Procesy stochastyczne w kardiologii od elektrofizjologii do zmienności rytmu serca cz. 2

Monika Petelczyc

Wydział Fizyki

Politechnika Warszawska

Model elektryczny błony

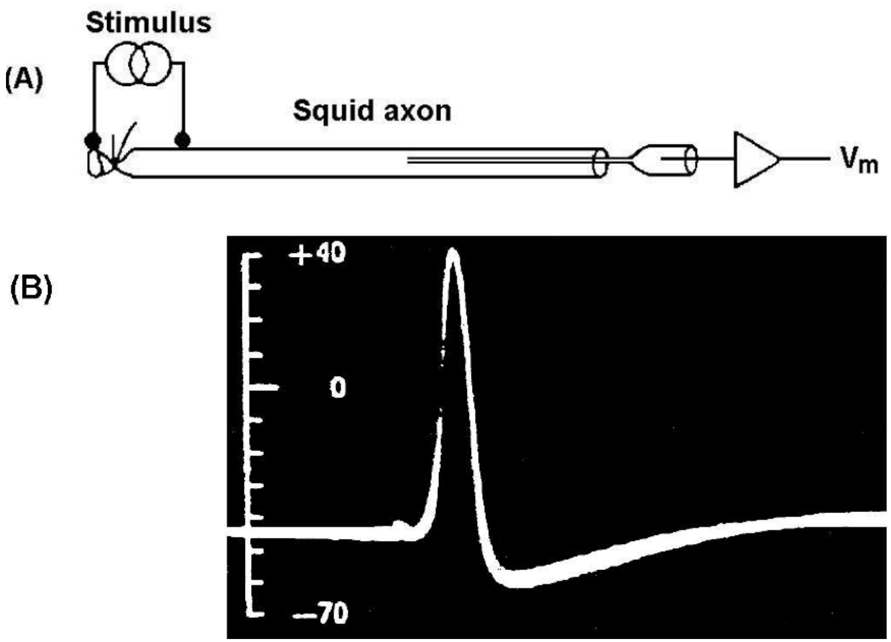
Hipoteza błonowa Bernsteina (1902): potencjał czynnościowy jest skutkiem krótkotrwałych zmian w przepuszczalności jonów przez błonę: w stanie spoczynkowym błona neuronu przepuszcza jony K^+, w stanie potencjału czynnościowego przepuszcza wszystkie jony i jej potencjał „spada” -sięga 0! (na podstawie potencjału Nersta)

W komórce więcej K^+ niż na zewnątrz (przeciwnie niż jonów Na^+, dlatego potencjał błony = to potencjał równowagi dla jonów K^+.

- W 1952 roku Alan Hodgkin i Andrew Huxley odkryli mechanizmy aktywności jonowej badając neuron kalmara (Loligo pealei)-aktywność ta jest odpowiedzialna powstawanie potencjału czynnościowego

Pierwsze eksperymenty (1937-39)

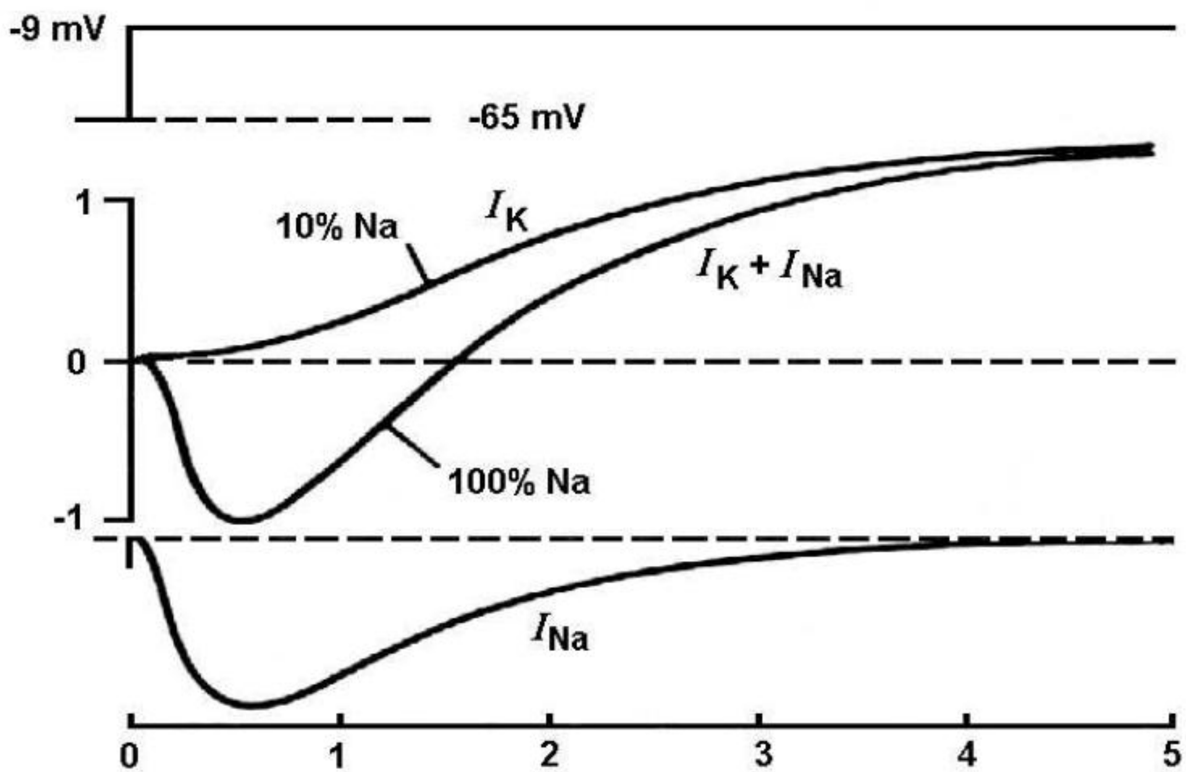
- Zaobserwowali zmianę znaku potencjału błony!



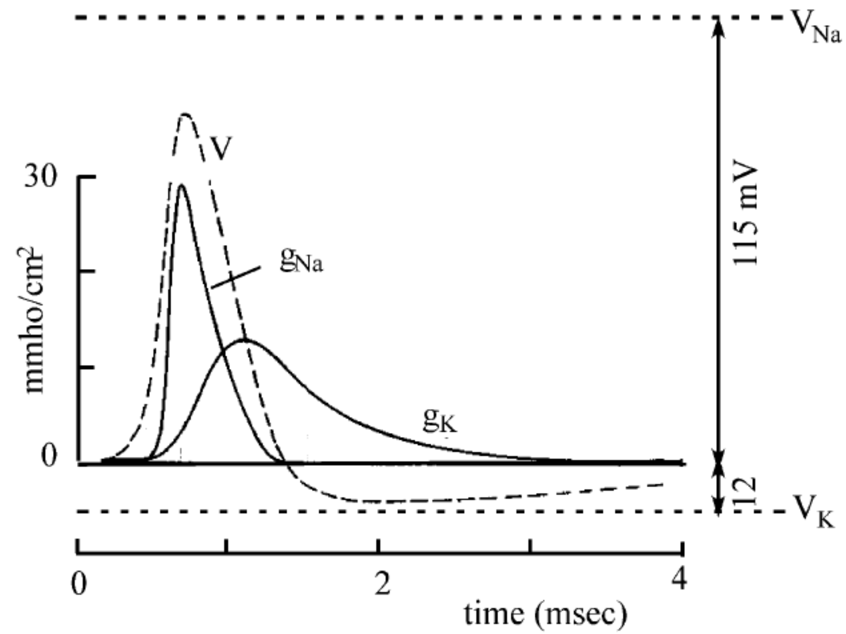
Rejestrowany prąd płynący przez błonę jest sumą prądów jonowych i prądu pojemnościowego (prądu ładowania elektrycznej pojemności błony - ten zanika z pewną stałą czasową) – metoda voltage-clamp

Nowe wyniki

- Pomiar prądu sodowego i potasowego wykorzystując toksyny blokujące transport konkretnych jonów, można wydzielić z prądu całkowitego prąd przenoszony przez te jony.



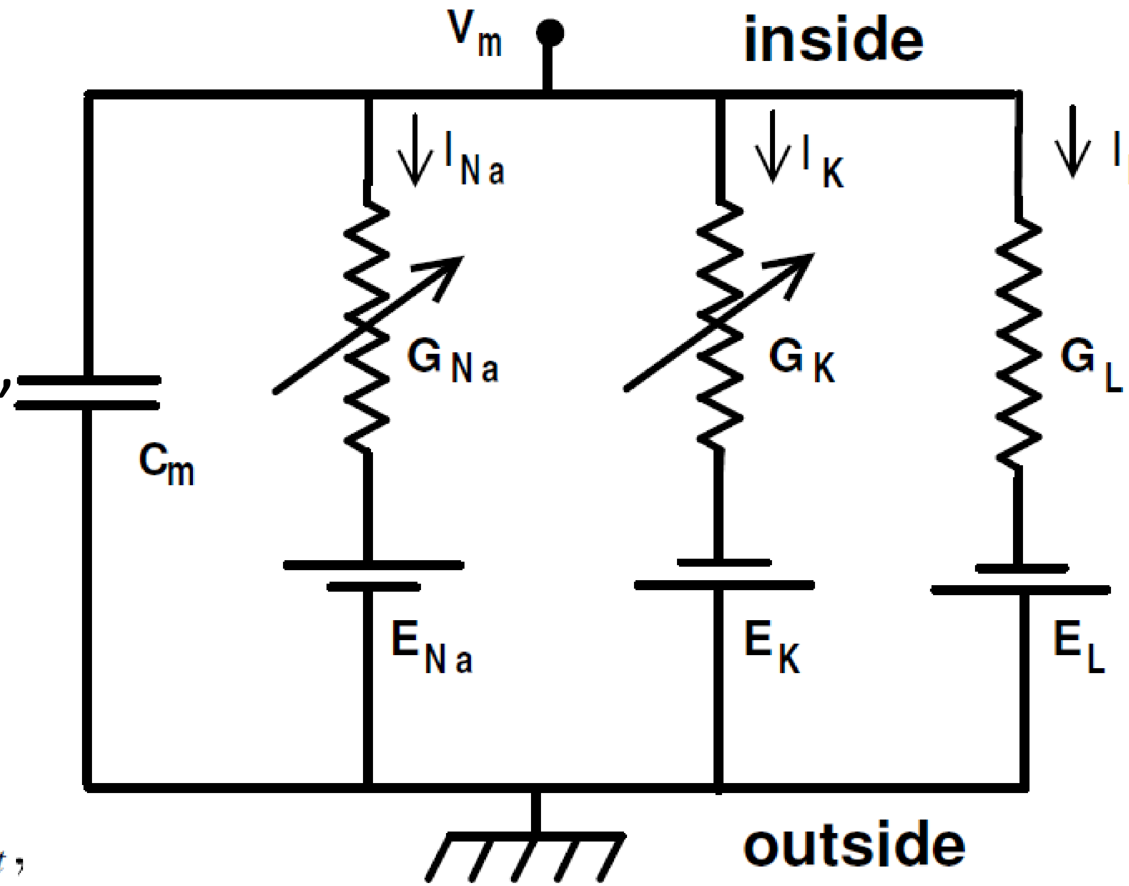
Hipoteza „sodowa” Hodgkina i Katza (1949)



- zmiany potencjału błony odpowiadają potencjałom (Nersta) dla dominujących w danej chwili jonów
- W stanie spoczynku – jak u Bernsteina dominują jony K^+
- W czasie narastania potencjału czynnościowego przepuszczalność dla Na^+ rośnie
- Amplituda potencjału czynnościowego zależy od koncentracji sodu na zewnątrz

Model - obwód elektryczny

- Dla krótkiego segmentu neuronu
- Prądy jonowe: sodu, potasu oraz upływu (głownie niesiony przez jony chloru)

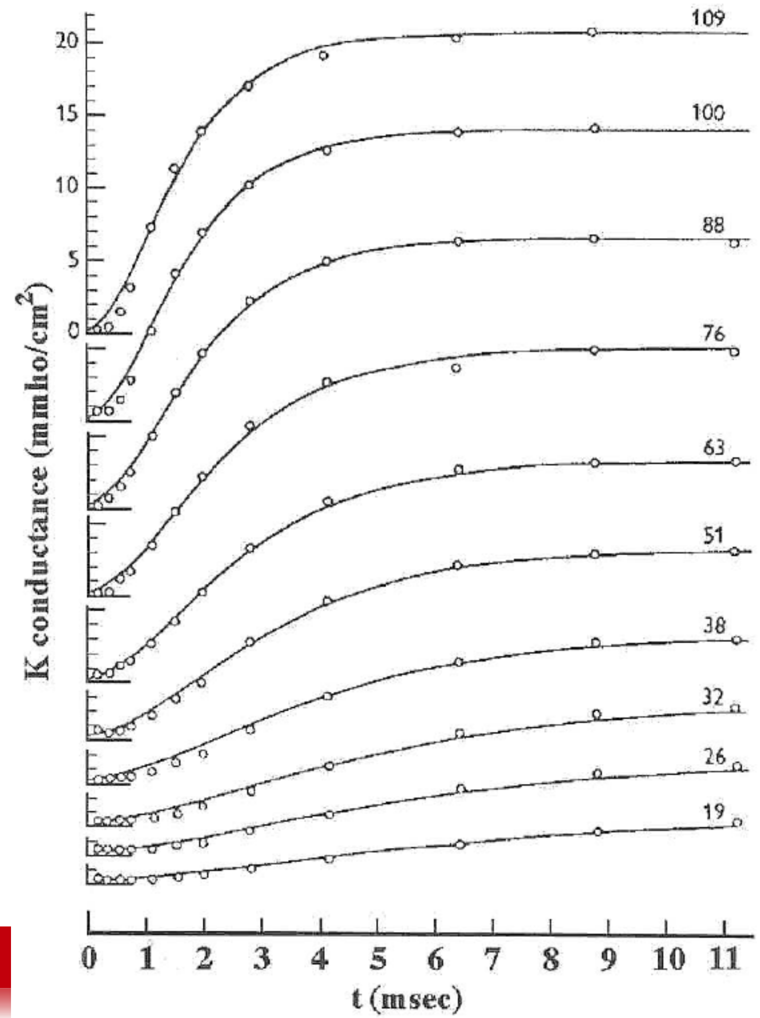


$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} = I_{ext},$$

Prąd jonowy

$$I_{ion} = G_{Na}(V_m - E_{Na}) + G_K(V_m - E_K) + G_L(V_m - E_L).$$

- Model wymagał założenia, że przewodność dla wspomnianych prądów jonów, to zmienne dynamiczne zależne od (napięcia błony) V_m



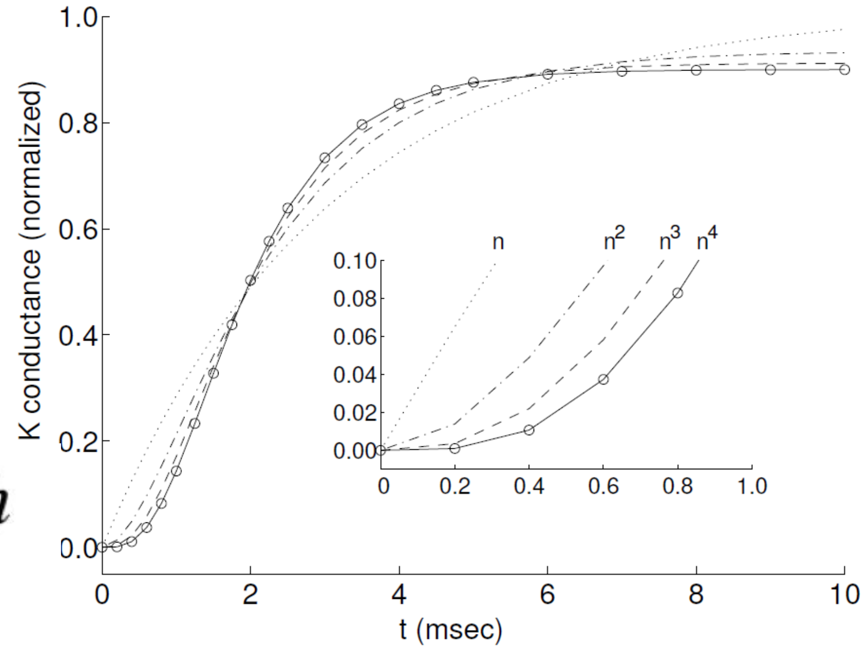
Prąd jonowy

- Zmiany makroskopowej przewodności w modelu HH wynikają z sumarycznego efektu otwierania i zamykania wielu kanałów jonowych zanurzonych w błonie
- Aby związać przewodność z potencjałem błony należy założyć istnienie bramek w kanałach
- Każdy kanał ma po kilka bramek – jeżeli jedna nie jest w stanie przyzwalającym na transport, to kanał jest zamknięty

$$G_k = \bar{g}_k \prod_i p_i,$$

Końcowe równania

- Wprowadzając trzy typy bramek, HH wykazali, że każdy kanał składa się z czterech:



$$G_{Na} = \bar{g}_{Na}\, p_m{}^3\, p_h \equiv \bar{g}_{Na}\, m^3\, h$$

$$G_K = \bar{g}_K\, p_n{}^4 \equiv \bar{g}_K\, n^4$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)\,(1-m) - \beta_m(V)\,m,$$

Równania kinetyczne na prawdopodobieństwo otwarcia bramek, funkcje napięcia α oraz β są „stałymi przejścia”

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)\,(1-h) - \beta_h(V)\,h,$$

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

Ograniczenia modelu HH

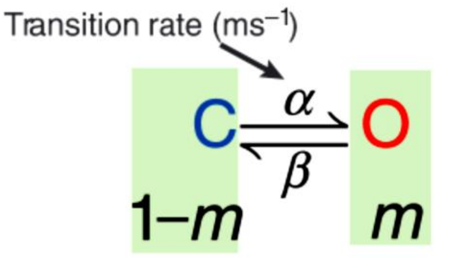
- Model HH w sposób globalny patrzy na generację potencjału czynnościowego, kinetyka/dynamika przejść między/do stanów jest bardzo złożona
- Inaktywacja kanału Na+ odbywa się z większym prawdopodobieństwem, gdy kanał jest otwarty
- Inaktywacja zależy od aktywacji i założenie o niezależności bramki prowadzi do przewodności w modelu HH opisanej nieprawidłową zależnością:

$$G_{Na} = \bar{g}_{Na}\, {p_m}^3\, p_h \equiv \bar{g}_{Na}\, m^3\, h$$

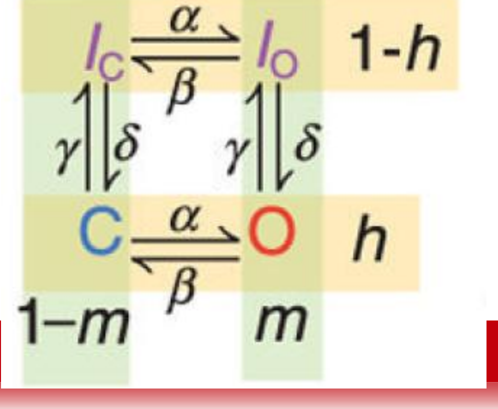
Modele Markowa?

