

III Biophysikalische Modellierung und Berechnung von Aktionspotentialen

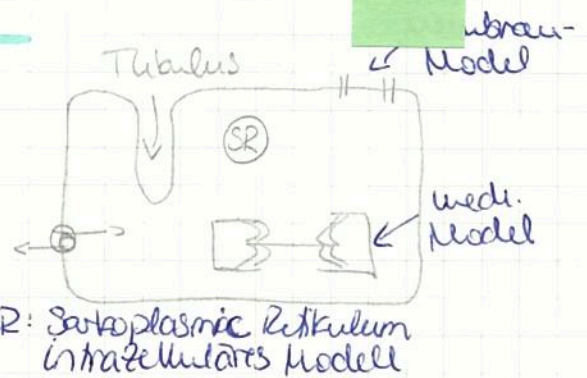
3.1. Biophysikalische Grundlagen

-----x x x x x----- Modell einer Muskelfaser

Homogenisierte Betrachtungsweise der chemoelektr. Eigenschaften eines (Halb-) Sarkomers

Hier: Chemische Prozesse werden nicht explizit betrachtet, sondern nur zeitlich
 → Modellannahme 1

Wir fokussieren uns im Folgenden nur auf das Membranmodell
 → Modellannahme 2



SR: Sarkoplasmic Retikulum
 intrazelluläres Modell

3.2. Annahmen für das mathematische Modell

Allgemein: Die Zelle wird als elektrischer Schaltkreis betrachtet, die Unbekannte ist das Aktionspotential

Bei Betrachtung der Zelle als Schaltkreis gilt:

- 1) Kapazität der Zellmembran (C_m) verzögert die Ausbreitung des elektr. Signals
- 2) Unter der Annahme, dass die Kapazität der Zellmembran konstant ist, kann die Überschussladung Q durch:

$$Q = C_m \cdot V_m [C_m] = \frac{\text{Coulomb}}{\text{Volt}}$$

und mit Hilfe der o.g. Annahme, dass die Kapazität der Zellmembran konstant ist, also:

$$\frac{dQ}{dt} = C_m \cdot \frac{dV_m}{dt} + \frac{dC_m}{dt} \cdot V_m$$

mit dem Transmembranpotential V_m in Verbindung gebracht werden:

- 4) Zellmembran trennt Bereiche mit unterschiedlicher Ladung. Mit der Nernst-Gleichung lässt sich das Gleichgewicht dieses Vorgangs beschreiben.

$$E_i = \frac{V_T}{z} \cdot \ln \left(\frac{[a_{\text{außen}}]_i}{[a_{\text{innen}}]_i} \right) \quad \text{mit } V_T: \text{Konstante, die therm. Energie von Ionen beschreibt}$$

außen/innen: Konzentration der Ionen i innerhalb und außerhalb der Zelle
 z : zusätzliche Protonen

Im thermodynamischen Gleichgewicht gilt:

Membranpotential = Nernst-Potential aller involvierter Ionen

- 5) Der Membranstrom I_{ion} ist der Gesamtstrom durch alle Ionenkanäle, z.B. $I_{\text{ion}} = I_{\text{Na}} + I_{\text{K}} + I_{\text{L}}$ L: Leakage

- 6) Strommenge durch jeden Kanal entspricht

$$I_{\text{ion}} = \sum_i I_i = \sum_i g_i (V_m - E_i)$$

wobei g_i die Leitfähigkeit des Ionenkanals i beschreibt
 $\rightarrow g_i$ hängt von der Membranspannung V_m ab

$\Rightarrow$ Komplexes, nicht lineares Verhalten

- 7) Ionenpumpen sind oft weniger effizient und werden oft unter dem Begriff Verluststrom (leakage) zusammengefasst.

$I_{\text{L}} = \bar{g}_{\text{L}} (V_m - E_{\text{L}})$ für Ionenpumpen wird meist ein konstantes $\bar{g}_{\text{L}}$ angenommen.

