

Modeliranje mijelinskog živčanog vlakna

Ivana Zulim

Seminar doktoranada/postdoktoranada

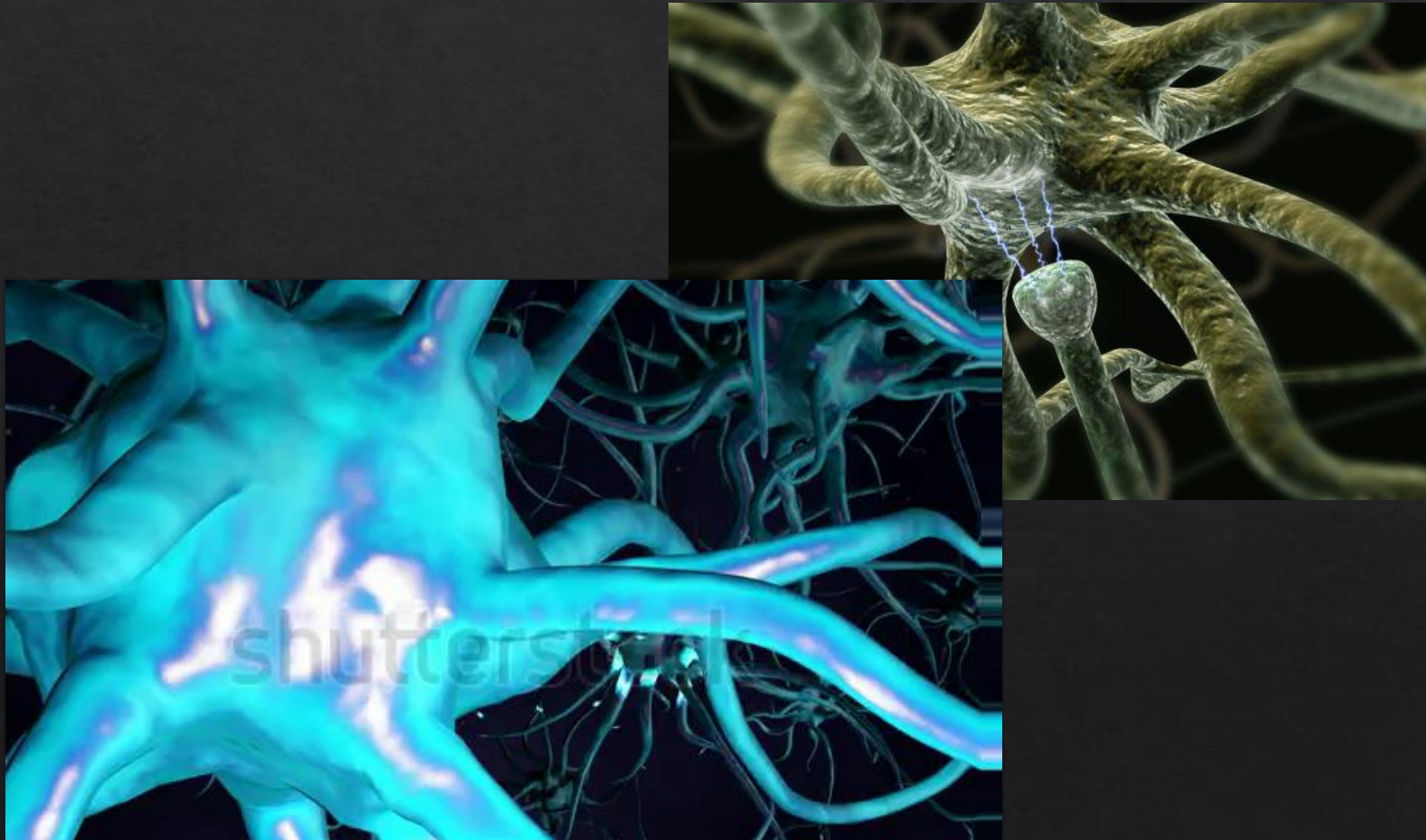
Dani FESB-a

26. - 30. svibnja 2014.

Sadržaj

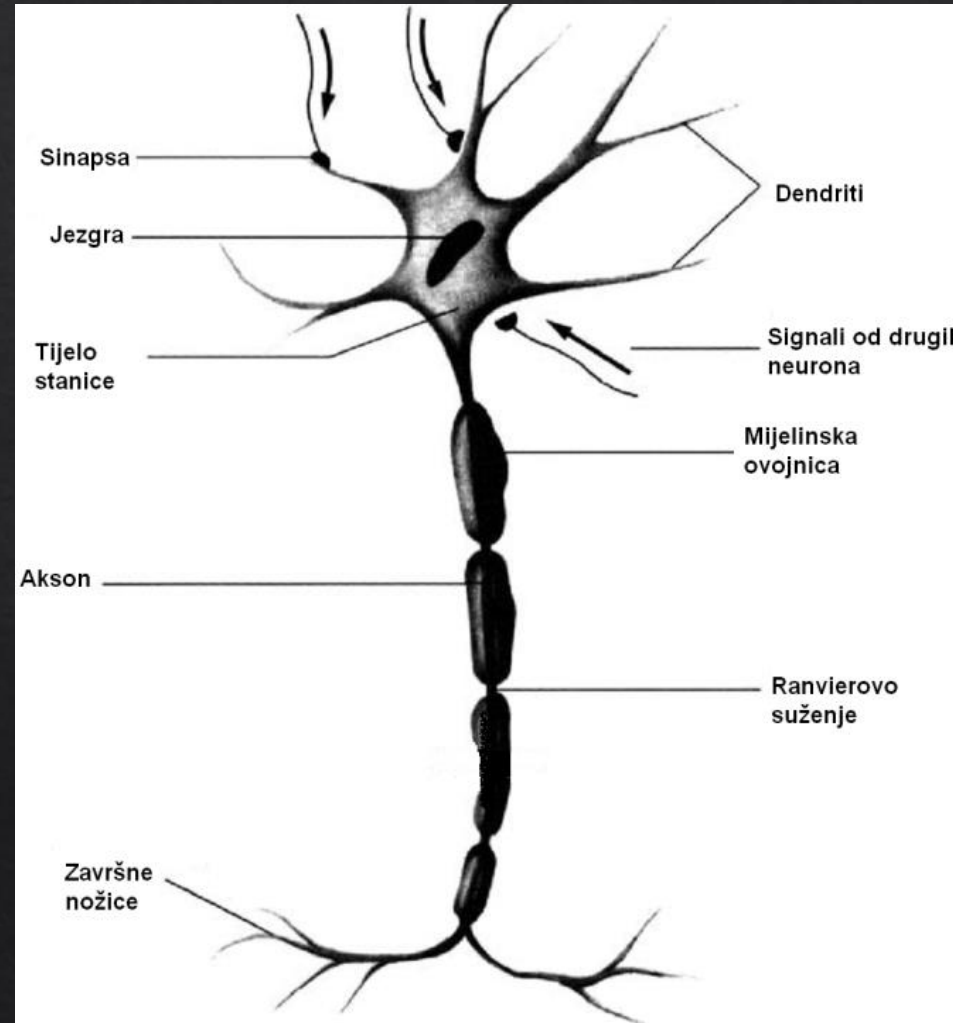
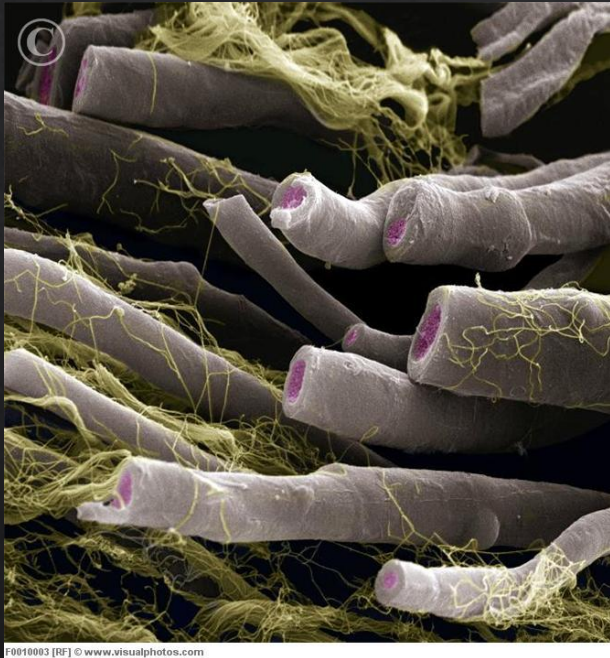
- ◆ Uvod
 - mijelinsko živčano vlakno
 - načini pobude živčanog vlakna
- ◆ Modeliranje mijelinskog živčanog vlakna
 - ekvivalentni strujni krug
 - tankožičani antenski model
- ◆ Rezultati
- ◆ Zaključak