Q Rev Biophys. 2006 February ; 39(1): 57–116.

- Bramka (dwustanowa) w stanie otwartym przebywa z prawdopodobieństwem „m”, a w stanie zamkniętym „1-m”



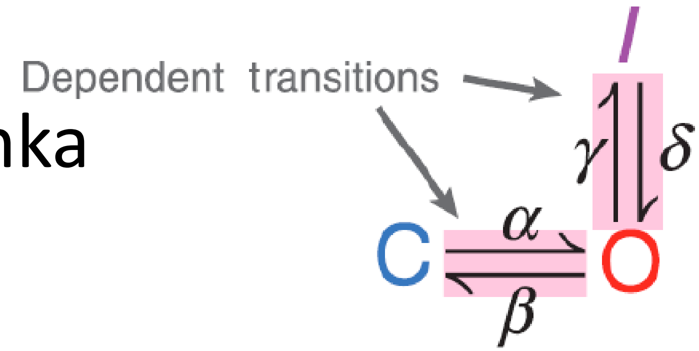
- Jeżeli bramki działają od siebie niezależnie to mamy identyczność w stosunku do modelu HH



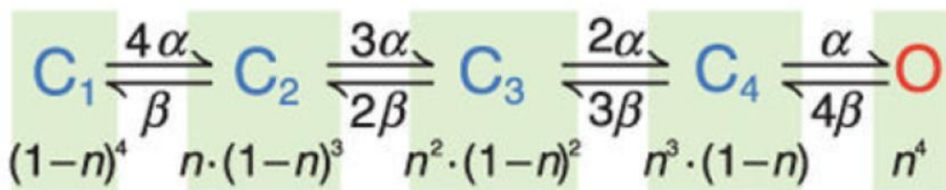
Bramka czterostanowa C-zamknięta, O-otwarta, Ic – zamknięta nieaktywna, Io-otwarta nieaktywna

Ale przejścia między stanami są zależne

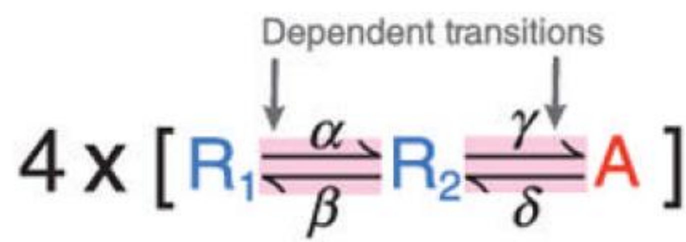
- Tylko ze stanu otwartego bramka wchodzi w stan nieaktywny



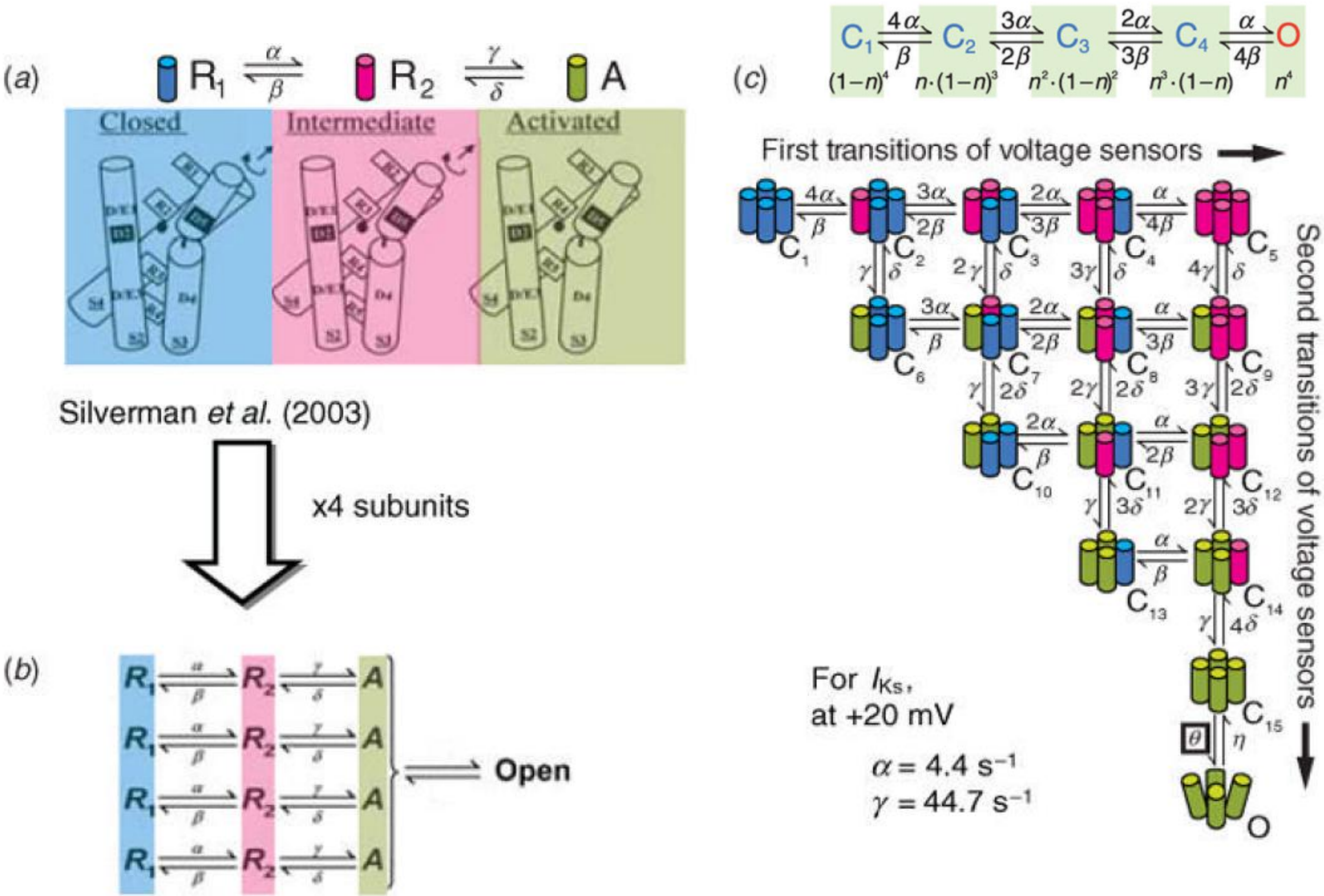
- Model HH zakłada, że kanał składa się z czterech bramek. Gdy każda jest aktywna, to kanał jest otwarty



- Badania sugerują, że każdy z czterech segmentów kanału musi wykonać dwa przejścia: spoczynkowy→pośredni→aktywny, zanim kanał zostanie otwarty:

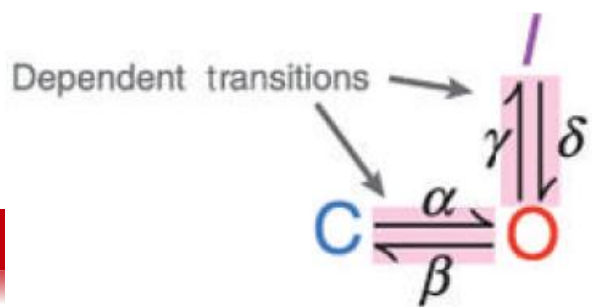


Dla kanału potasowego



Ogólne wnioski

- Stany bramek opisują konformację kanałów jonowych, dlatego jeśli podczas depolaryzacji następuje przejście:
  - $C \rightarrow I_c \rightarrow I_o$ są niedostępne (nie uczestniczą w tworzeniu potencjału czynnościowego)
  - $I_o \rightarrow O$ są dostępne (przewodzą prąd jonowy, zatem uczestniczą w tworzeniu potencjału czynnościowego)
- W modelu np. trójstanowym (hipotetyczny kanał jonowy) są zdefiniowane stany poprzez następujące równania różniczkowe



$$\frac{dC}{dt} = \alpha \cdot C - \beta \cdot O,$$

$$\frac{dO}{dt} = \alpha \cdot C + \delta \cdot I - (\beta + \gamma) \cdot O,$$

$$\frac{dI}{dt} = \gamma \cdot O - \delta \cdot I,$$

cd..

Makroskopowy prąd płynący przez błonę komórkową:

$$I_X = \overline{g_{sc,X}} \cdot n \cdot O \cdot (V_m - E_X)$$

przewodność

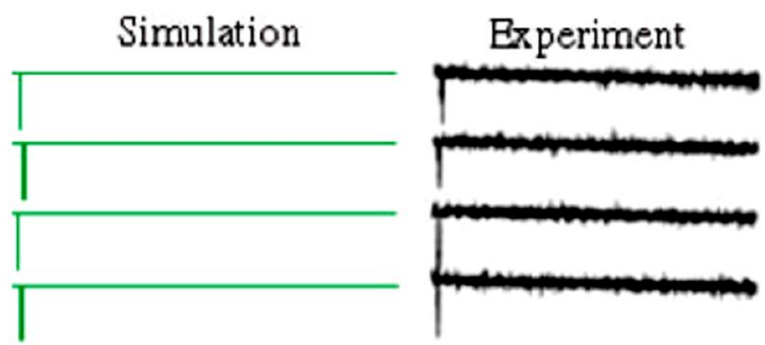
Liczba kanałów typu X na jednostkę powierzchni błony

Prawdopodobieństwo, że jest w stanie aktywnym

Model „wild-type"

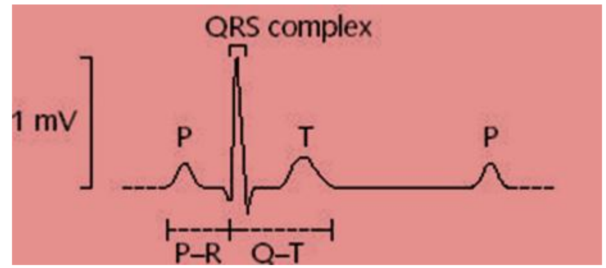
- Trzy stany zamknięte/jeden otwarty
- Szybka i wolna inaktywacja

Kanał sodowy



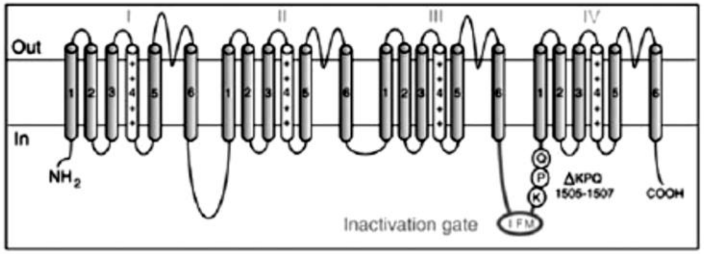
Zastosowania modelu Markowa

- Wydłużony odstęp QT – typ LQT3 (czyli zmiany wynikające z mutacji genu kodującego kanał sodowy)

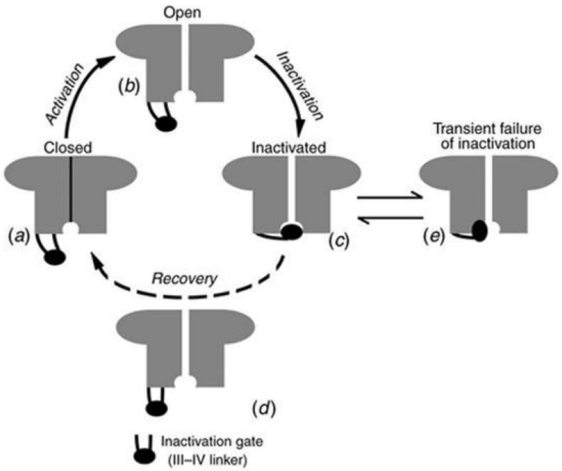


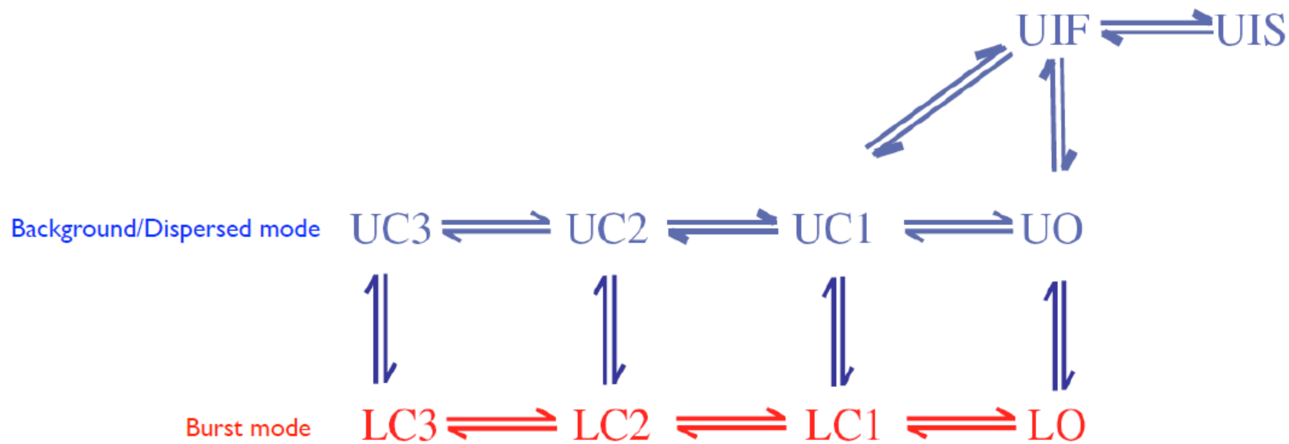
Type	Current	Functional Effect	Frequency Among LQTS	ECG	Triggers Lethal Cardiac Event	Penetrance*
LQTS1	K	↓	30%-35%		Exercise (68%) Emotional stress (14%) Sleep, response (9%) Others (19%)	62%
LQTS2	K	↓	25%-30%		Exercise (29%) Emotional stress (49%) Sleep, response (22%)	75%
LQTS3	Na	↑	5%-10%		Exercise (4%) Emotional stress (12%) Sleep, response (64%) Others (20%)	90%

