

# Primjene diferencijalnih jednadžbi u biologiji

---

Pejić, Mateja

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:941700>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO–MATEMATIČKI FAKULTET**  
**MATEMATIČKI ODSJEK**

Mateja Pejić

**PRIMJENE DIFERENCIJALNIH**  
**JEDNADŽBI U BIOLOGIJI**

Diplomski rad

Voditelj rada:  
izv. prof. dr. sc. Marko Erceg

Zagreb, srpanj 2024.

Ovaj diplomski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ pred ispitnim povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_, predsjednik
2. \_\_\_\_\_, član
3. \_\_\_\_\_, član

Povjerenstvo je rad ocijenilo ocjenom \_\_\_\_\_.

Potpisi članova povjerenstva:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

# Sadržaj

<b>Sadržaj</b>	<b>iii</b>
<b>Uvod</b>	<b>1</b>
<b>1 Osnovni pojmovi</b>	<b>3</b>
1.1 Neuroznanost . . . . .	3
1.2 Fiziologija srca . . . . .	6
<b>2 Matematički modeli za ionske struje</b>	<b>9</b>
2.1 Model difuzije . . . . .	9
2.2 Nernstov potencijal . . . . .	12
2.3 Goldman-Hodgkin-Katz jednađba i potencijal mirovanja . . . . .	14
2.4 Model strujnog kruga . . . . .	15
2.5 Hodgkin-Huxley model . . . . .	22
2.6 Fitzhugh-Nagumo model . . . . .	27
2.7 Nobleov model . . . . .	30
2.8 Beeler-Reuter model . . . . .	31
2.9 Lou-Rudy model . . . . .	32
<b>3 Matematički modeli za tijelo i tkivo srca</b>	<b>33</b>
3.1 Model volumenskog vodiča . . . . .	33
3.2 Bidomenski model . . . . .	36
3.3 Model monodomene . . . . .	40
3.4 Povezivanje srca i tijela . . . . .	42
<b>4 Primjeri i numerička rješenja</b>	<b>45</b>
4.1 Simulacija HH-model . . . . .	45
4.2 Simulacija FHN-model . . . . .	49
<b>Bibliografija</b>	<b>53</b>

# Uvod

Složeni mehanizmi živčanog i srčanog sustava već dugo fasciniraju znanstvenike i istraživače. Oba sustava ovise o širenju električnih signala koji su ključni za njihove funkcije - neuronsku komunikaciju u mozgu i ritmičke kontrakcije srca. Razumijevanje tih električnih signala, posebice akcijskih potencijala, od presudne je važnosti za razvoj matematičkih modela koji mogu točno opisati i predvidjeti njihovo ponašanje.

Matematika ima ključnu ulogu u neuroznanosti i kardiologiji jer pruža alate za modeliranje složenih bioloških procesa. Ovaj diplomski rad bavi se matematičkim modeliranjem akcijskih potencijala, s posebnim naglaskom na dva značajna modela: Hodgkin-Huxley (HH) model i Fitzhugh-Nagumo (FHN) model. HH-model, koji su razvili Alan Hodgkin i Andrew Huxley, opisuje inicijaciju i širenje akcijskih potencijala u neuronima koristeći skup nelinearnih diferencijalnih jednačini. S druge strane, FHN-model nudi pojednostavljenu verziju HH-modela, zadržavajući bitne značajke podražljivosti i refraktornosti uz smanjenu računalnu složenost.

Osim neuronskog modeliranja, ovaj diplomski rad proširuje raspravu na električnu aktivnost srca istražujući modele za srčano tkivo. Modeli uzimaju u obzir anizotropna svojstva srčanih mišićnih vlakana i pružaju okvir za razumijevanje kako se električni signali šire kroz srce, što je ključno za interpretaciju elektrokardiograma (EKG) i dijagnosticiranje srčanih abnormalnosti.

Posljednji dijelovi ovog rada kroz numeričke simulacije ilustriraju kako se ovi modeli mogu koristiti za analizu i predviđanje ponašanja podražljivih stanica, što u konačnici pridonosi razumijevanju normalnih i patoloških stanja u mozgu i srcu.



# Poglavlje 1

## Osnovni pojmovi

Prije nego što krenemo na matematičke modele navodimo osnove živčanog i srčanog sustava potrebne za razumijevanje ovog rada. Ovo poglavlje uglavnom prati reference [4, 7].

### 1.1 Neuroznanost



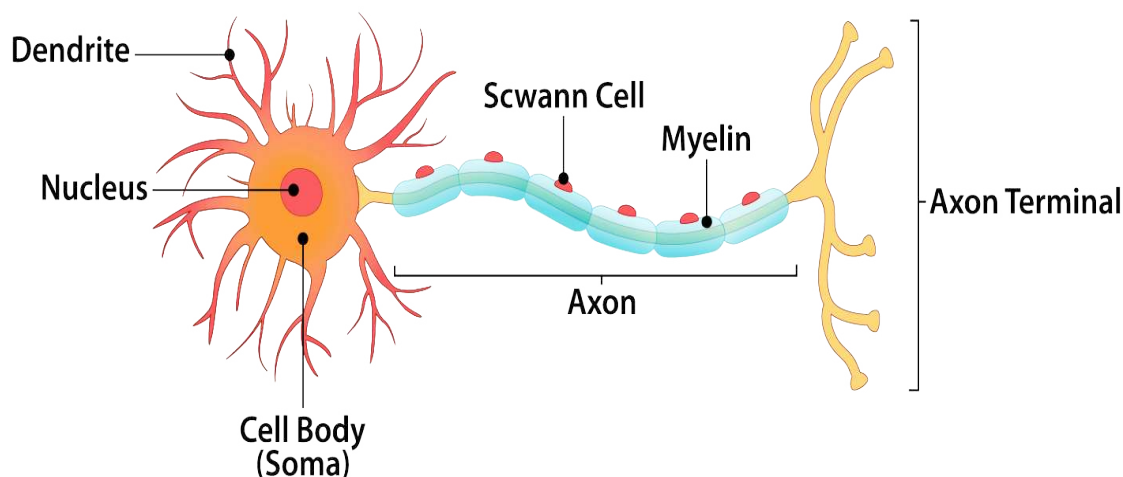
Slika 1.1: Ilustracija neurona. Slika preuzeta iz [8].

Neuroznanost se bavi proučavanjem kompletnog živčanog sustava - strukture, razvoja, funkcije, degeneracije, bolesti itd. U ovom radu u fokus je stavljen samo jedan mali dio tog sustava, a to je neuron. Sve što radimo, sve što mislimo te sve što jesmo je rezultat

rada 86 milijardi neurona u nama. Za čitanje ovog rada važno je stvoriti ideju o strukturi, fiziologiji te funkciji jednog neurona u sustavu.

Neuroni su specijalizirane stanice koje prenose informacije. Postoji više vrsta neurona koji imaju različite strukture i različite uloge. Tako, na primjer, neki neuroni pretvaraju vanjske podražaje u informacije pomoću kojih neki drugi neuroni stimuliraju mišiće i žlijezde. Za naša razmatranja dovoljno je znati da je pozadinski mehanizam rada jednog neurona jednak za sve i može se opisati uz niže navedene modele.

Neuron se kao i svaka druga stanica sastoji od jezgre i citoplazme koje su omeđene staničnom membranom koja regulira što ulazi u stanicu i izlazi iz nje. Ono po čemu se neuron razlikuje od ostalih stanica je membrana sa selektivnim ionskim kanalima (strukture proteina) koji su regulirani električnim podražajima. Sastavni dijelovi neurona su dendriti i aksoni - razgranati produžetci tijela stanice koji služe za primanje i prenošenje informacija među neuronima.

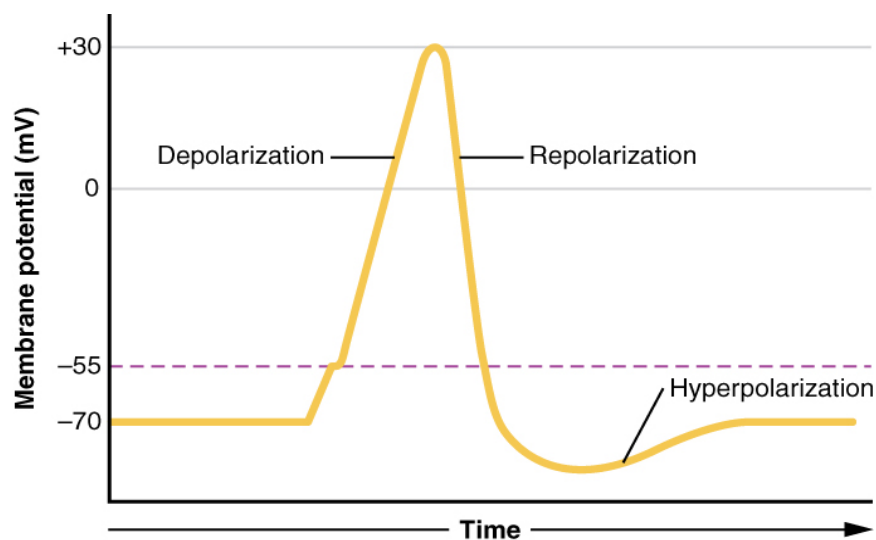


Slika 1.2: Anatomija neurona. Slika preuzeta iz [11].

Važan aspekt funkcije neurona je njihova specifična primjena struje. Kao što smo već spomenuli, membrana neurona sadrži posebne ionske kanale i aktivne pumpe za ione s ulogom regulacije ulaska iona u stanicu te njihovog izlaska iz stanice. Ti ioni su zapravo atomi s nabojem koji se razgrađuju u tekućini unutar i izvan neurona. Neki od najvažnijih su  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$  i  $\text{MgCl}_2$  koji se u vodi razgrade na katione  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  i anion  $\text{Cl}^-$ . Tekućina oko stanica i u našoj krvi ima sličan sastav iona kao i morska voda - uglavnom  $\text{Na}^+$ , puno manje  $\text{K}^+$  i još manje  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  i  $\text{Cl}^-$ . Međutim, natrij-kalij pumpa aktivno ispumpava ione natrija, a upumpava ione kalija i to u omjeru: 3  $\text{Na}^+$  prema van, a 2  $\text{K}^+$  prema unutra. Posljedica toga je negativan naboj unutar stanice. Potencijal membrane

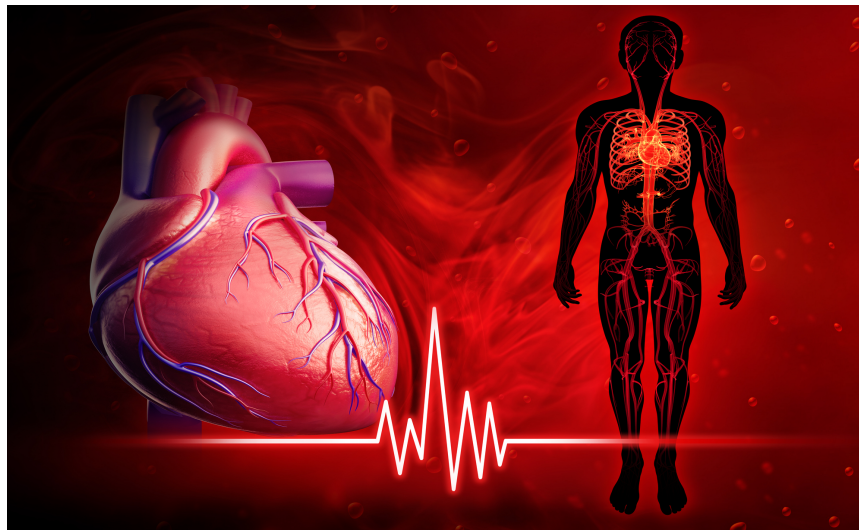


(razlika napona unutar i izvan stanice) je oko  $-70$  mV. Do promjene potencijala membrane dolazi zbog ionskih kanala koji uzrokuju disbalans u koncentraciji pojedinih iona. Naime, protok iona kroz ionske kanale je zapravo struja koja uzrokuje promjene u naponu. Ovisno o potencijalu membrane dolazi do depolarizacije, repolarizacije i hiperpolarizacije. Kada imamo velik prtok pozitivnog naboja dolazi do depolarizacije, tj. aktivacijskog procesa neurona. Nakon nekog trenutka neuron se želi vratiti u početno stanje deaktivacijskim procesima - repolarizacija. Jedan takav ciklus zovemo akcijski potencijal. Neuron prenosu informacije tako da šalju niz akcijskih potencijala kroz akson do sljedećeg neurona. Mi ćemo se upravo baviti modeliranjem jednog akcijskog potencijala.



Slika 1.3: Graf akcijskog potencijala: Akcijski potencijal počinje depolarizacijom nakon koje slijedi repolarizacija koja pada ispod razine potencijala mirovanja u hiperpolarizaciju te se na kraju vraća u stanje mirovanja. Slika preuzeta iz [9].

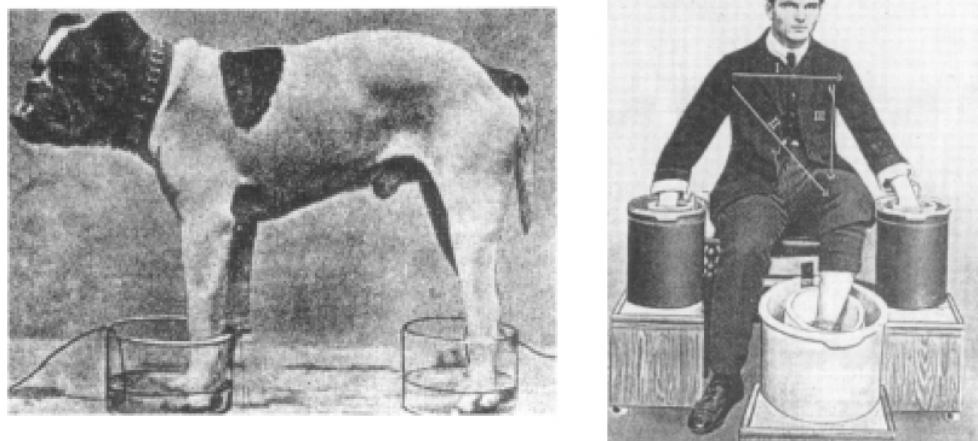
## 1.2 Fiziologija srca



Slika 1.4: Ilustracija srca. Slika preuzeta iz [10].

Funkcija srca da pumpa krv u tijelo je rezultat ritmičkih ciklusa kontrakcije i relaksacije oko  $10^{10}$  stanica mišića što je pak posljedica električne aktivnosti. Električna aktivnost je esencijalna za funkciju srca i mnogi srčani problemi su upravo vezani uz poremećaje električne aktivnosti u srcu. Uska veza između električne aktivnosti i poremećaja srca je rezultirala primjenom EKG-a u dijagnostici. EKG je zapis razlike potencijala na površini tijela do koje dolazi zbog električne aktivnosti u srcu.

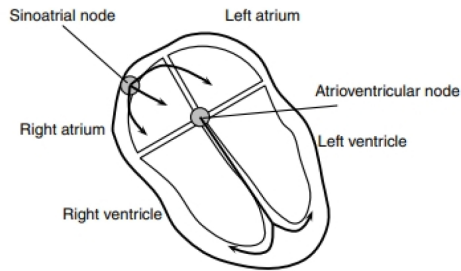
Prvi EKG je 1887. godine predstavio Augustus Desiré Waller. Waller je demonstrirao uređaj tako da je stavio buldoga Jimmyja da sa šapama stoji u dvije posude s vodljivom otopinom (dvije elektrode). Nakon toga je Willem Einthoven predložio doradjeni uređaj s tri elektrode spojene na lijevu i desnu ruku te na lijevu nogu. Standardni EKG koji se danas koristi ima 12 elektroda. Kako tijelo ima svojstva vodiča izvori struje u srcu se mogu zabilježiti na površini tijela. Waller i Einthoven su srce promatrali kao dipol unutar volumenskog vodiča. Ideja je da je tijelo volumenski vodič (trodimenzionalni vodljivi materijal), a izvore struje u srcu možemo promatrati kao dipole (par suprotnih naboja jednakih magnituda male udaljenosti). Dipol generira električno polje koje dovodi do strujanja kroz volumenski vodič. Jačinu dipola opisujemo momentom dipola koji je dan kao umnožak naboja i udaljenosti između dva pola, a smjer mu je od negativnog do pozitivnog pola. Izvori struje prisutni za vrijeme aktivacije srca su aproksimirani s brojem dipola. Zbrojem njihovih momenata dobivamo jedan dipol i zovemo ga vektor srca koji je statičan, a jačina i orijentacija se mijenjaju kroz ciklus.



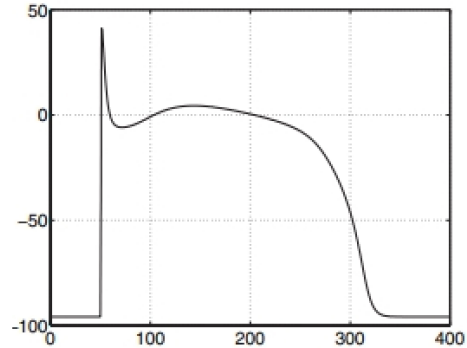
Slika 1.5: Lijeva slika prikazuje demonstraciju Wallerovog EKG-a na vlastitom psu Jimmyu, a desna slika ilustrira Einthovenov EKG. Slike su preuzete iz [7].