Uvod – živčani sustav čovjeka

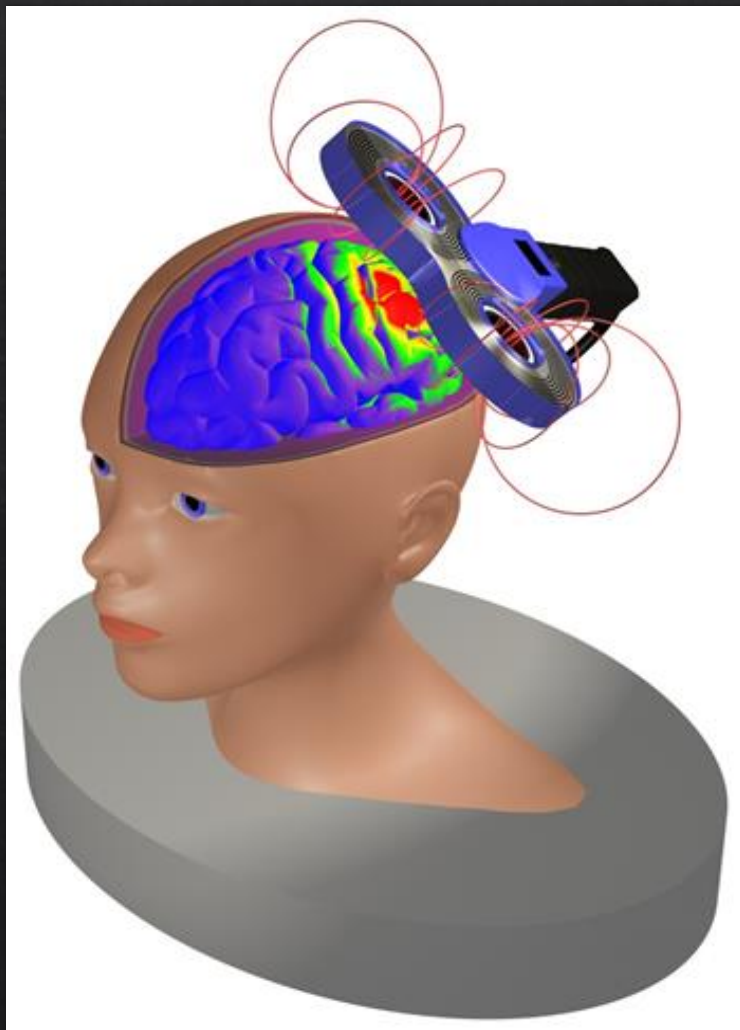


- ◆ Istraživanje živčanog sustava jedan je od velikih izazova moderne znanosti
- ◆ Ljudski živčani sustav sastoji se od oko 10^{10} međusobno povezanih živaca
- ◆ Usprkos istraživanju dužem od sto godina, njegovo funkcioniranje nije u potpunosti razjašnjeno

Uvod – mijelinsko živčano vlakno



Uvod–Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS)

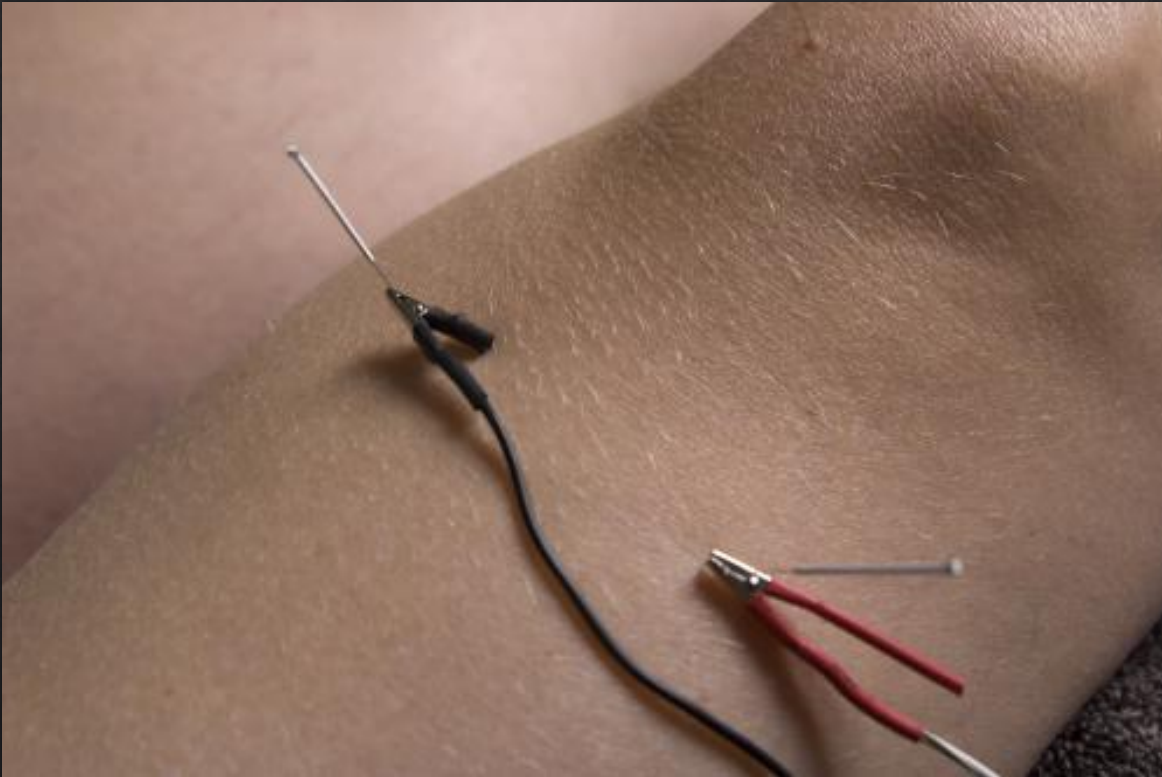


- ◇ Neinvazivna tehnika kojom se mogu pobuditi moždani neuroni
- ◇ Magnetsko polje, uzrokovano strujnim impulsom kroz zavojnicu, stvara električno polje
- ◇ Električno polje dovodi do promjene struje membrane živčanog vlakna, što uzrokuje depolarizaciju ili hiperpolarizaciju vlakna te stvaranje akcijskog potencijala

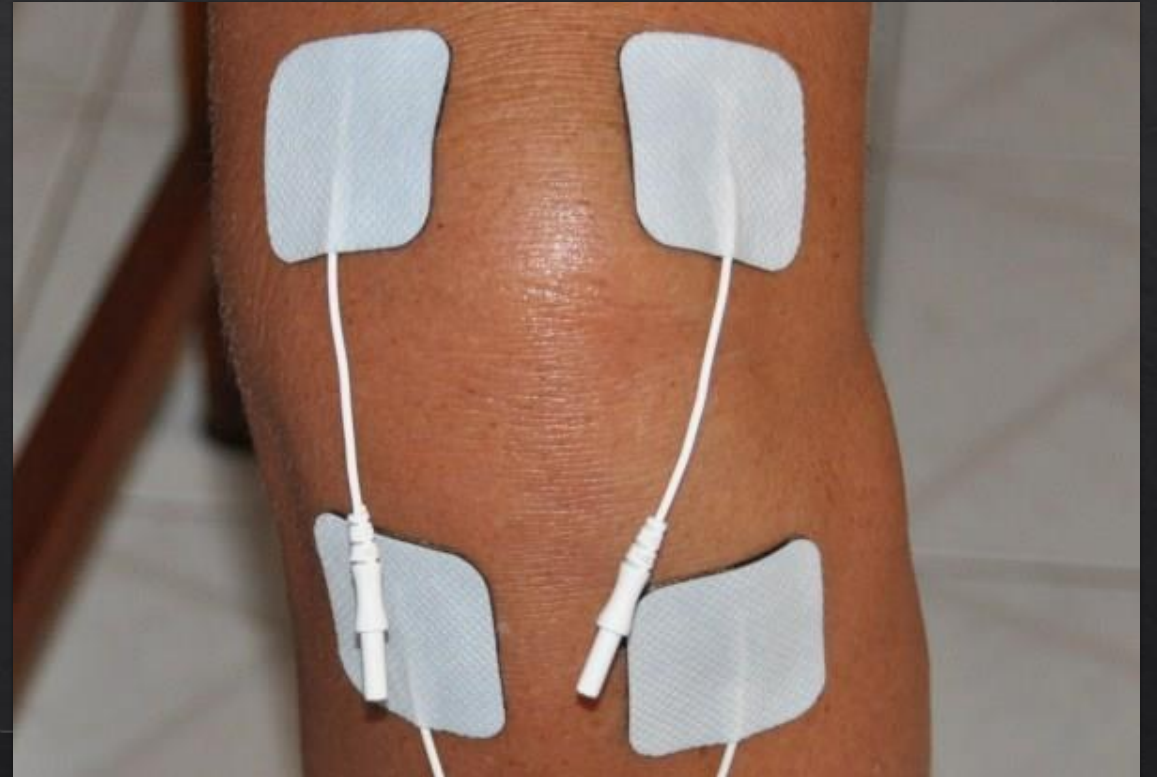
- ◇ Primjena:
 - Parkinsonova i Alzheimerova bolest
 - šizofrenija
 - infarkt
 - depresija
 - pomoć kod umjetnog disanja, inkontinencije, oduzetosti govora...