- 3) Die Änderung des Potentials durch die Applikation von elektrischem Strom $[I_{\text{e}}]$ kann mit Hilfe des Membranwiderst. R_m beschrieben werden:

$$V_m = R_m \cdot I_{\text{e}}$$

Kapazität C_m ; $\frac{dQ}{dt} = C_m \frac{dV_m}{dt}$

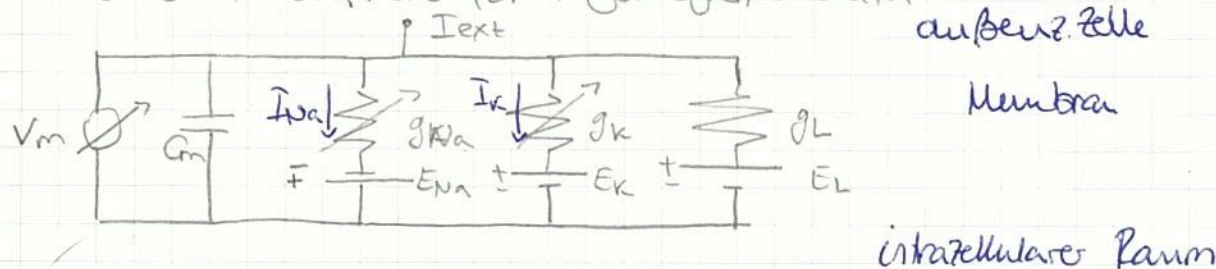
Nernst Potential E_i ; $I_{\text{ion}} = I_{\text{Na}} + I_{\text{K}} + I_{\text{L}}$
 $= \sum_{i=1}^3 g_i (V_m - E_i)$

3.3. Das mathematische Modell - das Hodgkin-Huxley Modell

1952 - Ausbreitung des AP entlang Neuronen

- Erstes math. Modell, das dies (AP) beschreiben konnte

1963 - Nobelpreis für Physiologie / Medizin



Die Änderungsrate des Transmembranpotentials ist proportional zu der Rate mit der sich die Ladung im inneren der Zelle aufbaut

Änderung der Ladung Strom ↓ = Membranstrom + externer Strom

$$C_m \frac{dV_m(t)}{dt} = -I_{\text{ion}}(V_m(t)) + \frac{I_{\text{ext}}(t)}{A}$$

wobei A die Fläche der Membran, die von der Elektrode, die I_{ext} appliziert, bedeckt wird.

→ DGL bezüglich der Zeit / Evolutionsgleichung

· gesucht $V_m(t)$

Leitfähigkeit des Kaliumkanals

$$g_K(V_m(t), n(V_m(t)), t)$$



$$g_K(V_m(t), n(t), t) = \bar{g}_K \cdot n(V_m(t))^4$$

$$\frac{dn(V_m(t))}{dt} = \frac{n_{\infty} - n(V_m(t))}{\tau_n}$$

$\bar{g}_K$: Konstante Schleusenvariable

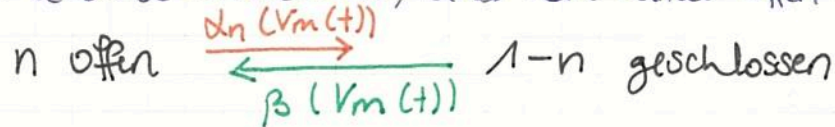
n_{∞} : Wert im stationären Zustand

τ_n : Zeitkonstante mit der n auf Änderungen von V_m reagiert

↳ Materialparameter, die experimentell bestimmt werden müssen

Interpretation von $n(V_m(t))$

- Wenn der K^+ -Kanal offen ist, dann schließt er sich mit der Rate $\alpha_n(V_m(t))$
- Wenn der K^+ -Kanal geschlossen ist, dann öffnet er sich mit einer Wahrscheinlichkeit von $\beta_n(V_m(t))$
- n ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kanal offen ist, dann gilt:



"2 Zustandsmodell"

- Mit diesem Schaubild können wir die Änderungsrate bestimmen, mit der sich die Wahrscheinlichkeit, dass K^+ -Kanal offen ist, bestimmen lässt:

$$\frac{dn}{dt} = (1-n)\beta_n(V_m(t)) - n\alpha_n(V_m(t))$$

"was geschlossen war, und sich öffnet" "was offen war und sich schließt"

- Das n kann man folgendermaßen interpretieren:
 - Es müssen 4 Ereignisse gleichzeitig passieren.
 - Der Parameter ist ein Materialparameter und wird so angepasst, dass die Modelaussagen und Experimente übereinstimmen

- Welche Aussagen kann man sonst noch machen?