Stanice mišića su, poput neurona, podražljive stanice koje generiraju i prenose električne impulse. Akcijski potencijali srčanih mišića su slični onima kod neurona uz jednu značajniju razliku, a to je plato faza. Naime, srčani mišić za razliku od neurona (1-2 ms) mogu ostati u stanju depolarizacije duže vrijeme (i nekoliko stotina milisekundi). Taj period zovemo plato faza.

Električni signal u srcu započinje u sinoatrijskom čvoru (iznad desnog atrija). Stanice unutar tog čvora su samotitrajuće, odnosno proizvode akcijske potencijale spontano bez vanjskih podražaja, no frekvencija tih podražaja ovisi o vanjskim signalima. Aktivacija sinoatrijskog čvora stimulira susjedne stanice atrija (lijeva i desna pretklijetka) koje su povezane propusnim vezama (proteini koji povezuju susjedne stanice). Kroz te veze je omogućen direktan protok iona iz stanice u stanicu. Stoga kada je jedna stanica depolarizirana to će utjecati na potencijal susjednih stanica te ih može depolarizirati. Dolazi do aktivacije malog dijela atrija koja se širi na cijeli atrij i dolazi do kontrakcije mišića. Atrij je odijeljen od klijetke neprovodljivim slojem tako da se depolarizacija ne može direktno proširiti na klijetke. Jedino mjesto gdje električni signal može doći do klijetke je atrioventrikularni čvor. Vodljivost kroz čvor je spora što rezultira odgodom između aktivacije atrija i klijetke. Iz čvora signal ulazi u atrioventrikularni blok koji se razgrana u Purkinjeova vlakna koja osiguravaju brzu vodljivost signala. Mišići se aktiviraju na kraju Purkinjeove mreže. Kao i u atriju, stanice klijetke su povezane propusnim vezama što dovodi do depolarizacije klijetke u cijelosti, tj. kontrakcije mišića. Proces depolarizacije je jako brz - na razini tkiva imamo razliku potencijala membrane od 100mV na udaljenosti od 1mm.



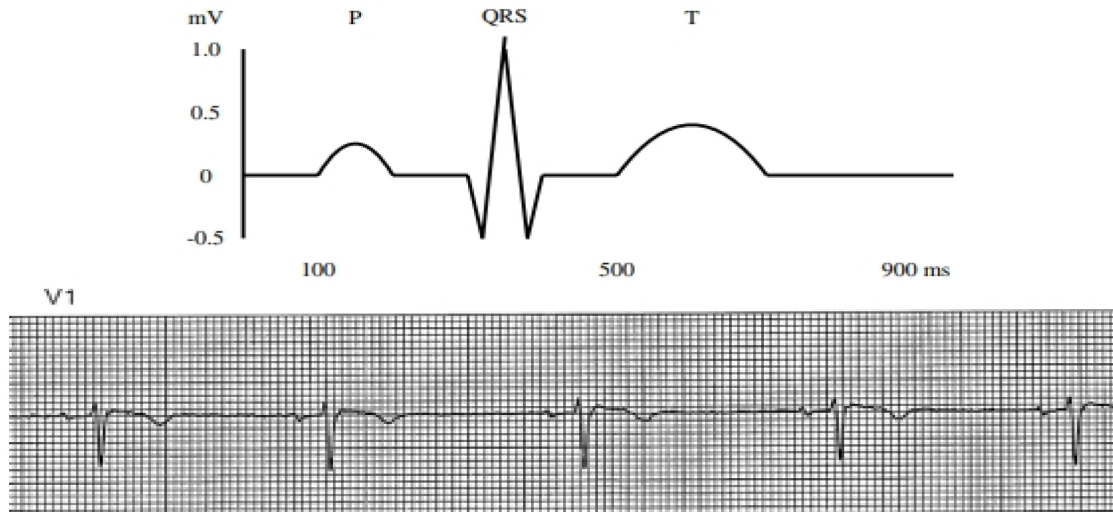
(a) Shematski prikaz puteva električne provodljivosti u srcu.



(b) Akcijski potencijal ventrikularne mišićne stanice psa. Na osi ordinata je prikazan napon u mV, dok je na osi apscisa vrijeme u ms.

Slika 1.6: Obje slike su preuzete iz [7].

Tipični zapis EKG-a u jednom ciklusu ima P-val, QRS-kompleks i T-val. Najprije se pojavljuje P-val kao rezultat depolarizacije atrija. Sljedeći je QRS-kompleks koji odgovara depolarizaciji klijetki (veća amplituda QRS-kompleksa u odnosu na P-val odgovara većoj masi stanica klijetki). Zadnji je T-val koji predstavlja repolarizaciju klijetki.



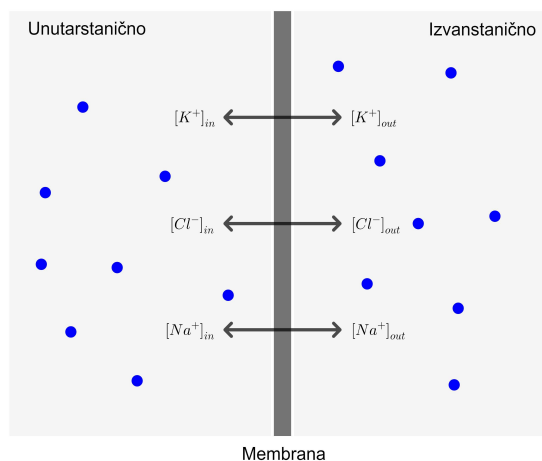
Slika 1.7: Gornja slika pokazuje skicu promjene u potencijalu za vrijeme jednog ciklusa, a donja slika prikazuje stvarni zapis EKG-a zdravog muškarca. Slike su preuzete iz [7].

## Poglavlje 2

# Matematički modeli za ionske struje

U ovom dijelu ćemo prikazati neke od modela za ionsku struju, pri čemu koristimo reference [3, 5, 6, 7, 14, 12, 13]. Modeli su na razini jedne živčane stanice odnosno neurona i opisuju njegovu aktivaciju. Cilj je bolje razumjeti kako neuroni obrađuju informacije te kako se generiraju akcijski potencijali. Nernstov potencijal opisuje ravnotežni potencijal za ione, a model difuzije kako se ioni kreću kroz membranu. Hodgkin-Huxleyjev model te njegov pojednostavljeni Fitzhugh-Nagumov model opisuju dinamiku akcijskih potencijala putem ionskih kanala.

### 2.1 Model difuzije



Slika 2.1: Shema jednodimenzionalne membrane koja prikazuje koncentraciju iona.

Difuzija je nasumično gibanje čestica u plinovima, kapljevina i čvrstim tvarima. Difuziju promatramo u kontekstu određivanja unutarstanične i izvanstanične koncentracije iona u živčanoj stanici, to jest neuronu.

Polazišna točka pri izvodu matematičkog modela nam je *zakon sačuvanja* kojeg precizno navodimo. Neka je  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ ,  $n \in \{1, 2, 3\}$ , te  $c : \Omega \times \mathbb{R}_0^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$ , gdje je  $c = c(\mathbf{x}, t)$  koncentracija željenog iona u položaju  $x \in \Omega$  i u trenutku  $t$ . Neka je  $q$  prtok željenog iona po jedinici volumena definiran na  $\Omega$ . Promotrimo po volji odabran otvoren i povezan  $\omega \subseteq \Omega$  s glatkim rubom i takav da je njegov zatvarač također sadržan u  $\Omega$ . Sada promotrimo promjenu koncentracije  $c$  u  $\omega$ . Ako je  $\mathbf{J}$  vektor toka iona kroz granicu,  $\partial\omega$ , te  $\mathbf{n}$  jedinična normala na granicu, slijedi:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\omega} c \, dV = \int_{\omega} \frac{\partial c}{\partial t} \, dV = \int_{\omega} q \, dV - \int_{\partial\omega} \mathbf{J} \cdot \mathbf{n} \, dA, \quad (2.1)$$

pri čemu smo koristili da je  $c$  dovoljno glatka da s derivacijom možemo ući pod integral. Drugim riječima, brzina promjene koncentracije iona  $c$  u  $\omega$  jednaka je razlici pritoka iona i gubitka iona kroz granicu. Po teoremu o divergenciji (vidi [1, poglavlje 8]) slijedi:

$$\int_{\partial\omega} \mathbf{J} \cdot \mathbf{n} \, dA = \int_{\omega} \operatorname{div} \mathbf{J} \, dV. \quad (2.2)$$

Time za fiksni  $\omega$  možemo zapisati (2.1) kao:

$$\begin{aligned} \int_{\omega} \frac{\partial c}{\partial t} \, dV &= \int_{\omega} q \, dV - \int_{\omega} \operatorname{div} \mathbf{J} \, dV \\ &= \int_{\omega} (q - \operatorname{div} \mathbf{J}) \, dV. \end{aligned} \quad (2.3)$$

Kako je  $\omega$  bio proizvoljan, uz pretpostavku da su sve funkcije dovoljno glatke, možemo primijeniti osnovnu lemu varijacijskog računa (vidi [2, dodatak A.2.]) na (2.3), čime dobivamo:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = q - \operatorname{div} \mathbf{J} \quad \text{u} \quad \Omega \times \mathbb{R}_0^+. \quad (2.4)$$

Preostaje izraziti tok iona  $\mathbf{J}$  preko  $c$ . Za to ćemo koristiti *Fickov prvi zakon* difuzije čestica koji glasi: Tok iona je proporcionalan negativnom gradijentu koncentracije

$$\mathbf{J} = -D\nabla c, \quad (2.5)$$

gdje smo sa  $D$  označili koeficijent difuzije, ovisan o vrsti čestica koje se gibaju i o sredstvu u kojem se difuzija odvija. Tako, na primjer, za najjednostavniji slučaj imamo  $D \in \mathbb{R}$  je

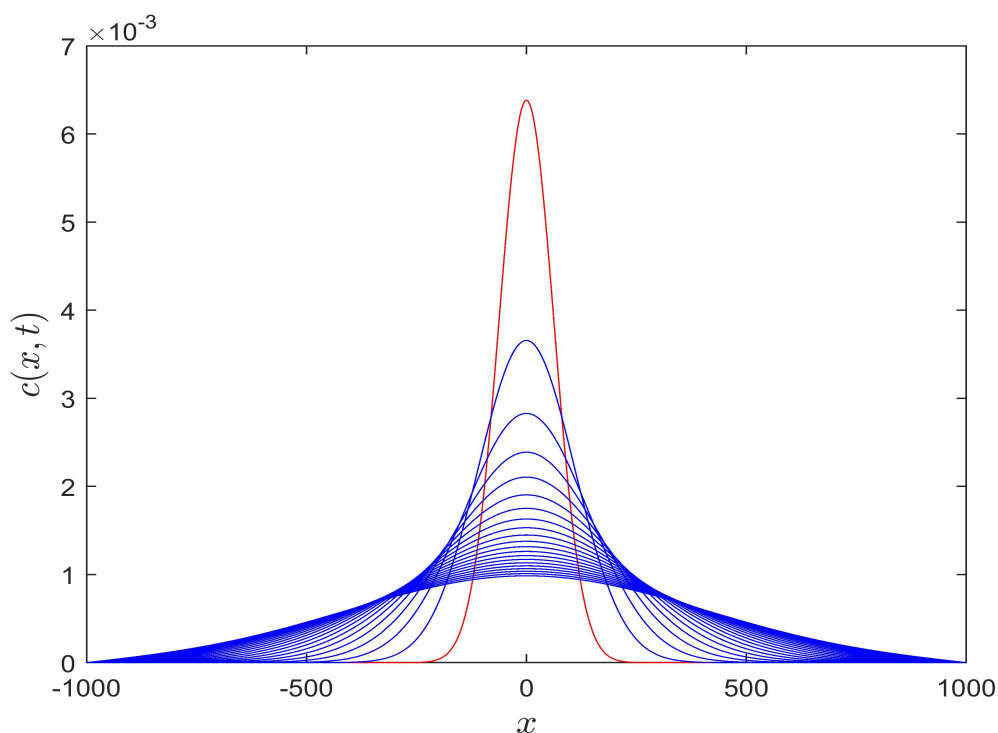
konstanta,  $D$  je skalarna funkcija ako je promatrani medij heterogen (svojstva se mijenjaju ovisno o položaju i/ili vremenu), a matricna funkcija za anizotropan medij (difuzija nije jednaka u svim smjerovima). U ovom radu, ako nije drugačije navedeno,  $D$  promatramo kao skalarnu funkciju. Fickov prvi zakon interpretiramo kao tendenciju iona da se kreću iz područja visoke koncentracije prema području niske koncentracije.

Uvrštavanjem Fickovog prvog zakona (2.5) u jednadžbu (2.4) dobivamo:

$$\begin{aligned}\frac{\partial c}{\partial t} &= q - \operatorname{div}(-D\nabla c) \\ &= \operatorname{div}(D\nabla c) + q.\end{aligned}\quad (2.6)$$

Uz dodatnu pretpostavku da je  $D$  konstantan imamo klasičnu jednadžbu provođenja:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\Delta c + q. \quad (2.7)$$



Slika 2.2: Rješenje jednodimenzionalne jednadžbe difuzije (provođenja). Svaki graf prikazuje  $u(x, t)$  za neki fiksni  $t$ . Možemo zaključiti da su u početku ioni bili koncentrirani oko  $x = 0$ , a s protokom vremena su se glatko proširili po cijelom području. (Za jednodimenzionalni slučaj rješenje jednadžbe provođenja je dano Poissonovom formulom.)

## 2.2 Nernstov potencijal

### Gibanje pod utjecajem električnog polja

Pozitivni ioni imaju tendenciju kretanja iz područja visokog električnog potencijala prema području niskog električnog potencijala stvarajući električno polje. Neka je  $z$  valencija iona pa nam  $\frac{z}{|z|} = \pm 1$  govori radi li se o pozitivnom ili negativnom naboju. Kao i ranije  $c$  je koncentracija iona, a  $\rho$  njegova mobilnost (konstanta koja ovisi o vrsti iona). Označimo s  $u$  električni potencijal. Imajmo na umu da je gradijent potencijala isto što i električno polje. Protok iona nastao zbog gradijenta potencijala opisan je **Planckovom jednadžbom**:

$$\mathbf{J} = -\rho \frac{z}{|z|} c \nabla u. \quad (2.8)$$

### Nernst-Planckova jednadžba

Protok iona imamo zbog koncentracijskog gradijenta (difuzija) i potencijalnog gradijenta (električno polje). Oba ovise o konstanti specifičnoj za vrstu iona, redom  $D$  i  $\rho$ . Međutim, konstante za isti ion su dane vezom:

$$D = \frac{\rho RT}{|z|F}, \quad (2.9)$$

gdje su  $F$ ,  $T$  i  $R$  redom Faradayeva konstanta, apsolutna temperatura i univerzalna plinska konstanta.

Ako uvrstimo (2.9) u (2.8) i pribrojimo (2.5) dobit ćemo **Nernst-Planckovu jednadžbu**

$$\begin{aligned} \mathbf{J}_c &= -D \nabla c \\ \mathbf{J}_u &= -\frac{DzF}{RT} c \nabla u \\ \hline \mathbf{J}_{\text{tot}} &= -D \left( \nabla c + \frac{zF}{RT} c \nabla u \right). \end{aligned} \quad (2.10)$$

### Nernstov potencijal

Nernst-Planckova jednadžba daje vezu između protoka iona, koncentracijskog gradijenta te gradijenta potencijala. Iz nje ćemo izvesti **Nernstov potencijal**: potencijal membrane konzistentan sa stacionarnim stanjem ( $\mathbf{J}_{\text{tot}} = 0$ ) za određeni koncentracijski potencijal.

Uvrstimo  $\mathbf{J}_{\text{tot}} = 0$  u (2.10) za jednodimenzionalan model membrane i sredimo:



$$\begin{aligned}
 -D \left( \frac{dc}{dx} + \frac{zF}{RT} c \frac{du}{dx} \right) &= 0 \quad \Big| \cdot \left( -\frac{D}{c} \right) \\
 \frac{1}{c} \frac{dc}{dx} + \frac{zF}{RT} \frac{du}{dx} &= 0.
 \end{aligned}
 \tag{2.11}$$

Integrirajmo sada prethodnu jednadžbu preko membrane, to jest od  $x = 0$  do  $x = L$ . Ovdje je  $L$  debljina membrane, a koordinatni sustav je pozicioniran tako da je  $x = 0$  s unutarnje strane membrane, a  $x = L$  s vanjske. Neka su  $c_e = c(L)$  i  $c_i = c(0)$  vanjska i unutarnja koncentracija, a  $u_e = u(L)$  i  $u_i = u(0)$  vanjski i unutarnji potencijal:

$$\begin{aligned}
 \int_0^L \frac{1}{c} dc &= - \int_0^L \frac{zF}{RT} du \\
 \ln |c| \Big|_0^L &= - \frac{zF}{RT} (u(L) - u(0)) \\
 \ln(c(L)) - \ln(c(0)) &= \frac{zF}{RT} (-u_e + u_i) \\
 \ln \left( \frac{c_e}{c_i} \right) &= \frac{zF}{RT} (u_i - u_e).
 \end{aligned}
 \tag{2.12}$$

Budući da je  $z$  konstanta ovisna o vrsti iona, u gornjem raspisu je faktor  $\frac{zF}{RT}$  konstanta. Kako je potencijal membrane upravo  $V = u_i - u_e$  možemo ga uvrstiti u prethodnu jednadžbu, (2.12), i izraziti:

$$V = \frac{RT}{zF} \ln \left( \frac{c_e}{c_i} \right).
 \tag{2.13}$$

Dobivenu jednadžbu (2.13) zovemo **Nernstovom jednadžbom** ili **Nernstov potencijal**.