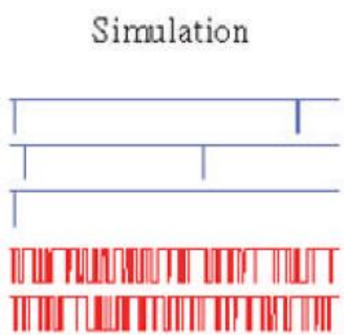
Rev Esp Cardiol. *2007;60(7):739-5.*

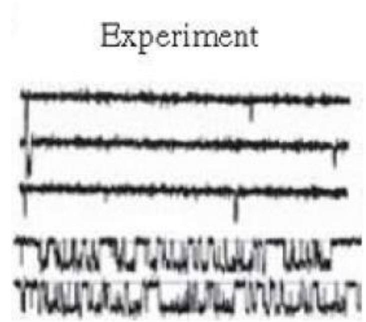


A mutacja (ΔKPQ) kanału sodowego



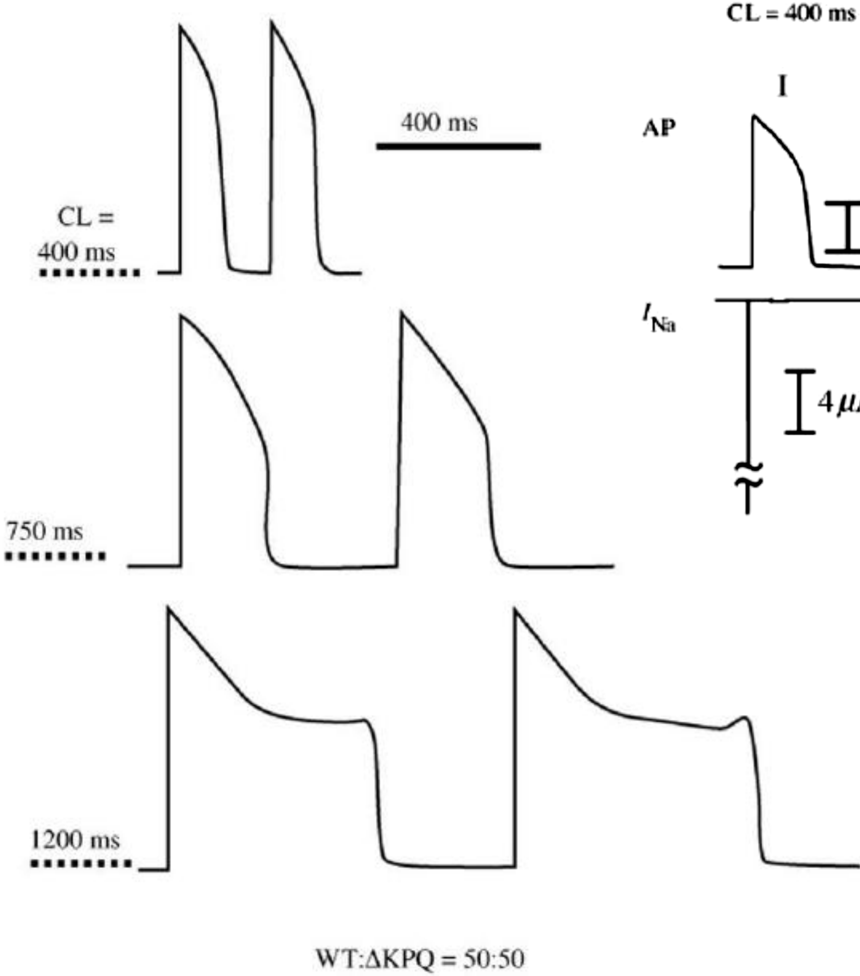


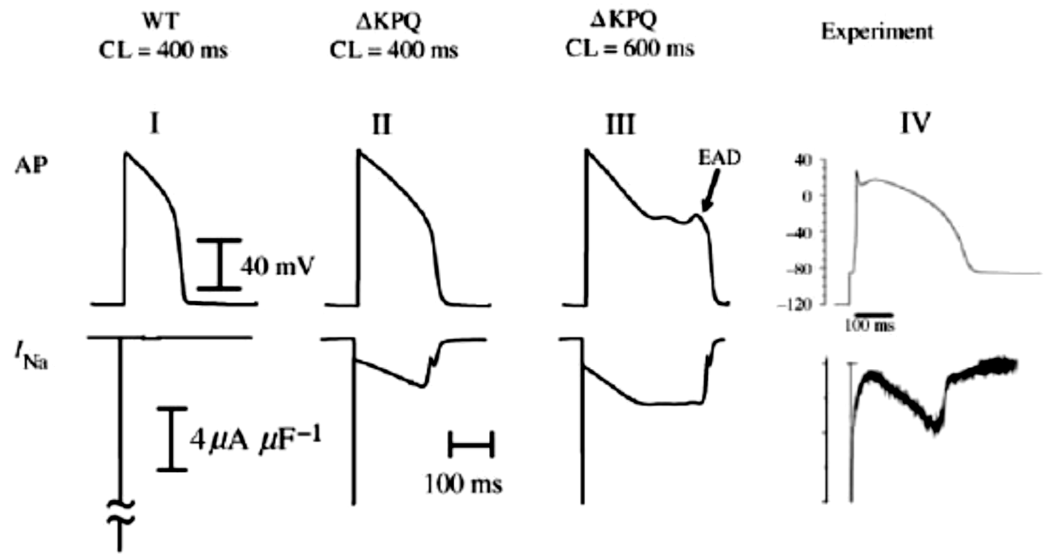




Brak fazy inaktywacji – fluktuacje między stanem otwartym a zamkniętym

Dalsze porównanie

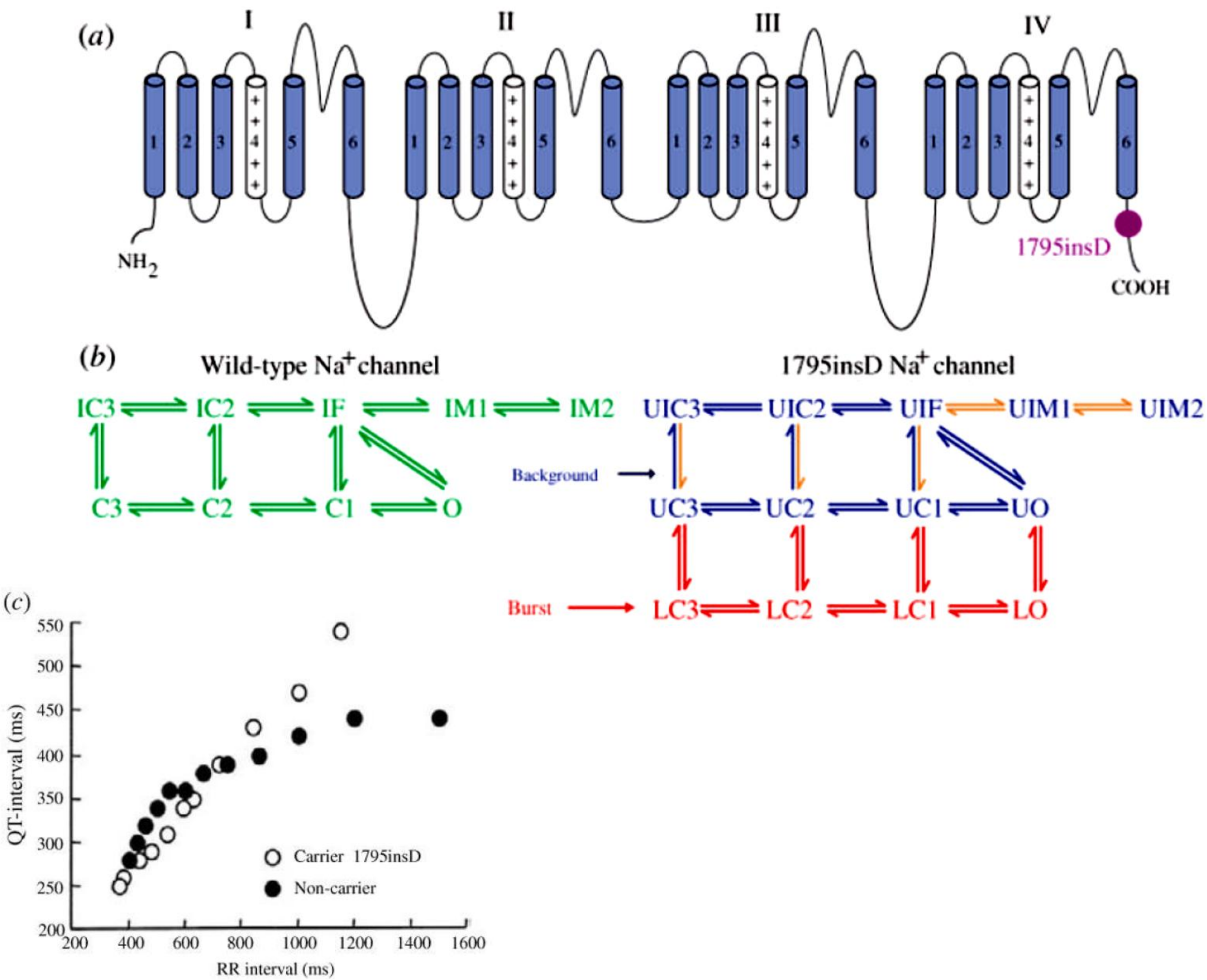


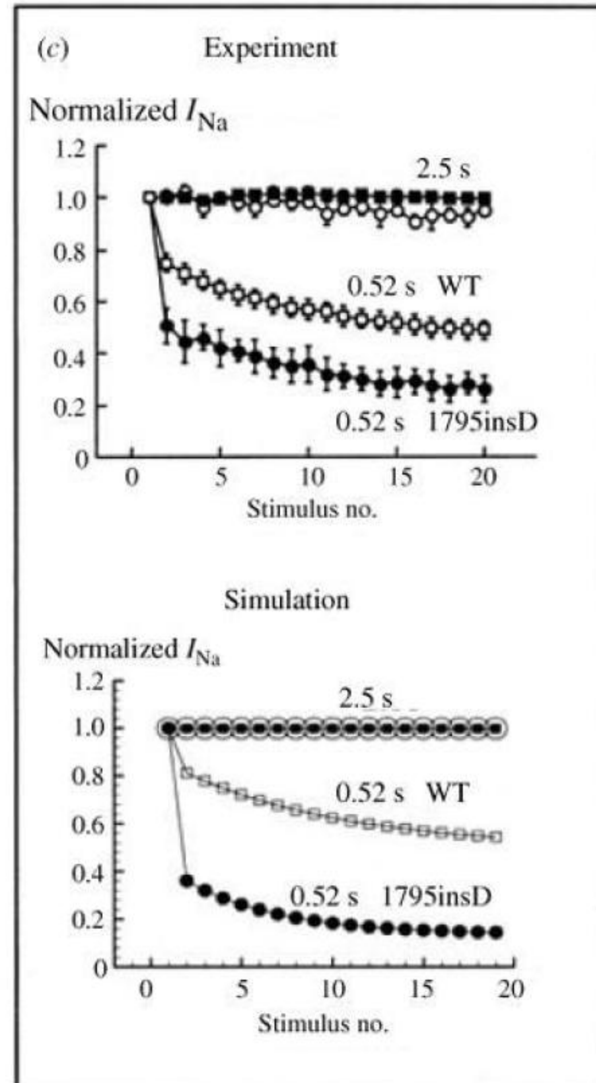


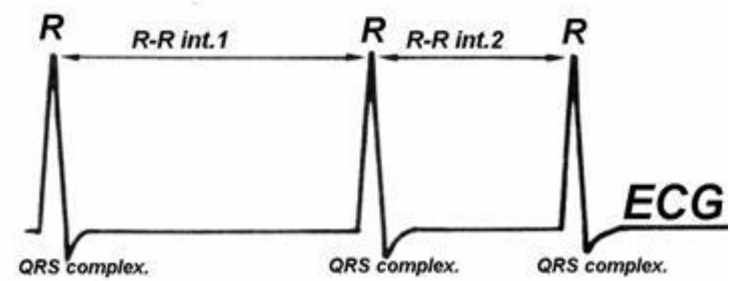
WT – model Wild type
CL- czas trwania jednego cyklu
EAD-early after depolarization

Czyli powodują wydłużenie QT, poprzez występowanie późnego prądu sodowego, chociaż bardzo małego w amplitudzie.

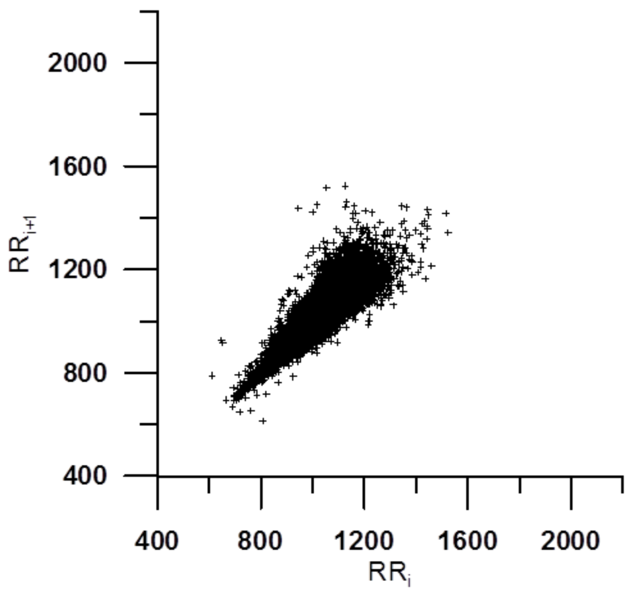
Model ten opisuje również inną mutację



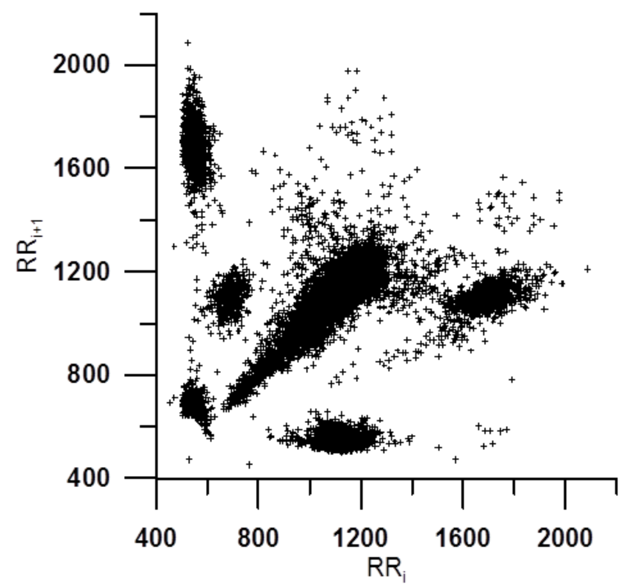




Zmienność rytmu serca

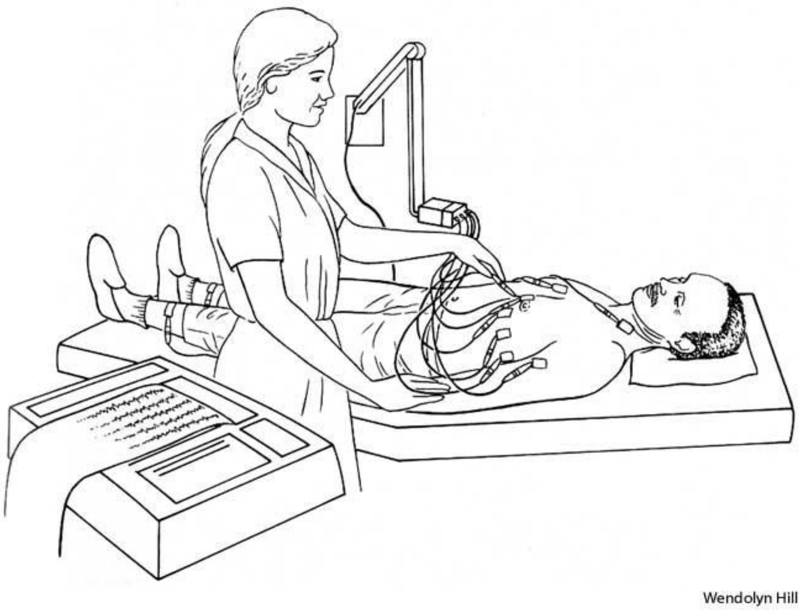


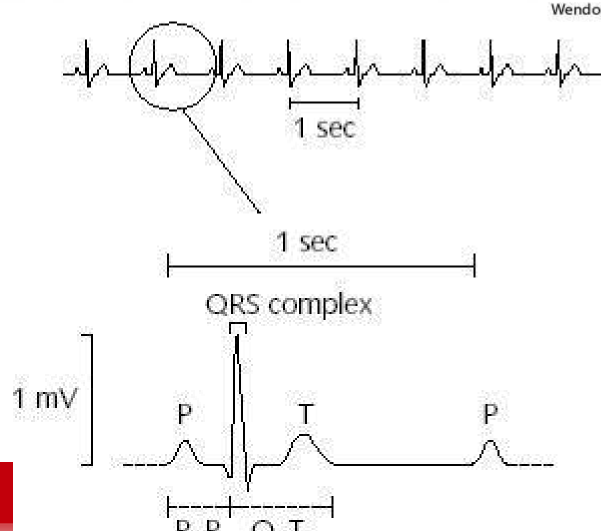
Norma kardiologiczna

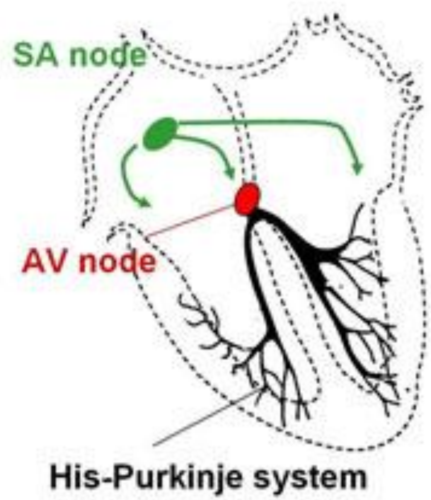


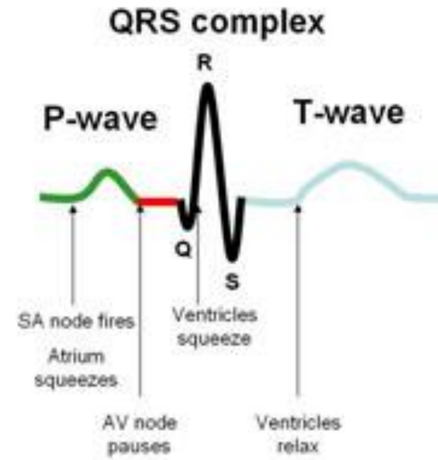
Częstoskurcze komorowe

Od zapisu elektrokardiograficznego…









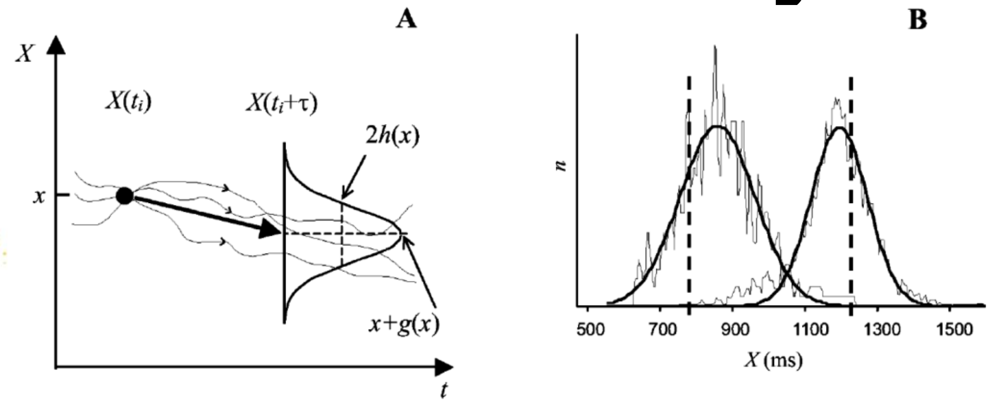
- PR interval 0.12 – 0.20 sec
- QRS duration 0.08 – 0.10 sec