↳ Equilibriumszustand: $\frac{dn}{dt} \stackrel{!}{=} 0$

$$\frac{dn}{dt} = (1-n)\beta_n - n\alpha_n \xrightarrow{t \rightarrow \infty}$$

$$\Rightarrow \frac{dn_{\infty}}{dt} = 0 = (1-n_{\infty})\beta_n - n_{\infty}\alpha_n$$

$$= \beta_n - n_{\infty}\beta_n - n_{\infty}\alpha_n$$

$$= \beta_n - (\alpha_n + \beta_n)n_{\infty}$$

$$n_{\infty} = \frac{\beta_n}{\alpha_n + \beta_n} = \beta_n \cdot T_n$$

mit der Zeitkonstante

$$T_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$$

- Dann gilt auch:

$$\begin{aligned}
 \frac{dn}{dt} &= (1-n)\beta_n - n\alpha_n \\
 &= (\alpha_n + \beta_n) \left[\frac{\beta_n}{\alpha_n + \beta_n} (1-n) - \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} \cdot n \right] \\
 &= \frac{\beta_n}{\alpha_n + \beta_n} - \frac{\beta_n}{\alpha_n + \beta_n} \cdot n - \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} \cdot n \\
 &= \left[\frac{\beta_n}{\alpha_n + \beta_n} - \frac{\alpha_n + \beta_n}{\alpha_n + \beta_n} \cdot n \right] \\
 &= \frac{n_\infty - n}{T_n}
 \end{aligned}$$

$n_\infty = \frac{\beta_n}{\alpha_n + \beta_n}$
 mit $T_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$

Interpretation:

- sollte $\alpha_n + \beta_n$ groß sein, dann ist die Zeitkonstante T_n klein und n nähert sich n_∞ sehr rasch an
- sollte $\alpha_n + \beta_n$ klein sein, dann ist die Zeitkonstante T_n groß und n nähert sich n_∞ sehr langsam an

Leitfähigkeit des Natriums:

Ähnlich wie zum Natrium, gilt hier:

$$\begin{aligned}
 g_{Na} (V_m(t), m(V_m(t)), h(V_m(t)), t) &= \bar{g}_{Na} m(V_m(t))^3 \cdot h(V_m(t)) \\
 \text{mit } \frac{dm(V_m(t))}{dt} &= \frac{m_\infty - m(V_m(t))}{T_m} \\
 \text{und } \frac{dh(V_m(t))}{dt} &= \frac{h_\infty - h(V_m(t))}{T_h}
 \end{aligned}$$

$\bar{g}_{Na}$: Konstante Schleusenvariable

m_∞, h_∞ : Werte im stationären Zustand

T_m, T_h : Zeitkonstanten

Zusammenfassend gilt:

$$C_m \frac{dV_m(t)}{dt} = -\bar{g}_{Na} m (V_m(t))^3 \cdot h (V_m(t) - E_{Na}) \\ - \bar{g}_K \cdot n (V_m(t))^4 (V_m(t) - E_K) \\ - \bar{g}_L (V_m(t) - E_L) + \frac{I_{ext}}{A}$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_{\infty} - m(V_m(t))}{\tau_m(V_m(t))} \quad \frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty} - h(V_m(t))}{\tau_h(V_m(t))}$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty} - n(V_m(t))}{\tau_n(V_m(t))}$$