Ion	Koncentracija iona unutar stanice (mM)	Koncentracija iona izvan stanice (mM)	Nernstov potencijal (mV)
$Na^+$	5 – 15	145	61 – 90
$K^+$	140	5	–90
$Cl^-$	4	110	–89
$Ca^{2+}$	$10^{-4}$	2.5 – 5	136 – 146

Tablica 2.1: U tablici su prikazane koncentracije (mM =  $10^{-3}$  mol/L) i Nernstov potencijal (mV) nekoliko važnijih iona kod neurona sisavaca gdje je za  $T$  uzeta sobna temperatura  $T = 310K$ . Izvor [3, poglavlje 2].

## 2.3 Goldman-Hodgkin-Katz jednadžba i potencijal mirovanja

Čak i da postignemo da je jedna ionska vrsta u ravnoteži, ostale vjerojatno neće biti, stoga će se stvoriti protok različit od nule koji može uzrokovati promjene u potencijalu. Nernstova jednadžba je dobivena iz principa termodinamičkog ekvilibrija i ne ovisi o našem modelu. Kako bismo postigli potencijal kada je ukupan tok struje jednak nuli, potrebno je modelirati vezu između struje i napona za membranu neurona, to jest  $I$ - $V$  vezu. Kako nemamo neke osnovne principe od kojih bismo izveli jednadžbu za strujanje iona već se  $I$ - $V$  veza razlikuje za različite stanice, navodimo dva jednostavna modela koji pokrivaju velik broj slučajeva.

**Goldman-Hodgkin-Katz** jednadžbu struje ćemo dobiti iz Nernst-Planckove jednadžbe. Pretpostavimo da je električno polje preko membrane konstantno te da je debljina membrane jednaka  $L$ , a potencijal  $V$ . Polje unutar membrane je stoga  $E = du/dx = -V/L$ . Uvrštavanjem u (2.10) imamo:

$$J = -D \left( \frac{dc}{dx} + \frac{zF}{c} RT \frac{(-V)}{L} \right). \quad (2.14)$$

Jednadžba (2.14) nakon sređivanja glasi:

$$\frac{dc}{dx} - \frac{zFV}{RTL} c + \frac{J}{D} = 0. \quad (2.15)$$

Kako je  $J(x) = J$  konstanta jer nema promjene u struji (nema akumulacije naboja), zapravo je (2.14) linearna obična diferencijalna jednadžba prvog reda s konstantnim koeficijentima. Takve jednadžbe imaju jedinstveno rješenje uz uvjet  $c(0) = c_i$ . Riješimo stoga (2.14) za  $c(x)$ :

$$c(x) = \frac{JRTL}{DzVF} - \frac{JRTL}{DzVF} e^{\frac{zFVx}{RTL}} + c_i e^{\frac{zFVx}{RTL}}. \quad (2.16)$$

Uz pretpostavku da je  $c(L) = c_e$  imamo:

$$\begin{aligned} c(L) = c_e &\implies \frac{JRTL}{DzVF} - \left( \frac{JRTL}{DzVF} + c_i \right) e^{\frac{zFVL}{RTL}} = c_e \\ &\implies c_i - c_e e^{-\frac{zFV}{RT}} = \frac{JRTL}{DzVF} \left( 1 - e^{\frac{zFV}{RT}} \right). \end{aligned} \quad (2.17)$$

Uvedimo nove oznake:  $P_S = D/L$  - propusnost iona S kroz membranu,  $I_S = zFJ$  - GHK struja za ion S. Sada vrijedi:

$$I_S = P_S \frac{z^2 F^2}{RT} V \frac{c_i - c_e e^{-\frac{zFV}{RT}}}{1 - e^{-\frac{zFV}{RT}}}. \quad (2.18)$$

Naime, uvrštavanjem (2.17) u (2.18) dobije se upravo  $zFJ$ .

Kako je  $J = 0$ , po definiciji od  $I_S$  slijedi da je i  $I_S = 0$  pa imamo:

$$\begin{aligned} I_S = 0 &\implies c_i - c_e e^{\frac{-zFV}{RT}} = 0 \\ &\implies V = \frac{RT}{zF} \ln\left(\frac{c_e}{c_i}\right), \end{aligned} \quad (2.19)$$

što je upravo Nernstov potencijal. Zaključujemo da se GHK model strujanja iona podudara sa Nernstovim potencijalom dobivenim iz temeljnih zakona.

Želimo odrediti potencijal membrane za ukupni protok iona jednak nula, to jest **potencijal mirovanja**. Znamo da za svaku danu unutarnju ili vanjsku koncentraciju iona, svaki ion ima Nernstov potencijal dan jednadžbom (2.13), ali kako dobiti ukupni potencijal membrane za mirovanje? GHK jednadžba (2.18) nam omogućuje zbrajanje struja za različite ione. Na primjer, za neke ione valencije  $z = 1$  i neke  $z = -1$  imamo:

$$0 = \sum_{z_j=1} P_j \frac{c_i^j - c_e^j e^{\frac{-VF}{RT}}}{1 - e^{\frac{-VF}{RT}}} + \sum_{z_j=-1} P_j \frac{c_i^j - c_e^j e^{\frac{VF}{RT}}}{1 - e^{\frac{VF}{RT}}}, \quad (2.20)$$

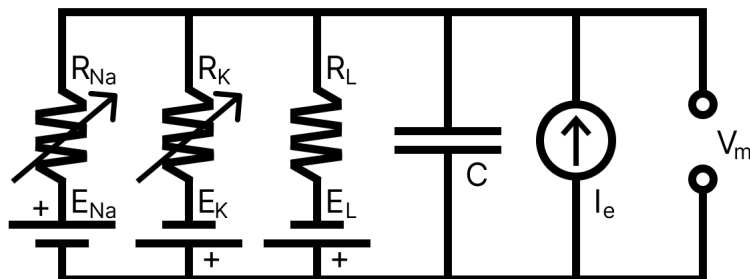
gdje su  $c_i^j$ ,  $c_e^j$  i  $P_j$  podaci od  $j$ -tog iona valencije 1 odnosno  $-1$ . Napomenimo još kako su  $F$ ,  $R$ ,  $T$  konstante neovisne o ionima pa faktor  $\frac{F^2}{RT}$  možemo zanemariti. Također, za naš primjer vrijedi  $z^2 = 1$  pa ga izostavljamo. Iz prethodnog možemo odrediti GHK potencijal membrane  $V$ :

$$V = \frac{RT}{F} \ln\left(\frac{\sum_{z_j=-1} P_j c_i^j + \sum_{z_j=1} P_j c_e^j}{\sum_{z_j=-1} P_j c_e^j + \sum_{z_j=1} P_j c_i^j}\right). \quad (2.21)$$

Time smo izrazili potencijal mirovanja neurona u terminima koncentracije i propusnosti iona. Prethodni izvod GHK jednadžbe podrazumijeva konstantno električno polje što ovisi o tipu stanice, razini koncentracije i ostalim faktorima. Primijetimo da se potencijal mirovanja dan s (2.21) generalno ne podudara s Nernstovim potencijalom za individualne ione dan formulom (2.19). U takvom slučaju očekivali bismo pasivan protok iona koji dovodi do promjene u koncentracijama, no aktivne ionske pumpe osiguravaju ravnotežu omjera koncentracija.

## 2.4 Model strujnog kruga

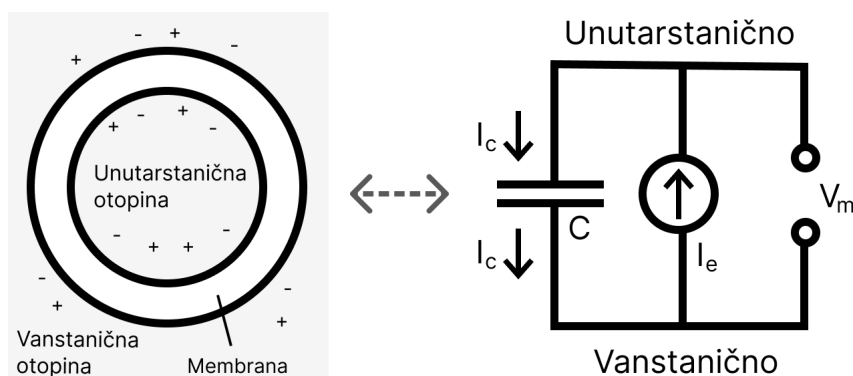
U ovom dijelu ćemo postepeno razvijati matematički model neurona pomoću strujnog kruga. Točnije, želimo proučiti vezu između membranske struje i potencijala sa strujnim krugom.



Slika 2.3: Matematički model neurona ekvivalentan strujnom krugu. Model su razvili Alan Hodgkin i Andrew Huxley početkom 50-ih godina 20. st.

### Neuron je kondenzator

Kondenzatorom nazivamo dva vodiča koji su nabijeni količinama naboja suprotnih predznaka razdvojena izolatorom. Električni kapacitet  $C$  kondenzatora iskazujemo kao omjer naboja i napona  $C = \frac{\Delta Q}{\Delta V}$ . Kod neurona solna otopina predstavlja vodič, a membrana predstavlja izolator.



Slika 2.4: Model živčane stanice kao kondenzatora.

Ako injiciramo struju u neuron, izvor struje će naboje izvana upumpavati u stanicu. Kako se nakupljaju pozitivni naboji unutar stanice oni odbijaju pozitivne naboje dalje od vanjske strane membrane. Stvara se dojam protoka struje kroz membranu pa govorimo o struji kapaciteta  $I_C$ :

$$I_C = \frac{dQ}{dt} = C \frac{dV}{dt}. \quad (2.22)$$

Važnu ulogu u ovom dijelu ima *prvo Kirchhoffovo pravilo* koje navodimo u cijelosti: Struja koja ulazi u čvor jednaka je zbroju struja koje izlaze iz njega. Primijenimo prethodno pravilo na naš slučaj:

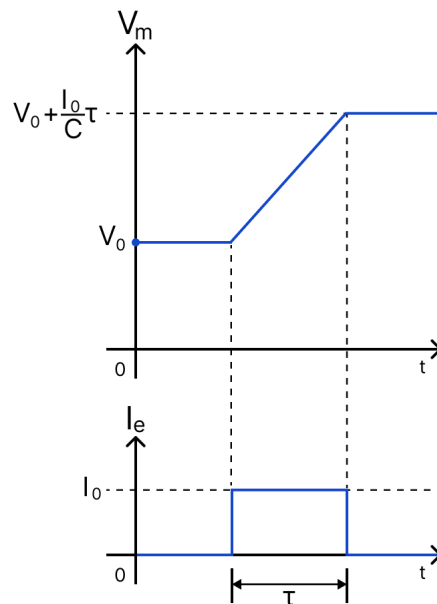
$$I_e = I_C. \quad (2.23)$$

Iz prethodne dvije jednadžbe (2.22) i (2.23) možemo izvesti diferencijalnu jednadžbu kojom opisujemo promjenu napona našeg neuronskog kondenzatora s injiciranom strujom:

$$I_e = C \frac{dV}{dt}. \quad (2.24)$$

Integriramo gornju diferencijalnu jednadžbu (2.24) po  $t$  i izrazimo potencijal membrane  $V$  uz oznaku  $V(0) = V_0$ :

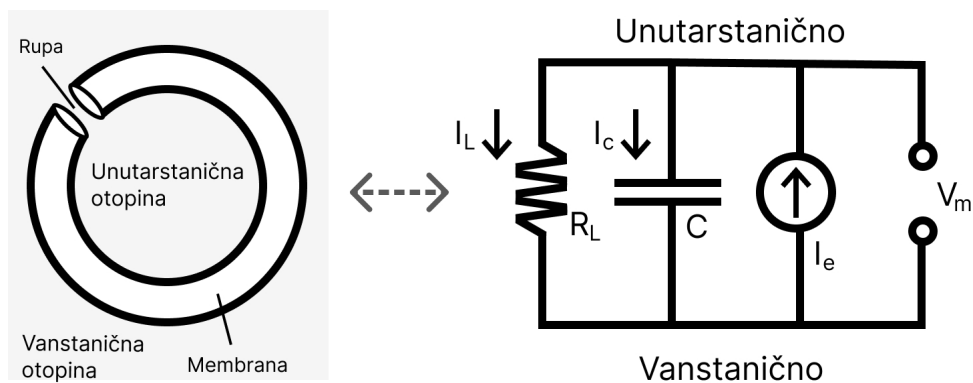
$$\frac{1}{C} \int_0^t I_e(\tau) d\tau = V(t) - V(0) \implies V(t) = V_0 + \frac{1}{C} \int_0^t I_e(\tau) d\tau. \quad (2.25)$$



Slika 2.5: Skica primjera reakcije neurona modeliranog kao kondenzator na injiciranu struju.

## Neuron je propusni kondenzator

Neuron se sastoji od mnogo različitih iona i ionskih kanala koji pridonose protoku iona kroz membranu. Ioni koji imaju značajniju ulogu su kalij i natrij, stoga ćemo promatrati kalijev i natrijev kanal. Preostali ioni nemaju tako značajnu ulogu pa se u modelu pretpostavlja da kroz njihove kanale imamo slobodan protok, to jest „rupu” u membrani. Najprije ćemo promotriti slučaj kada imamo rupu u membrani, a natrijev i kalijev kanal ćemo naknadno dodati kao paralelne otpornike.



Slika 2.6: Model živčane stanice kao propusnog kondenzatora, jednostavan slučaj kao na primjer rupa u membrani. Propusnost je predstavljena otpornikom u strujnom krugu desno.

Primijenimo Kirchhoffovo pravilo:

$$I_e = I_C + I_L. \quad (2.26)$$

Navedimo još i *Ohmov zakon* koji će nam biti od koristi: Jakost struje kroz vodič pri stalnoj temperaturi razmjerna je naponu na njegovim krajevima, to jest proporcionalna je s naponom  $V$ , a obrnuto proporcionalna s otporom  $R$  vodiča:

$$I = \frac{V}{R}. \quad (2.27)$$

Uvrstimo sada u (2.26) prethodni rezultat za  $I_C$ , (2.22), te primijenimo Ohmov zakon na  $I_L$ :

$$I_e = C \frac{dV}{dt} + \frac{V}{R_L}. \quad (2.28)$$

Pomnožimo gornju jednadžbu s  $R_L$  i izrazimo  $V$ :

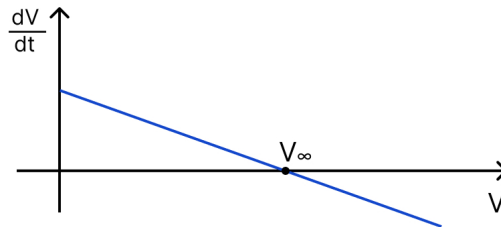
$$V = R_L I_e - R_L C \frac{dV}{dt}. \quad (2.29)$$

Promotrimo slučaj  $\frac{dV}{dt} = 0$ , odnosno ravnotežno stanje. Takav napon ćemo označavati s  $V_\infty$ :

$$V = V_\infty = R_L I_e. \quad (2.30)$$

Kako je umnožak  $R_L C$  zapravo u mjernoj jedinici vremena, supstituirajmo ga s  $\tau$ . Jednadžba (2.29) sada glasi:

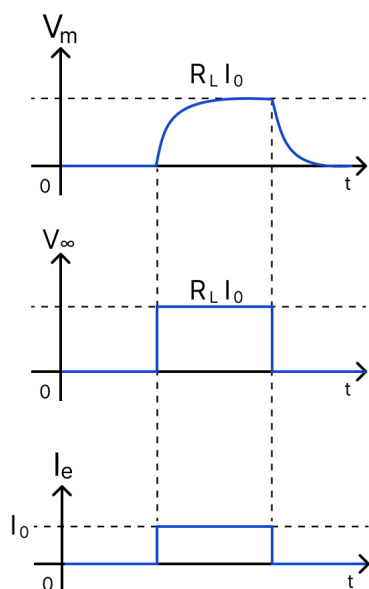
$$V = V_\infty - \tau \frac{dV}{dt}. \quad (2.31)$$



Slika 2.7: Skica prikazuje derivaciju napona. Vidimo da je za  $V > V_\infty$  derivacija negativna, a za  $V < V_\infty$  pozitivna. Možemo zaključiti da  $V$  uvijek teži k  $V_\infty$ .

Riješimo gornju diferencijalnu jednadžbu (2.31) za slučaj kada je  $I_e = \text{const.}$  (odnosno  $V_\infty = \text{const.}$ ). Neka je  $V(0) = V_0$ :

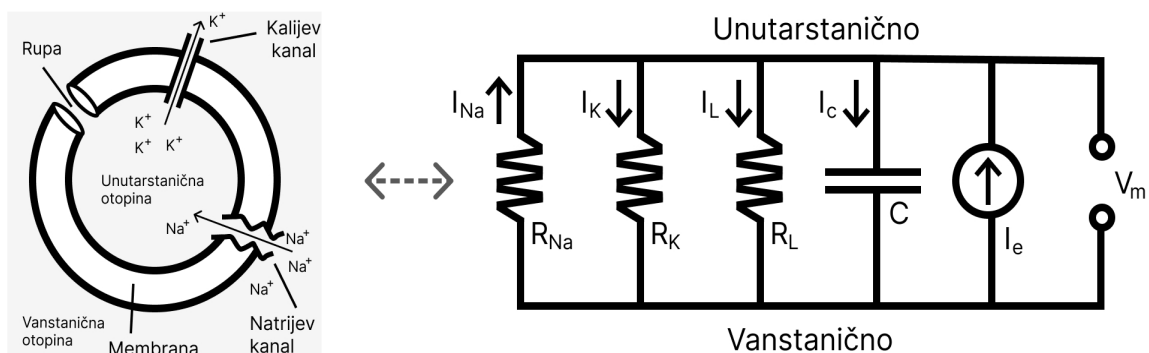
$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= -\frac{1}{\tau}(V - V_\infty) \implies \ln \left| \frac{V(t) - V_\infty}{V_0 - V_\infty} \right| = -\frac{t}{\tau} \\ &\implies V(t) - V_\infty = (V_0 - V_\infty)e^{-t/\tau}. \end{aligned} \quad (2.32)$$



Slika 2.8: Skica primjera reakcije neurona modeliranog kao propusni kondenzator na injiciranu struju. Vidimo kako pri uključenju struje  $V$  raste do  $V_\infty$ , a zatim nakon isključenja struje eksponencijalno pada do  $V_\infty$ . Brzina kojom prilazi  $V_\infty$  ovisi o  $\tau$ , za mali  $\tau$  prilazi brže, to jest derivacija je veća.

