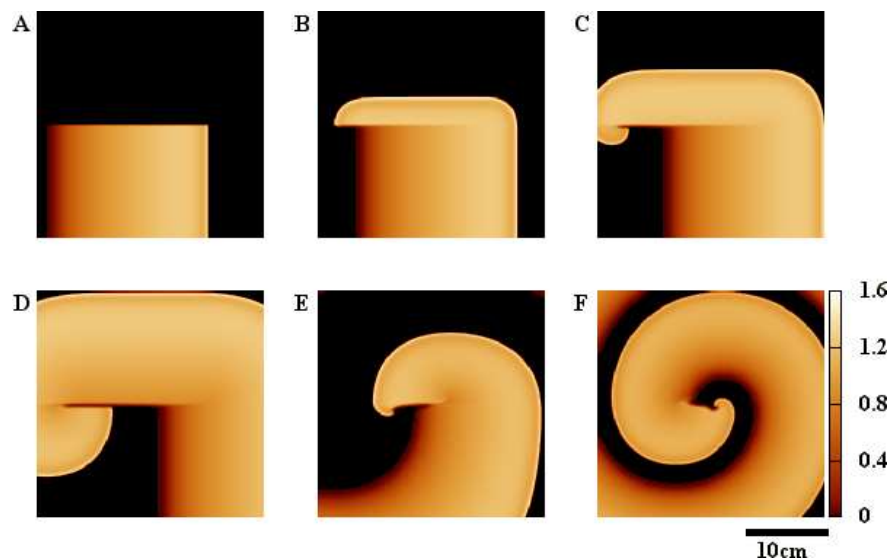


Abbildung 4.17: Spiralwellen im Epikard. Alle Daten wie in Abbildung 4.16. Die Rotationsperiode der Spirale ist 296 ms.

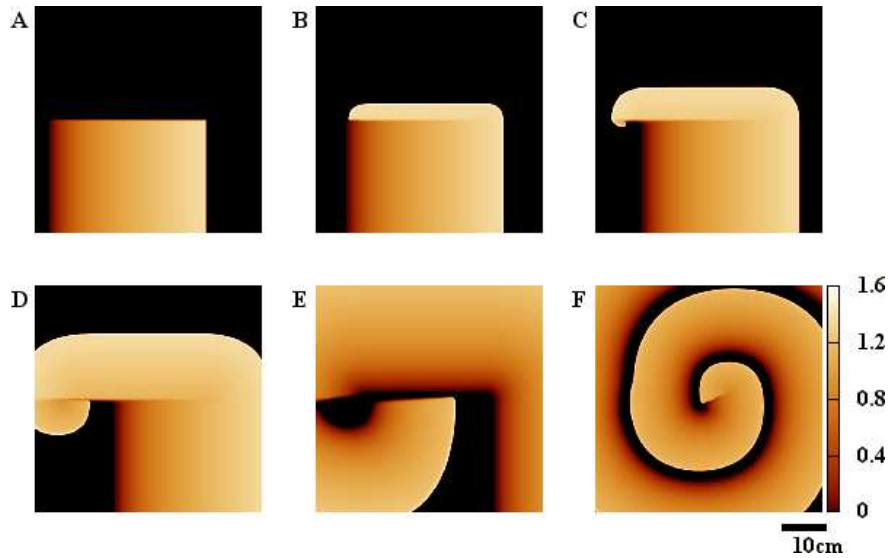


Abbildung 4.18: Spiralwellen im Myokard. Alle Daten wie in Abbildung 4.16, bis auf die Größe der Oberfläche, $60 \times 60 \text{ cm}^2$. Die letzte Abbildung zeigt die Spiralwelle bei $t = 2 \text{ s}$. Die Rotationsperiode der Spirale ist 321 ms.