Unbekannte: $y = [V_m, m, h, n]$

Materialparameter: $C_m, \bar{g}_{Na}, \bar{g}_K, \bar{g}_L, E_{Na}, E_K, E_L, A, I_{ext}, m_{\infty}, h_{\infty}, n_{\infty}, \tau_m, \tau_h, \tau_n$

allgemein: $\dot{y}(t) = f(t, y(t))$

3.4. Numerische Lösungsverfahren für gewöhnliche Differentialgleichungen

Die zu lösende DGL hat die Form:

$$y'(t) = f(t, y(t)) \quad y(t_0) = y_0$$

3.4.1. Das explizite Verfahren

Notation: Der berechnete Wert für einen Zeitschritt t_n : y_n

Der exakte Wert für einen Zeitschritt t_n : $y(t_n)$

Die Schrittweite h wird als konstant angenommen: $h = t_{n+1} - t_n$

Fehler an der Stelle t_n : $y(t_n) - y_n$

Man betrachte die Taylorreihenentwicklung von $y(t)$ um $t = t_n$:

$$\begin{aligned} y(t_n + h) &= y(t_n) + h \cdot y'(t_n) + \overset{\text{Formel} \leftarrow}{h^2 y''(t_n)} + \overset{\text{Fehler}}{\dots} \\ &= y(t_n) + h \cdot y'(t_n) + \mathcal{O}(h^2) \end{aligned}$$

Daraus ergibt sich das explizite Euler Verfahren (Forward Euler method):

$$\left. \begin{aligned} \text{mit } y(t_n + h) &\approx y_{n+1} \\ y(t_n) &\approx y_n \\ y'(t_n) &\approx f(t_n, y_n) \end{aligned} \right\} \Rightarrow y_{n+1} = y_n + h \cdot f(t_n, y_n)$$

mit $y(t_0) = y_0$

Bemerkung:

1) Der lokale Diskretisierungsfehler:

Annahme: der Wert an der Stelle ist exakt -
(also nicht fehlerbehaftet)

→ y_{n+1} kann aus der Taylorreihe bestimmt werden
→ die abgeschnittene Terme der Taylorreihe

Für die explizite Methode ist der lokale Fehler $\mathcal{O}(h^2)$

2) Der globale Fehler:

Dieser Fehler ergibt sich aus dem Vergleich zwischen $y^e(t_n)$ und y_n unter der Annahme, dass alle zuvor berechneten y_n mit der gleichen Rechenvorschrift berechnet wurden:

$$g_n = |y^e(t_n) - y_n|$$

3) Es kann gezeigt werden, dass die Konvergenz bezüglich der Schrittweite h linear ist.

$$h \rightarrow h/2 \text{ dann gilt: } g_n \rightarrow g_n/2$$

Man sagt deshalb, dass das explizite Euler Verfahren die Fehlerordnung 1 besitzt

$$[\text{allg: } d_n \sim \mathcal{O}(h^{k+1}) \Rightarrow g_n \sim \mathcal{O}(h^k)]$$

4) Ein konvergentes numerisches Verfahren nähert sich der exakten Lösung an, wenn $h \rightarrow 0$

5) Vorteil des expliziten Verfahrens:

↳ einfache zu berechnen / implementieren

Nachteile

↳ oft sehr kleine Schrittweiten h notwendig

↳ oft Probleme mit der Stabilität

Beispiel: $y'(t) = f(y(t), t) = -ay(t) ; a > 0$

$$y(0) = 1$$

$$\text{exakte Lösung: } y^e(t) = e^{-at}$$

Es gilt: $y^e(0) = 1 \quad y^e(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0$ ← Überprüfung auf Stabilität ↓