### Paralelno spajanje otpornika - kalijevi i natrijevi ionski kanali

Kalijeve i natrijeve ionske kanale također gledamo kao otpornike koje spajamo paralelno.



Slika 2.9: Model živčane stanice gdje su ionski kanali predstavljeni kao otpornici u paralelnom spoju.



U kontekstu ovog modela i daljnjih izračuna korisnije je promatrati vodljivost,  $G$ , umjesto otpora,  $R$ . Znamo da je otpor obrnuto proporcionalan vodljivosti,  $G = R^{-1}$  pa Ohmov zakon možemo zapisati kao:

$$I = GV. \quad (2.33)$$

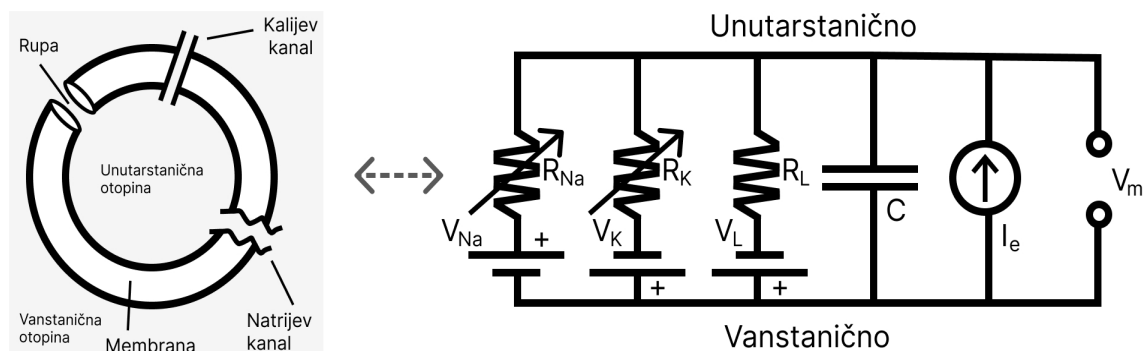
Primijenimo Kirchhoffovo pravilo:

$$I_e = I_C + I_L + I_K + I_{Na}. \quad (2.34)$$

### Baterija u neuronu

Dosadašnji model dobro predstavlja mrtvu stanicu pa ga je potrebno nadograditi tako da modelira živuću stanicu u kojoj je napon promjenjiv.

Baterije u modelu zapravo predstavljaju promjene u naponu unutar i izvan neurona. Do tih promjena dolazi zbog koncentracijskog potencijala i ion-selektivne propusnosti, to jest ionskih kanala. Kada razlika u naponu dođe do razine ekvilibrija prestaje protok iona u stanicu i iz stanice. Takav napon je ranije spomenuti Nernstov potencijal (2.13).



Slika 2.10: Model živčane stanice kao kondenzatora.

Dodavanjem baterije dolazimo do konačnog modela koji uzima u obzir sva svojstva živog neurona i uspješno simulira njegova ponašanja.

Promotrimo još  $I-V$  vezu konačnog modela za ione kalija. Kalijev kanal smo prikazali kao otpornik pa je  $V = \frac{I_K}{G_K}$ , a napon baterije je ekvivalentan Nernstovom potencijalu za kalij  $V_K$ . Stoga je potencijal membrane:

$$V_m = V_K + \frac{I_K}{G_K}. \quad (2.35)$$

Izrazimo sada  $I_K$ :

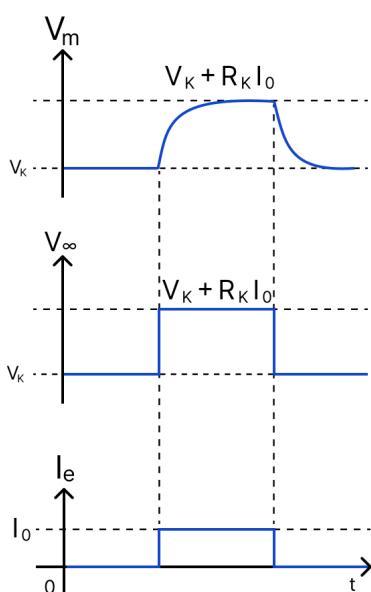
$$I_K = G_K(V_m - V_K). \quad (2.36)$$

Uvrštavanjem gornjih rezultata u  $I_e = I_C + I_K$  (Kirchhoffovo pravilo) i sredimo ( $\tau = R_K C$ ,  $R_K = G_K^{-1}$ ):

$$I_e = G_K(V_m - V_K) + C \frac{dV}{dt}$$

$$V_m + \tau \frac{dV}{dt} = V_K + R_K I_e. \quad (2.37)$$

Sada iz (2.37) vidimo da je  $V_\infty = V_K + R_K I_e$ .



Slika 2.11: Skica primjera reakcije neurona na injiciranu struju uzimajući u obzir samo kalijev kanal.

## 2.5 Hodgkin-Huxley model

Hodgkin i Huxley su 1952. godine opisali dinamiku ionskih struja u neuronu. U eksperimentu su proučavali aktivaciju neurona ovisno o injiciranoj struji. Došli su do zaključka da dolazi do aktivacije relativno malom stimulacijom, no sistem brzo ulazi u stanje mirovanja. Za stimulacije iznad određenog praga dolazi do akcijskog potencijala (eng. spike) - visoki skok u aktivaciji koji s vremenom ponovo ulazi u stanje mirovanja. Model upravo opisuje nastajanje akcijskog potencijala. Osnovna ideja modela je bila uvođenje dvije različite vrste ionskih kanala, za natrij i kalij. Tek naknadno su ti kanali zaista identificirani. Za opis ovog modela glavne reference su [5, 6].

Krenimo opet od Kirchhoffovog pravila koje sada kaže da je injicirana struja  $I_e$  jednaka zbroju struje kapaciteta (2.22) i struje  $I_m$  uzrokovane protokom različitih iona kroz membranu:

$$I_e(t) = C \frac{d}{dt} V(t) + I_m(t). \quad (2.38)$$

Ukupan protok iona kroz membranu  $I_m$  sastoji se od protoka natrijevih iona  $I_{Na}$ , kalijevih iona  $I_K$  i ostalih iona  $I_L$ :

$$I_m = I_K + I_{Na} + I_L. \quad (2.39)$$

Protok iona kroz membranu ovisi o naponu  $V(t)$  i o stanju kanala (otvoren/zatvoren) koje također ovisi o  $V(t)$ . Stoga želimo prikazati ovisnost toka pojedinih iona o  $V(t)$ . Ovime ćemo predstaviti drugi i jednostavniji model za ionske struje koji podrazumijeva linearnu  $I - V$  vezu.

## Kalij

Pretpostavimo da imamo nekoliko kalijevih kanala u neuronu. Ukoliko su svi kanali za kalij otvoreni,  $I_K$  možemo, kao i ranije (2.36), zapisati pomoću Ohmovog zakona:

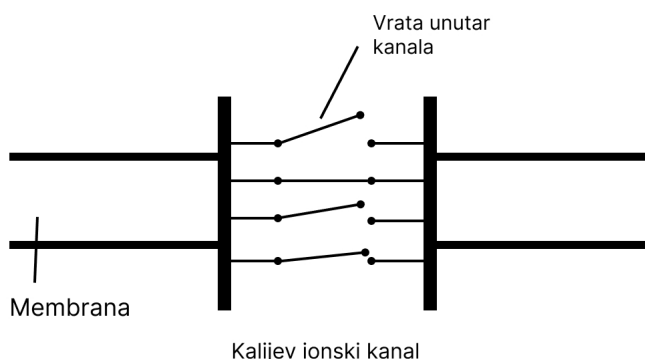
$$I_K = G_K(V_m(t) - V_K), \quad (2.40)$$

gdje je  $V_m(t)$  potencijal membrane, a  $V_K$  kalijev Nernstov potencijal.

Promotrimo sada slučaj kada je dio kalijevih kanala otvoren, a dio zatvoren. Neka na razini jednog kalijevog kanala  $g_K(t)$  predstavlja vjerojatnost da je kanal otvoren, imamo:

$$I_K = G_K g_K(V_m(t) - V_K). \quad (2.41)$$

Sada uvodimo model „vrata” unutar kanala. Pokazalo se da takav model vrata dovoljno dobro predstavlja određena svojstva ionskih kanala.



Slika 2.12: Struktura kalijevog ionskog kanala.

Za model jednog kalijevog kanala pretpostavljamo četvora vrata unutar kanala s potpuno istim svojstvima. Pretpostavljamo dva moguća stanja, vrata su ili otvorena ili zatvorena. Ako je  $n(t)$  vjerojatnost da su jedna vrata kanala otvorena, onda je  $g_K(t) = n^4(t)$  vjerojatnost da je kanal otvoren pa (2.41) možemo zapisati kao:

$$I_K = G_K n^4 (V_m(t) - V_K). \quad (2.42)$$

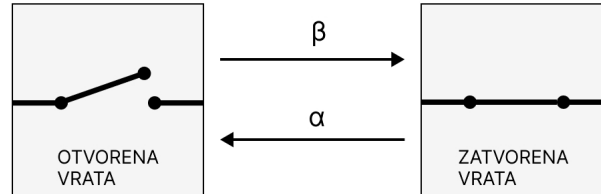
Promotrimo sada ovisnost  $n(t)$  o vremenu. Neka su  $\alpha_n$  i  $\beta_n$  stope prijelaza, to jest vjerojatnost da se vrata otvore odnosno zatvore u jedinici vremena. Kako smo uzeli da je  $n(t)$  vjerojatnost da su vrata otvorena slijedi da je  $1 - n(t)$  vjerojatnost da su vrata zatvorena. Promjena u broju otvorenih vrata jednaka je razlici broja zatvorenih vrata koja se otvaraju i broja otvorenih vrata koja se zatvaraju. Drugim riječima, promjena u broju otvorenih vrata u jedinici vremena jednaka je razlici broja zatvorenih vrata  $1 - n$  pomnoženog s vjerojatnosti da se zatvorena vrata otvore u jedinici vremena  $\alpha_n$  i broja otvorenih vrata  $n$  pomnoženog s vjerojatnosti da se otvorena vrata zatvore u jedinici vremena  $\beta_n$ :

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n(t)) - \beta_n(V)n(t). \quad (2.43)$$

Budući da  $\alpha_n$  i  $\beta_n$  ovise o  $V(t)$ , slijedi da će  $n$ , pa stoga i  $g_K$  također ovisiti o  $V(t)$ . Funkcije  $\alpha_n$  i  $\beta_n$  moraju biti odabrane. Hodgkin i Huxley su na temelju svojih eksperimentalnih podataka došli do sljedećih izraza:

$$\begin{aligned} \alpha_n(V) &= 0.01 \frac{10 - V}{e^{\frac{10-V}{10}} - 1} \\ \beta_n(V) &= 0.125 e^{\frac{-V}{80}}. \end{aligned} \quad (2.44)$$

Primijetimo kako  $\alpha_n$  raste, a  $\beta_n$  pada za rastuće vrijednosti od  $V$ , to jest za velike  $V$  će vrata biti otvorena, a za  $V$  blizu stanja mirovanja će biti zatvorena.



Slika 2.13: Model za jedna vrata unutar kanala.

Sređivanjem gornje jednačbe (2.43) dobivamo:

$$\frac{1}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \frac{dn}{dt} = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} - n(t). \quad (2.45)$$

Pogledajmo rješenje od (2.45) za ravnotežno stanje, to jest  $\frac{dn}{dt} = 0$ . Takav  $n$  ćemo označavati s  $n_\infty$ :

$$n_\infty(V) = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}. \quad (2.46)$$

Sada možemo (2.45) zapisati u obliku:

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty - n. \quad (2.47)$$

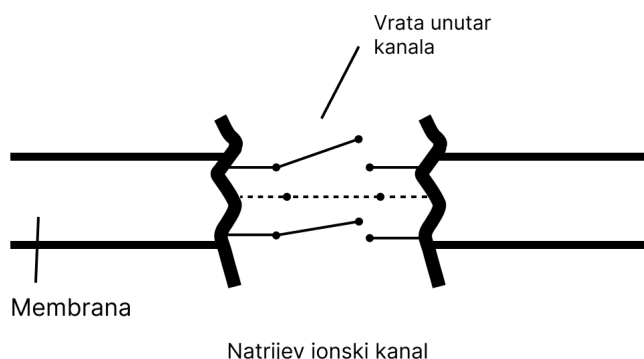
gdje je  $\tau_n(V) = \frac{1}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}$ .

Za fiksni  $V = V_0$  možemo eksplicitno riješiti prethodnu diferencijalnu jednačbu (rješavamo analogno kao (2.32)):

$$n(t, V_0) = n_\infty(V_0)(1 - e^{-t/\tau_n(V_0)}). \quad (2.48)$$

## Natrij

Istu strukturu koristimo i za natrij uz dodatnu pretpostavku da postoje dvije različite vrste vrata unutar kanala. Jedna vrata se otvaraju prilikom rasta napona, dok se druga vrata tada zatvaraju. Takav model rezultira intervalom napona, tj. ako je vrijednost napona unutar određenog intervala, vrata će biti otvorena, dok su u suprotnom vrata zatvorena. Pretpostavljamo da se jedan natrijev kanal sastoji od trojih vrata koja se otvaraju i jednih vrata koja se zatvaraju prilikom porasta napona.



Slika 2.14: Struktura natrijevog ionskog kanala.

Kao i ranije, najprije krećemo od pretpostavke da su svi natrijevi kanali otvoreni:

$$I_{Na} = G_{Na}(V_m - V_{Na}). \quad (2.49)$$

Zatim pretpostavimo da je samo dio  $g_{Na}$  kanala otvoreno:

$$I_{Na} = G_{Na}g_{Na}(V_m - V_{Na}). \quad (2.50)$$

Neka je sada  $m$  vjerojatnost otvorenih vrata koja se otvaraju za velike  $V$ , a  $h$  vjerojatnost otvorenih vrata koja se zatvaraju za velike  $V$ . Vjerojatnosti  $m$  i  $h$  još zovemo aktivacijska i deaktivacijska varijabla. Sljedeće izraze dobivamo analogno kao i u slučaju kalijevih kanala:

$$\begin{aligned} I_{Na} &= G_{Na}m^3(t)h(t)(V_m - V_{Na}) \\ \frac{d}{dt}m &= \alpha_m(V)(1 - m(t)) - \beta_m(V)m(t) \\ \frac{d}{dt}h &= \alpha_h(V)(1 - h(t)) - \beta_h(V)h(t). \end{aligned} \quad (2.51)$$

Funkcije  $\alpha_m$  i  $\beta_m$  za natrijev kanal su empirijski određene s:

$$\begin{aligned} \alpha_m(V) &= 0.1 \frac{25 - V}{e^{\frac{25-V}{10}} - 1} \\ \beta_m(V) &= 4e^{\frac{-V}{18}}. \end{aligned} \quad (2.52)$$

Primijetimo opet kako  $\alpha_m$  raste, a  $\beta_m$  pada za rastuće vrijednosti od  $V$ .

S druge strane, funkcije  $\alpha_h$  i  $\beta_h$  za natrijev kanal su dane s:

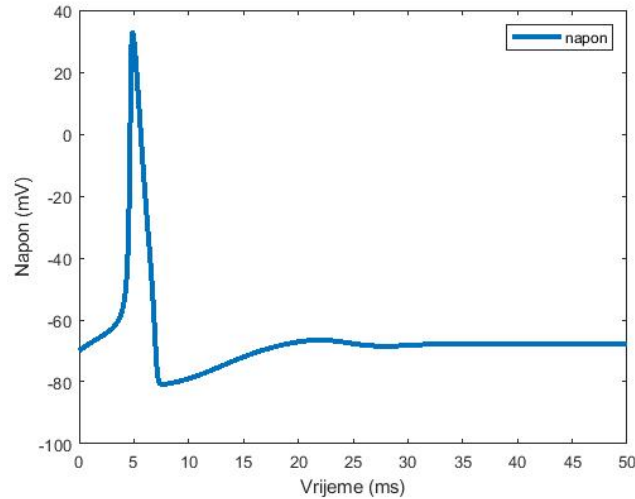
$$\begin{aligned} \alpha_h(V) &= 0.07e^{\frac{-V}{20}} \\ \beta_h(V) &= \frac{1}{e^{\frac{30-V}{10}} + 1}. \end{aligned} \quad (2.53)$$

Sada  $\beta_h$  raste, a  $\alpha_h$  pada za rastuće vrijednosti od  $V$ .