- QT interval 0.4 – 0.43 sec
- RR interval 0.6 – 1.0 sec

Model zmienności rytmu serca w postaci równania różnicowego Langevina

PHYSICAL REVIEW E **67**, 061904 (2003)

$$X(t+\tau)=X(t)+g(X(t);\tau)+h(X(t);\tau)\Gamma(t)$$



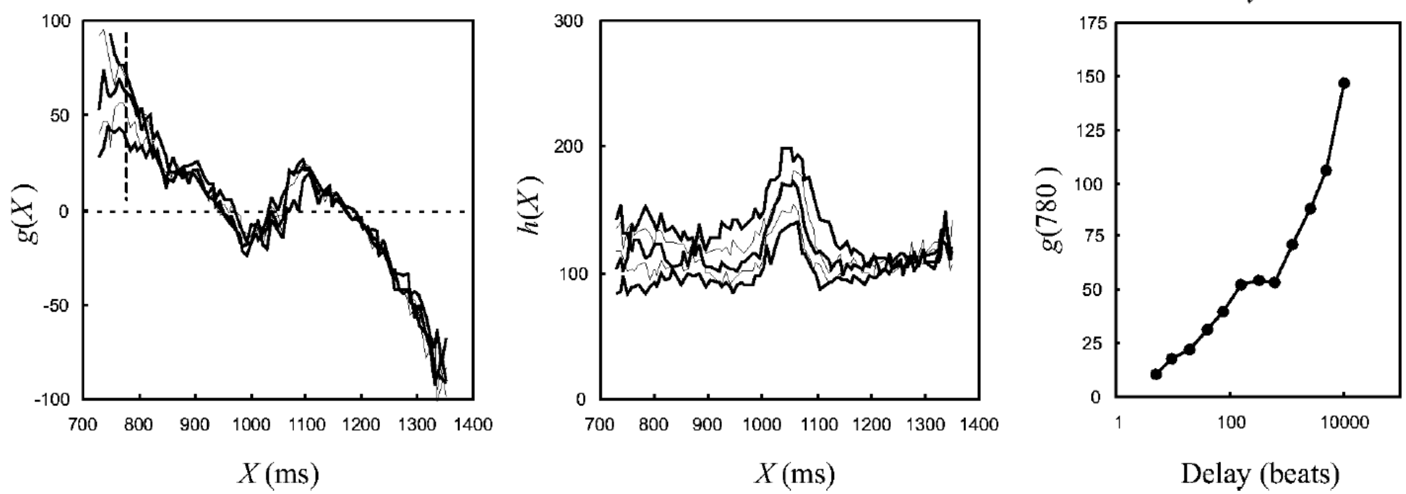
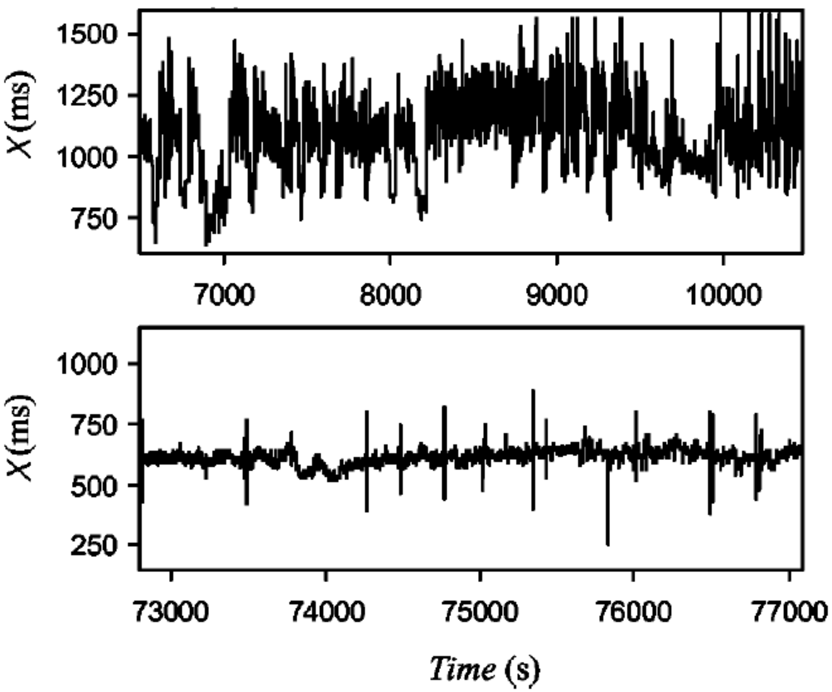
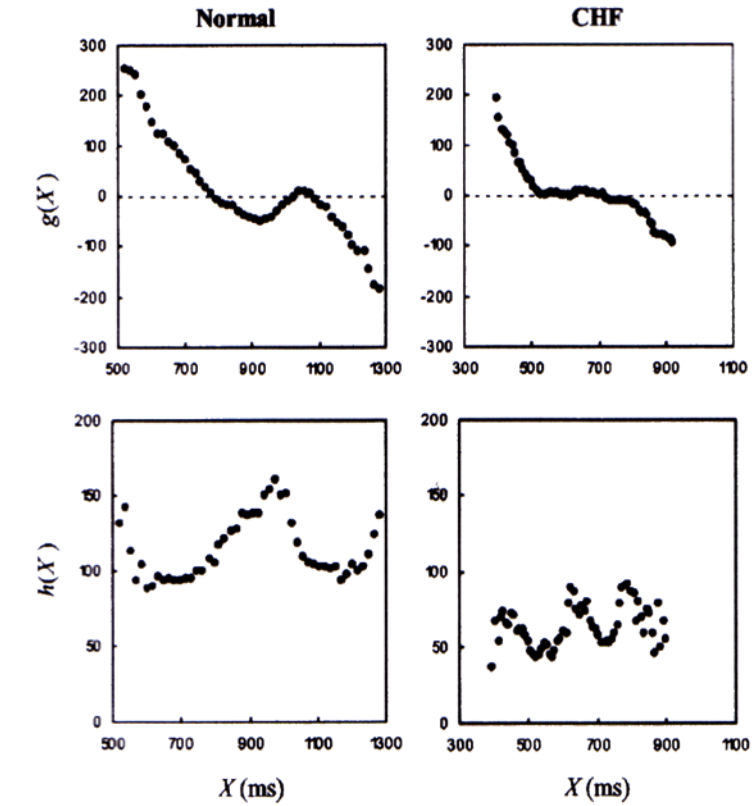
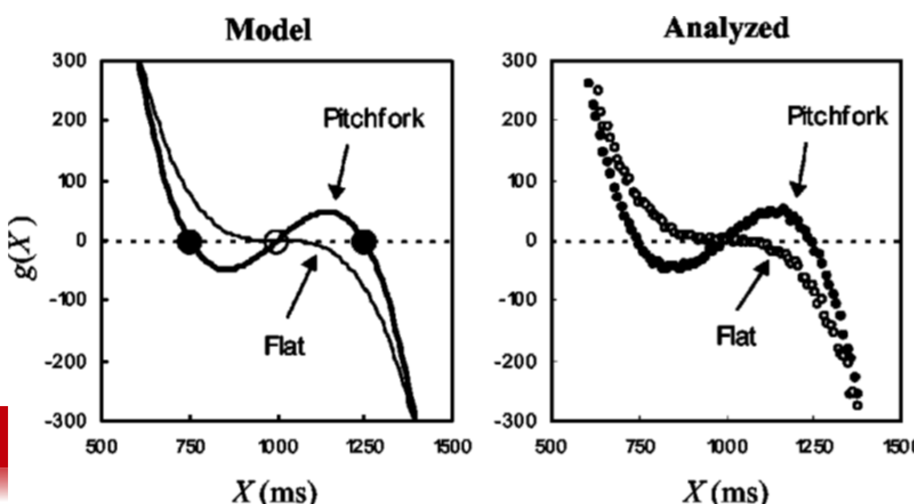


FIG. 4. Examples of the deterministic part $g(X)$ (the left panel) and the stochastic part $h(X)$ (middle panel) calculated with various values of the delay parameter τ:40 (thick line), 80 (thin line), 160 (thick line), 320 (thin line), and 640 (thick line). The values of the $g(X)$ function at $X=780$ ms (marked with vertical dashed line in the left panel) are plotted as a function of the delay in the right panel, there is a plateau around a delay of 100–1000 beats.

Wyniki







T. Kussela, Physical Review E 69
031916 (2004)

Model II w postaci równania różnicowego Langevina

$$X(t+\tau) - X(t) = g[X(t),t,\tau] + h[X(t),t]\Gamma(t,\tau)$$

$$\Downarrow$$

$$X(t+\tau) = \gamma(t+\tau) + \Gamma(t,\tau).$$

Konstrukcja funkcji deterministycznej:

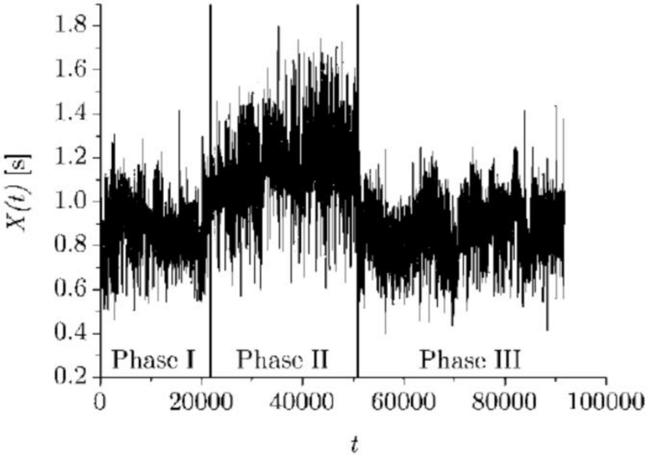
$$g(x|\tau) = \langle X(t+\tau) - X(t)\rangle_{X(t)=x} = \langle X(t+\tau)\rangle_{X(t)=x} - x,$$

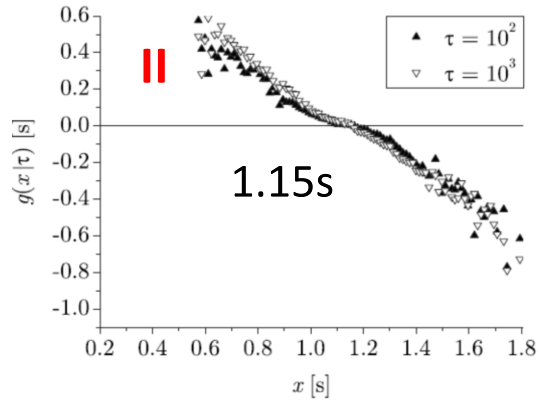
$$g(x|\tau) = \int_{-\infty}^{+\infty} \hat{x}\rho(\hat{x}|x,\tau)d\hat{x} - x \overset{(16)}{=} \frac{1}{\rho(x)}\int_{-\infty}^{+\infty} \hat{x}\rho(\hat{x},x|\tau)d\hat{x} - x.$$

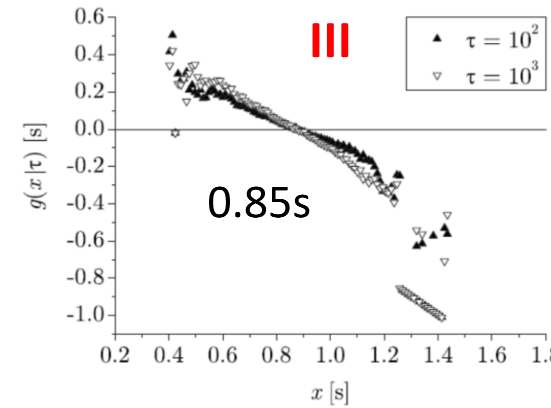
$$g(x) := g(x|0)$$

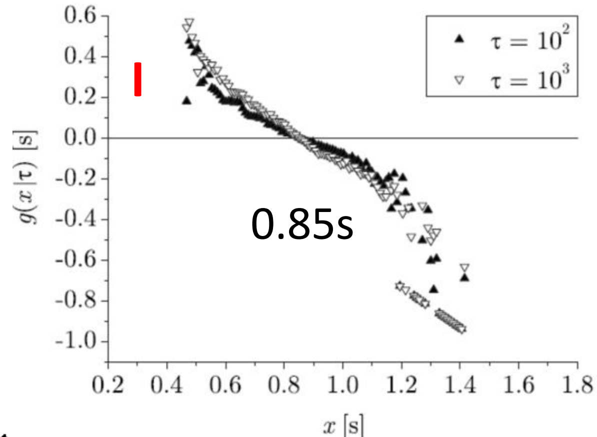
J. Kirchner, W. Meyer, M. Elsholz B. Hensel Physical Review E 76 021110 (2007)

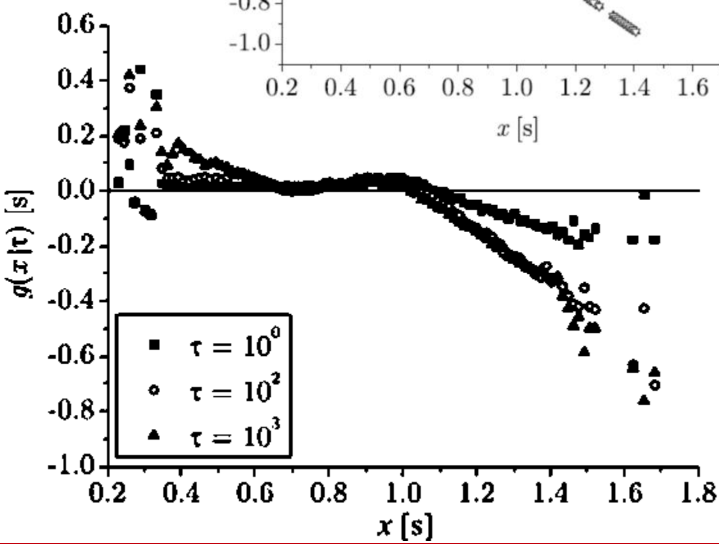
Model II cd..



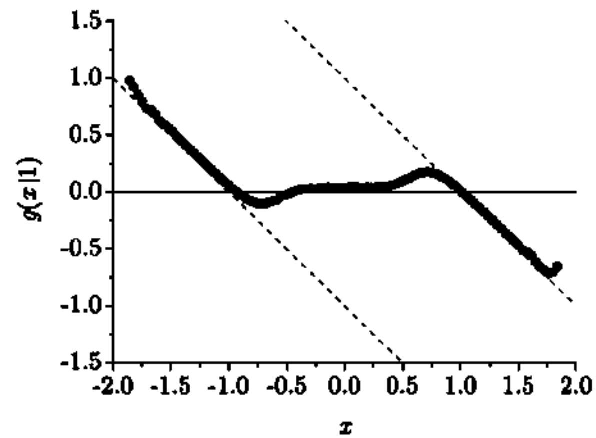








Składowa deterministyczna dla 24h zapisu zmienności rytmu serca



Składowa deterministyczna otrzymana z modelu:

$$\gamma(t) = \begin{cases} -1, & t \in [0, 0.3T], \\ -1 + \dfrac{2t}{0.4T}, & t \in [0.3T, 0.7T], \\ +1, & t \in [0.7T, T] \end{cases}$$

Rozwinięcie Kramersa-Moyala

Własność procesów bez pamięci - Markowa pozwala zdefiniować tożsamość określającą gęstości prawdopodobieństwa przejścia:

$$P\left(X_2,t_2 \mid X_1,t_1\right)=\int P\left(X_2,t_2 \mid X_3,t_3\right)\cdot P\left(X_3,t_3 \mid X_1,t_1\right)dX_3$$

Poszukujemy zależności na zmianę gęstości prawdopodobieństwa w czasie. W postaci różniczkowo- całkowej znana jest jako równanie „Mistrza” (Master).

W formie różniczkowej to szereg Taylora wyrażony przez:

ROZWINIĘCIE KRAMERSA-MOYALA:

$$\frac{\partial P(X,t)}{\partial t}=\sum_{n=1}\left(-\frac{\partial}{\partial X}\right)^n D^{(n)}\left(X,t\right)\cdot P\left(X,t\right)$$

Z współczynnikami:

$$D^{(n)}\left(X,t\right)=\frac{1}{n!}\lim_{\tau\to 0}\frac{1}{\tau}\left\langle\left[X'(t+\tau)-X\left(t\right)\right]^n\right\rangle$$

FIZYKA.PW

Równanie Fokkera-Plancka

Ograniczony tylko do dwóch pierwszych wyrazów (twierdzenie Pawula) ma postać:

$$\frac{\partial P(X,t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial X} D^{(1)}(X,t) \cdot P(X,t) + \frac{\partial^2}{\partial X^2} D^{(2)}(X,t) \cdot P(X,t)$$

Tożsamą z opisem w ujęciu Langevina:

$$\frac{dX}{dt} = D^{(1)}(X,t) + \sqrt{2D^{(2)}(X,t)} \cdot \Gamma(t)$$

Γ(t) - siła Langevina, δ – skorelowana o zerowej wartości średniej

Równanie Langevina to w ogólnej postaci II zasada dynamiki z tłumieniem. Zostało zaproponowane w celu wyprowadzenia zależności na średni kwadrat przesunięcia cząstki brownowskiej.