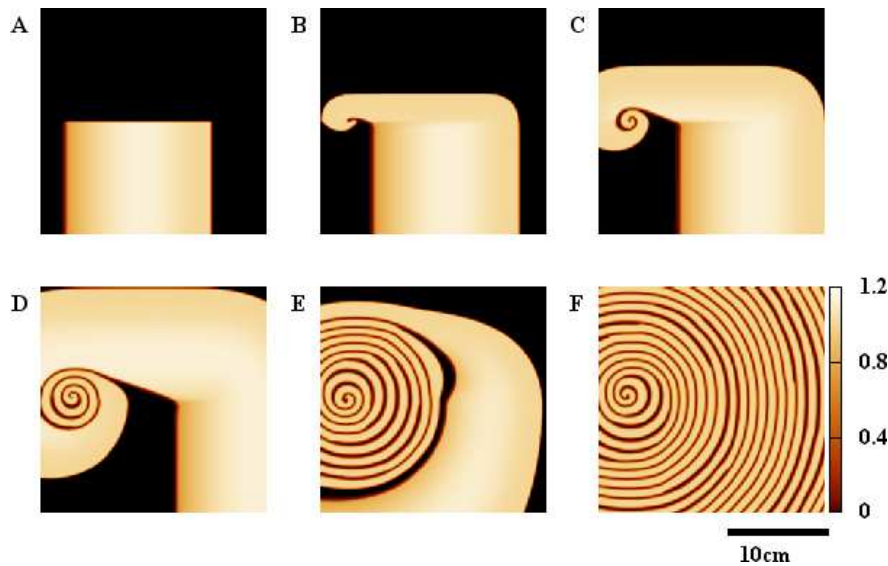


Abbildung 4.19: Spiralwellen im 3V-Modell. Alle Daten wie in Abbildung 4.16, bis auf die Größe der Oberfläche, $24 \times 24 \text{ cm}^2$. Die Rotationsperiode der Spirale ist 47 ms. Das entspräche einer Frequenz von über 1000 Schlägen/Minute. Während einer VT liegt die Frequenz zwischen 300-600 Schlägen/Minute.

Kapitel 5

Zusammenfassung und Ausblick

Die elektrische Erregungsleitung im Herzen beschreiben Differentialgleichungen, die zu der Klasse der Reaktions-Diffusions-Gleichungen gehören. Das Herz kann dadurch als erregbares Medium charakterisiert werden.

Für realistische 3D-Simulationen sind einfache Modelle interessant, weil bei der Herzmodellierung nicht nur physiologische, sondern auch anatomische Aspekte berücksichtigt werden müssen. Dazu gehören die geometrische Struktur des Herzens und die Ausrichtung der einzelnen Zellschichten, die für Anisotropien sorgen. Desweiteren ist das Gewebe nicht homogen, wie es in dieser Arbeit angenommen wurde, sondern heterogen. Es besteht aus intra- und extrazellulärem Gewebe und weist Inhomogenitäten auf, wie z.B. Schichten von Binde- oder Fettgewebe und Blutgefäße. Die elektromechanische Kopplung ist als wichtiger Bestandteil der realistischen Herzaktivität ebenfalls nicht zu vernachlässigen.

Durch die numerischen Simulationen in 0D und 1D konnte gezeigt werden, dass dem Minimalen Modell eine wichtige dynamische Eigenschaft fehlt, die Alternanzen. Sowohl in Experimenten [22, 33] als auch in theoretischen Arbeiten [12, 37, 44] wurde aber schon nachgewiesen, dass sie bei entsprechend hohen Anregungsfrequenzen auftreten. Statt in den Alternanzbereich, der einem 2:2-Rhythmus entspricht, wechselt das System direkt in den 2:1-Rhythmus. Das Einsetzen der Leitungsblockade lässt sich in einem APD(T)-Plot zeigen. Dieselben Resultate erhält man aus der Restitutionskurve, bei der man den Wert sucht, an dem die Steigung eins ist. Im Fall des Minimalen Modells sind die Vorhersagen der Restitutionshypothese nur eingeschränkt richtig. So stimmen sie für das Epikard, das Endokard und

das 3V-Modell, für das Myokard hingegen nicht. Daher ist es sinnvoll, noch eine weitere Methode für die Vorhersage von Alternanzen bzw. einer Leitungsblockade in Betracht zu ziehen. Die Stabilität der Lösungen kann mithilfe einer linearen Stabilitätsanalyse aus den Eigenwerten des Systems gewonnen werden [14].