## HH-model

Spajanjem prethodnog u jednu cjelinu konačno dolazimo do Hodgkin-Huxley modela:

$$\begin{aligned}
 C \frac{d}{dt} V &= G_K n^4 (V - V_K) + G_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + G_L (V - V_L) + I_e \\
 \frac{d}{dt} n &= \alpha_n(V) (1 - n(t)) - \beta_n(V) n(t) \\
 \frac{d}{dt} m &= \alpha_m(V) (1 - m(t)) - \beta_m(V) m(t) \\
 \frac{d}{dt} h &= \alpha_h(V) (1 - h(t)) - \beta_h(V) h(t).
 \end{aligned}
 \tag{2.54}$$



Slika 2.15: Prikaz simulacije jednog akcijskog potencijala.

## 2.6 Fitzhugh-Nagumo model

Fitzhugh-Nagumo model su razvili zasebno Richard Fitzhugh i Jin-Ichi Nagumo početkom 60-ih godina 20. st. Ovaj model je zapravo pojednostavljenje prethodnog HH-modela svođenjem na dvije dimenzije. Fitzhugh-Nagumo model se razvio iz zapažanja da živčani puls opisan HH-modelom „živi” na različitim vremenskim intervalima. Cilj je formulirati te vremenske intervale te proučiti matematičku strukturu koja se krije iza akcijskog potencijala. Opis modela uglanom prati [3, 5, 6].

Ključne komponente HH-modela su natrijevi i kalijevi ioni koji kontroliraju aktivirajući i deaktivirajući sistem neurona. Vremenski interval za  $n(t)$  je kraći (aktivacija je brži proces

od deaktivacije) nego za  $m(t)$  i  $h(t)$ . Aktivirajući dio modela je puno brži od deaktivirajućeg dijela, to jest ioni natrija će puno brže ulaziti u neuron, nego što će ioni kalija izlaziti.

Opišimo malo detaljnije potencijal membrane za vrijeme trajanja jednog akcijskog potencijala koji smo modelirali u prethodnom HH-modelu. Pretpostavimo da je neuron u stanju mirovanja koje se postiže za neki napon  $V_{rest}$ . Pod utjecajem nekog podražaja dolazi do aktivacije neurona, to jest dolazi do otvaranja natrijevih kanala te natrijevi ioni zbog negativnog naboja u neuronu počinju ulaziti unutra. Posljedično raste napon u neuronu koji uzrokuje otvaranje više natrijevih kanala što omogućuje još brži pritek natrijevih iona. U trenutku kada napon dođe do neke vrijednosti  $V_{max}$  započinju deaktivacijski procesi koji žele vratiti neuron u stanje mirovanja. Ti procesi su otvaranje kalijevih kanala koji propuštaju kalijeve ione prema van te zatvaranje natrijevih kanala. Kada prilikom deaktivacije napon padne ispod  $V_{rest}$  deaktivacija prestaje i neuron se vraća u stanje mirovanja. Važnu ulogu u ovom procesu ima vrijednost  $V_{TH}$ . Naime, ako podražaj nije dovoljno jak te napon ne prijeđe vrijednost  $V_{TH}$ , neće doći do akcijskog potencijala već se neuron vraća u stanje mirovanja na  $V_{rest}$ . Jasno je iz gornjih razmatranja da imamo tri stacionarne točke:  $V_{rest}$ ,  $V_{TH}$  i  $V_{max}$ .

Sada ćemo modelirati gore opisane aktivacijske i deaktivacijske procese običnim diferencijalnim jednačbama. Neka je  $v(t)$  varijabla koja opisuje aktivacijski dio sistema, a  $w(t)$  varijabla koja opisuje deaktivacijski dio sistema. Kako bismo si olakšali, napravimo sljedeću zamjenu:

$$\begin{aligned} V = V_{rest} & \quad v = 0 \\ V = V_{TH} & \quad \longrightarrow \quad v = a \\ V = V_{max} & \quad v = 1. \end{aligned} \quad (2.55)$$

Neka je  $v(V) = mV + b$ . Sada lako možemo naći  $m$  i  $b$  rješavanjem sustava:

$$\begin{cases} mV_{rest} + b = 0 \\ mV_{max} + b = 1. \end{cases}$$

Konačno, uz  $v(V) = \frac{V}{V_{max} - V_{rest}} + \frac{V_{rest}}{V_{rest} - V_{max}}$  vrijedi zamjena (2.55).

Zanemarimo za početak deaktivacijski dio sistema te modelirajmo aktivaciju ovisno o željenom ponašanju i tri stacionarne točke:

- Što je napon veći to je rast napona brži:

$$\frac{dv}{dt} = v.$$

- Postoji maksimalni napon  $v = 1$ :

$$\frac{dv}{dt} = v(1 - v).$$

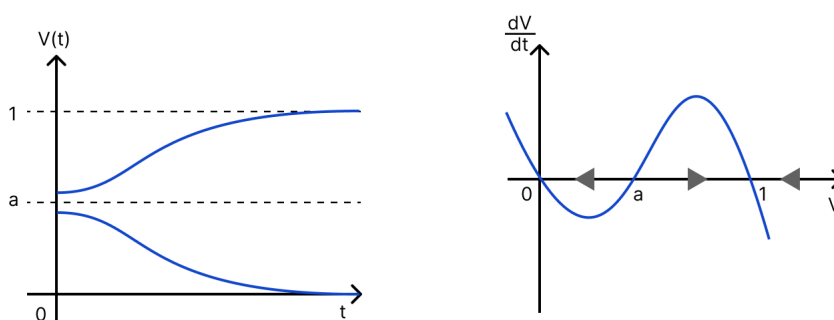


- Ako je  $v < a$  želimo da  $v$  pada prema 0, ako je  $v > a$  želimo da  $v$  raste prema 1:

$$\frac{dv}{dt} = v(1-v)(v-a).$$

Time smo dobili običnu diferencijalnu jednačbu koja opisuje željena ponašanja aktivacijskog procesa:

$$v' = v(1-v)(v-a). \quad (2.56)$$



Slika 2.16: Shema aktivacijskog procesa. Lijeva strana pokazuje aktivaciju sistema u vremenu. Desna strana prikazuje vezu  $v'$  i  $v$  - jasno je iz skice da su 0 i 1 stabilna, a  $a$  nestabilno ravnotežno stanje.

Opišimo sada dinamiku deaktivacije  $w(t)$  koja je zapravo reakcija na aktivacijski proces  $v(t)$ :

- Jačina deaktivacije  $w$  raste kako raste  $v$ . Moramo uzeti u obzir da je vremenski interval od  $w$  duži (proces je sporiji), nego onaj od  $v$  pa skaliramo desnu stranu s  $\epsilon$ ,  $\epsilon \ll 1$ :

$$\frac{dw}{dt} = \epsilon v.$$

- Deaktivacija je ograničena, tj. ne može beskonačno rasti:

$$\frac{dw}{dt} = \epsilon(v - \gamma w).$$

Dobili smo običnu diferencijalnu jednačbu za deaktivaciju:

$$w' = \epsilon(v - \gamma w). \quad (2.57)$$

Dodamo li član  $-w$  u procesu aktivacije (ako  $w$  postane pozitivan smanjit će aktivaciju  $v$ ) dolazimo do originalnog FHN-modela:

$$\begin{aligned}v' &= v(1-v)(v-a) - w \\w' &= \epsilon(v - \gamma w).\end{aligned}\tag{2.58}$$

Uz FHN-sustav postoji i nekolicina modificiranih sustava jednadžbi koji su prilagođeni nekim ponašanjima i pojavama u živčanom sustavu. Ovdje ćemo navesti dvije modifikacije.

Budući da originalna jednadžba opisuje samo jedan aktivacijski događaj, želimo ju modificirati tako da možemo promatrati više aktivacija/deaktivacija u nizu. Potrebno je stoga uključiti u jednadžbu eksplicitini vanjski podražaj  $I_e(t)$ :

$$\begin{aligned}v' &= v(1-v)(v-a) - w + I_e \\w' &= \epsilon(v - \gamma w).\end{aligned}\tag{2.59}$$

Navedimo još jednu modifikaciju za kraj. Željeli bismo opisati komunikaciju akcijskih potencijala promatranog neurona s drugim neuronima u prostoru. To ćemo postići dodavanjem difuzijskog člana  $D\frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$ :

$$\begin{aligned}\frac{\partial v}{\partial t} &= -v(1-v)(v-a) - w + I_e + D\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= \epsilon(v - \gamma w).\end{aligned}\tag{2.60}$$

Primijetimo da se u (2.60) radi o sustavu parcijalnih diferencijalnih jednadžbi budući da su prisutne derivacije i po vremenskoj i po prostornoj varijabli.

## 2.7 Nobleov model

U ovom i u naredna dva modela opisujemo električnu aktivnost u srcu te pritom koristimo [7, poglavlje 2].

Prvi model kojim se opisuje akcijski potencijal u srčanim stanicama je 1962. godine predložio Noble kako bi opisao stanice Purkinjeovih vlakana. Model se bazira na HH-modelu s modificiranim parametrima. Akcijski potencijal ima izraženu fazu platoa koja traje 3 ms za akson lignje, a za stanice Purkinjeovih vlakana 300 – 400 ms. U ovom modelu također imamo protok natrijevih i kalijevih iona, no pretpostavljamo da nema protoka ostalih iona ( $I_L = 0$ ). Također, u Nobleovom modelu za razliku od HH-modela pretpostavljamo dva različita toka za kalijeve ione,  $I_{K_1}$  i  $I_{K_2}$ .

Neka su  $G_{Na}$ ,  $G_{K_1}$  i  $G_{K_2}$  pripadne vodljivosti, a  $V_{Na}$  i  $V_K$  Nernstovi potencijali, slijedi:

$$-C \frac{d}{dt} V = (G_{K_1} + G_{K_2})(V - V_K) + G_{Na}(V - V_{Na}) + I_e. \quad (2.61)$$

Slično kao i u HH-modelu,  $G_{K_2}$  možemo zapisati kao:

$$G_{K_2} = g_{K_2} n^4, \quad (2.62)$$

gdje je  $g_{K_2}$  maksimalna vodljivost, a  $n$  kao i ranije (2.43), ali s prilagođenim parametrima tako da je  $n$  sporiji kako bi korespondirao s prolongiranim akcijskim potencijalom. Standardno se uzima da je vodljivost  $G_{K_1}$  ovisna samo o naponu te je dana jednadžbom:

$$G_{K_1} = 1.2e^{-\frac{V+90}{50}} + 0.015e^{\frac{V+90}{60}}, \quad (2.63)$$

dok je vodljivost  $G_{Na}$  slična kao i u HH-modelu:

$$G_{Na} = g_{Na} m^3 h + g_i, \quad (2.64)$$

gdje je  $g_{Na}$  kao i inače maksimalna vodljivost, a  $g_i$  protok natrijevih iona nastao propuštanjem membrane. Član  $g_i$  također ima efekt prolongiranog akcijskog potencijala.

## 2.8 Beeler-Reuter model

Za simulacije električne aktivnosti cijelog srca pa time i čitanja EKG zapisa najvažniju ulogu imaju ventrikularne stanice. Prvi model koji ih opisuje su dali 1975. godine Beeler i Reuter. Značajna je razlika između ventrikularnih i Purkinjeovih stanica u ulozi kalcija koji je ključan za kontrakcijske mehanizme mišićnih stanica.

Beeler-Reuter model se bazira na eksperimentalnim podacima i opisuje četiri ionske struje: brzi prtok natrijevih iona u stanicu, spori prtok kalcijevih iona u stanicu i dva toka kalijevih iona iz stanice. Model je dan sljedećim sustavom:

$$\begin{aligned} -C \frac{d}{dt} V &= I_{Na} + I_K + I_x + I_S + I_e \\ \frac{d}{dt} c &= 0.07(1 - c) - I_S \\ \frac{d}{dt} g &= \alpha_g(1 - g) - \beta_g g, \end{aligned} \quad (2.65)$$

gdje je  $g \in \{m, h, j, d, f, x\}$  budući da sve jednadžbe za vrata imaju istu strukturu. Struje koje idu prema van smo označili s  $I_K$  i  $I_x$ , a s  $I_S$  smo označili unutarnju struju kalcijevih iona. Unutarstanična koncentracija kalcija je opisana varijablom  $c$  koja je skalirana radi praktičnijeg zapisa,  $c = 10^7 [Ca]_i$ .

## 2.9 Lou-Rudy model

Ovo je drugi model za ventrikularne stanice iz 1991. Zapravo se radi o nadogradnji prethodnog modela i sastoji se od šest ionskih struja kojima upravljaju sedmora vrata. Dva dodatka na prethodni model su vremenska neovisnost natrijeve struje zvana struja platoa i pasivna, linearna pozadinska struja. Model je dan sljedećim sustavom:

$$\begin{aligned}
 -C \frac{d}{dt} V &= I_{Na} + I_{si} + I_K + I_{Kl} + I_{Kp} + I_b + I_e \\
 \frac{d[Ca]_i}{dt} &= -0.0001 I_{si} + 0.07(0.0001 - [Ca]_i) \\
 \frac{d}{dt} g &= \alpha_g(1 - g) - \beta_g g,
 \end{aligned} \tag{2.66}$$

gdje je kao i ranije  $g \in \{m, h, j, d, f, X, X_i\}$  jer sve jednačbe za vrata imaju istu strukturu. Ovdje je  $I_{Na}$  standardna brza struja natrijevih iona prema unutra, dok je  $I_{si}$  spora struja kalcijevih iona prema unutra. Struje  $I_K$ ,  $I_{Kl}$  i  $I_{Kp}$  su redom vremenski ovisna, vremenski neovisna i platoova kalijeva struja.  $I_b$  je pasivna pozadinska struja koja je slična  $I_L$  iz HH-modela.

## Poglavlje 3

# Matematički modeli za tijelo i tkivo srca

U ovom dijelu ćemo napraviti nekoliko modela vezanih za ljudsko srce prateći [7, poglavlje 1 i 2]. Kao što smo već na početku spomenuli, ljudsko tijelo se sastoji od više milijardi stanica povezanih raznim mehanizmima koji ovise o vrsti tkiva. Kod konstrukcije matematičkih modela za električnu aktivnost u tkivu jedan od pristupa bi bio da modeliramo svaku stanicu zasebno i zatim ih povežemo nekim matematičkim modelom za mehanizme povezivanja. Međutim, veliki broj stanica u srcu onemogućuje korištenje takvog pristupa. Kod modeliranja električnih fenomena na razni cijelih organa ili čak cijelog organizma takav pristup bi bio nepotrebno precizan, ako uopće izvediv. Mi ćemo stoga koristiti standardnu tehniku iz mehanike kontinuuma gdje se proučavaju prosječne vrijednosti volumena. Tada gledamo na vrijednost u nekoj točki  $P$  kao prosjek nekog malog volumena u okolini od  $P$ . Odabrani volumen mora biti dovoljno mali u odnosu na cijeli volumen od interesa, ali dovoljno velik u odnosu na molekularnu veličinu materijala. Isto možemo primijeniti na razini stanica kako bismo opisali neko tkivo. Na taj način problem više nije diskretne prirode već imamo neprekidnost.

Stanice srčanih mišića pripadaju skupini takozvanih podražljivih stanica - stanice koje mogu generirati akcijski potencijal. Kao što znamo stanice srca su direktno povezane pa jedna stanica može distribuirati električne signale drugim stanicama i na taj način aktivirati cijelo srce. Procesi depolarizacije i repolarizacije stanice, odnosno akcijski potencijal, analogni su onima iz prethodnih poglavlja stoga ih nećemo dodatno objašnjavati.

### 3.1 Model volumenskog vodiča

Želimo modelirati tijelo kao volumenski vodič. Maxwellova jednadžba (rotacija električnoga polja jednaka je negativnoj brzini promjene magnetnog polja) nam daje vezu

između električnog i magnetnog polja za volumenski vodič:

$$\nabla \times \mathbf{E} + \frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} = 0, \quad (3.1)$$

gdje su  $\mathbf{E}$  i  $\mathbf{B}$  redom jačine električnog i magnetnog polja.

Električna aktivacija srca je brzi proces, ali u kontekstu teorije volumenskih vodiča varijacije u resultantnim električnim i magnetnim poljima su spore. Za vrijednosti frekvencija i vodljivosti koje su relevantne za srce, efekt vremenske varijable se može zanemariti i u svakom trenutku ta polja tretiramo kao statička. Takva polja u kojima je vremenska komponenta zanemariva zovemo kvazistatička polja. Uz prethodne pretpostavke da su polja kvazistatička (3.1) postaje:

$$\nabla \times \mathbf{E} = 0. \quad (3.2)$$

Kako je polje potencijalno (u  $\mathbb{R}^3$ ) akko je bezvrtložno (vidi [16, Teorem 1.7.]), slijedi da  $\mathbf{E}$  možemo zapisati kao:

$$\mathbf{E} = -\nabla u, \quad (3.3)$$

gdje je  $u$  skalarna funkcija za potencijal, a negativan predznak je konvencija.

Treba imati na umu da se  $u$  i  $\mathbf{E}$ , kao i sve ostale vrijednosti iz ovog poglavlja koje ćemo tek navesti, gledaju kao prosječne vrijednosti malog višestaničnog volumena.