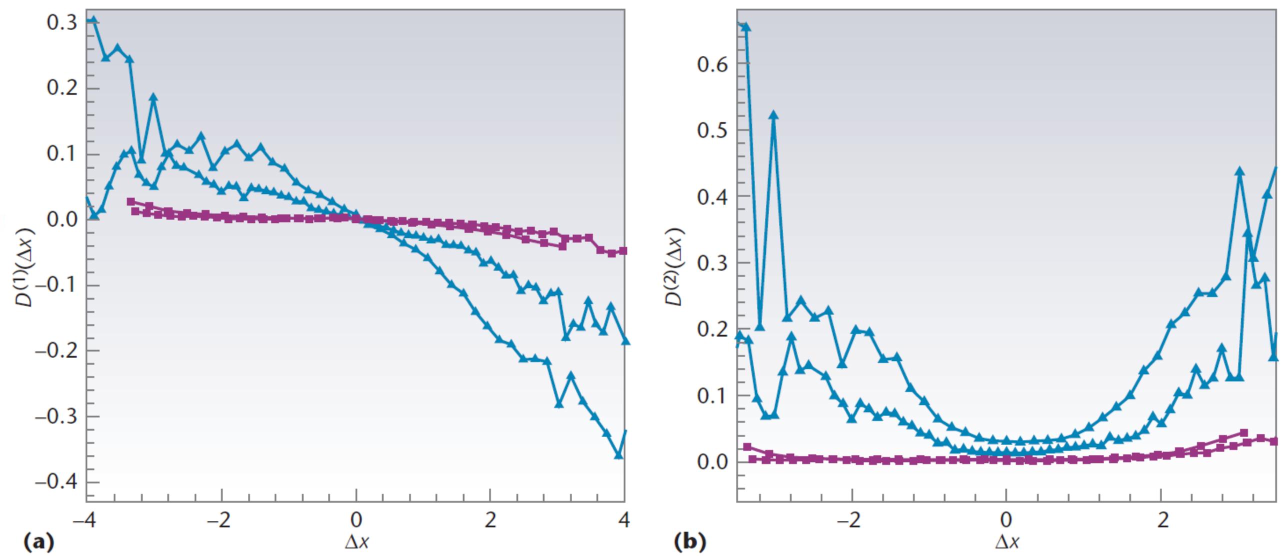
Model zmienności rytmu serca w postaci ciągłego równania Langevina- praca zespołu J. Peinke

$D^{(1)}(x) = -0.12x,$

$D^{(2)}(x) = (5 - 4.2x + 7x^2) \times 10^{-2},$

$D^{(1)}(x) = -(26x + 18x^2 + 7x^3) \times 10^{-4},$

$D^{(2)}(x) = (6 - 7x + 5x^2 + 3x^3 + 2x^4) \times 10^{-4},$



M. R. R. Tabar, F. Ghasemi, J. Peinke, R. Friedrich and all *New computional approaches to the analysis of interbeat intervals in human subjects* Computing in Science and Engineering, Vol. 8 (2006), No. 2

$$D^{(n)}(X,t) = \frac{1}{n!}\lim_{\tau \to 0}\frac{1}{\tau}\left\langle \left[X'(t+\tau) - X(t)\right]^n \right\rangle$$

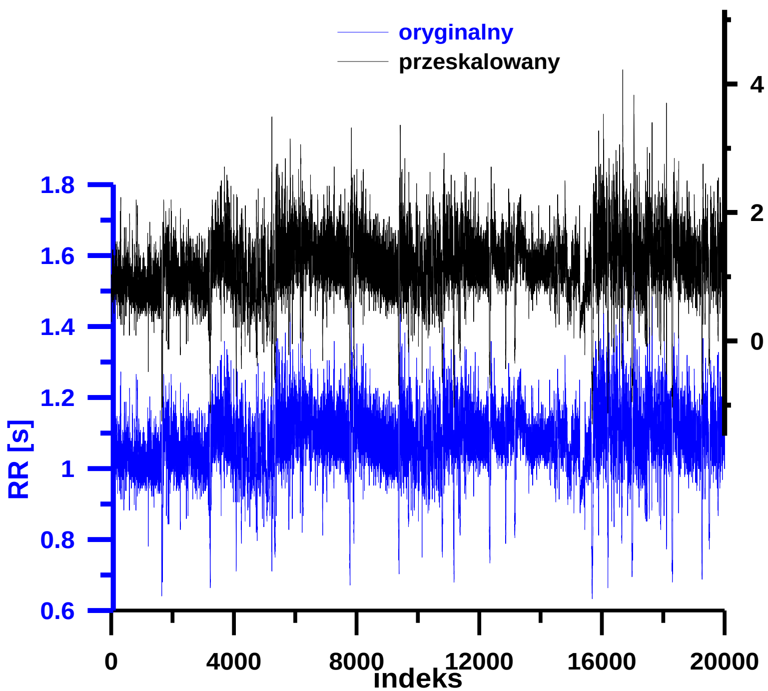
Opis metody rozwinięcia Kramersa-Moyala

M. Petelczyc, J. J. Żebrowski, R. Baranowski Physical Review E 80 031127 (2009)

- **wyznaczenie czasu Markowa τ z tożsamości Chapmana - Kołmogorowa:**

$$P(X_2, t+\tau \mid X_1, t-\tau) = \int P(X_2, t+\tau \mid X_3, t) \cdot P(X_3, t \mid X_1, t-\tau) dX_3$$

Proces jest stacjonarny!



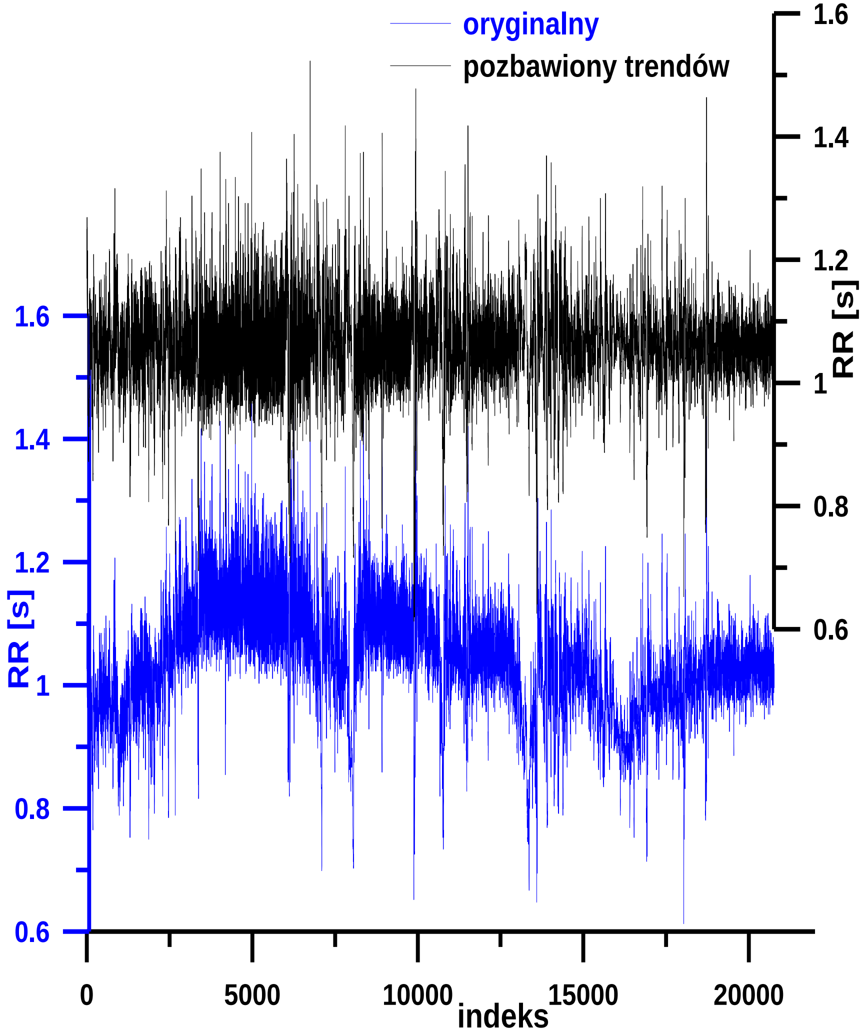
- **obliczenie kolejnych współczynników (momentów warunkowych) Kramersa - Moyala:**

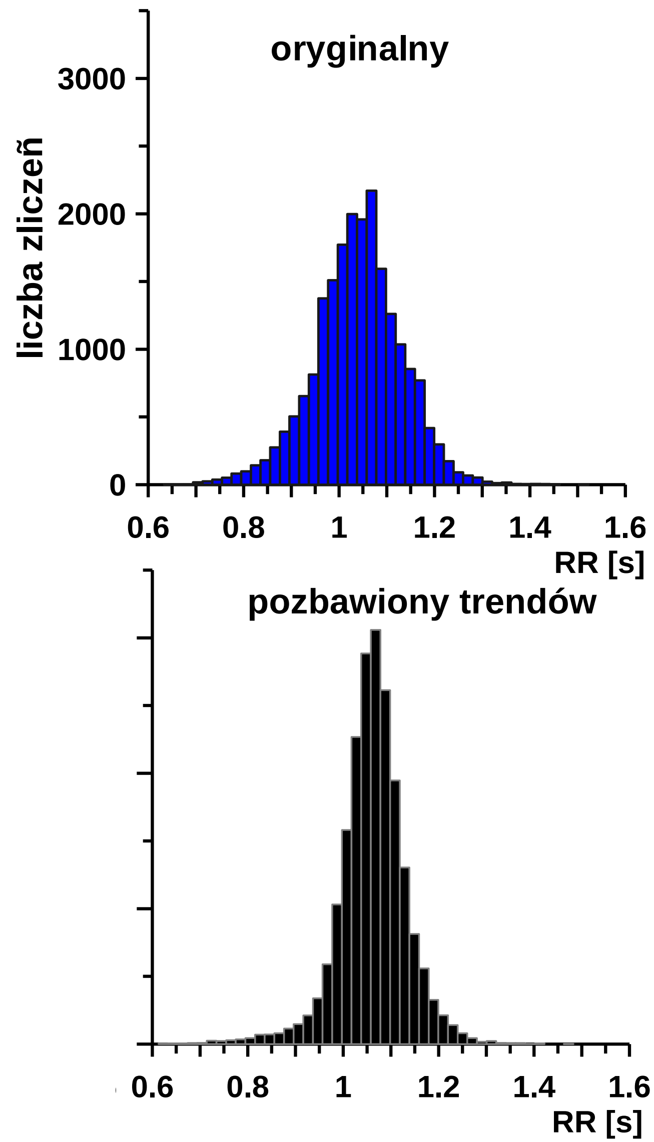
$$D^{(n)}(X,t) = \frac{1}{n!} \lim_{\tau \to 0} \frac{1}{\tau} \left\langle \left[X'(t+\tau) - X(t)\right]^n \right\rangle$$

Ponadto:

- ✓ **przygotowanie danych (przeskalowanie, usunięcie trendów liniowych)**
- ✓ **konstrukcja gęstości prawdopodobieństw warunkowych**
- ✓ **uprowadzenie zakresu dobrej statystyki**

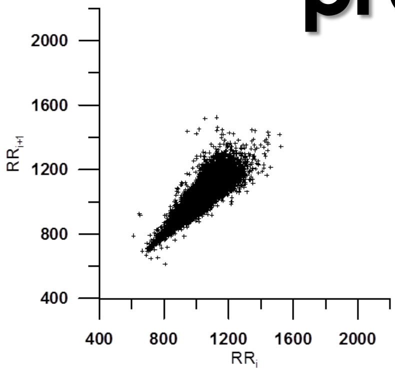
Niestacjonarność - usunięcie trendów liniowych



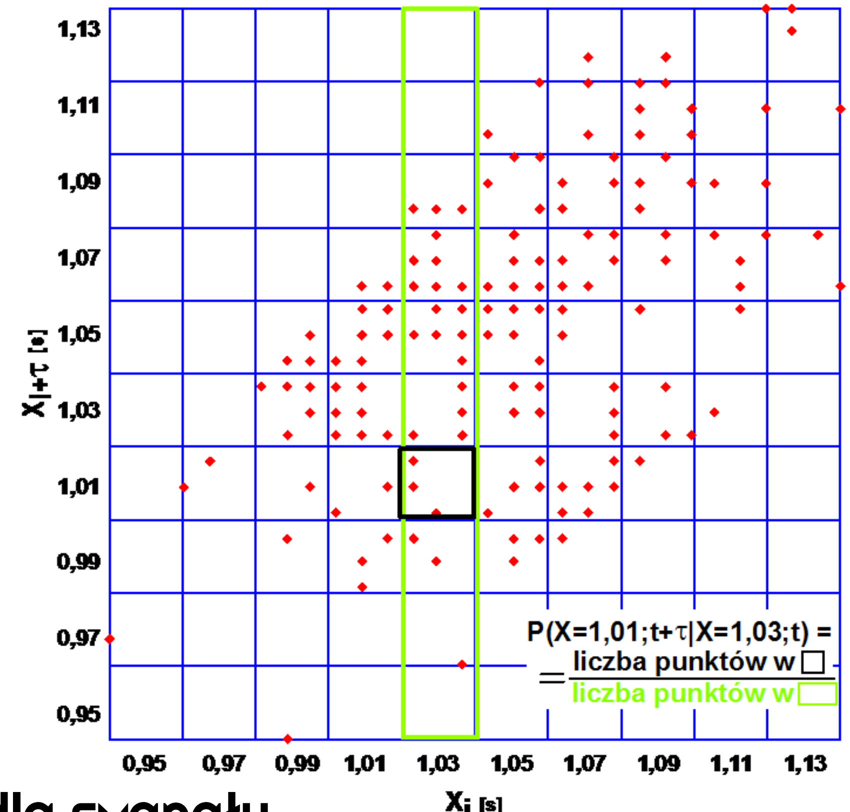


- symetryzacja rozkładu
- wzrost kurtozy

Konstrukcja gęstości prawdopodobieństw:

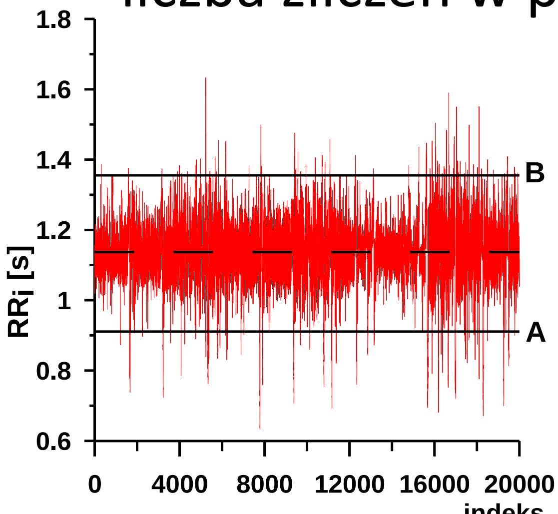


Norma kardiologiczna



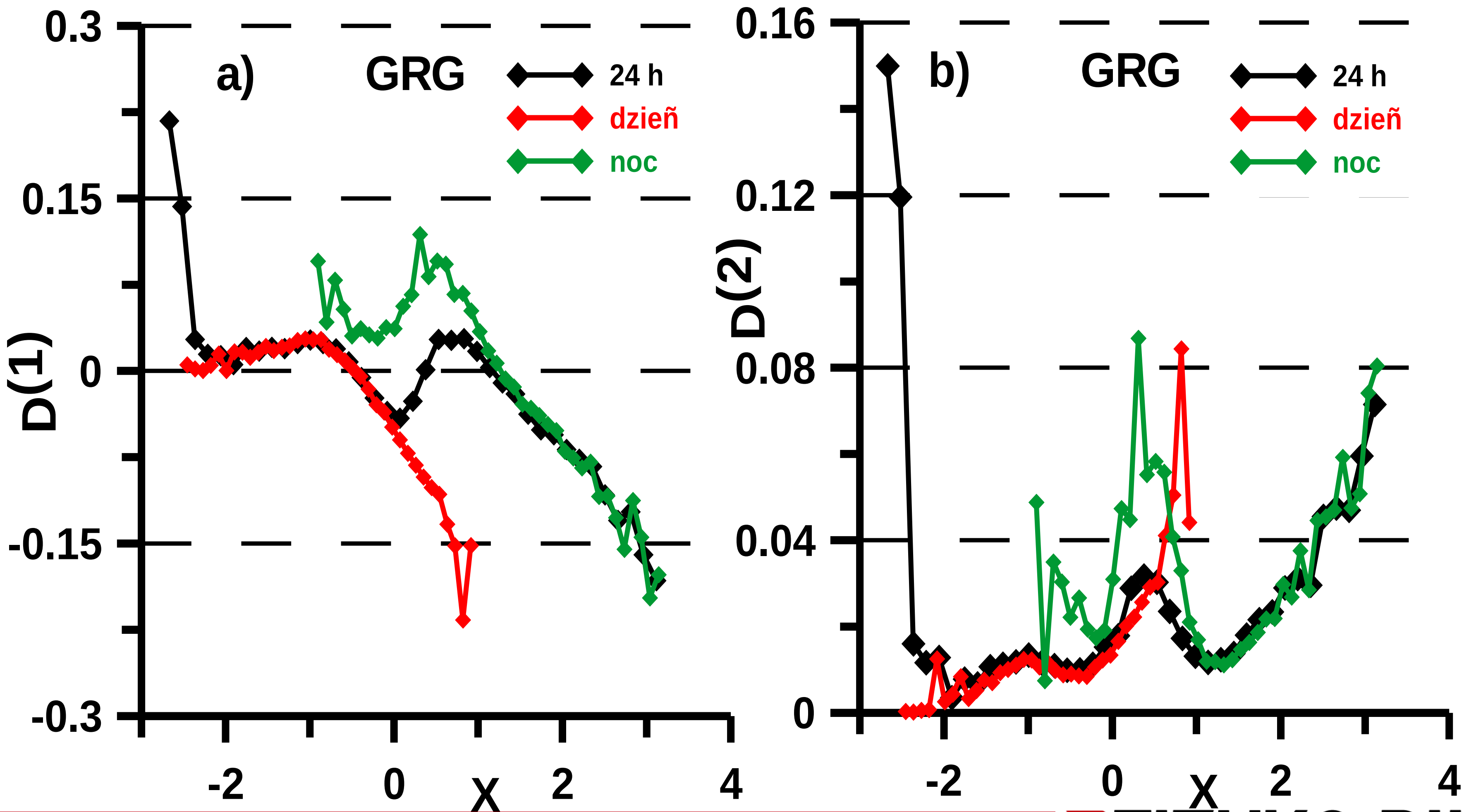
Zakres dobrej statystyki:

liczba zliczeń w pudełku > 100



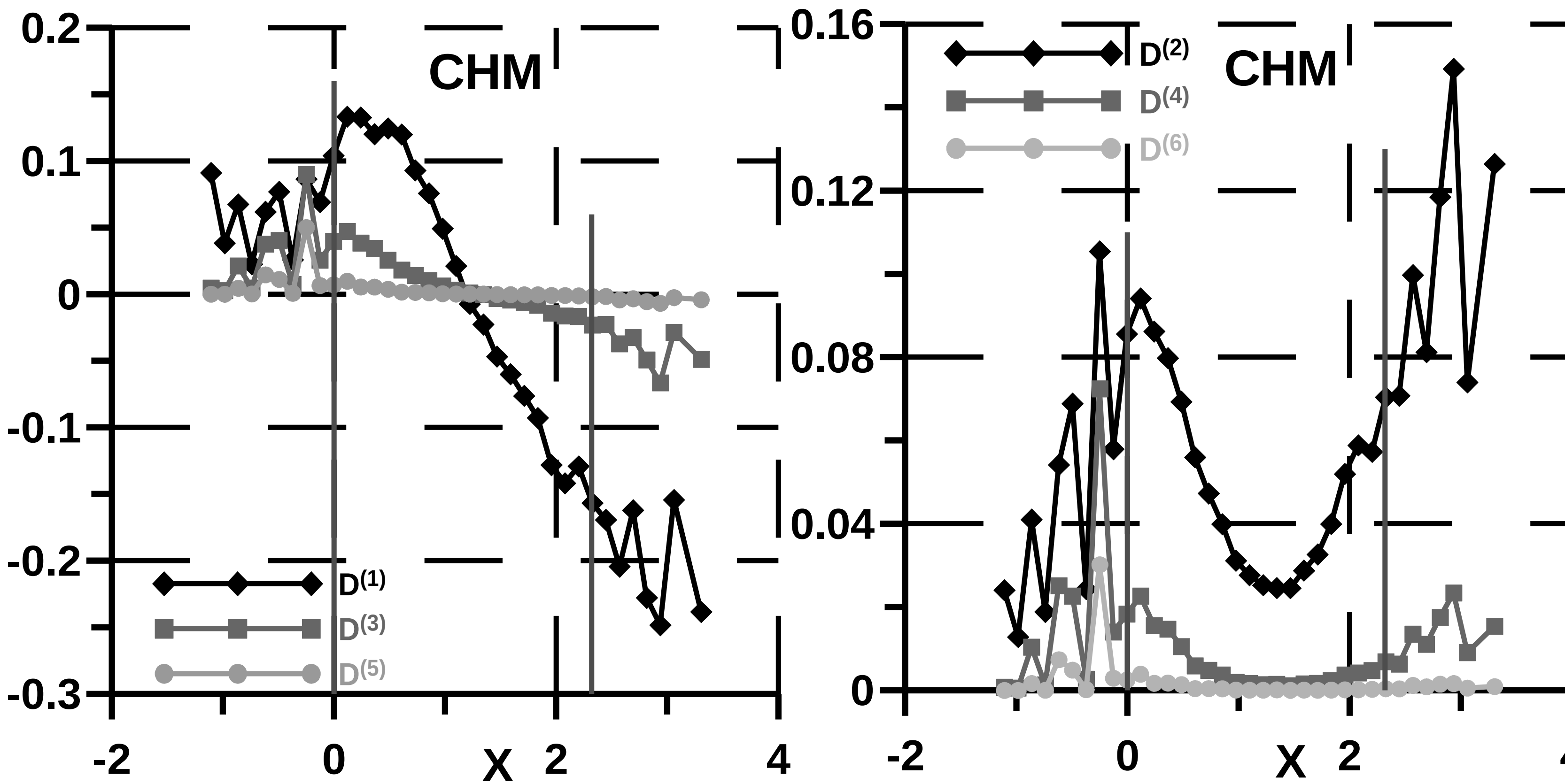
- ❑ zmniejszony dla sygnału pozbawionego trendów liniowych
- ❑ szczegółowa analiza współczynników rozwinięcia Kramersa-Moyala tylko w jego wnętrzu

Współczynniki dla doby oraz sześciogodzinnych fragmentów dziennych oraz nocnych



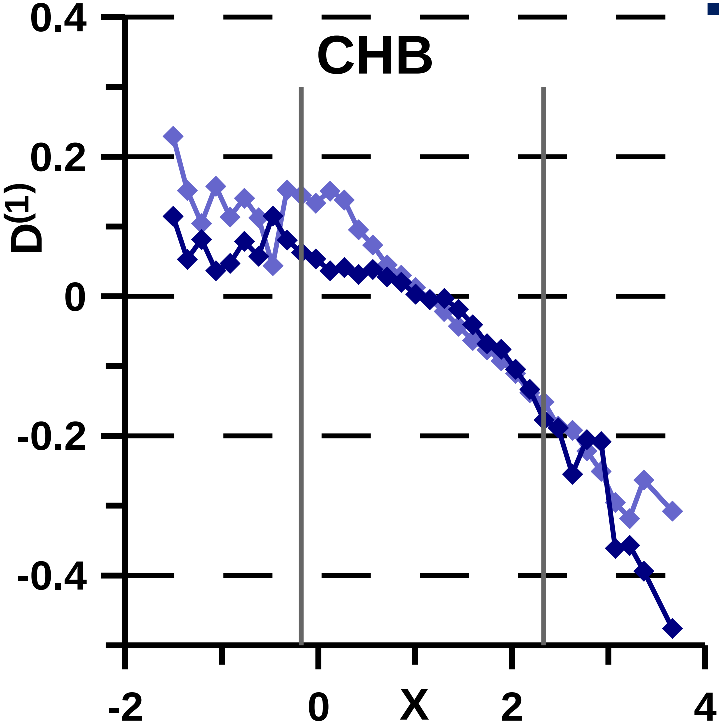
Wyższe współczynniki rozwinięcia - dla zapisów nocnych

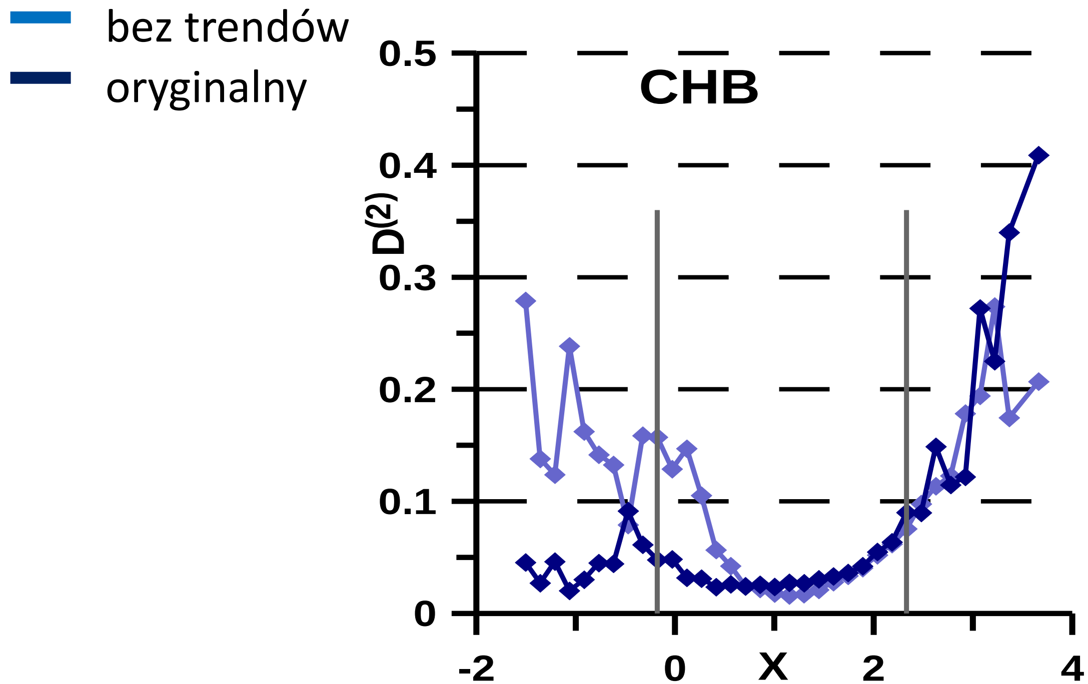
Zdrowy mężczyzna



Niepomijalne, bowiem $D^{(3)}$, $D^{(4)}$ wynoszą ponad 10% $D^{(1)}$ oraz $D^{(2)}$!

Współczynniki dryfu oraz dyfuzji dla sygnału pozbawionego trendów liniowych





✓ liniowa zależność dla dryfu

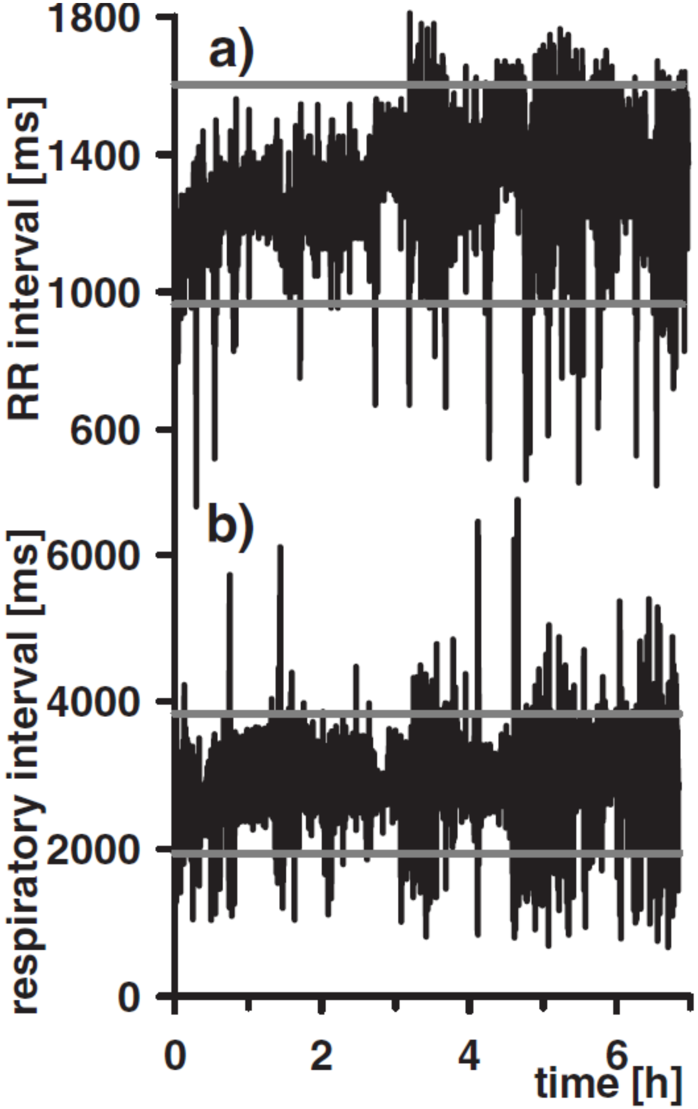
✓ asymetria współczynnika dyfuzji – lewe ramie rośnie szybciej niż prawe

⇓

✓ niepomijalne wyższe współczynniki rozwinięcia K-M dla zapisów nocnych

⇓

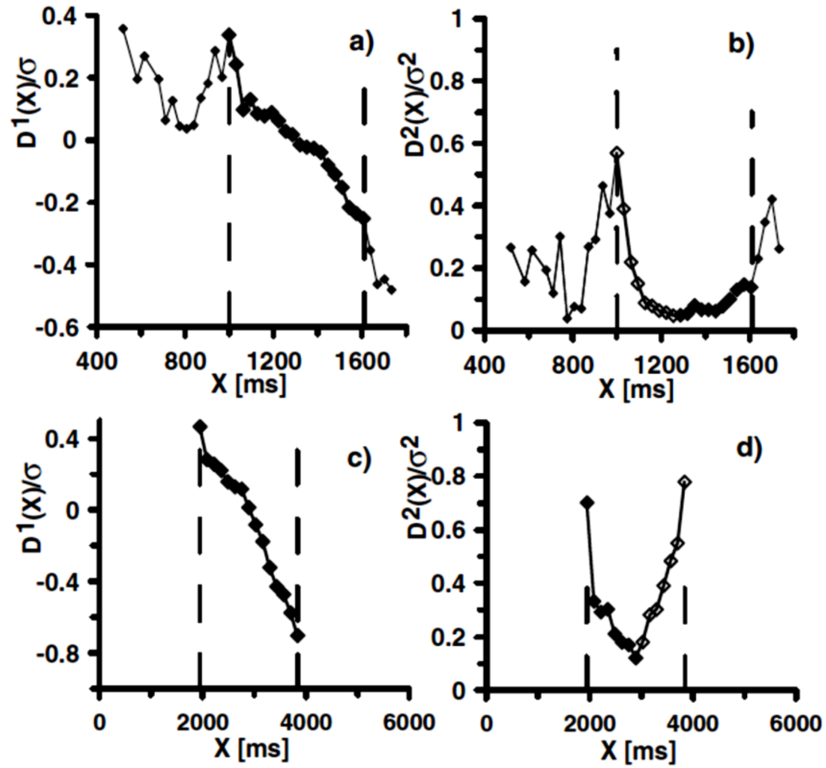
Zastosowanie - zapisy polisomnograficzne



Chaos **19**, 028504 (2009)