Eine weitere Eigenschaft, die in den 0D-Simulationen gezeigt werden konnte, ist Bistabilität. Das Aktionspotential einer Zelle hängt von den Anfangsbedingungen ab. In den bistabilen Bereichen kann mit einem gezielten Stimulus zwischen dem 2:2- bzw. 2:1- und dem 1:1-Rhythmus gewechselt werden. Für das Minimale Modell ist dieser Bereich mit wenigen Millisekunden sehr klein.

In höheren Dimensionen beeinflussen elektrische Kopplungseffekte die Ausbreitung der Erregungspulse. Die Restitutionskurven der einzelnen Zellen unterscheiden sich von der Restitution im ausgedehnten System. Sie sind für das Minimale Modell jedoch gering, wie ein Vergleich gezeigt hat. Im räumlich ausgedehnten System gibt es eine minimale Refraktärzeit, unter der sich keine weitere Erregung ausbreiten kann. Im Ring konnte die Geschwindigkeit der Ausbreitung bestimmt werden, außerdem die minimale Wellenlänge für einen Puls, der in den Ring passt. Die Größe der Wellenlänge passt zu der Behauptung, dass während einer VF nur wenige Spiralwellen auf der Herzoberfläche Platz finden [29].

In den numerischen Simulationen wurde stets nach Pulslösungen gesucht. Eine weitere Möglichkeit, die Stabilität solcher Lösungen zu untersuchen, bietet die Zweigverfolgung. Mit dieser Methode können sowohl stabile als auch instabile Pulslösungen gefunden werden [1, 38]. Dazu nutzt man den Ansatz, dass ein Puls im mitgeführten Koordinatensystem¹ stationär erscheint. Das partielle Differentialgleichungssystem reduziert sich auf ein gewöhnliches Differentialgleichungssystem. Anhand der Eigenwertspektren dieses Systems lassen sich dann Aussagen über die Stabilität der Pulslösungen treffen. Durch einen Vergleich der Steigung der Restitutionskurve aus den numerischen Simulationen mit dem Eigenwertspektrum lassen sich Unzulänglichkeiten der Restitutionshypothese aufzeigen. So umgeht man den umständlichen Weg, bei dem die Steigung der Restitutionskurve bestimmt werden muss. Stattdessen erhält man direkt aus dem System der Differentialgleichungen die Eigenwerte und somit ein Stabilitätskriterium.

¹ englisch *co-moving frame*

Das Minimale Modell unterstützt keine Alternanzen. Mit dem 3-Variablen Modell konnte der Einfluss der Alternanzen auf die Ausbreitung der Aktionspotentiale gezeigt werden. Diskordante Alternanzen begünstigen den Übergang zur Ventrikulären Fibrillation [33, 37, 45]. Die zweidimensionalen Spiralwellen zeigten trotzdem keine Instabilitäten. Das liegt daran, dass die Periode der Spiralwelle nicht im Bereich der Alternanzen liegt.

Aber nicht nur Alternanzen werden für den Übergang von der Tachykardie zur VF verantwortlich gemacht. In der Übersicht von Jalife aus dem Jahr 2006 und in Kapitel 17 des Buches *The Geometry of Biological Time* von Winfree werden noch andere Mechanismen vorgestellt, die als Ursache von Herzrhythmusstörungen gelten können [20, 46]. In zwei Dimensionen können sogenannte *wandering wavelets*, Wellenfragmente, die sich auf der Herzoberfläche ausbreiten, als Quelle von neuen Erregungen dienen. Eine weitere Ursache sind gestörte Zellen, die ohne externe Stimulation ein Signal produzieren. Sie lösen einen ektopischen² Erregungsreiz aus, der während der Refraktärzeit zu einem Reentry führen kann. Andere Ursachen werden durch die dreidimensionale Struktur der Herzwand unterstützt. Durch Rotationsanisotropien können die Filamente der *Scroll Waves* verdrillt werden. Diese Filament-Instabilitäten lassen durch eine negative Spannung des Filaments³ an der Herzwand neue Filamente entstehen, die wiederum Quellen für Scroll Waves bilden [11, 12]. In dreidimensionalen Simulationen kann die Krümmung der Oberfläche die Stabilität einer Spiralwelle beeinträchtigen. Sie kann dadurch stabilisiert werden, aber auch instabil werden.