Uvod – Stimulacija elektrodama

Elektroakupunktura



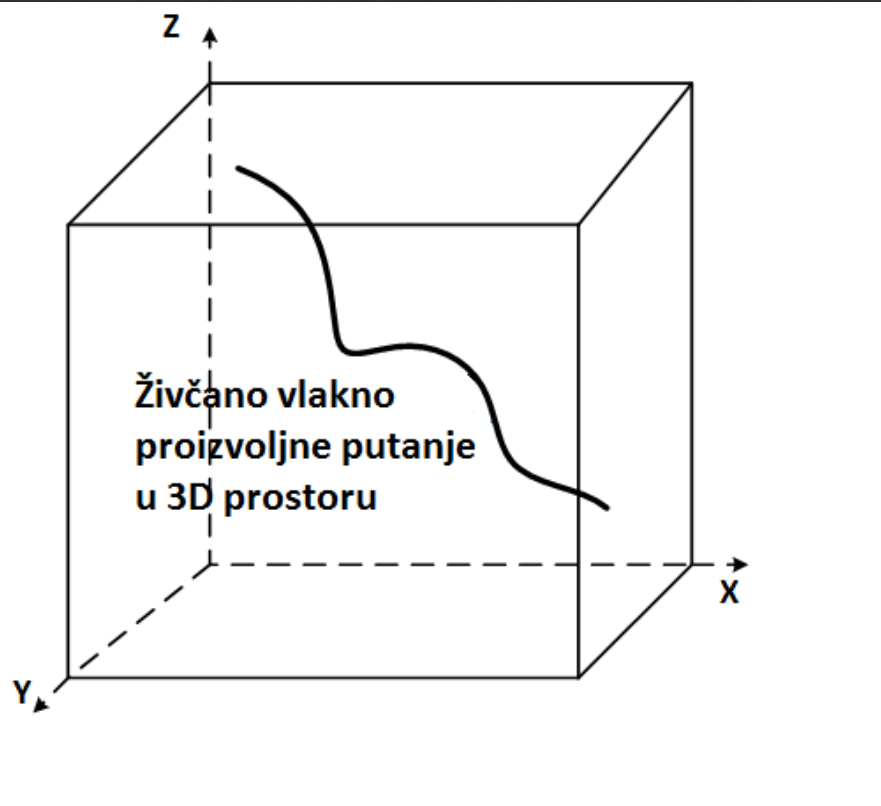
TENS – (engl. *Transcutaneous electrical nerve stimulation*)



Modeliranje živčanog vlakna

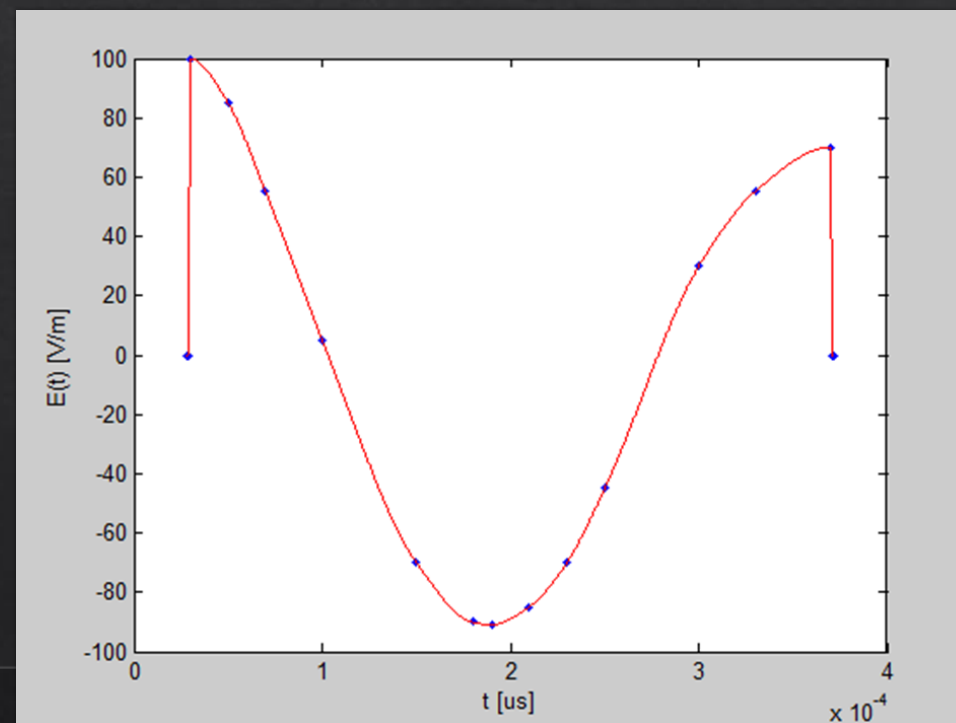
- ◆ Ekvivalentni strujni krug mijelinskog živčanog vlakna
- ◆ Tankožičani antenski model