Struja  $\mathbf{J}$  u vodiču je dana standardnom relacijom:

$$\mathbf{J} = G\mathbf{E}, \quad (3.4)$$

gdje je  $G$  vodljivost sredstva. Uvrštavanjem (3.3) u prethodni izraz dobivamo:

$$\mathbf{J} = -G\nabla u. \quad (3.5)$$

Pretpostavimo sada da u sredstvu nema izvora struje ili ponora te da nema nagomilanog naboja u bilo kojoj točki. Tada za mali volumen  $V$  slijedi da je ukupna struja koja izlazi iz volumena 0. Ako označimo površinu volumena  $V$  sa  $S$  imamo:

$$\int_S \mathbf{n} \cdot \mathbf{J} dS = 0, \quad (3.6)$$

gdje je  $\mathbf{n}$  vanjska normala na  $S$ . Primjenom teorema o divergenciji (vidi [1, poglavlje 8]) na (3.6) dobivamo:

$$-\int_V \nabla \cdot \mathbf{J} dV = 0. \quad (3.7)$$

Kako relacija mora vrijediti za svaki volumen  $V$ , slijedi da je integrand na području domene jednak 0:

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = 0. \quad (3.8)$$

Ubacimo sada (3.5) u prethodni izraz:

$$\nabla \cdot (G\nabla u) = 0. \quad (3.9)$$

Time smo dobili električni potencijal za volumenske vodiče bez izvora struje. Međutim, aktivno tkivo srca generira takve izvore pa je za opis takvih aktivnosti potrebno prilagoditi jednadžbu. Dodajmo stoga na desnu stranu član  $f$  koji predstavlja takav izvor:

$$\nabla \cdot (G\nabla u) = f. \quad (3.10)$$

Prirodno je pretpostaviti da je tijelo okruženo zrakom ili nekim drugim električki izolirajućim sredstvom. Stoga na površini tijela struja u smjeru normale na površinu mora biti 0:

$$\mathbf{n} \cdot \mathbf{J} = 0, \quad (3.11)$$

gdje je  $\mathbf{n}$  vanjska jedinična normala na površinu tijela. Uvrštavanjem (3.5) u prethodno dobivamo homogeni Neumannov rubni uvjet za  $u$ :

$$\mathbf{n} \cdot (G\nabla u) = 0. \quad (3.12)$$

Električnu aktivnost u tijelu sada možemo opisati sljedećom rubnom zadaćom:

$$\nabla \cdot (G\nabla u) = f, \quad x \in \Omega \quad (3.13)$$

$$\mathbf{n} \cdot (G\nabla u) = 0, \quad x \in \partial\Omega. \quad (3.14)$$

U gornjim jednadžbama  $\Omega$  predstavlja tijelo, uključujući i srce, a  $\partial\Omega$  predstavlja površinu tijela. Da bismo imali rješenje gornje zadaće s rubnim uvjetima, za  $f$  mora vrijediti:

$$\int_{\Omega} f dx = 0. \quad (3.15)$$

Naime, integriranjem (3.13) te primjenom teorema o divergenciji na  $\int_{\Omega} (\nabla \cdot (G\nabla u)) dV$  lijeva strana, uz korištenje rubnog uvjeta (3.14), postaje nula. Napomenimo još kako rubne zadaće s Neumannovim rubnim uvjetom nemaju jedinstveno rješenje budući da svaka konstantna funkcija trivijalno zadovoljava zadaću.

Drugi pristup za računanje distribucije potencijala u tijelu je da primijenimo (3.9) samo na one dijelove tijela koji neposredno okružuju srce. Takva domena je pasivni vodič pa se izvor  $f$  zanemaruje. Označimo takvu domenu s  $T$ , a pripadnu vodljivost i potencijal s  $G_T$  odnosno  $u_T$ . Vanjsku granicu domene, tj. površinu tijela sukladno označavamo s  $\partial T$ . Kako domena ne uključuje i srce, imamo i unutarnju granicu koja je točno na rubu srca i okružujućeg torza - tu granicu označavamo s  $\partial H$ . Kao i ranije pretpostavljamo da je torzo okružen zrakom pa je struja u smjeru normale na površinu 0. Kako bismo riješili zadaću

potreban nam je uvjet na unutarnju granicu. Pretpostavlja se da je distribucija potencijala na  $\partial H$  poznata. Konačno imamo:

$$\nabla \cdot (G_T \nabla u_T) = 0, \quad x \in T \quad (3.16)$$

$$\mathbf{n} \cdot G_T \nabla u_T = 0, \quad x \in \partial T \quad (3.17)$$

$$u_T = u_{\partial H}, \quad x \in \partial H. \quad (3.18)$$

Distribucija potencijala na površini tijela nam je od posebnog interesa budući da je direktno povezana sa zapisima EKG-a.

## 3.2 Bidomenski model

U ovom modelu želimo opet prikazati potencijal membrane, ali ovoga puta na razini srca. Kao što smo već ranije spomenuli, modeliranje svake stanice zasebno pa povezivanje u jednu cjelinu u ovom slučaju nije optimalno rješenje zbog mnogobrojnosti stanica. Ograničeni smo stoga na neprekidnu aproksimaciju tkiva za koju zahtijevamo da razlikuje unutarstaničnu i vanstaničnu domenu.

Matematički model za srce se temelji na prosjeku volumena slično prethodnom modelu. Međutim, sada ćemo tkivo podijeliti u dvije odvojene domene - unutarstaničnu i vanstaničnu. Obje domene su neprekidne i ispunjavaju cijeli volumen srčanih mišića. Opravdanje za promatranje unutarstanične domene kao neprekidne je činjenica da su mišićne stanice povezane takozvanim propusnim vezama - mali kanali ugrađeni u membranu stanice koji formiraju direktan kontakt između unutrašnjosti dviju susjednih stanica. Zahvaljujući propusnim vezama tvari poput iona ili manjih molekula prolaze direktno iz jedne stanice u drugu bez dodira s vanstaničnim prostorom.

Za svaku domenu definiramo električni potencijal koji je u svakoj točki zapravo prosječna vrijednost nekog malog volumena. Posljedica ovakvih razmatranja je pretpostavka da se svaka točka u mišiću srca nalazi i u unutarstaničnoj i u vanstaničnoj domeni pa ima i vanstanični i unutarstanični potencijal.

Unutarstanična i vanstanična domena su odvojene staničnom membranom. Za membranu također pretpostavljamo da je neprekidna i da ispunjava kompletan volumen srca. Membrana je zapravo električni izolator između dvije domene. Iako je otpor membrane jako velik, imamo protok nabijenih iona kroz ionske kanale, tj. imamo protok struje kroz membranu. Taj protok ovisi o propusnosti i potencijalu membrane. Potencijal membrane je definiran za svaku točku u srcu kao razlika unutarstaničnog i vanstaničnog potencijala.

Kvazistatičke pretpostavke iz prethodnog modela primijenjujemo i na tkivo srca. Struje u dvjema domenama su stoga dane s:



$$\mathbf{J}_i = -G_i \nabla u_i \quad (3.19)$$

$$\mathbf{J}_e = -G_e \nabla u_e, \quad (3.20)$$

gdje je  $\mathbf{J}_i$  unutarstanična struja, a  $J_e$  vanstanična struja te analogno  $G_i$  i  $G_e$  unutarstanična i vanstanična vodljivost, a  $u_i$  i  $u_e$  unutarstaničan i vanstaničan potencijal.

U bidomenskom modelu membrana je zapravo izolator između dvije domene pa ima mogućnost razdvojiti naboje. Prirodno je stoga pretpostaviti da postoje akumulacije naboja u svakoj domeni. Međutim, kako je membrana jako tanka ukupna akumulacija naboja u bilo kojoj točki je nula:

$$\frac{\partial}{\partial t}(Q_i + Q_e) = 0, \quad (3.21)$$

gdje su  $Q_i$  i  $Q_e$  redom unutarstanični i vanstanični naboji.

U svakoj domeni ukupan prtok struje u neku točku mora biti jednak zbroju brzine promjene akumuliranog naboja u toj točki i ionske struje koja izlazi iz domene u toj točki:

$$-\nabla \cdot \mathbf{J}_i = \frac{\partial Q_i}{\partial t} + \chi I_m \quad (3.22)$$

$$-\nabla \cdot \mathbf{J}_e = \frac{\partial Q_e}{\partial t} - \chi I_m, \quad (3.23)$$

gdje je  $I_m$  ionska struja kroz membranu, a  $\chi$  predstavlja površinu membrane po jedinici volumena. Ionska struja se mjeri po jedinici površine membrane, a gustoća naboja i ukupan prtok struje se mjere po jedinici volumena membrane. Stoga je  $\chi I_m$  ionska struja po jedinici volumena tkiva. Konvencija je da je pozitivan smjer ionske struje iz unutarnje u vanjsku domenu.

Zbrajanjem (3.22) i (3.23) te uvrštavanjem (3.21) dobivamo:

$$\nabla \cdot \mathbf{J}_i + \nabla \cdot \mathbf{J}_e = 0, \quad (3.24)$$

što znači da je ukupna struja konzervirana. Uvrštavanjem (3.19) i (3.20) u gornji izraz dobivamo:

$$\nabla \cdot (G_i \nabla u_i) + \nabla \cdot (G_e \nabla u_e) = 0. \quad (3.25)$$

Količina naboja koju membrana može separirati ovisi o potencijalu i kapacitetu membrane. Veza potencijala membrane  $v = u_i - u_e$  i količine separiranog naboja  $Q$  je:

$$v = \frac{Q}{\chi C}, \quad (3.26)$$

gdje je  $C$  kapacitet membrane, a  $q$  je dan kao:

$$Q = \frac{1}{2}(Q_i - Q_e). \quad (3.27)$$

Opet uvodimo omjer površine i volumena membrane  $\chi$  jer je  $C$  dan po jedinici površine membrane, a  $v$  i  $Q$  se definiraju u odnosu na volumen.

Uvrstimo (3.26) u (3.27) i derivirajmo po  $t$ :

$$\chi C \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{1}{2} \frac{\partial(Q_i - Q_e)}{\partial t}. \quad (3.28)$$

Iz (3.21) slijedi:

$$\frac{\partial Q_i}{\partial t} = -\frac{\partial Q_e}{\partial t} = \chi C \frac{\partial v}{\partial t}, \quad (3.29)$$

pa uvrštavanjem u (3.22) slijedi:

$$-\nabla \cdot \mathbf{J}_i = \chi C \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_m. \quad (3.30)$$

Konačno, uz (3.19), dobivamo:

$$\nabla \cdot (G_i \nabla u_i) = \chi C \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_m. \quad (3.31)$$

Jednadžbe (3.25) i (3.31) opisuju promjene potencijala  $u_i$ ,  $u_e$  i  $v$ . Korištenjem definicije od  $v$  možemo eliminirati  $u_i$  iz jednadžbi. Uvrstimo stoga  $u_i = u_e + v$  u (3.25) i (3.31):

$$\nabla \cdot (G_i \nabla (u_e + v)) = \chi C \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_m \quad (3.32)$$

$$\nabla \cdot (G_i \nabla (u_e + v)) + \nabla \cdot (G_e \nabla u_e) = 0. \quad (3.33)$$

Sređivanjem gornjih jednadžbi dolazimo do standardne formulacije bidomenskog modela koji je krajem 70-ih godina 20. st. predstavio Tung:

$$\nabla \cdot (G_i \nabla v) + \nabla \cdot (G_i \nabla u_e) = \chi C \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_m \quad (3.34)$$

$$\nabla \cdot (G_i \nabla v) + \nabla \cdot ((G_i + G_e) \nabla u_e) = 0. \quad (3.35)$$

Svojstva provodljivosti srčanog mišića su izrazito anizotropična (vrijednosti mjerenja nekog svojstva u nekoj točki se mijenjaju ovisno o smjeru) što indicira da su parametri  $G_i$  i  $G_e$  tenzorske vrijednosti. Anizotropija proizlazi iz činjenice da se srčani mišić sastoji od vlakana, a vodljivost je veća u smjeru vlakana nego u smjeru okomitom na vlakna.

Nadalje, mišićna vlakna su organizirana u slojeve što daje tri karakteristična smjera za vrijednosti vodljivosti tkiva: paralelno s vlaknima, okomito na vlakna, ali paralelno sa slojem i okomito na sloj. Smjer vlakana pa onda i tenzori vodljivosti se razlikuju kroz cijeli srčani mišić. U danoj točki možemo definirati skup okomitih jediničnih vektora  $a_l$  - u smjeru vlakana,  $a_t$  - okomito na vlakna i paralelno sa slojem i  $a_n$  - normala na sloj. Lokalni tenzor  $G^*$  u bazi formiranoj od jediničnih vektora  $a_l$ ,  $a_t$  i  $a_n$  je dijagonalan:

$$G^* = \begin{bmatrix} \sigma_l & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_t & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_n \end{bmatrix}. \quad (3.36)$$

Za električno polje  $\mathbf{E}^* = (e_1, e_2, e_3)^T$ , u lokalnoj bazi  $\{a_l, a_t, a_n\}$ , iz Ohmovog zakona možemo u terminima lokalne baze  $\{a_l, a_t, a_n\}$  izraziti pripadajuću struju:

$$\mathbf{J}^* = G^* \mathbf{E}^* = (\sigma_l e_1, \sigma_t e_2, \sigma_n e_3)^T = (j_1, j_2, j_3)^T. \quad (3.37)$$

Vektor struje preslikan u globalne koordinate je:

$$\mathbf{J} = j_1 a_l + j_2 a_t + j_3 a_n = A \mathbf{J}^*, \quad (3.38)$$

gdje su  $a_l$ ,  $a_t$  i  $a_n$  stupci matrice  $A$ . Električno polje  $\mathbf{E}$  izraženo u globalnim koordinatama je preslikano u lokalne koordinate preko inverznog preslikavanja  $\mathbf{E}^* = A^{-1} \mathbf{E}$ . Kako su vektori stupci od  $A$  okomiti jedinični vektori, tj.  $A$  je ortogonalna matrica, vrijedi  $A^{-1} = A^T$ . Izrazimo sada struju  $\mathbf{J}$  u globalnim koordinatama koristeći (3.37), (3.38) te  $\mathbf{E}^* = A^T \mathbf{E}$ :

$$\mathbf{J} = A \mathbf{J}^* = A G^* \mathbf{E}^* = A G^* A^T \mathbf{E}. \quad (3.39)$$

Iz gornjeg zapisa lako iščitavamo globalne tenzore vodljivosti  $G_i$  i  $G_e$ :

$$G_i = A G_i^* A^T \quad (3.40)$$

$$G_e = A G_e^* A^T, \quad (3.41)$$

gdje su  $G_i^*$  unutarstanični, a  $G_e^*$  vanstanični tenzori vodljivosti izraženi u lokalnom koordinatnom sustavu. To su dijagonalni tenzori definirani kao u (3.36). Vrijednosti  $G_{ij}$  matrice  $G = A G^* A^T$  stoga možemo zapisati kao:

$$G_{ij} = a_l^i a_l^j \sigma_l + a_t^i a_t^j \sigma_t + a_n^i a_n^j \sigma_n, \quad (3.42)$$

gdje su  $i, j = 1, 2, 3$ , a  $a_l^i$   $i$ -ta komponenta od  $a_l$ ,  $a_t^j$   $j$ -ta komponenta od  $a_t$  itd. Konkretno vrijednosti parametara lokalne vodljivosti se mogu naći u [7].

Nedostaju nam još rubni uvjeti na  $u_e$  i  $v$  kako bismo mogli riješiti sustav jednadžbi (3.34) i (3.35). Pretpostavimo da je srce okruženo sredstvom koje nije vodič. Tada je komponenta normale na granicu i za unutarstaničnu i za vanstaničnu struju nula:

$$\mathbf{n} \cdot \mathbf{J}_i = 0 \quad (3.43)$$

$$\mathbf{n} \cdot \mathbf{J}_e = 0, \quad (3.44)$$

gdje je  $\mathbf{n}$  jednična vanjska normala na granicu srca. Uvrstimo u prethodne izraze  $\mathbf{J}_i = -G_i \nabla u_i = -G_i \nabla (u_e + v)$  i  $\mathbf{J}_e = -G_e \nabla u_e$ :

$$\mathbf{n} \cdot (G_i \nabla v + G_i \nabla u_e) = 0 \quad (3.45)$$

$$\mathbf{n} \cdot (G_e \nabla u_e) = 0. \quad (3.46)$$

Pretpostavimo sada da je ionska struja u (3.34) funkcija koja ovisi samo o  $v$ :

$$I_m = f(v). \quad (3.47)$$

Čest izbor za definiciju funkcije  $f$  je kubični polinom:

$$f(v) = \alpha^2 (v - v_{rest})(v - v_{th})(v - v_{max}), \quad (3.48)$$

gdje je  $\alpha$  parametar koji određuje brzinu ulazne faze, npr. brzinu promjene potencijala membrane u depolarizacijskoj fazi. Nadalje,  $v_{rest}$  je potencijal mirovanja,  $v_{th}$  je potencijal praga, a  $v_{max}$  maksimalni potencijal. Parametri  $v$ ,  $v_{rest}$ ,  $v_{th}$  i  $v_{max}$  imaju isto značenje kao i parametri  $V$ ,  $V_{rest}$ ,  $V_{TH}$  i  $V_{max}$  iz prethodnog poglavlja, stoga ih ovdje nećemo dodatno objašnjavati. Napomenimo samo kako ovaj model nije pogodan za simuliranje cijelog srčanog ciklusa jer  $f(v)$  ne može reproducirati repolarizacijsku fazu budući da je  $v_{max}$  stabilna ravnotežna točka za  $v$ . Konkretno vrijednosti parametara i detaljnija analiza se mogu pronaći u [7].