HRV

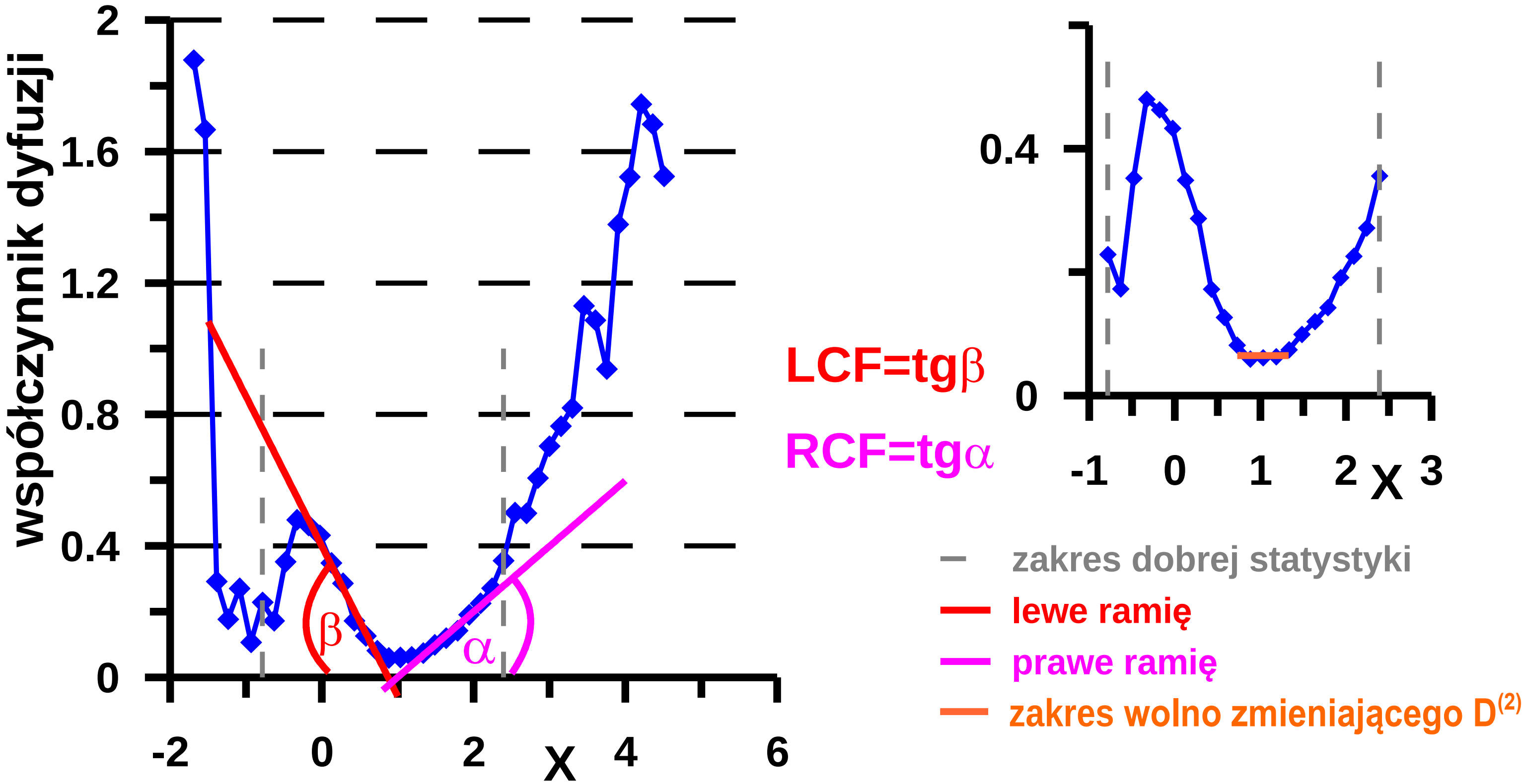
RRV



RRV – asymetria w drugą stronę niż w HRV

Funkcja dryfu i dyfuzji mają porównywalne wartości

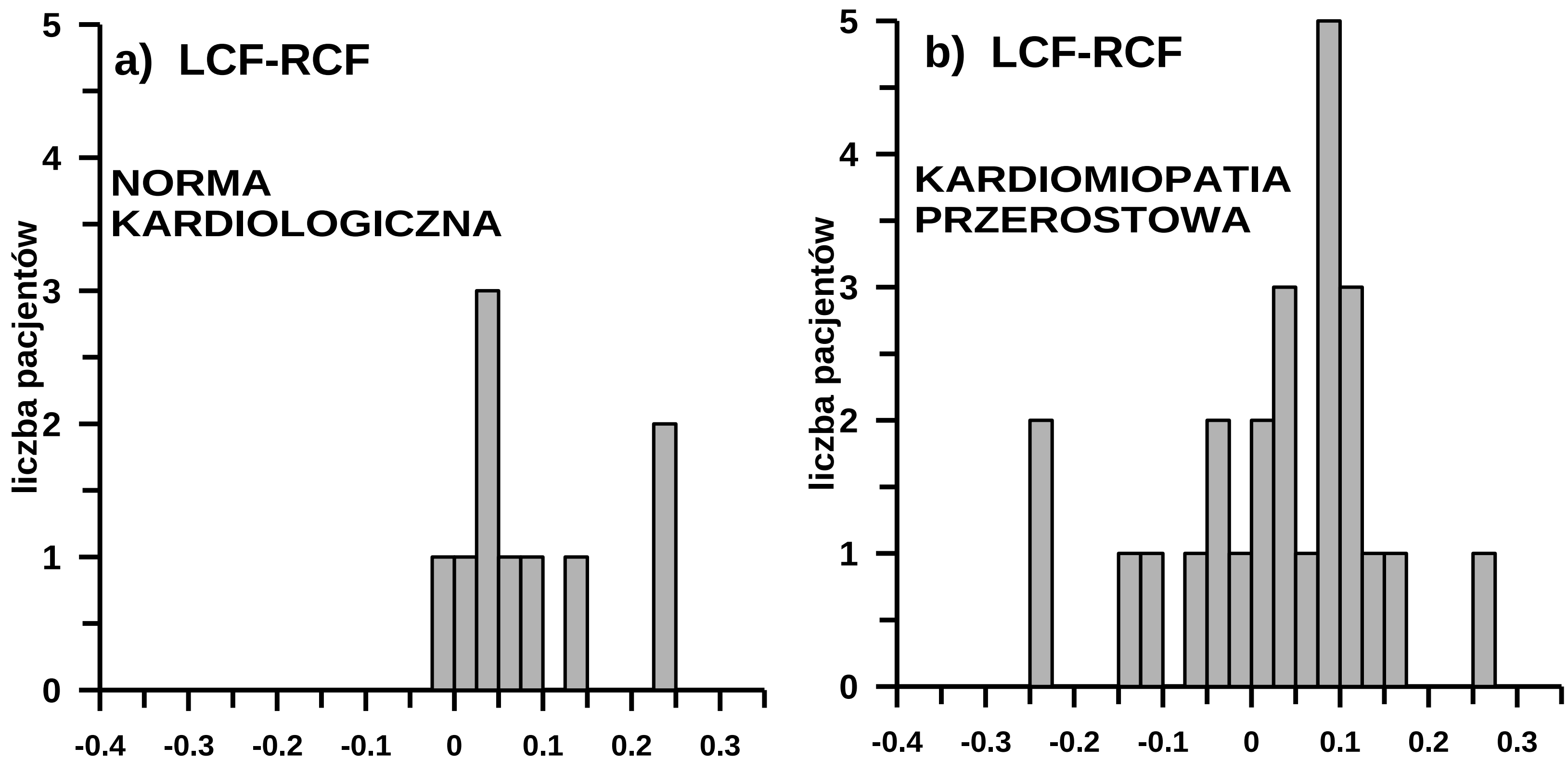
Nowe parametry ilościowe



Funkcje liniowe dopasowane do lewego i prawego ramienia funkcji dyfuzji z pominięciem zakresu wolno zmieniającego w obszarze minimum globalnego.

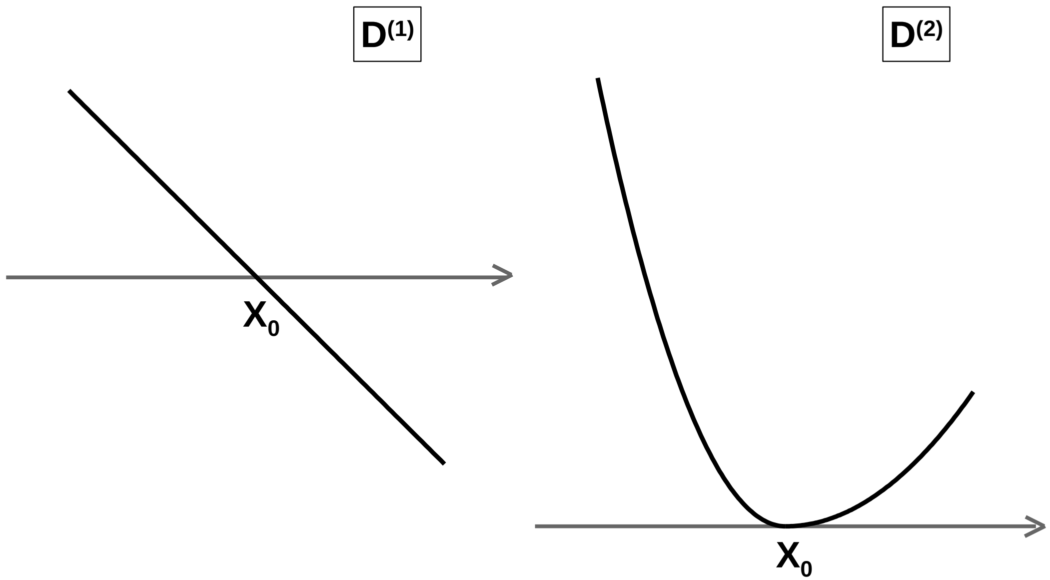
Porównanie asymetrii normy kardiologicznej i HCM

Porównanie grup mężczyzn (10 vs. 25)



32% chorych mężczyzn wykazuje ujemną asymetrię.

Interpretacja asymetrii - ujęcie Langevina



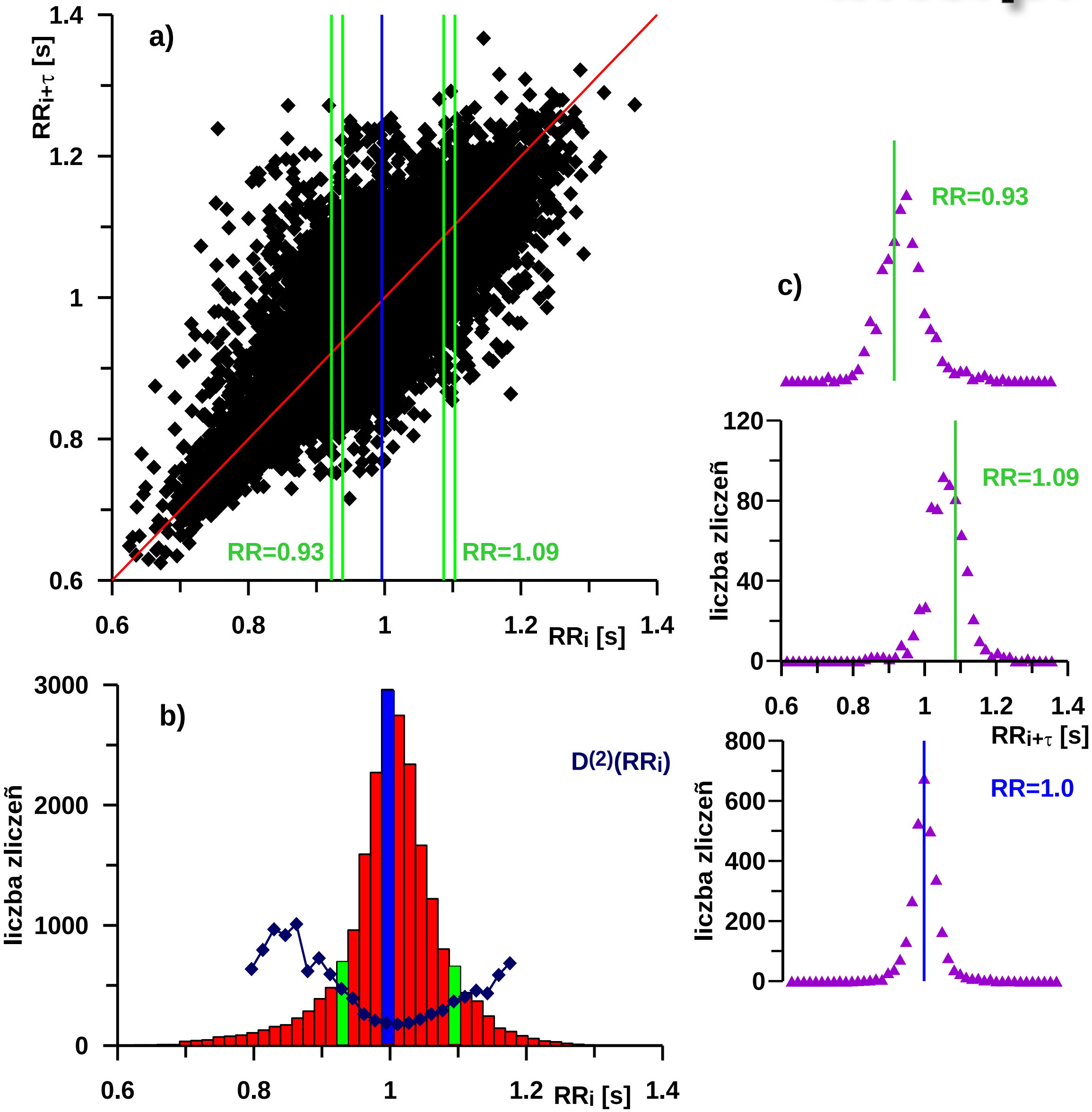
Schematyczne współczynniki dryfu oraz dyfuzji.

Dyskretne równanie Langevina – interpretacja Ito

$$X_{t+\Delta t} = X_t + \Delta t \cdot D^{(1)}(X_t) + \sqrt{\Delta t \cdot D^{(2)}(X_t) L(t)}$$

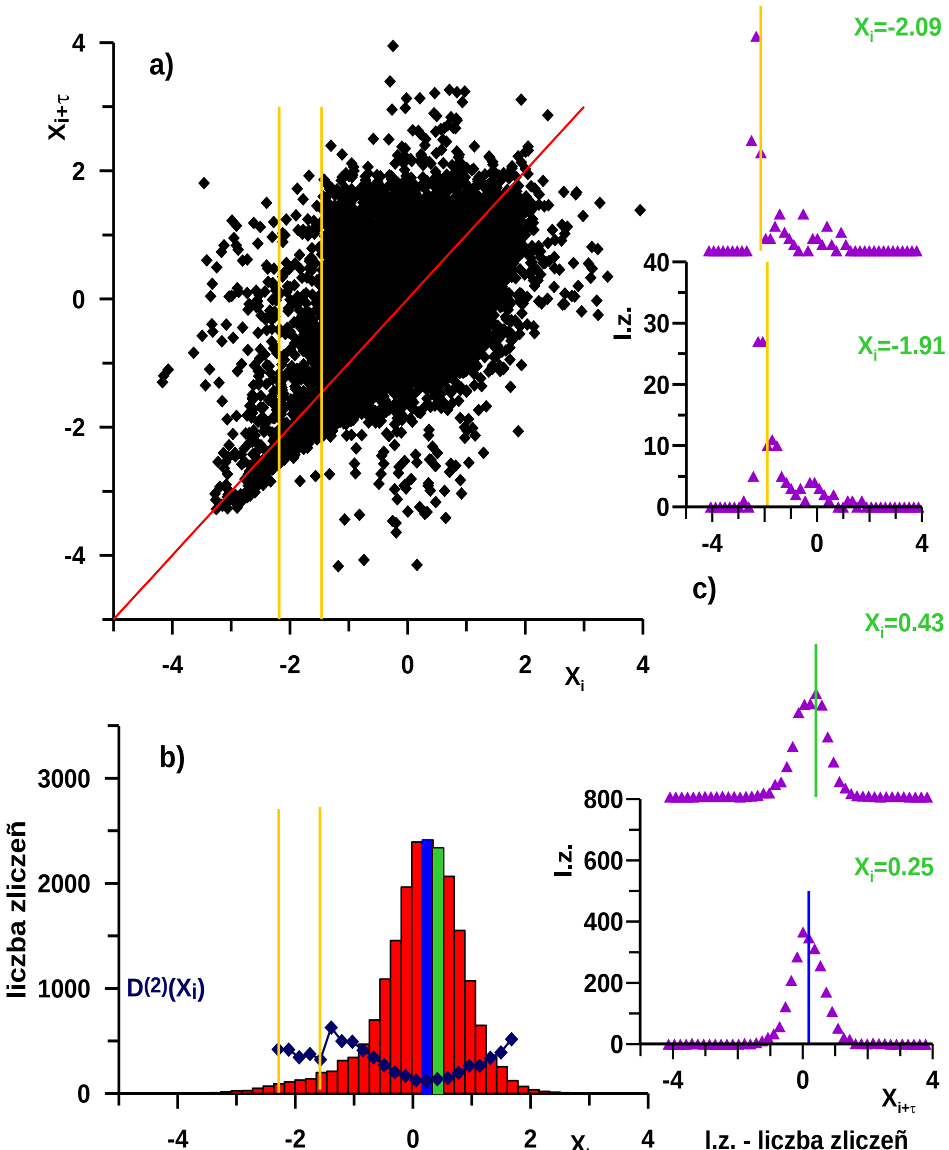
Czynnik szumowy decyduje o skróceniu interwału, gdy bieżący < X_0 oraz o wydłużeniu interwału, gdy bieżący jest > X_0. Skuteczność tego procesu zależy od nachylenia ramion funkcji dyfuzji.

Interpretacja asymetrii



- **lewa gałąź** funkcji dyfuzji **jest miarą dynamiki zdolności do wydłużania** interwału RR;
- **prawa gałąź** funkcji dyfuzji **jest miarą dynamiki zdolności do skracania** interwału RR;
- **UJEMNA ASYMETRIA** jest obrazem zaburzenia procesów przyspieszania i zwalniania rytmu
- fizjologicznie **łatwiejsze jest zwalnianie rytmu** (wydłużanie interwałów RR) niż jego przyspieszanie

Znaczenie zakresu wolno zmieniającej się funkcji dyfuzji



- najczęściej występuje jeden **obszar** funkcji wolno zmieniającej się – **obejmujący minimum globalne i jego sąsiedztwo**. Jego szerokość zależy od zmienności rytmu zatokowego.
- w szczególnych przypadkach na granicy zakresu dobrej statystyki występuje **drugi** . Ten jest **obrazem zaburzeń rytmu** (np. u pacjentów z HCM zaburzenia komorowe).