Dann gilt für das explizite EULER-Verfahren:

$$y_{n+1} = y_n + h \cdot f(t_n, y_n) = y_n + h \cdot (-ay(t_n)) = y_n + h \cdot (-ay_n)$$

$$= (1 - ha) y_n \rightarrow y_n = y_{n+1} + h \cdot f(t_{n-1}, y_{n-1})$$

$$= (1 - ha)^2 y_{n-1}$$

$$= (1 - ha)^3 y_{n-2}$$

$$\dots = (1 - ha)^{n+1} y_0$$

→ Um eine Verstärkung des Fehlers zu vermeiden muss

$$|1 - ah| < 1 \Leftrightarrow h < 2/a$$

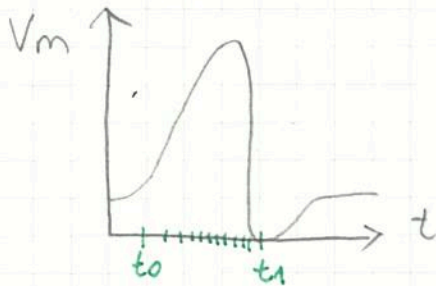
→ für $h < 2/a$ zeigt das explizite Verfahren

Stabilität für dieses Beispiel

→ Für $a=10$: $y'(t) = -10y(t)$; $y(0)=1$

muss $h < 0,2 (= \frac{2}{10})$ um Stabilität zu gewährleisten (auch konvergenz?)

→ Für steile DGLs : mit starken Änderungsraten in der Ableitung benötigt man letztendlich kleine Schrittweiten



→ mit nur t_0, t_1 erhält man kein sinnvolles Ergebnis

→ hier sind sehr enge Schrittweiten notwendig!

3.4.2. Implizites numerisches Verfahren

Implizite Methoden besitzen unabhängig von der gewählten Schrittweite keine Stabilitätsprobleme

- allerdings kann der Fehler sehr groß sein -

Man betrachte die Taylorentwicklung:

$$\begin{aligned} y(t_{n+1}-h) &= y(t_{n+1}) - hy'(t_{n+1}) + \frac{h^2}{2}y''(t_{n+1}) + \dots \\ \text{mit } t_n &= y(t_{n+1}) - hy'(t_{n+1}) + \mathcal{O}(h^2) \end{aligned}$$

Formel- → Fehler

→ Implizites EULER-Verfahren (Backward EULER Method)

$$y_{n+1} = y_n + hf(t_{n+1}, y_{n+1}) \quad \text{mit } y(t_0) = y_0$$

Da der Ausdruck $f(t_{n+1}, y_{n+1})$ zum Zeitpunkt t_n noch nicht bekannt ist, muss dieser erst noch berechnet werden.

→ für lineare Probleme kann das so einfach, wie das explizite Verfahren sein

→ sollte $f(t, y(t))$ nicht linear sein, so muss ein entsprechendes Verfahren zur Bestimmung der Nullstelle angewandt werden.

Beispiele:

1) $y'(t) = -ay(t)$; $a > 0$; $y(0) = 1$; $y_e(t) = e^{-at}$

Dann gilt:

$$y_{n+1} = y_n + h f(t_{n+1}, y_{n+1}) = y_n + h (-a y_{n+1})$$

$\Leftrightarrow$

$$(1 + ah) y_{n+1} = y_n$$

Stabilität

$$y_{n+1} = y_n (1 + ah)^{-1}$$

$$= (1 + ah)^{-2} y_{n-1}$$

$$\dots = (1 + ah)^{-(n+1)} y_0$$

Da $a, h > 0$ gilt: $1 + ah > 1$ und somit $\frac{1}{1+ah} < 1$

und $(1 + ah)^{-n} < 1 \rightarrow$ stabil für jedes n

2) $y'(t) = -ay^2(t)$; $a > 0$; $y(0) = 1$

• Implizite Methode:

$$y_{n+1} = y_n + h f(t_{n+1}, y_{n+1}) = y_n + h (-a) y_{n+1}^2$$

$$\Leftrightarrow ah \cdot y_{n+1}^2 + y_{n+1} - y_n = 0$$

$\rightarrow$ für jeden neuen Zeitschritt muss diese

Quadratische (nicht lineare) Gleichung
gelöst werden

Begründung warum auch
komplizierter als explizite Lsg

3.5. Lösen von nichtlinearen Gleichungen

3.5.1 Das Einschachtelungsverfahren

Gesucht: Es wird $x \in [a, b]$ gesucht, so dass $f(x) = 0$

Voraussetzungen: 1) $f: [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ und $f(x)$ stetig & monoton in $[a, b]$