Zapišimo konačno kompletan sustav za model bidomena koji možemo riješiti za  $u_e$  i  $v$ :

$$\nabla \cdot (G_i \nabla (u_e + v)) = \chi C \frac{\partial v}{\partial t} + \chi (\alpha^2 (v - v_{rest})(v - v_{th})(v - v_{max}))$$

$$\nabla \cdot (G_i \nabla v) + \nabla \cdot ((G_i + G_e) \nabla u_e) = 0$$

$$\mathbf{n} \cdot (G_i \nabla v + G_i \nabla u_e) = 0$$

$$\mathbf{n} \cdot (G_e \nabla u_e) = 0.$$

### 3.3 Model monodomene

Bidomenski model za električnu aktivnost srca je sustav parcijalnih diferencijalnih jednadžbi koje se teško rješavaju i analiziraju. Ukoliko uvedemo neke pretpostavke na  $G_i$  i  $G_e$  možemo bitno pojednostaviti sustav. Novodobiveni model zovemo model monodomene.

Ako pretpostavimo jednake stope anizotropije  $G_e = \lambda G_i$ , gdje je  $\lambda > 0$  konstantni koeficijent, tada  $G_e$  možemo eliminirati iz (3.34) - (3.35):

$$\nabla \cdot (G_i \nabla v) + \nabla \cdot (G_i \nabla u_e) = \chi C \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_m \quad (3.49)$$

$$\nabla \cdot (G_i \nabla v) + (1 + \lambda) \nabla \cdot (G_i \nabla u_e) = 0. \quad (3.50)$$

Sređivanjem (3.50) imamo:

$$\nabla \cdot (G_i \nabla u_e) = -\frac{1}{1 + \lambda} \nabla \cdot (G_i \nabla v). \quad (3.51)$$

Uvrštavanjem prethodnog u (3.49) slijedi:

$$\nabla \cdot (G_i \nabla v) - \frac{1}{1 + \lambda} \nabla \cdot (G_i \nabla v) = \chi C \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_m. \quad (3.52)$$

Sređivanjem gornjeg izraza dolazimo do standardnog zapisa za model monodomene:

$$\frac{\lambda}{1 + \lambda} \nabla \cdot (G_i \nabla v) = \chi C \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_m. \quad (3.53)$$

Uz pretpostavku jednakih stopa anizotropije rubni uvjeti (3.45) - (3.46) postaju:

$$\mathbf{n} \cdot (G_i \nabla v + G_i \nabla u_e) = 0 \quad (3.54)$$

$$\mathbf{n} \cdot (\lambda G_i \nabla u_e) = 0. \quad (3.55)$$

Iz (3.55) vidimo da je

$$\mathbf{n} \cdot (G_i \nabla u_e) = 0. \quad (3.56)$$

Uvrštavanjem u (3.54) dobivamo:

$$\mathbf{n} \cdot (G_i \nabla v) = 0. \quad (3.57)$$

Time smo došli do konačnog modela monodomene:

$$\frac{\lambda}{1 + \lambda} \nabla \cdot (G_i \nabla v) = \chi C \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_m \quad (3.58)$$

$$\mathbf{n} \cdot (G_i \nabla v) = 0. \quad (3.59)$$

Iako je prednost ovog modela što je jednostavniji za analizu i računanje, ima i ograničenja. Jedno od ograničenja je upravo pretpostavka jednake stope anizotropije koja se kosi sa stvarnim mjerenjima. Teško je stoga odrediti parametar  $\lambda$  za koji bismo imali najbolju aproksimaciju stvarnih mjerenja. Također, uz pretpostavku jednakih stopa anizotropije gube se neka važna elektrofiziološka svojstva.

### 3.4 Povezivanje srca i tijela

Bidomenski model za električnu aktivnost u srcu pretpostavlja da je srce izvana električki izolirano. Takav model je koristan za neke eksperimentalne situacije, no u prirodnim uvjetima srce je okruženo tijelom koje smo ranije modelirali kao volumenski vodič. Električni potencijal domene koja okružuje srce je dan jednadžbama (3.16) - (3.17):

$$\begin{aligned}\nabla \cdot (G_T \nabla u_T) &= 0, & x \in T \\ \mathbf{n} \cdot G_T \nabla u_T &= 0, & x \in \partial T.\end{aligned}$$

Međutim, uvjet  $u_T = u_{\partial H}$ ,  $x \in \partial H$  dan u (3.18) je potrebno prilagoditi tako da se gornji sustav može povezati sa bidomenskim jednadžbama (3.32) - (3.33):

$$\begin{aligned}\nabla \cdot (G_i \nabla (u_e + v)) &= \chi C \frac{\partial v}{\partial t} + \chi I_m \\ \nabla \cdot (G_i \nabla (u_e + v)) + \nabla \cdot (G_e \nabla u_e) &= 0.\end{aligned}$$

Kako je srce okruženo vodičem, komponenta normale vektora ukupne struje mora biti jednaka s obje strane granice srca. Točnije, na granici mora vrijediti da je komponenta normale vektora struje unutar srca jednaka komponenti normale struje u okolnom tkivu. To slijedi iz zakona očuvanja struje i naboja. Ukupna struja u tkivu srca je zbroj vanstanične i unutarstanične struje. Uz notaciju kao i ranije imamo:

$$\mathbf{n} \cdot (\mathbf{J}_i + \mathbf{J}_e) = \mathbf{n} \cdot \mathbf{J}_T, \quad (3.60)$$

gdje je  $\mathbf{n}$  vanjska jedinična normala na površinu srca. Zapišimo  $\mathbf{J}_i$ ,  $\mathbf{J}_e$  i  $\mathbf{J}_T$  preko glavnih varijabli  $u_e$ ,  $v$  i  $u_T$ :

$$\mathbf{n} \cdot (G_i \nabla v + (G_i + G_e) \nabla u_e) = \mathbf{n} \cdot (G_T \nabla u_T). \quad (3.61)$$

Gornji uvjet neće biti dovoljan za povezivanje dva sustava već, su potrebne dodatne pretpostavke. Uzet ćemo rubne uvjete temeljene na pretpostavci da je vanstanična domena u direktnoj vezi s domenom koja okružuje srce, dok je unutarstanična domena kompletno izolirana. Želimo stoga da su na granici srca vanstanični i potencijal izvan srca jednaki:

$$u_e = u_T. \quad (3.62)$$

Pretpostavka da je unutarstanična domena u potpunosti izolirana implicira da komponenta normale unutarstaničnog potencijala na površinu srca mora biti 0:

$$\mathbf{n} \cdot \mathbf{J}_i = 0. \quad (3.63)$$

Zapišimo prethodni izraz u terminima  $u_e$  i  $v$ :

$$\mathbf{n} \cdot (G_i \nabla v + G_i \nabla u_e) = 0. \quad (3.64)$$

Uvrštavanjem prethodnog u uvjet (3.61) slijedi:

$$\mathbf{n} \cdot (G_e \nabla u_e) = \mathbf{n} \cdot (G_T \nabla u_T). \quad (3.65)$$

Tri rubna uvjeta (3.62), (3.64) i (3.65) povezuju sustav jednažbi (3.32) - (3.33) s (3.16) - (3.17). U kombinaciji s izrazima (3.47) i (3.48) za ionsku struju imamo potpuni sustav koji je rješiv za nepoznate potencijale  $u_e$ ,  $v$  i  $u_T$ .





# Poglavlje 4

## Primjeri i numerička rješenja

U ovom poglavlju su prikazane simulacije akcijskih potencijala pomoću HH-modela i FHN-modela. Svi grafovi su dobiveni u MATLAB-u, a diferencijalne jednačbe su izračunate pomoću eksplicitne Euleorove metode ili korištenjem MATLAB-ove funkcije `ode45()`.

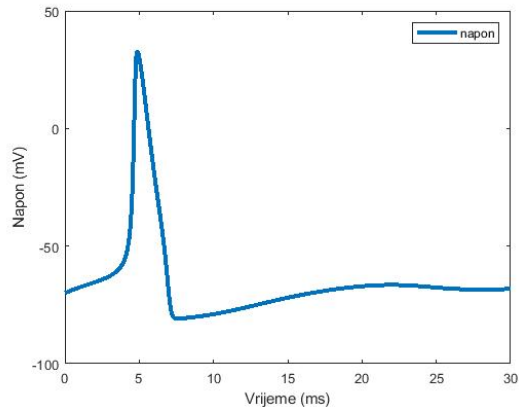
### 4.1 Simulacija HH-model

Simuliramo HH-model dan sustavom (2.54):

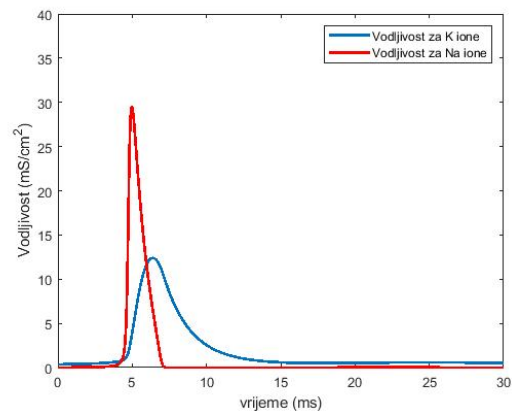
$$\begin{aligned}C \frac{d}{dt} V &= G_K n^4 (V - V_K) + G_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + G_L (V - V_L) + I_e \\ \frac{d}{dt} n &= \alpha_n(V)(1 - n(t)) - \beta_n(V)n(t) \\ \frac{d}{dt} m &= \alpha_m(V)(1 - m(t)) - \beta_m(V)m(t) \\ \frac{d}{dt} h &= \alpha_h(V)(1 - h(t)) - \beta_h(V)h(t),\end{aligned}$$

gdje su funkcije  $\alpha_n$ ,  $\beta_n$ ,  $\alpha_m$ ,  $\beta_m$ ,  $\alpha_h$  i  $\beta_h$  dane u 2.5.

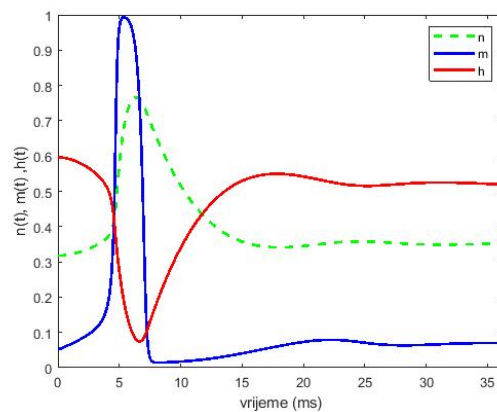
Sljedeći grafovi prikazuju simulaciju akcijskih potencijala za neuron „gigantske” lig-nje. Vrijednosti konstanti su preuzete iz originalnog rada i mogu se naći u [15, tablica 3]. Želimo promotriti pojavu akcijskih potencijala ovisno o injiciranoj struji  $I_e$  koja je konstantna. Dodatno, želimo vidjeti kako se vodljivost iona te varijable  $n$ ,  $m$  i  $h$  ponašaju za dobivene potencijale. Konkretno, ako neurone stimuliramo dovoljno jakom strujom dolazi do depolarizacije neurona,  $V_m$  kratko postaje pozitivan prije nego se vrati na svoj prethodni potencijal mirovanja.  $G_{Na}$  i  $G_K$  pokazuju da se Na-kanali brzo otvaraju i zatvaraju, dok se K-kanali sporije otvaraju i zatvaraju. Funkcije  $n$ ,  $m$  i  $h$  prikazuju redom aktivaciju K-kanala i Na-kanala te deaktivaciju Na-kanala. Sukladno tome želimo da za vrijeme depolarizacije  $m$  raste brže, a  $n$  sporije te da  $h$  pada.



(a) Graf prikazuje potencijal membrane u vremenskom intervalu od 30 ms.

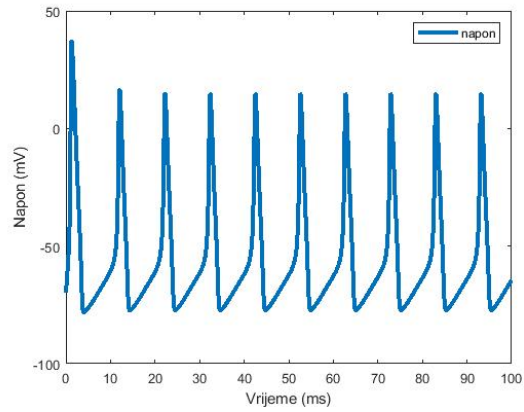


(b) Graf prikazuje vodljivost za Na i K ione za gornji potencijal membrane.

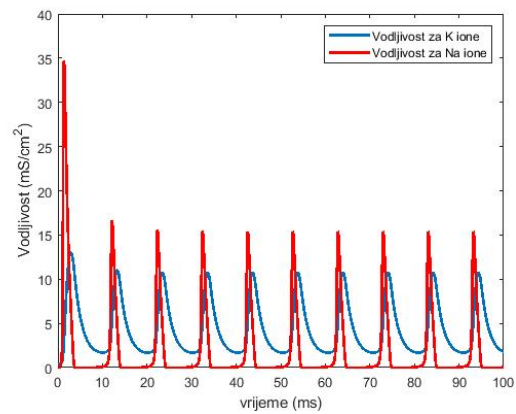


(c) Graf prikazuje funkcije vjerojatnosti  $n(t)$ ,  $m(t)$  i  $h(t)$  za gornji potencijal membrane.

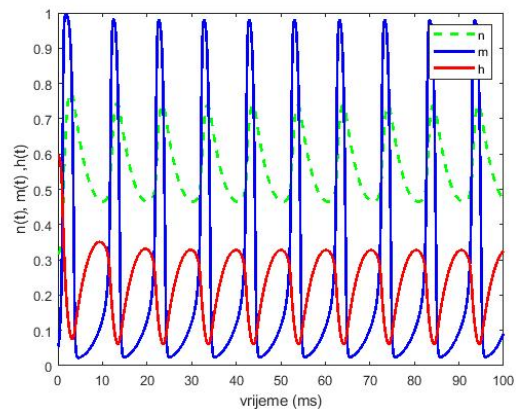
Slika 4.1:  $I_e = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  - jedan akcijski potencijal.



(a) Graf prikazuje potencijal membrane u vremenskom intervalu od 100 ms.

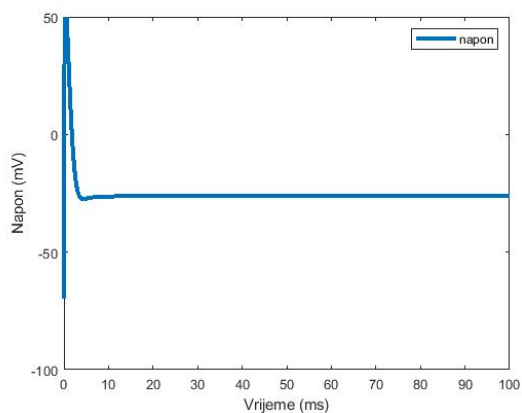


(b) Graf prikazuje vodljivost za Na i K ione za gornji potencijal membrane.

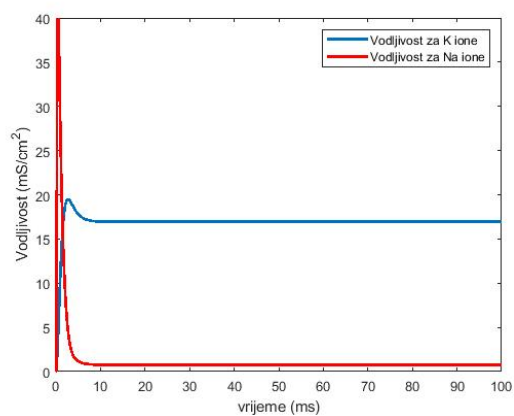


(c) Graf prikazuje funkcije vjerojatnosti  $n(t)$ ,  $m(t)$  i  $h(t)$  za gornji potencijal membrane.

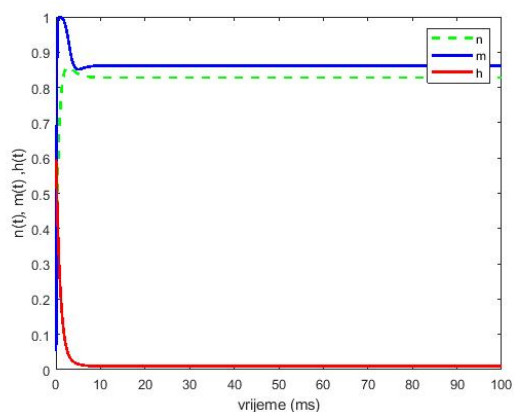
Slika 4.2:  $I_e = 30 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  - periodički akcijski potencijali.



(a) Graf prikazuje potencijal membrane u vremenskom intervalu od 100 ms



(b) Graf prikazuje vodljivost za Na i K ione za gornji potencijal membrane.



(c) Graf prikazuje funkcije vjerojatnosti  $n(t)$ ,  $m(t)$  i  $h(t)$  za gornji potencijal membrane.

Slika 4.3:  $I_e = 900 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  - neuron se ne vraća u stanje mirovanja već ostaje cijelo vrijeme depolariziran.