Ekvivalentni strujni krug mijelinskog živčanog vlakna

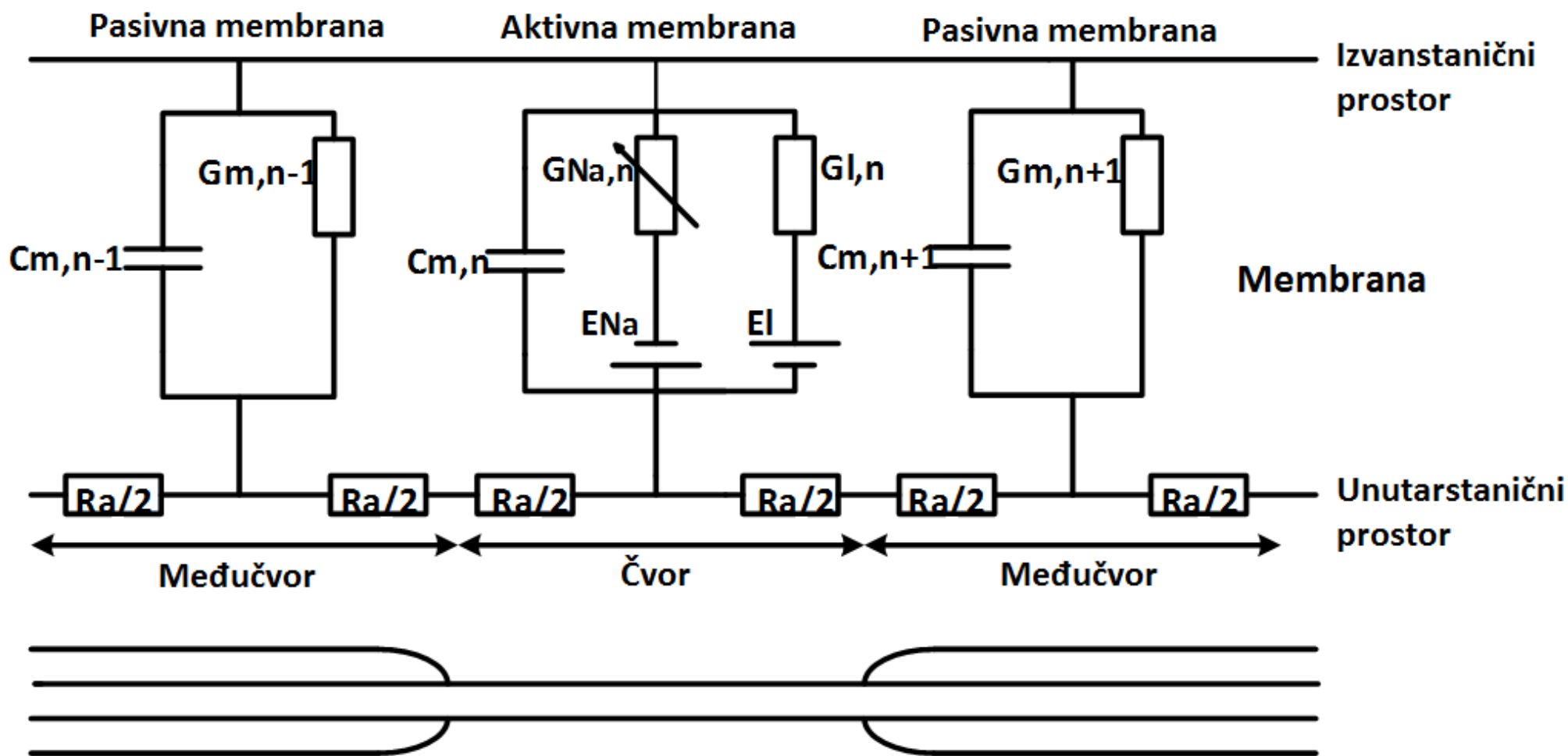


◇ Električno polje inducirano TMS-om

◇ $f = 2.9$ kHz



Ekvivalentni strujni krug mijelinskog živčanog vlakna



Ekvivalentni strujni krug mijelinskog živčanog vlakna

- ◆ Pasivna membrana je modelirana kabelskom jednadžbom:

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_{m,n}} \left[-I_{ion,n} + \frac{V_{n-1} - V_n}{\frac{R_{a,n-1}}{2} + \frac{R_{a,n}}{2}} + \frac{V_{n+1} - V_n}{\frac{R_{a,n+1}}{2} + \frac{R_{a,n}}{2}} + f_a \right]$$

- ◆ Ionska struja za pasivnu membranu:

$$I_{ion,n} = G_{m,n} V_n$$

$G_{m,n}$ - konstantna vodljivost membrane

- ◆ Aktivacijska funkcija f_a (opisuje učinak induciranog električnog polja na potencijal duž aksona):

$$f_a = l_n \frac{E_{n+1} - E_n}{\frac{R_{a,n+1}}{2} + \frac{R_{a,n}}{2}}$$

l_n - duljina aksona

Ekvivalentni strujni krug mijelinskog živčanog vlakna

◇ Kapacitet membrane n -tog dijela:

$$C_{m,n} = c_m d_n \pi l_n$$

◇ Otpor n -tog dijela aksona:

$$R_{a,n} = \rho_a \frac{4l_n}{d_n^2 \pi}$$

Gdje su:

d_n -promjer n -tog dijela aksona

l_n -duljina n -tog dijela aksona

c_m -specifični kapacitet membrane

ρ_a -otpornost aksoplazme

Ekvivalentni strujni krug mijelinskog živčanog vlakna

◆ Aktivna membrana je opisana CRRSS (Chiu-Ritchie-Rogart-Stagg-Sweeney) modelom

◆ Ionska struja za aktivnu membranu:

$$I_{ion,n} = G_{Na,n}m^2h(V_n - E_{Na}) + G_{l,n}(V_n - E_l)$$

$$G_{Na,n} = g_{Na}d_n\pi l_n$$

$$G_{l,n} = g_l d_n \pi l_n$$

◆ E_{Na}, E_l - Nernstovi potencijala za određenu vrstu iona, uzrokovani razlikom koncentracija iona na unutarnjoj i vanjskoj strani membrane

◆ G_{Na}, G_l - vodljivosti kanala

◆ g_{Na}, g_l - maksimalne vrijednosti vodljivosti po jedinici površine

Ekvivalentni strujni krug mijelinskog živčanog vlakna

- ◇ Brzina pri kojoj se vjerojatnost pronalaženja čestice u otvorenom stanju kanala membrane mijenja s promjenom potencijala membrane jednaka je:

$$\frac{dm}{dt} = [\alpha_m(1 - m) - \beta_m m]k$$

$$\frac{dh}{dt} = [\alpha_h(1 - h) - \beta_h h]k$$

m, h – vjerojatnosti pronalaženja čestica u otvorenom stanju čija vrijednost varira između 0 i 1

- ◇ k – temperaturni koeficijent:

$$k = 3^{0.1T-3.7}$$

Ekvivalentni strujni krug mijelinskog živčanog vlakna

◇ α, β - naponski ovisne varijable dobivene eksperimentalnim putem:

$$\alpha_m = \frac{97 + 0.363V}{1 + \exp\left(\frac{31 - V}{5.3}\right)}$$

$$\beta_m = \frac{\alpha_m}{\exp\left(\frac{V - 23.8}{4.17}\right)}$$

$$\alpha_h = \frac{\beta_h}{\exp\left(\frac{V - 5.5}{5}\right)}$$

$$\beta_h = \frac{15.6}{1 + \exp\left(\frac{24 - V}{10}\right)}$$

Ekvivalentni strujni krug mijelinskog živčanog vlakna

◇ Početni uvjeti:

$$V(0) = 0$$

$$m(0) = 0.003$$

$$h(0) = 0.75$$

◇ Rubni uvjeti:

Rubni uvjet zatvorenog kraja – struja na krajevima vlakna jednaka je nuli

(engl. sealed-end boundary conditions)

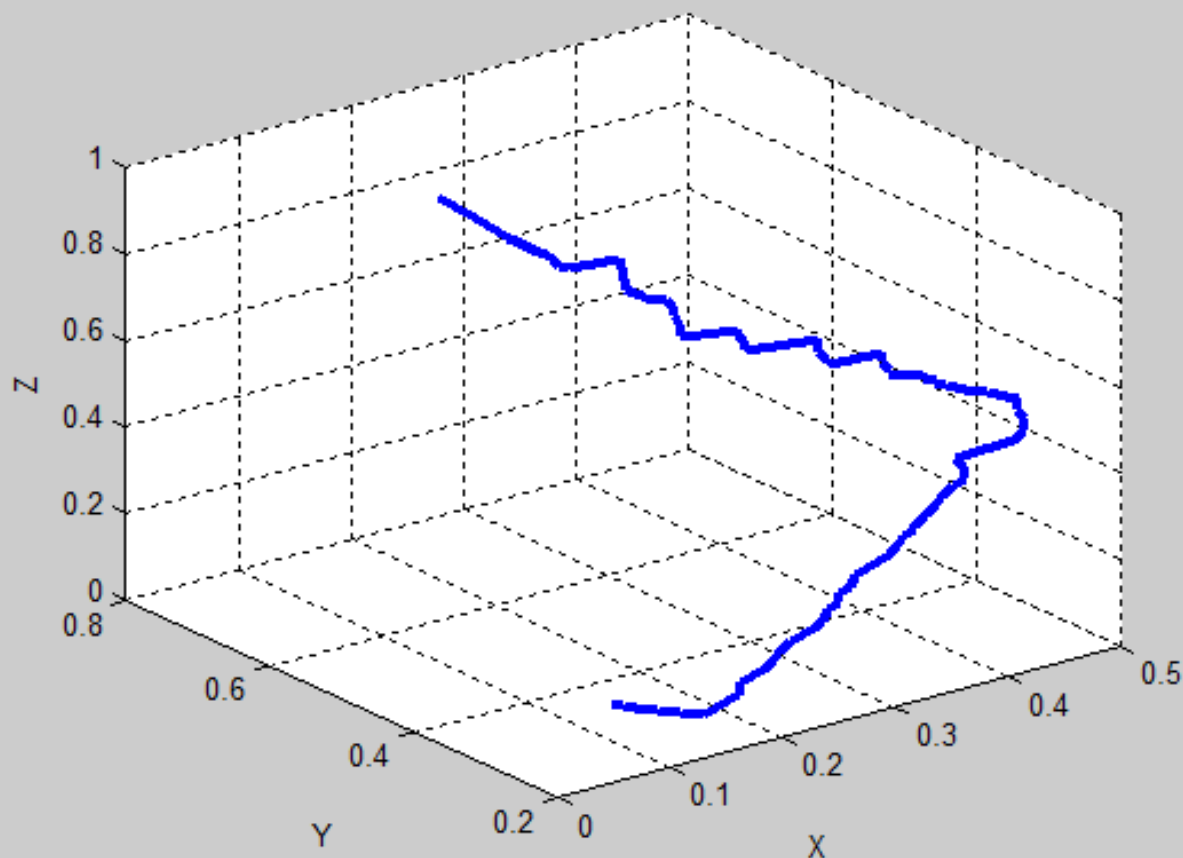
Ekvivalentni strujni krug mijelinskog živčanog vlakna

