Computational analysis of β-adrenergic stimulation and its effects on cardiac ventricular electrophysiology

Propositions accompanying the PhD-thesis

Computational analysis of β-adrenergic stimulation and its effects on cardiac ventricular electrophysiology

Jordi Heijman, 2012

1. A novel computer model of the canine ventricular myocyte facilitates the identification of ionic determinants of action-potential duration and its modulation by β-adrenergic stimulation. *This thesis*.

2. The loss of cAMP-dependent I_{Ks} upregulation on top of a dominant-negative reduction in basal I_{Ks} contributes to the clinical severity of long-QT syndrome type 1 due to the mutation KCNQ1-A341V. *This thesis*.

3. β-Adrenergic stimulation is antiarrhythmic in cellular pharmacological models of long-QT syndromes types 2 and 3, but proarrhythmic in a model of long-QT syndrome type 1. *This thesis*.

4. In addition to its contribution to triggered activity, late-diastolic calcium release from the sarcoplasmic reticulum is arrhythmogenic due to its prolonging effects on the following action potential, potentially increasing regional dispersion of repolarization. *This thesis*.

5. Stochastic channel gating is necessary to simulate cellular beat-to-beat variability of repolarization duration. Apart from this, action potential duration, intracellular calcium handling and intercellular coupling modulate repolarization variability. *This thesis*.

6. "Essentially, all models are wrong, but some are useful."
   G.E.P. Box, Empirical Model-Building and Response Surfaces, 1987
   "In fact, we can learn as much from the failures of models as from their successes"
   D. Noble, Heart Rhythm, 2011

7. "To say that a man is made up of certain chemical elements is a satisfactory description only for those who intend to use him as a fertilizer."
   Hermann Joseph Muller (1890-1967). Nobel Prize in Medicine or Physiology, 1946

8. A systems biology approach combining reductionist and integrative techniques will facilitate a comprehensive understanding of human (patho)physiology.

9. Implementations of computational models should be made as accessible as possible. At the same time, results obtained by those who treat a model as a black box should be viewed with utmost care.

10. Switching-off one's e-mail client can result in a disproportional speed-up of computational analyses.

11. "Wheresoever you go, go with all your heart."
    Confucius

Stellingen behorend bij het proefschrift

Computational analysis of β-adrenergic stimulation and its effects on cardiac ventricular electrophysiology

Jordi Heijman, 2012

1. Een nieuw computer model van de ventriculaire hartspiercel vereenvoudigt de identificatie van ion-mechanismen die de basale actiepotentiaal en de veranderingen tijdens β-adrenerge stimulatie beïnvloeden. *Dit proefschrift*.

2. Het verlies van de cAMP-afhankelijke I_{Ks} toename bovenop een dominant-negatieve afname van basale I_{Ks} draagt bij aan de klinische ernst van het lange-QT syndroom type 1 ten gevolge van de mutatie KCNQ1-A341V. *Dit proefschrift*.

3. β-Adrenerge stimulatie werkt antiaritmisch in cellulaire farmacologische modellen van lange-QT syndromen typen 2 en 3, maar aritmogeen in een model van lange-QT syndroom type 1. *Dit proefschrift*.

4. Naast een bijdrage aan abnormale impulsformatie is lokale calcium vrijstelling uit het sarcoplasmatisch reticulum tijdens de late diastole aritmogeen door een verlengend effect op de volgende actiepotentiaal, hetgeen potentieel kan leiden tot toegenomen regionale dispersie van repolarisatie. *Dit proefschrift*.

5. Stochastisch kanaal-gedrag is een noodzakelijke voorwaarde om cellulaire slag-op-slag veranderingen in repolarisatieduur te simuleren. Daarnaast dragen actiepotentiaal-duur, intracellulair calcium en intercellulaire koppeling bij aan repolarisatie-variabiliteit. *Dit proefschrift.*

6. "In principe zijn alle modellen incorrect, maar sommige zijn nuttig"
   G.E.P. Box, Empirical Model-Building and Response Surfaces, 1987, vrij vertaald
   "We kunnen net zo veel leren van de tekortkomingen van modellen als van hun successen."
   D. Noble, Heart Rhythm, 2011, vrij vertaald

7. "De beschrijving dat een mens is opgebouwd uit bepaalde chemische elementen, is enkel relevant als men hem als compost wil gebruiken."
   Hermann Joseph Muller (1890-1967). Nobel Prize in Medicine or Physiology, 1946, vrij vertaald

8. Een systeembiologische aanpak waarbij reductionistische en integratieve technieken gecombineerd worden, zal bijdragen aan een allesomvattend begrip van de humane (patho)fysiologie.

9. Computer modellen dienen zo toegankelijk mogelijk gemaakt te worden. Tegelijkertijd dienen resultaten verkregen door mensen die een model als een 'zwarte doos' beschouwen met grote voorzichtigheid benaderd te worden.

10. Het uitschakelen van een e-mail programma kan resulteren in een disproportionele snelheidswinst van wiskundige analyses.

11. "Wheresoever you go, go with all your heart."
    Confucius