$$2) f(a) \cdot f(b) < 0$$

Algorithmus: (1) setze $a^{(0)} = a$ und $b^{(0)} = b$

$k=0$ für $k=0, 1, \dots$

(2) wähle Zwischenpunkt $t^{(k)} \in (a^{(k)}, b^{(k)})$

(3) Berechne $f(t^{(k)})$

(4) Wenn $f(t^{(k)}) = 0 \rightarrow$ Ende

ansonsten:

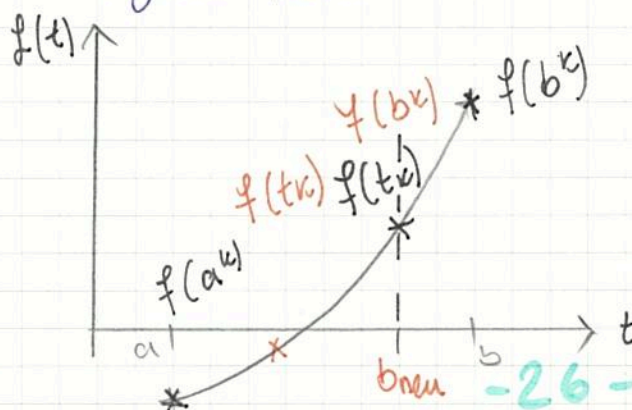
$$a^{(k+1)} = \begin{cases} a^{(k)} & \text{für } f(a^{(k)}) \cdot f(t^{(k)}) < 0 \\ t^{(k)} & \text{sonst} \end{cases}$$
$$b^{(k+1)} = \begin{cases} t^{(k)} & \text{für } f(a^{(k)}) \cdot f(t^{(k)}) < 0 \\ b^{(k)} & \text{sonst} \end{cases}$$

(5) $k = k+1 \rightarrow$ gehe zu Schritt 2

Die Unterschiede der Einschachtelungsverfahren liegen in der Wahl des Zwischenpunktes $t^{(k)}$:

• Intervallhalbieren: $t^{(k)} = \frac{1}{2} (a^{(k)} + b^{(k)})$

• Regula falsi: $t^{(k)} = a^{(k)} - f(a^{(k)}) \cdot \frac{b^{(k)} - a^{(k)}}{f(b^{(k)}) - f(a^{(k)})}$



1. Durchlauf
2. Durchlauf
⋮

3.5.2. Fixpunktiteration

Idee: Überführen der Gleichung in eine Fixpunktgleichung der Form $\varphi(x) = x$

Mit einer Startnäherung x_0 wird eine Folge $(x_k)_{k \in \mathbb{N}}$ erzeugt, die gegen den Fixpunkt $x^* = \varphi(x^*)$ konvergiert

Iterative Berechnung von x^* : $x_{k+1} = \varphi(x_k)$, $k \in \mathbb{N}_0$

Beispiel: Nullstellen der Funktion $\varphi(x) = e^x - 2x^2$

$$\begin{aligned} \text{Gleichung: } e^x - 2x^2 &= 0 \iff e^x = 2x^2 \iff \frac{1}{2} e^x = x^2 \\ &\iff x = \left(\frac{1}{2} e^x\right)^{1/2} := \varphi(x) \end{aligned}$$

3.5.3. Newtonverfahren

Idee: Approximation der Nullstelle x^* einer nicht-linearen Gleichung / Funktion $f(x)$ durch lineare Schritte, d.h. durch Suchen des Schnittpunktes der Tangente $f'(x^{(k)})$ mit der x -Achse.