Vrijednosti parametara korištenih u simulaciji modela:

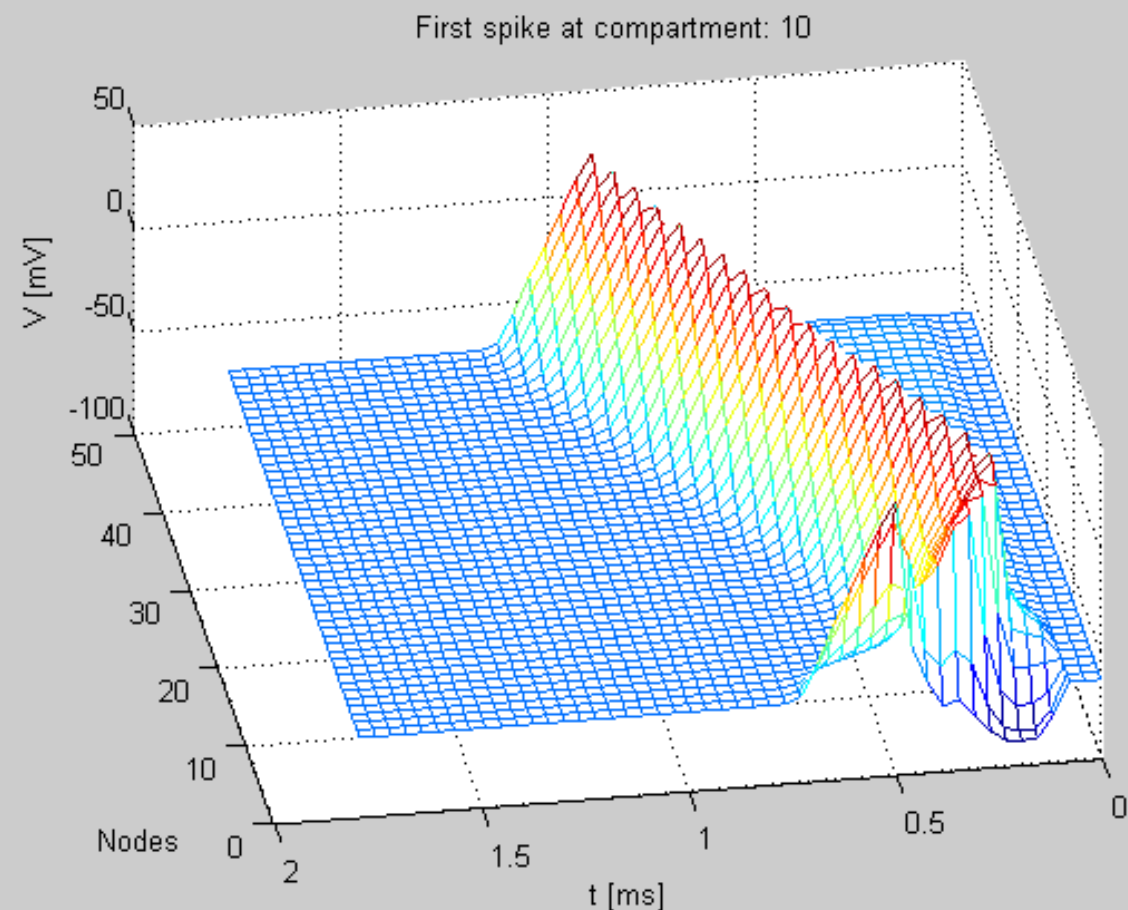
- ◇ Promjer vlakna(s mijelinskom ovojnicom): $D = 20 \cdot 10^{-4} \text{ cm}$
- ◇ Promjer aksona: $d = 0.64 D \text{ cm}$
- ◇ Duljina čvora: $l_n = 1.5 \cdot 10^{-4} \text{ cm}$
- ◇ Duljina međučvora: $l_{ni} = 100 D \text{ cm}$
- ◇ Specifični kapacitet membrane: $c_m = 1 \mu\text{F} / \text{cm}^2$
- ◇ Otpornost aksoplazme: $\rho_a = 0.07 \text{ k}\Omega\text{cm}$
- ◇ Vodljivost pasivne membrane: $g_m = 1 \text{ mS} / \text{cm}^2$
- ◇ Broj slojeva mijelinske ovojnice: $N = 75 \cdot 10^4$
- ◇ Vodljivost kanala natrija: $g_{Na} = 1445 \text{ mS} / \text{cm}^2$
- ◇ Vodljivost kanala gubitaka: $g_l = 128 \text{ mS} / \text{cm}^2$
- ◇ Ravnotežni potencijal za kanal natrija: $E_{Na} = 115 \text{ mV}$
- ◇ Ravnotežni potencijal za kanal gubitaka: $E_l = -0.01 \text{ mV}$

