

A minimal two state variables model for action potential in human ventricular cell

S. H. Sabzpoushan^{1*}, Z. Daneshparvar²

^{1*} Assistant professor, Department of biomedical engineering, Iran university of Science and Technology (IUST). Tehran. Iran.

²M.Sc., student, Department of biomedical engineering, Iran university of Science and Technology (IUST). Tehran. Iran.

Abstract

The study of cardiac arrhythmia is a great help for prevention of the major reason of human death. To study the arrhythmias, we need cell models that not only mimic AP's normal behavior, but also show their abnormal activity. The usual electrophysiological models contain a lot of details and hence complicate mathematics which lowers the computational efficiency. In this paper, a minimal 2-state variables model is presented that not only simulates normal characteristics of human ventricular cells like excitability, AP morphology, restitution and effects of currents block, but also replicates early after depolarization (EAD) which is an abnormal activity of cardiac cells. The presented model is a conductance based one, incorporating two currents; inward and outward that delighting all the membrane inward and outward currents respectively. The adjustment and regulation of parameters were performed using an iterative algorithm that minimizes mean squares error between model responses and real APs. The effective range of parameters for initiation of the EAD is determined by the use of dynamical system analysis theory. The simulation results are in agreement with electrophysiological realities. The computing time of the model for an one-dimensional array of 10 cells is estimated to be between 34 to 112 times faster than some well-known electrophysiological models.

Key words: Ventricular cell modeling, minimal model, cardiac action potential, early after depolarization.

* Corresponding author

Address: Department of Biomedical Engineering, Iran university of Science and Technology (IUST). Postal Code: 16846-13114, Tehran, Iran.

Tel: +982173225600

Fax: +982173225777

E-mail: sabzposh@iust.ac.ir

ارائه مدلی کمینه با دو متغیر حالت برای پتانسیل عمل سلول بطنی انسان

سید حجت سبزویشان^{۱*}، زهرا دانش پرور^۲

^۱استادیار، دپارتمان مهندسی پزشکی، دانشکده برق دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران.

^۲دانشجوی کارشناسی ارشد، دپارتمان مهندسی پزشکی، دانشکده برق دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران.

zdaneshparvar@gmail.com

چکیده

مطالعه آریتمی‌های قلبی به جلوگیری و درمان یکی از مهمترین عوامل مرگ انسان‌ها کمک می‌کند. برای مطالعه آریتمی‌های قلبی نیاز به مدلی از پتانسیل عمل سلولی است که علاوه بر نمایش فعالیت الکتریکی طبیعی سلول، قادر به نمایش رفتارهای غیر طبیعی آن نیز باشد. مدل‌هایی که تاکنون در این زمینه ارائه شده دارای جزئیات و حجم محاسباتی زیادی هستند و این موضوع سبب کاهش سرعت شبیه‌سازی آنها شده است. در این مقاله مدل کمینه‌ای با دو متغیر حالت ارائه شده است. این مدل علاوه بر نمایش خصوصیات طبیعی سلول بطنی مانند تحریک‌پذیری، شکل ظاهری پتانسیل عمل، خاصیت جبران و نمایش اثر محدود کردن جریان‌های غشا، می‌تواند رفتار غیر طبیعی (EAD) را نیز شبیه‌سازی کند. این مدل ساختاری هدایتی (کندوکتانیسی) دارد و شامل دو جریان برابند است که یکی نماینده کل جریان‌های ورودی و دیگری نماینده کل جریان‌های خروجی از سلول است. تنظیم پارامترهای مدل، با استفاده از الگوریتم تکرار شونده و معیار کمینه مجموع مربعات خطا انجام شده و گستره‌های مستعد پارامترها برای بروز رفتار غیر طبیعی EAD با استفاده از روش‌های تحلیل سیستم‌های دینامیکی غیرخطی تعیین شده است. نتایج به دست آمده منطبق با یافته‌های الکتروفیزیولوژیک است. سرعت شبیه‌سازی مدل مذکور در آرایه‌ای تک‌بعدی از ده سلول، در مقایسه با مدل‌های الکتروفیزیولوژیک، بین ۳۴ تا ۱۱۲ بار سریع‌تر تخمین زده شده است.