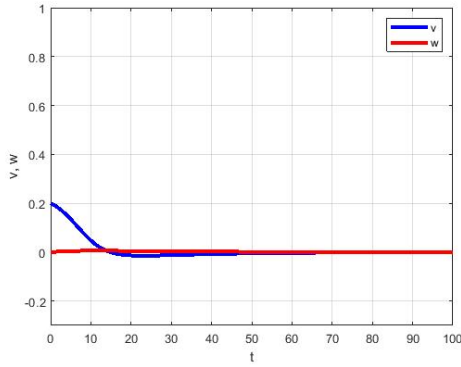
- Slika 4.1: Injicirana struja je dovoljno jaka da depolarizira membranski potencijal iznad praga, ali nedovoljno da ga i zadrži iznad - generiran je samo jedan akcijski potencijal. Na grafu (a) vidimo da potencijal membrane naglo raste (depolarizacija) i pokreće akcijski potencijal. Nakon toga dolazi do pada ispod potencijala mirovanja (hiperpolarizacija) te se vraća u potencijal mirovanja (repolarizacija) gdje ostaje (stanje mirovanja). Na grafu (b) vidimo da vodljivost za natrijeve ione raste brže od vodljivosti za kalijeve ione što znači da se natrijevi kanali otvaraju brže i potencijal membrane raste (depolarizacija). Interval na kojem vodljivost za natrijeve ione pada, a za kalijeve ione raste predstavlja repolarizaciju. Pad vodljivosti za kalijeve ione označava povratak u stanje mirovanja. Na grafu (c) plava i crvena krivulja pokazuju aktivaciju odnosno deaktivaciju natrijevih kanala. Kada plava krivulja raste, a crvena pada zapravo je pojačana aktivacija, a smanjena deaktivacija Na kanala što znači da se Na kanali otvaraju (depolarizacija). Rast zelene i crvene krivulje te pad plave predstavljaju otvaranje kalijevih i zatvaranje natrijevih kanala (repolarizacija).
- Slika 4.2: Injicirana struja je dovoljno jaka da depolarizira membranski potencijal iznad praga i da ga zadrži iznad neko vrijeme - generiran je niz akcijskih potencijala. Na grafu (a) vidimo da potencijal membrane periodički naglo raste (depolarizacija) pa pada (repolarizacija). Na grafu (b) analogno prvom primjeru prepoznamo faze depolarizacije i repolarizacije. Budući da imamo periodička ponavljanja zaključujemo da se radi nizu akcijskih potencijala. Iz grafa (c) analogno prvom primjeru možemo prepoznati niz akcijskih potencijala.
- Slika 4.3: Injicirana struja je toliko jaka da uzrokuje neprekidnu depolarizaciju membranskog potencijala iznad praga i onemogućuje vraćanje u stanje mirovanja. Na grafu (a) vidimo da krivulja naglo raste (depolarizacija) i ostaje gore. Na grafu (b) vidimo kako vodljivost za kalij ne prati jako veliki skok vodljivosti natrija. Zapravo imamo ulazak velikih količina natrijevih iona u kratkom periodu. Za vrijeme tog perioda se kalijevi kanali ne stignu otvoriti i neuron ostaje depolariziran. Na grafu (c) imamo nagli rast aktivacije i nagli pad deaktivacije natrijevih kanala. To znači da se u kratkom periodu veliki broj kanala otvorio te je ušla velika količina natrijevih iona u neuron (depolarizacija). Kako je broj otvorenih kalijevih kanala cijelo vrijeme manji od broja otvorenih natrijevih kanala, neuron se ne može repolarizirati.

## 4.2 Simulacija FHN-model

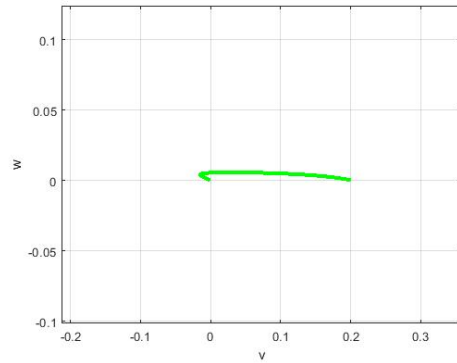
Simuliramo FHN-model dan sustavom (2.59):

$$\begin{aligned} v' &= v(1-v)(v-a) - w + I_e \\ w' &= \epsilon(v - \gamma w). \end{aligned} \tag{4.1}$$

U primjerima koji slijede parametri  $\epsilon = 0.005$ ,  $w_0 = 0$  i  $a = 0.25$  su fiksni, a variramo parametre  $I_e$ ,  $\gamma$  te početni napon  $v_0$ .

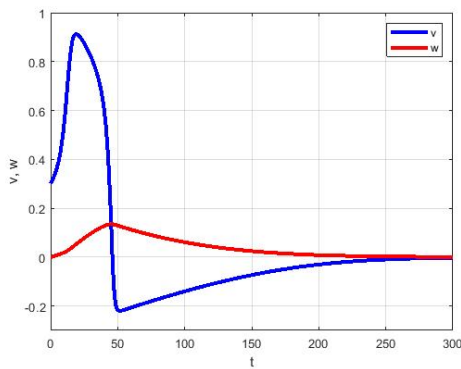


(a) Graf prikazuje rješenje za brzi ( $v$ -aktivacija) i spori ( $w$ -deaktivacija) proces.

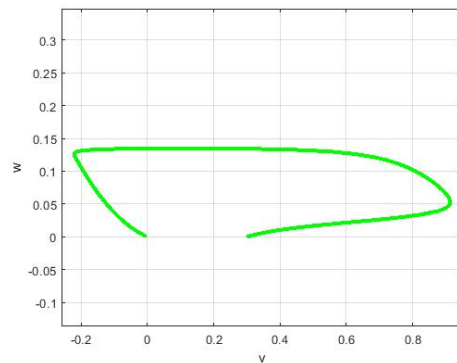


(b) Fazni portret lijevog sustava.

Slika 4.4:  $I_e = 0$ ,  $\gamma = 5$ ,  $v_0 = 0.2$ ; Kako nema injicirane struje, a  $v_0$  je manji od praga  $a$  (nestabilno ravnotežno stanje), sustav se gotovo odmah vraća u stanje mirovanja 0 (stabilno ravnotežno stanje). Nije generiran niti jedan akcijski potencijal.

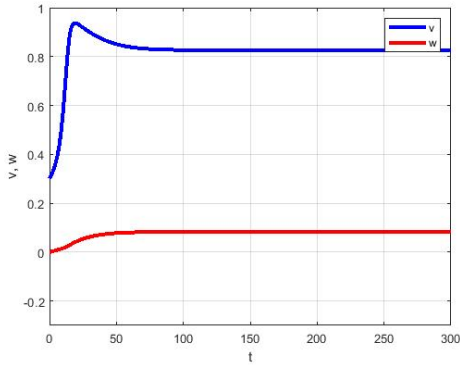


(a) Graf prikazuje rješenje za brzi ( $v$ -aktivacija) i spori ( $w$ -deaktivacija) proces.

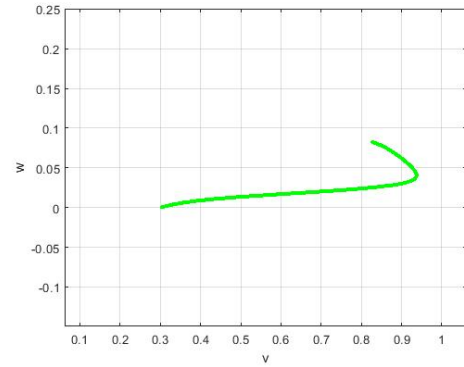


(b) Fazni portret lijevog sustava.

Slika 4.5:  $I_e = 0$ ,  $\gamma = 1$ ,  $v_0 = 0.3$ ; Nemamo injicirane struje, ali je  $v_0$  veći od praga  $a$  te dolazi do akcijskog potencijala nakon kojeg se neuron vraća u stanje mirovanja, 0. Neuron bez vanjskog stimulansa ostaje u stanju mirovanja. Generiran je jedan akcijski potencijal.

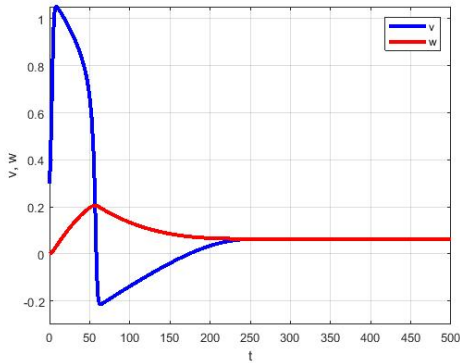


(a) Graf prikazuje rješenje za brzi ( $v$ -aktivacija) i spori ( $w$ -deaktivacija) proces.

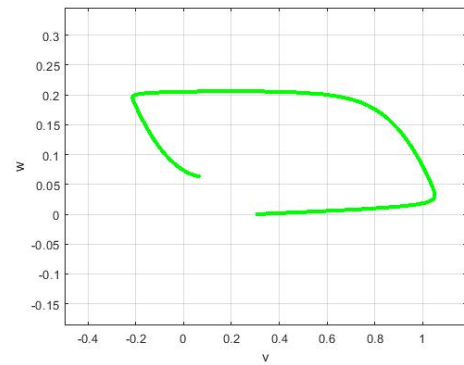


(b) Fazni portret lijevog sustava.

Slika 4.6:  $I_e = 0$ ,  $\gamma = 10$ ,  $v_0 = 0.3$ ; Nema injicirane struje, a  $v_0$  je veći od  $a$ , no ne dolazi do akcijskog potencijala. Naime, što je  $\gamma$  veći deaktivacija  $w$  je slabija. U našem slučaju je  $\gamma$  takav da  $w$  ne može narasti dovoljno da bi došlo do repolarizacije te  $v$  ostaje u 1 (drugo stabilno ravnotežno stanje). Neuron je depolariziran i ne vraća se u stanje mirovanja.

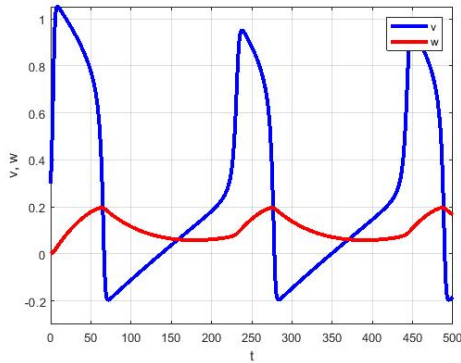


(a) Graf prikazuje rješenje za brzi ( $v$ -aktivacija) i spori ( $w$ -deaktivacija) proces.

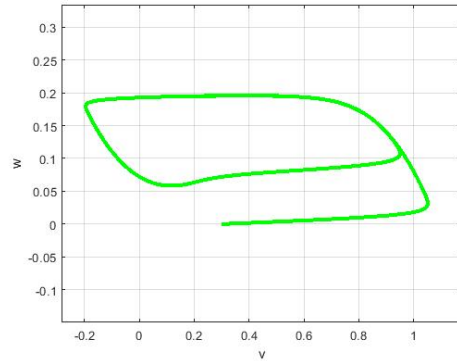


(b) Fazni portret lijevog sustava.

Slika 4.7:  $I_e = 0.075$ ,  $\gamma = 1$ ,  $v_0 = 0.3$ ; Kako je  $v_0$  veći od  $a$ , dolazi do akcijskog potencijala. Injicirana struja je nedovoljno jaka da opet generira depolarizaciju za dani  $\gamma$  (što je manji  $\gamma$  to je proces deaktivacije jači). Generiran je samo jedan akcijski potencijal.

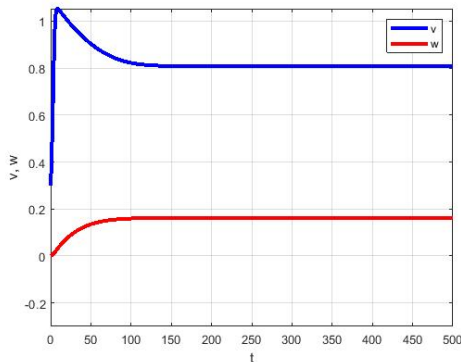


(a) Graf prikazuje rješenje za brzi ( $v$ -aktivacija) i spori ( $w$ -deaktivacija) proces.

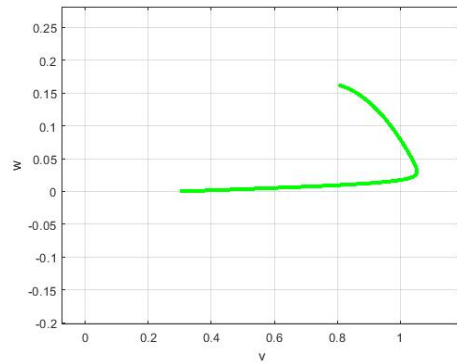


(b) Fazni portret lijevog sustava.

Slika 4.8:  $I_e = 0.075$ ,  $\gamma = 2$ ,  $v_0 = 0.3$ ; Kako je  $v_0$  veći od  $a$  dolazi do akcijskog potencijala. Injicirana struja je dovoljno jaka da opet generira depolarizaciju za dani  $\gamma$ , a  $\gamma$  je dovoljno velik da repolarizira neuron. Generiran je niz periodičkih akcijskih potencijala.



(a) Graf prikazuje rješenje za brzi ( $v$ -aktivacija) i spori ( $w$ -deaktivacija) proces.



(b) Fazni portret lijevog sustava.

Slika 4.9:  $I_e = 0.075$ ,  $\gamma = 5$ ,  $v_0 = 0.3$ ; Uz injiciranu struju te  $v_0 > a$ , dani  $\gamma$  nije dovoljno velik da proces deaktivacije repolarizira neuron. Neuron je depolariziran i ne vraća se u stanje mirovanja.



# Bibliografija

- [1] S. Kurepa, Matematička analiza 3: funkcije više varijabli, Tehnička knjiga, 1975.
- [2] B. Muha, Varijacijski račun i primjene, 2017., <https://web.math.pmf.unizg.hr/borism/VarRacun.pdf> (Datum pristupa 23.06.2024.)
- [3] E. M. Izhikevich, Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting, Massachusetts Institute of Technology, 2007., str. 1.-122., <https://www.izhikevich.org/publications/dsn.pdf> (Datum pristupa 23.06.2024.)
- [4] F. Amthor, Neuroscience for dummies, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 2023.
- [5] P. Eckhoff, P. Holmes, A short course in neuroscience, Princeton University, 2015., str. 60.-91.
- [6] J. Müller, C. Kuttler, Methods and models in mathematical biology, Springer, 2014., str. 633.-672.
- [7] J. Sundnes, G. T. Lines, X. Cai, B. F. Nielsen, K.-A. Mardal, A. Tveito, Computing the electrical activity in the heart, Springer, 2006., str. 1.-56.
- [8] B. St. Clair, Explainer: What is a neuron?, Science News Explores, 2021., <https://www.snexplores.org/article/explainer-what-is-a-neuron> (Datum pristupa 23.06.2024.)
- [9] L. M. Biga, S. Dawson, A. Harwell, R. Hopkins, J. Kaufmann, M. Lemaster, P. Matern, K. Morrison-Graham, D. Quick, J. Runyeon, Anatomy & Physiology, Oregon State University, 2019.
- [10] Sunway medical centre, siječanj 2020., 20 Interesting facts about the human heart, <https://www.sunwaymedical.com/en/blogpost/20-interesting-facts-about-the-human-heart> (Datum pristupa 23.06.2024.)

- [11] Mental health America, Neurons: How the brain communicates, [https://mhanational.org/neurons-how-brain-communicates#\\_ednref3](https://mhanational.org/neurons-how-brain-communicates#_ednref3) (Datum pristupa 23.06.2024.)
- [12] P. Dayan, L.F. Abbott, Theoretical neuroscience, The MIT Press, 2005.
- [13] B. Hille, Ionic channels of excitable membranes, SINAUER ASSOCIATES INC, 1940.
- [14] MIT OpenCourseWare, M. Fee, D. Zysman, Introduction to neural computation, 2018., <https://ocw.mit.edu/courses/9-40-introduction-to-neural-computation-spring-2018/pages/lecture-notes/> (Datum pristupa 23.06.2024.)
- [15] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, J. Physiol., 1952.
- [16] <http://lavica.fesb.unist.hr/matematika3/predavanja/node8.html>  
(Datum pristupa 23.06.2024.)

# Sažetak

Ovaj rad istražuje poveznicu između matematike i neuroznanosti, s posebnim naglaskom na modeliranje električne aktivnosti neurona i srčanog tkiva. Razmatramo ključne matematičke modele, uključujući Hodgkin-Huxley (HH) i Fitzhugh-Nagumo (FHN) modele, koji opisuju aktivaciju neurona i generiranje akcijskih potencijala. Također, predstavljamo model volumenskog vodiča za srčano tkivo, istražujući kako se može primijeniti za razumijevanje širenja električnih signala u srcu. Rad uključuje i numeričke simulacije koje ilustriraju kako se ovi modeli mogu koristiti za analizu i predviđanje ponašanja podražljivih stanica.



# Summary

This thesis explores the intersection of mathematics and neuroscience, with a particular focus on modeling the electrical activity of neurons and cardiac tissue. We delve into key mathematical models, including the Hodgkin-Huxley (HH) and Fitzhugh-Nagumo (FHN) models, which describe neuronal activation and the generation of action potentials. Additionally, we present a volume conductor model for heart tissue, examining how it can be applied to understand the propagation of electrical signals in the heart. The thesis also includes numerical simulations that illustrate how these models can be used for the analysis and prediction of the behavior of excitable cells.



# Životopis

Mateja Pejić rođena je 10. kolovoza 1996. godine u Zagrebu. Završila je osnovnu i srednju školu u Zagrebu. 2015. godine upisuje preddiplomski studij Matematika na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu na kojem 2020. godine upisuje i diplomski studij Primijenjena matematika.