Ekvivalentni strujni krug mijelinskog živčanog vlakna - rezultati

Živčano vlakno u 3D prostoru

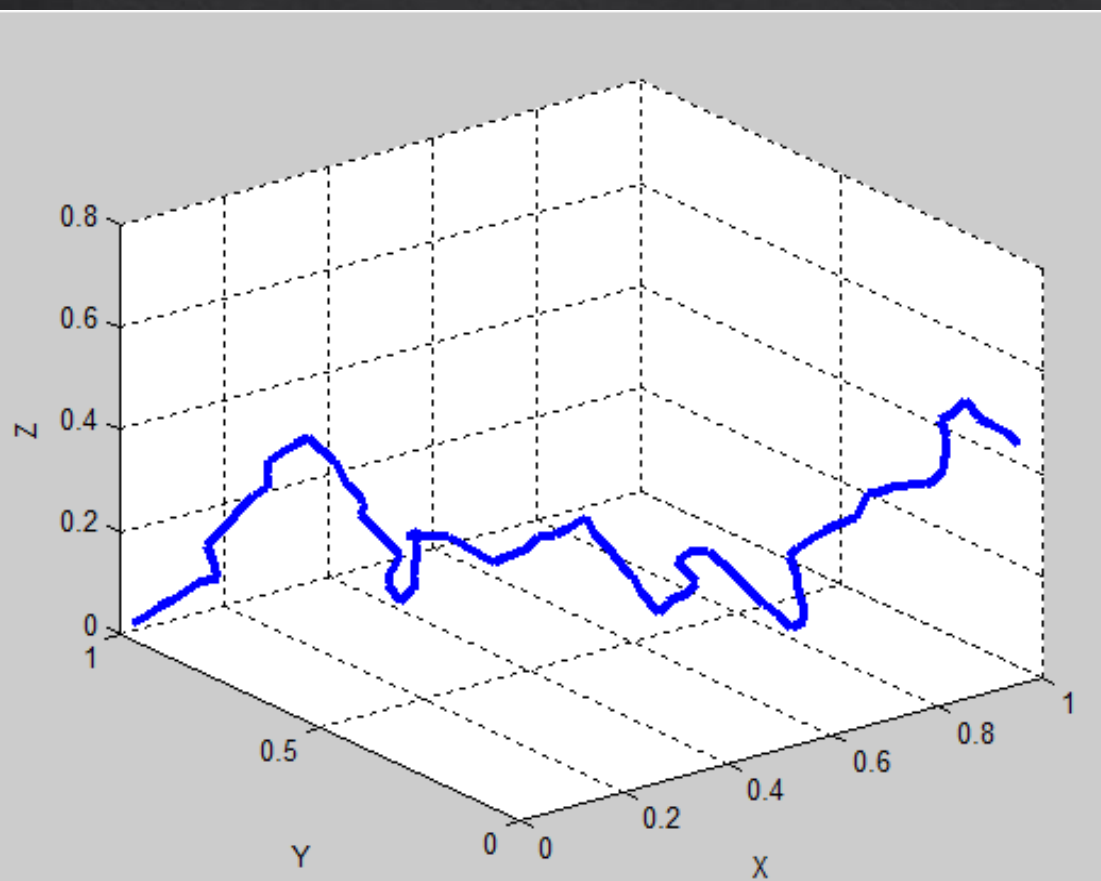


Propagacija akcijskog potencijala duž aksona

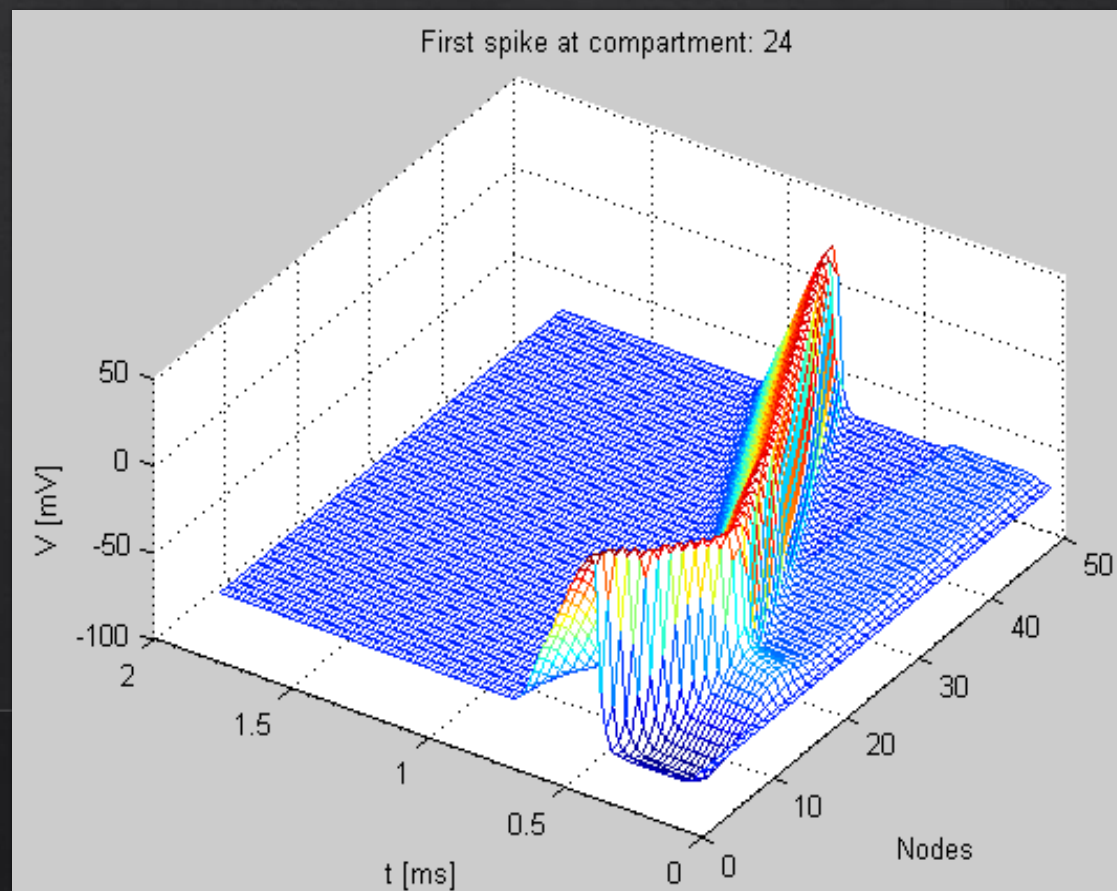


Ekvivalentni strujni krug mijelinskog živčanog vlakna - rezultati

Živčano vlakno u 3D prostoru

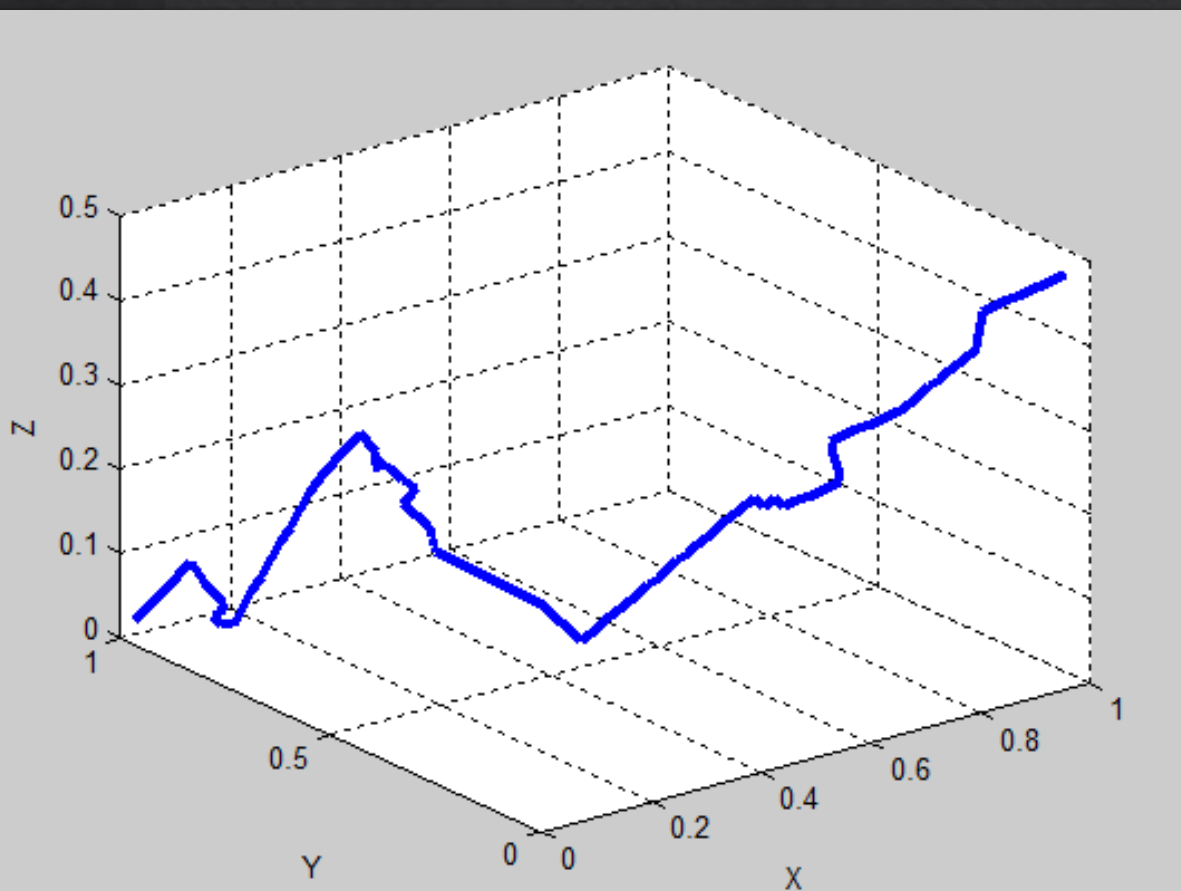


Propagacija akcijskog potencijala duž aksona

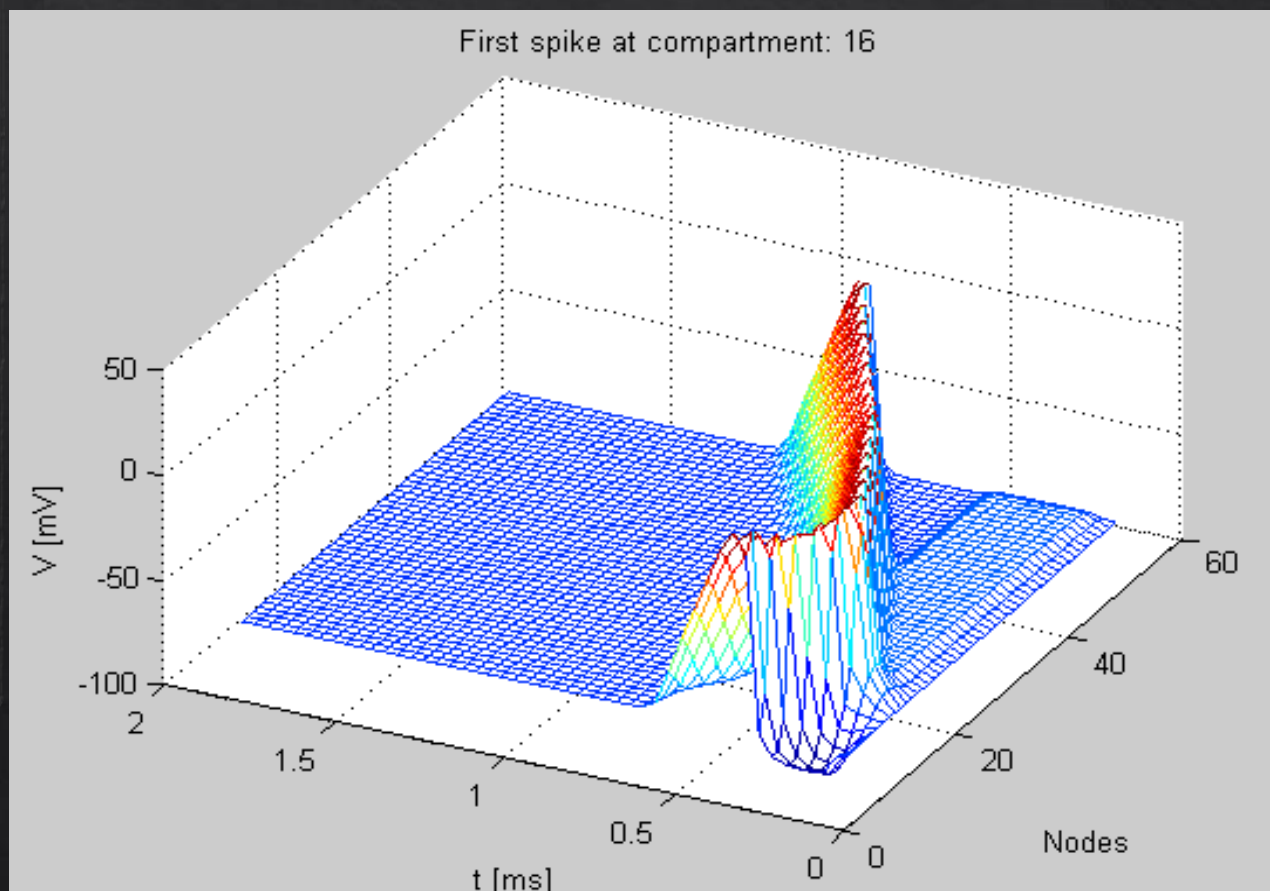


Ekvivalentni strujni krug mijelinskog živčanog vlakna - rezultati