Durch die Geometrie allein tauchen trotzdem keine Alternanzen für das Minimale Modell auf. Dazu ist eine Änderung der Parameterkonfiguration notwendig. Wegen der Anpassung des Modells an experimentelle Daten sind Änderungen nur begrenzt möglich.

² medizinisch *ektopisch*, an unüblicher Stelle liegend

³ englisch *negative line tension*

Literaturverzeichnis

- [1] BAUER, S. ; RÖDER, G. ; BÄR, M.: Alternans and the influence of ionic channel modifications: Cardiac three-dimensional simulations and one-dimensional numerical bifurcation analysis. In: *Chaos* 17 (2007), S. 015104
- [2] BORDIOUGOV, G. ; ENGEL, H.: Oscillatory Dispersion and Coexisting Stable Pulse Trains in an Excitable Medium. In: *Phys. Rev. Lett.* 90 (2003), Nr. 14, S. 148302
- [3] BUENO-OROVIO, A.: *Mathematical modeling and spectral simulation of genetic diseases in the human heart*, Department of Mathematics, University of Castilla-La Mancha, Ciudad Real, Diss., 2007
- [4] BUENO-OROVIO, A. ; FENTON, F. H. ; CHERRY, E. M.: *Minimal Model for Human Ventricular Action Potential in Tissue*. 2007. – Bei *Heart Rhythm* eingereicht.
- [5] CHERRY, E. M. ; FENTON, F. H.: Suppression of alternans and conduction blocks despite steep APD restitution: electrotonic, memory, and conduction velocity restitution effects. In: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 286 (2004), S. H2332–H2341
- [6] CHRISTOPH, J. ; EISWIRTH, M. ; HARTMANN, N. ; IMBIHL, R. ; KEVREKIDIS, I. ; BÄR, M.: Anomalous Dispersion and Pulse Interaction in an Excitable Surface Reaction. In: *Phys. Rev. Lett.* 82 (1999), Nr. 7, S. 1586–1589
- [7] COURTEMANCHE, M. ; GLASS, L. ; KEENER, J. P.: Instabilities of a propagating pulse in a ring of excitable media. In: *Phys. Rev. Lett.* 70 (1993), S. 2182–2185
- [8] DAVIDENKO, J. M. ; K., P. ; JALIFE, J.: Spiral waves in normal isolated ventricular muscle. In: *Phys. Nonlinear. Phenom.* 49 (1991), S. 182–197

- [9] EULER, D. E.: Cardiac alternans: mechanisms and pathophysiological significance. In: *Cardiovasc. Res.* 42 (1999), S. 583–590
- [10] FALCKE, M. ; HUDSON, J. L. ; CAMACHO, P. ; LECHLEITER, J. D.: Impact of mitochondrial Ca^{2+} cycling on pattern formation and stability. In: *Biophys. J.* 77 (1999), S. 37–44
- [11] FENTON, F. ; KARMA, A.: Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation. In: *Chaos* 8 (1998), S. 20–47
- [12] FENTON, F. H. ; CHERRY, E. M. ; HASTINGS, H. M. ; EVANS, S. J.: Multiple mechanisms of spiral wave breakup in a model of cardiac electrical activity. In: *Chaos* 12 (2002), S. 852–892
- [13] FITZHUGH, R.: Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane. In: *Biophys. J.* 1 (1961), S. 445–466
- [14] FOX, J. J. ; BODENSCHATZ, E. ; GILMOUR, R. F.: Period-doubling instability and memory in cardiac tissue. In: *Phys. Rev. Lett.* 89 (2002), S. 138101
- [15] GERISCH, G.: Periodische Signale steuern die Musterbildung in Zellverbänden. In: *Naturwissenschaften* 58 (1971), S. 430–438
- [16] GORELOVA, N. A. ; BURES, J.: Spiral waves of spreading depression in the isolated chicken retina. In: *J. Neurobiol.* 14 (1983), S. 353–363
- [17] HENRY, H. ; RAPPEL, W.-J.: Dynamics of conduction blocks in a model of paced cardiac tissue. In: *Phys. Rev. E* 71 (2005), S. 051911
- [18] HODGKIN, A. L. ; HUXLEY, A. F.: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. In: *J. Physiol. (Lond.)* 117 (1952), S. 500–544
- [19] ITO, H. ; GLASS, L.: Theory of reentrant excitation in a ring of cardiac tissue. In: *Phys. Nonlinear. Phenom.* 56 (1992), S. 84–106
- [20] JALIFE, J.: Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance. In: *Annu. Rev. Physiol.* 62 (2000), S. 25–50