Voraussetzung: $f(x): [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ stetig und differenzierbar

$$f'(x) \neq 0 \quad \forall x \in [a, b]$$

Veranschaulichung:

Algorithmus:

(1) Starte mit $x^{(0)} \in [a, b]$ beliebig gewählt

(2) Für $k=0, 1, 2, \dots$ berechne:

$$\begin{cases} x^{(k+1)} = x^{(k)} - \frac{f(x^{(k)})}{f'(x^{(k)})} \\ f'(x^{(k)}) \neq 0 \end{cases}$$

Beispiel: $\begin{cases} f(x) = e^x - 2x^2 \\ f'(x) = e^x - 4x \end{cases} \rightarrow x^{(k+1)} = x^{(k)} - \frac{e^x - 2x^2}{e^x - 4x}$

Bemerkungen:

(1) - Ist $f \in C^2([a, b])$, dann kann das Newton-Verfahren durch die Taylorreihenentwicklung hergeleitet werden

(2) - Newton besitzt "in der Nähe" der Lsg. quadratische Konvergenz. (höhere Konvergenz mögl., wenn f'' oder höher für die Lsg. verschwindet $\rightarrow$ aus Taylorreihenentwicklung.)

3.5.4 Nichtlineare Gleichungen in mehreren Unbekannten

gegeben: Nichtlineares Gleichungssystem der Form

$$f_1(x_1, \dots, x_n) = 0$$

$$\vdots$$
$$f_n(x_1, \dots, x_n) = 0$$

oder als $\underline{f}(\underline{x}) = \underline{0}$ mit

$$\underline{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix}, \quad \underline{f}(\underline{x}) = \begin{bmatrix} f_1(\underline{x}) \\ \vdots \\ f_n(\underline{x}) \end{bmatrix}$$

Voraussetzung: Einfache stetige Differenzierbarkeit der Vektorgleichung $\underline{f}(\underline{x}) = \underline{0}$, also

$$\underline{f} \in \mathcal{C}^1(D) \text{ mit } D \subset \mathbb{R}^n$$

Idee: Nichtlineares System wird in ein lineares Gleichungssystem überführt (vgl. 1D Newton)

$$\text{Herleitung im 1D-Fall: } x^{(k+1)} = x^{(k)} - \frac{f(x^{(k)})}{f'(x^{(k)})}$$

$$\Leftrightarrow f'(x^{(k)}) [x^{(k+1)} - x^{(k)}] = -f(x^{(k)})$$

$$\text{Dann ist } x^{(k+1)} = x^{(k)} + \Delta x^{(k)}$$

Dieser Ansatz wird auch für n-nichtlineare Gleichungen genutzt:

$$\nabla \underline{f}(\underline{x}^{(k)}) \cdot \Delta \underline{x}^{(k)} = -\underline{f}(\underline{x}^{(k)})$$

$$\text{und } \underline{x}^{(k+1)} = \underline{x}^{(k)} + \Delta \underline{x}^{(k)}$$

Bemerkung:

$\nabla \underline{f}(\underline{x})$ ist die sogenannte Jacobi-Matrix ($\in \mathbb{R}^{n \times n}$)

→ zur Berechnung von $\Delta \underline{x}^{(k)}$ muss ein lineares Gleichungssystem gelöst werden

Konvergenzordnung:

Es gilt

$$\|\underline{x}^{(k+1)} - \underline{x}^*\| \leq c(\delta) \|\underline{x}^{(k)} - \underline{x}^*\|^p$$

→ p ist die Konvergenzordnung

$$\nabla \underline{f}(\underline{x}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(\underline{x})}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1(\underline{x})}{\partial x_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\underline{x})}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_n(\underline{x})}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

- Ein Verfahren besitzt mindestens die Konvergenzordnung 2 (quadratische Konvergenz), wenn mit $\underline{f}(\underline{x}) \in \mathcal{C}^2(D)$ für die Lösung $\underline{x}^* \in D$ gilt: $\nabla \underline{f}(\underline{x}^*) = \underline{0}$
- Vereinfachtes Newtonverfahren benutzt für alle Iterationen dieselbe Matrix $\underline{A} := \nabla \underline{f}(\underline{x}^{(0)})$