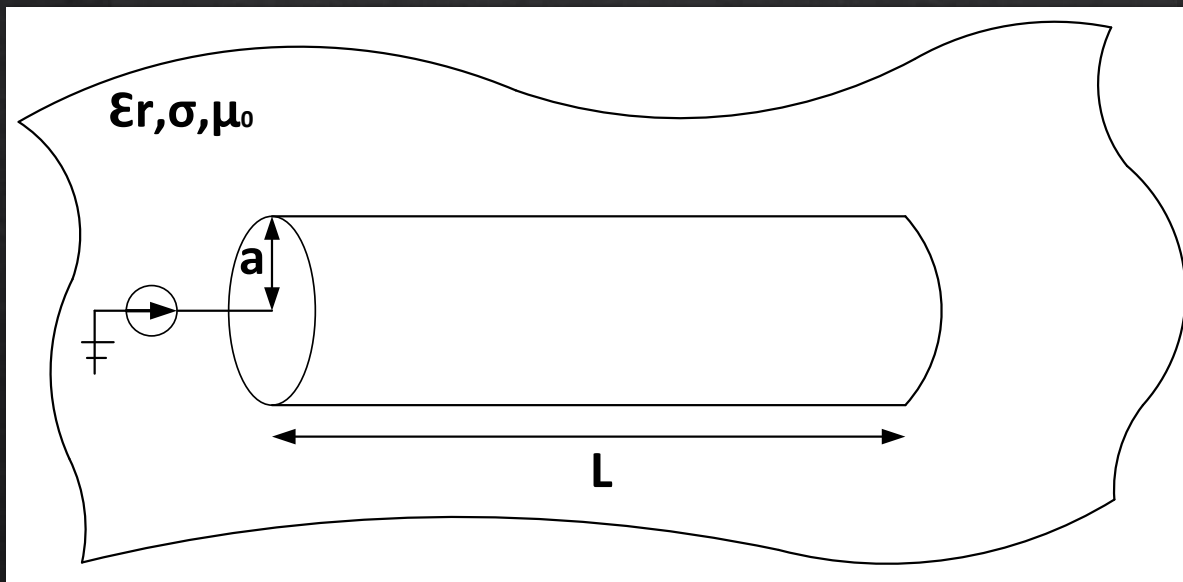
Živčano vlakno u 3D prostoru



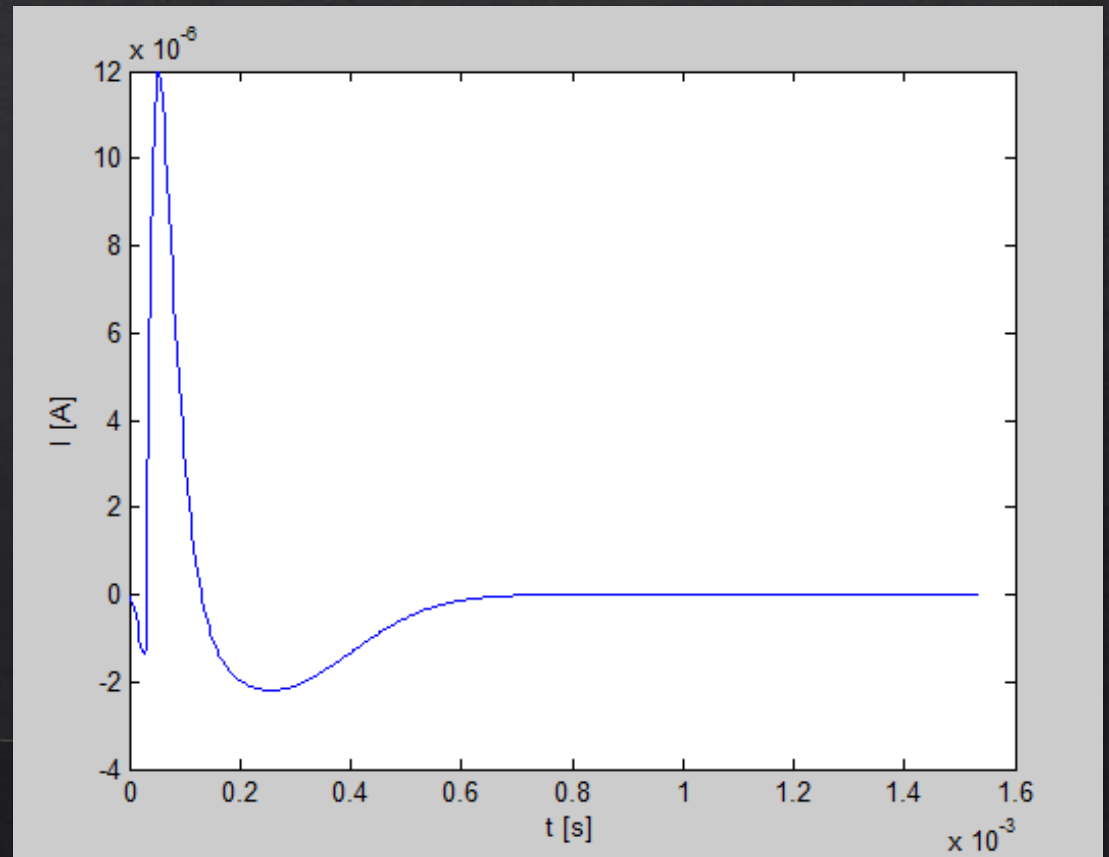
Propagacija akcijskog potencijala duž aksona



Tankožičani antenski model



Strujni impuls



Tankožičani antenski model

- ◇ Homogena integro-diferencijalna jednačina Pocklingtonovog tipa za struju duž živčanog vlakna dana je s:

$$j\omega \frac{\mu}{4\pi} \int_0^L I(x') g(x, x') dx' - \frac{1}{j4\pi\omega\epsilon_{eff}} \frac{\partial}{\partial x} \int_0^L \frac{\partial I(x)}{\partial x'} g(x, x') = 0$$