- [21] KEENER, J. ; SNEYD, J. ; MARSDEN, J.E. (Hrsg.) ; SIROVICH, L. (Hrsg.) ; WIGGINS, S. (Hrsg.): *Mathematical Physiology*. Springer, 1998. – 766 S.
- [22] KOLLER, M. L. ; MAIER, S. K. G. ; GELZER, A. R. ; BAUER, W. R. ; MEESMANN, M. ; GILMOUR, R. E.: Altered dynamics of action potential restitution and alternans in humans with structural heart disease. In: *Circulation* 112 (2005), S. 1542–1548
- [23] LUO, C. H. ; RUDY, Y.: A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. In: *Circ. Res.* 74 (1994), S. 1071–1096
- [24] MANZ, N. ; HAMIK, C. T. ; STEINBOCK, O.: Tracking Waves and Vortex Nucleation in Excitable Systems with Anomalous Dispersion. In: *Phys. Rev. Lett.* 92 (2004), Nr. 24, S. 248301
- [25] MINES, G. R.: On dynamic equilibrium in the heart. In: *J. Physiol. (Lond.)* 46 (1913), S. 349–383
- [26] M.R.BOYETT, A.V.Holden A.Clough ; HYDE, J.: *Computational Biology of the Heart*. John Wiley & Sons, 1997
- [27] MURRAY, J.D. ; MARSDEN, J.E. (Hrsg.) ; SIROVICH, L. (Hrsg.) ; WIGGINS, S. (Hrsg.): *Mathematical Biology II, Spatial Models and Biomedical Applications*. Springer, 2003. – 811 S.
- [28] NAGUMO, J. ; ARIMOTO, S. ; YOSHIZAWA, S.: An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon. In: *Proc. Inst. Radio. Eng.* 50 (1962), S. 2061–2070
- [29] NANTHAKUMAR, K. ; JALIFE, J. ; MASSÉ, S. ; DOWNAR, E. ; POP, M. ; ASTA, J. ; ROSS, H. ; RAO, V. ; MIRONOV, S. ; SEVAPTSIDIS, E. ; ROGERS, J. ; WRIGHT, G. ; DHOPESHWARKAR, R.: Optical mapping of Langendorff-perfused human hearts: establishing a model for the study of ventricular fibrillation in humans. In: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 293 (2007), S. H875–H880
- [30] NETTESHEIM, S. ; OERTZEN, A. von ; ROTERMUND, H. H. ; ERTL, G.: Reaction diffusion patterns in the catalytic CO-oxidation on Pt(110): Front propagation and spiral waves. In: *J. Chem. Phys.* 98 (1993), Nr. 12, S. 9977–9985