Model (III) dyskretny na podstawie równania Langevina

$$x_{n+1} = f(x_n) + g(x_n)\xi_n$$

$$\Downarrow$$

$$x' = f(x) + g(x)\xi$$

ξ_n:
Istnieją dwa pierwsze momenty
- zerowa średnia,
- wariancja równa 1.

$$\int_{-\infty}^{+\infty} x' q(x'|x) dx' = f(x)$$

$$g(x) = \sqrt{\int_{-\infty}^{+\infty} x'^2 q(x'|x) dx' - f^2(x)}$$

$$\xi = \frac{x' - f(x)}{g(x)}$$

Test metody-wrażliwość metody na cechy sygnału

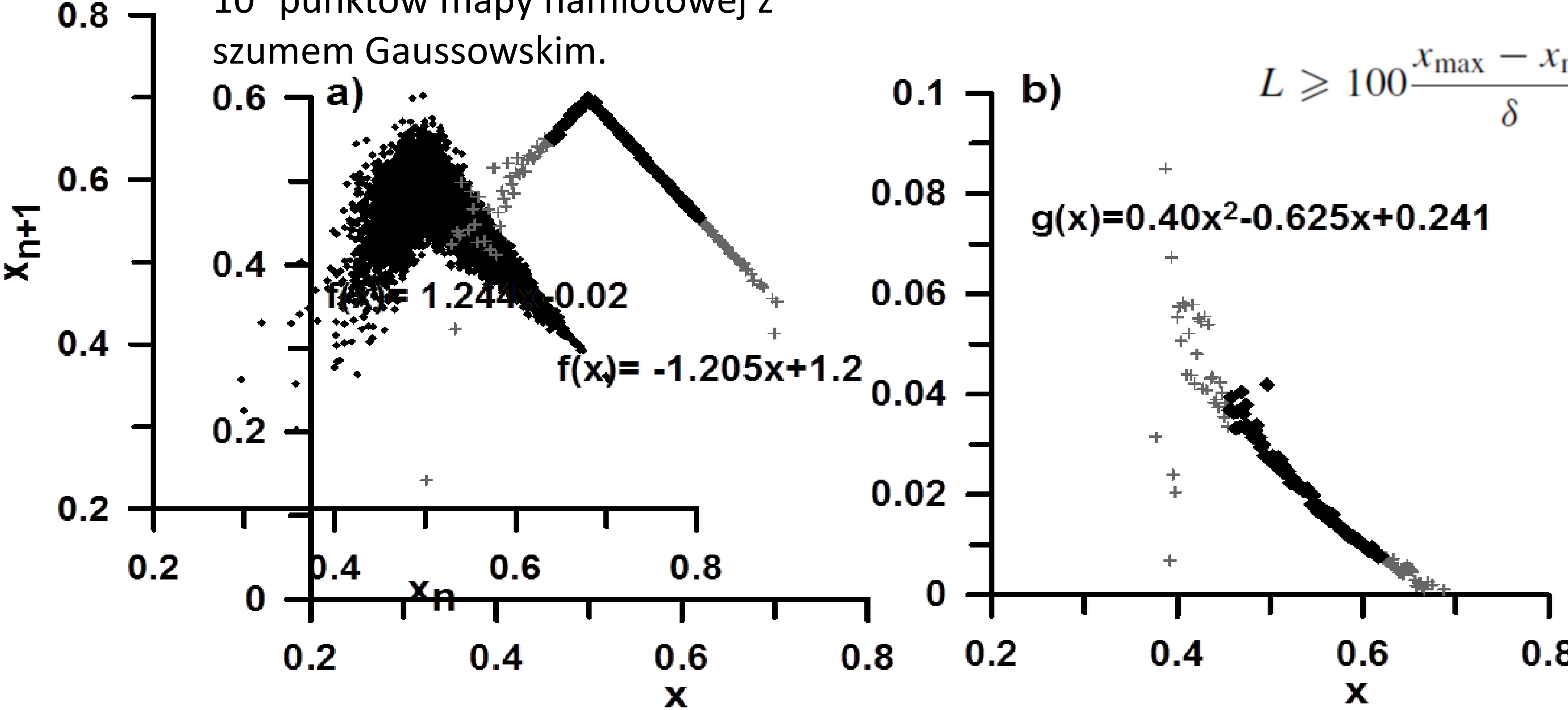
$$x_{n+1} = 1.2x_n + (0.45{x_n}^2 - 0.675x_n + 0.253)\xi_n \qquad x_n < 0.5$$

$$x_{n+1} = 1.2(1 - x_n) + (0.45{x_n}^2 - 0.675x_n + 0.253)\xi_n \qquad x_n > 0.5$$

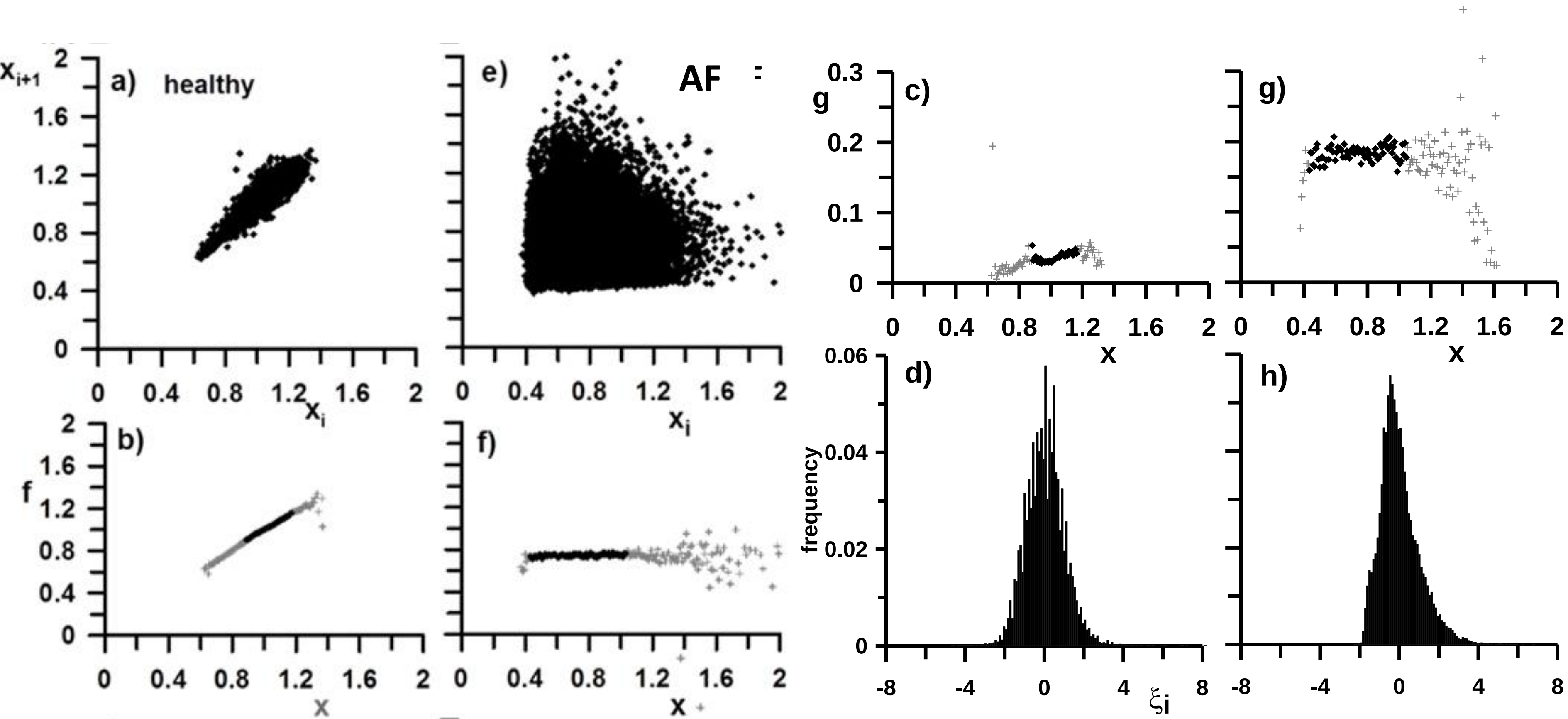
ξ_n szum gaussowski

10^4 punktów mapy namiotowej z szumem Gaussowskim.

$$L \geqslant 100\frac{x_{\max} - x_{\min}}{\delta}$$



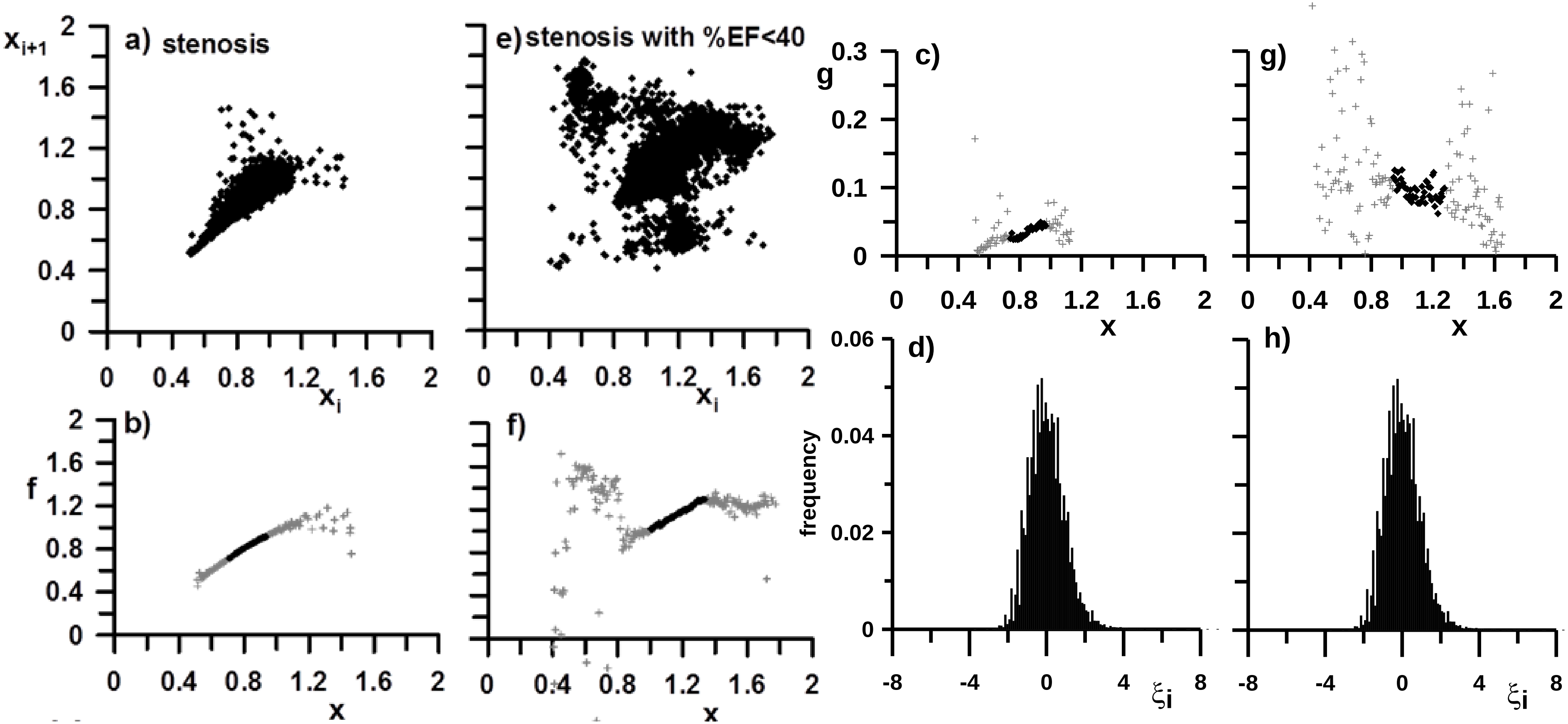
Zastosowanie do danych medycznych



healthy – zdrowy mężczyzna lat 25

AF – pacjent z migotaniem przedsionków lat 65

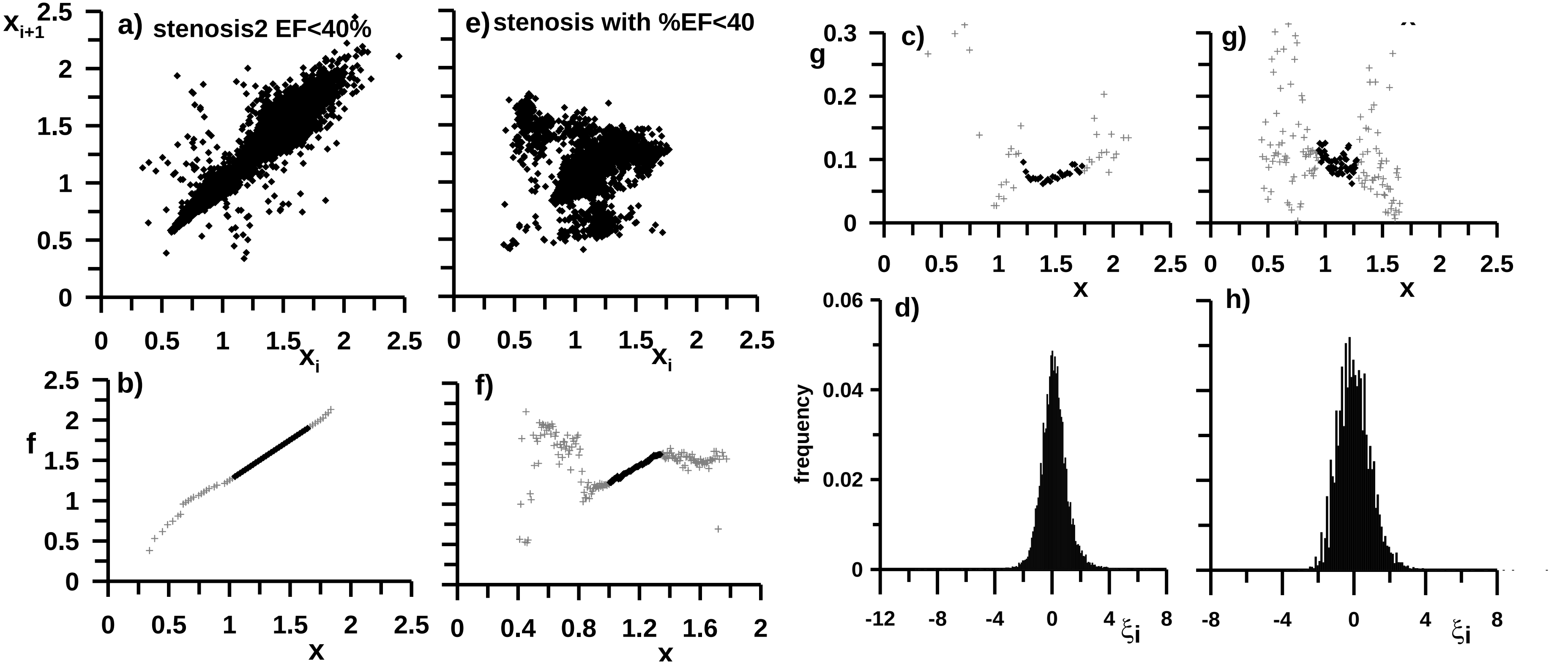
Stenoza - w formie łagodnej i zaawansowanej



stenosis – mężczyzna lat 25

stenosis with %EF<40 – mężczyzna lat 65, z obniżoną frakcją wyrzutową

Stenoza -różny poziom ryzyka



stenosis 2– mężczyzna lat 69 – zgon po operacji po 4 latach

stenosis – mężczyzna lat 65, zgon podczas operacji

Porównanie analizowanych przypadków

Przykład	f(x)	Skośność rozkładu ξ	Kurtoza rozkładu ξ
healthy	0.87x+0.13	0.449	2.061
AF	0.03x+0.72	0.996	1.673
ST	0.84x+0.13	1.331	10.32 (0.05)
ST with %EF<40	0.86x+0.15	-3.443	22.92 (3.67)
ST2 with %EF<40	0.98x+0.26	-0.004	7.81

Model (III) dyskretny na podstawie równania Langevina

$$x_{n+1} = f(x_n) + g(x_n)\xi_n$$

ξ_n:
Istnieją dwa pierwsze momenty
- zerowa średnia,
- wariancja równa 1.

Równanie przepisujemy w postaci:

$$x' = f(x) + g(x)\xi$$

Warunkowa gęstość prawdopodobieństwa:

$$q(x'|x) = q(x_{n+1} = x'|x_n = x)$$

Obliczamy w przedziałach o szerokości δ ze wzoru:

$$q(x'|x) = \frac{N_j}{N_i \cdot \delta}$$

N_j liczba par $\{x_{n+1} = x', x_n = x\}$, N_i liczba wydarzeń {x} w szeregu czasowym

FUNKCJA f

$$x' = f(x) + g(x)\xi$$

Mnożymy przez $p(\xi)$ i całkujemy po ξ:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} x' p(\xi) d\xi = f(x) \underbrace{\int_{-\infty}^{+\infty} p(\xi) d\xi}_{=1} + g(x) \underbrace{\int_{-\infty}^{+\infty} \xi p(\xi) d\xi}_{=0}$$

$$\int_{-\infty}^{+\infty} x' p(\xi) d\xi = f(x)$$

$$p(\xi|x) = p(\xi) \qquad p(\xi|x) d\xi = q(x'|x) dx'$$

Ostatecznie:

$$\boxed{\int_{-\infty}^{+\infty} x' q(x'|x) dx' = f(x)}$$

FUNKCJA g

$$x' = f(x) + g(x)\xi$$

Mnożymy przez $\xi p(\xi)$ i całkujemy po ξ

$$\int_{-\infty}^{+\infty} x'\xi p(\xi)d\xi = f(x)\underbrace{\int_{-\infty}^{+\infty} \xi p(\xi)d\xi}_{=0} + g(x)\underbrace{\int_{-\infty}^{+\infty} \xi^2 p(\xi)d\xi}_{=1}$$

$$\xi = \frac{x' - f(x)}{g(x)}$$

$$g(x) = \sqrt{\int_{-\infty}^{+\infty} x'^2 q(x'|x)dx' - f^2(x)}$$