- ◇ Greenova funkcija u mediju s gubicima:

$$g(x, x') = \frac{e^{-\gamma R}}{R}$$

- ◇ Konstanta propagacije okolnog medija:

$$\gamma = \sqrt{j\omega\mu\sigma - \omega^2\mu\epsilon_r\epsilon_0}$$

- ◇ Udaljenost od točke izvora do točke promatranja, pri čemu se točka izvora postavlja u samu os vlakna, a točka promatranja je na površini vlakna:

$$R = \sqrt{(x - x')^2 + a^2}$$

- ◇ Kompleksna permitivnost medija s gubicima:

$$\epsilon_{eff} = \epsilon_r\epsilon_0 + \frac{\sigma}{j\omega}$$

ϵ_r, σ – relativna permitivnost i vodljivost medija

Tankožičani antenski model

- ◆ Živčano vlakno je pobuđeno ekvivalentnim idealnim strujnim generatorom kojemu je jedan kraj povezan s vlaknom, a drugi uzemljen
- ◆ Strujni izvor je u Pocklingtonovu jednadžbu uključen preko **rubnih uvjeta**:

$$I(0) = I_g$$

$$I(L) = 0$$

Tankožičani antenski model

◊ Napon duž vlakna se može dobiti iz:

$$V^{sct}(x) = -\frac{1}{j4\pi\omega\varepsilon_{eff}} \int_0^L \frac{\partial I(x')}{\partial x'} g(x, x') dx'$$

Tankožičani antenski model

Vrijednosti parametara korištenih u simulaciji modela:

$$\diamond a = 10 \mu m$$

$$\diamond L = 0.4 cm$$

$$\diamond R_i = 1.1 \Omega m$$

$$\diamond R_m = 10 \Omega m^2$$

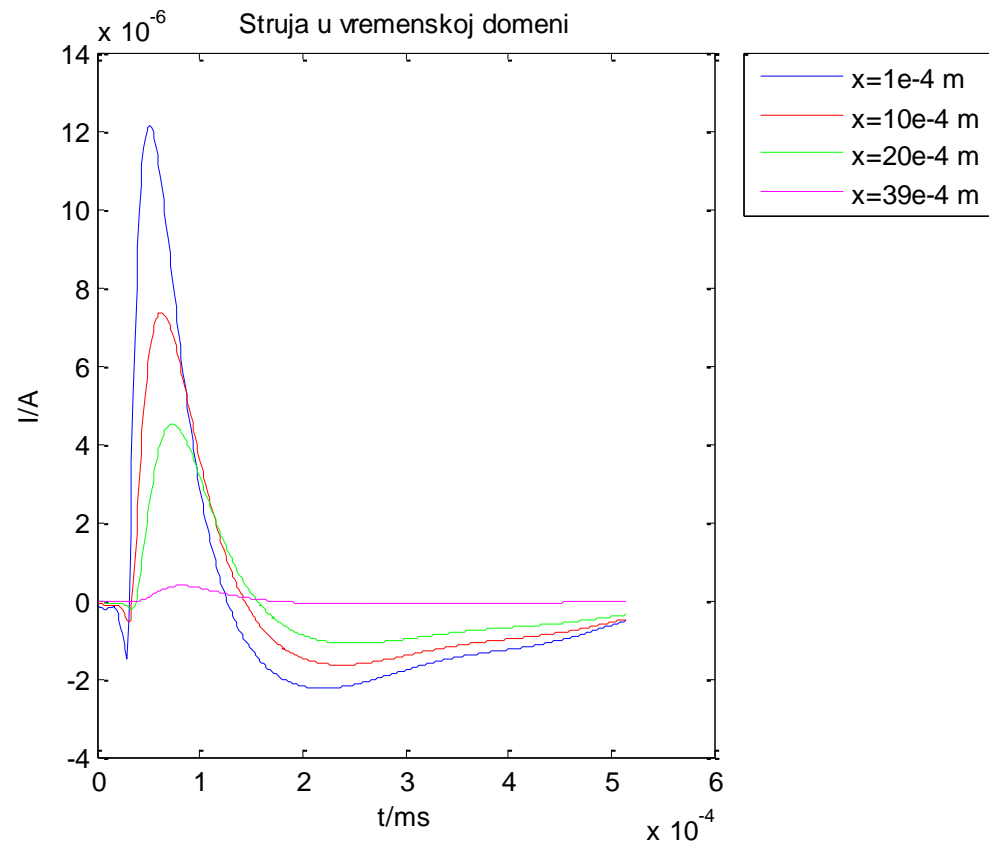
$$\diamond C_m = 30 \mu F/m^2$$

$$\diamond \epsilon_r = 2 \frac{R_i}{R_m} \frac{1}{a\omega^2\mu}$$

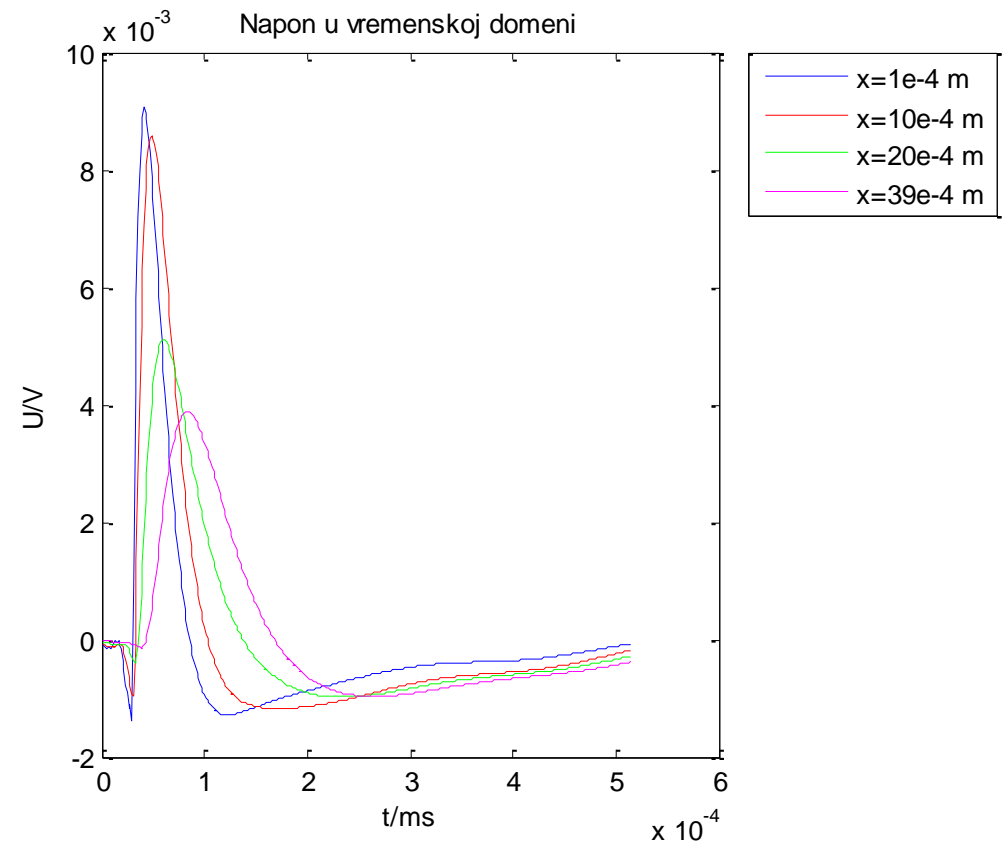
$$\diamond \sigma = \frac{2R_i C_m}{\mu a}$$

Tankožičani antenski model - rezultati

Struja duž pasivnog vlakna



Napon duž pasivnog vlakna



Zaključak

- ◇ Mijelinsko živčano vlakno, modelirano ekvivalentnim strujnim krugom, stimulirano je TMS električnim poljem
- ◇ Pokazano je da se mijelinsko vlakno može pobuditi elektromagnetskom indukcijom u smislu duboke TMS stimulacije mozga
- ◇ Generiranje akcijskog potencijala ovisi o orijentaciji vlakna u odnosu na inducirano električno polje
- ◇ Tankožičanim antenskim modelom pasivnog vlakna, stimuliranog strujnim impulsom, pokazano je opadanje struje i napona duž vlakna
- ◇ Trenutno se radi na tankožičanom modelu aktivnog mijelinskog živčanog vlakna

A microscopic image of a filamentous cyanobacterium. The filament consists of several cells, with a prominent, larger, and more rounded cell in the center, likely a heterocyst. The background is dark, and the cyanobacterium is illuminated with a blue light. The text "Hvala na pozornosti!" is overlaid in white, serif font, and "?????" is overlaid in white, sans-serif font below it. A faint "shutterstock" watermark is visible in the background.

Hvala na pozornosti!

?????