- [31] NOLASCO, J. B. ; DAHLEN, R. W.: A graphic method for the study of alternation in cardiac action potentials. In: *J. Appl. Physiol.* 25 (1968), S. 191–196
- [32] PANFILOV, A. ; KEENER, J. P: Re-entry in an anatomical model of the heart. In: *Chaos, Solitons & Fractals* 5 (1995), S. 681–689
- [33] PASTORE, J. M. ; GIROUARD, S. D. ; LAURITA, K. R. ; AKAR, F. G. ; ROSENBAUM, D. S.: Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. In: *Circulation* 99 (1999), S. 1385–1394
- [34] PERTSOV, A. M. ; DAVIDENKO, J. M. ; SALOMONSZ, R. ; BAXTER, W. T. ; JALIFE, J.: Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. In: *Circ. Res.* 72 (1993), S. 631–650
- [35] POTSE, M. ; DUÉ, B. ; RICHER, J. ; VINET, A. ; GULRAJANI, R. M.: A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart. In: *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 53 (2006), S. 2425–2435
- [36] PUMIR, A. ; NIKOLSKI, V. ; HORNING, M. ; ISOMURA, A. ; AGLADZE, K. ; YOSHIKAWA, K. ; GILMOUR, R. ; BODENSCHATZ, E. ; KRINSKY, V.: Wave Emission from Heterogeneities Opens a Way to Controlling Chaos in the Heart. In: *Phys. Rev. Lett.* 99 (2007), Nr. 20, S. 208101
- [37] QU, Z. ; GARFINKEL, A. ; CHEN, P. S. ; WEISS, J. N.: Mechanisms of discordant alternans and induction of reentry in simulated cardiac tissue. In: *Circulation* 102 (2000), S. 1664–1670
- [38] RADEMACHER, J. D. M. ; SANDSTEDTE, B. ; SCHEEL, A.: Computing absolute and essential spectra using continuation. In: *Physica D Nonlinear Phenomena* 229 (2007), S. 166–183
- [39] ROSENBAUM, D. S. ; JACKSON, L. E. ; SMITH, J. M. ; GARAN, H. ; RUSKIN, J. N. ; COHEN, R. J.: Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. In: *N. Engl. J. Med.* 330 (1994), S. 235–241
- [40] SCHIMANSKY-GEIER, L. ; FIEDLER, B. ; KURTHS, J. ; SCHÖLL, E. ; MIKHAILOV, A. S. (Hrsg.): *Analysis and Control of Complex Nonlinear Processes*. World Scientific, 2007

- [41] TEN TUSSCHER, K. H. W. J. ; NOBLE, D. ; NOBLE, P. J. ; PANFILOV, A. V.: A model for human ventricular tissue. In: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 286 (2004), S. H1573–H1589
- [42] TEN TUSSCHER, K. H. W. J. ; PANFILOV, A. V.: Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. In: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 291 (2006), S. H1088–H1100
- [43] TOLKACHEVA, E. G. ; SCHAEFFER, D. G. ; GAUTHIER, Daniel J. ; KRASSOWSKA, W.: Condition for alternans and stability of the 1:1 response pattern in a "memory" model of paced cardiac dynamics. In: *Phys. Rev. E* 67 (2003), S. 031904
- [44] WATANABE, M. A. ; FENTON, F. H. ; EVANS, S. J. ; HASTINGS, H. M. ; KARMA, A.: Mechanisms for discordant alternans. In: *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 12 (2001), S. 196–206
- [45] WEISS, J. N. ; KARMA, A. ; SHIFERAW, Y. ; CHEN, P.-S. ; GARFINKEL, A. ; QU, Z.: From pulsus to pulseless: the saga of cardiac alternans. In: *Circ. Res.* 98 (2006), S. 1244–1253
- [46] WINFREE, A. T. ; MARSDEN, J.E. (Hrsg.) ; SIROVICH, L. (Hrsg.) ; WIGGINS, S. (Hrsg.): *The Geometry of Biological Time*. Springer, 2001. – 777 S.
- [47] ZEMLIN, C. ; STORCH, E. ; HERZEL, H.: Alternans and 2:1 rhythms in an ionic model of heart cells. In: *Biosystems* 66 (2002), S. 1–10
- [48] ZHABOTINSKY, A. M. ; ZAIKIN, A. N.: Autowave processes in a distributed chemical system. In: *J. Theor. Biol.* 40 (1973), S. 45–61
- [49] ZYKOV, V. S. ; WINFREE, A. T. (Hrsg.): *Simulation of Wave Processes in Excitable Media*. Manchester University Press, 1987. – 235 S.
- [50] ZYKOV, V. S. ; BORDIOUGOV, G. ; BRANDTSTÄDTER, H. ; GERDES, I. ; ENGEL, H.: Global Control of Spiral Wave Dynamics in an Excitable Domain of Circular and Elliptical Shape. In: *Phys. Rev. Lett.* 92 (2004), Nr. 1, S. 018304
- [51] ZYKOV, V. S. ; ENGEL, H.: Feedback-mediated control of spiral waves. In: *Physica D* 199 (2004), S. 243–263

Die selbstständige und eigenständige Anfertigung versichere ich an Eides statt.

.....

Unterschrift

Berlin, den 22. Mai 2008