کلید واژگان: مدل سلول بطنی، مدل کمینه، پتانسیل عمل قلبی، Early after depolarization

*عهده‌دار مکاتبات

نشانی: تهران، دانشگاه دانشگاه علم و صنعت، دانشکده برق، دپارتمان مهندسی پزشکی، کدپستی: ۱۳۱۱۴-۱۶۸۴۶
تلفن: ۰۲۱-۷۳۲۲۵۶۰۰-۷۳۲۲۵۷۷۷، دورنگار: ۰۲۱-۷۳۲۲۵۷۷۷-۷۳۲۲۵۷۷۷، پیام‌نگار: ۰۲۱-۷۳۲۲۵۷۷۷-۷۳۲۲۵۷۷۷، ایمیل: sabbzpoosh@iust.ac.ir

۱- مقدمه

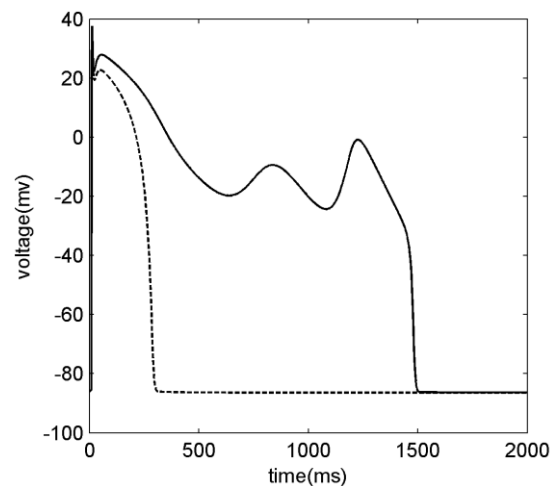
به عنوان عوامل طولانی‌کننده پتانسیل عمل و زمینه‌ساز EAD تکیه دارد [۲]. طولانی شدن با تأخیر موقت در ری‌پولاریزاسیون ظاهر می‌شود که ممکن است همراه با بالازدگی EAD باشد و عمدتاً از طریق کاهش جریان پتاسیمی I_{Kr} [۳-۶]، یا غیرفعال شدن آهسته جریان سدیمی I_{Na} [۷-۹] و کلسیمی I_{CaL} [۱۰ و ۱۱] باشد.

بروز EAD در سلول بطنی و گسترش آن در بافت می‌تواند سبب بروز آریتمی مرگبار فیبریلاسیون بطنی شود. از این رو، مطالعه پدیده EAD در سلول‌های بطن انسان اهمیت ویژه‌ای دارد. مدل سلولی وقایع الکتریکی‌ای را که سبب برانگیختن پتانسیل عمل سلول قلبی می‌شود، با توصیفی ریاضی نشان می‌دهد. برای مطالعه EAD به مدلی نیاز است که علاوه بر فعالیت الکتریکی طبیعی، قادر به نمایش رفتارهای غیر طبیعی سلول قلبی نیز باشد.

تاکنون مدل‌های گوناگونی برای مطالعه مناطق مختلف قلب شامل دهلیز، بطن گره سینوسی و الباف پورکنتر^۳ ارائه شده است. اولین مدل سلول بطنی در سال ۱۹۷۷ با هشت متغیر حالت و چهار جریان یونی منتشر شد [۱۲]. به تدریج و با شناخت بهتر مکانیسم‌های یونی و روش‌های ثبت جریان، مدل‌های کامل‌تری ارائه شد. به عنوان مثال مدل‌های LR^۴ فاز ۱ و فاز ۲ [۱۳-۱۵] با استفاده از نتایج آزمایش‌های فیزیولوژیست‌ها برای حیواناتی چون موش، سگ و خوکچه هندی ایجاد شدند.

تاکنون سه مدل جامع الکتروفیزیولوژیک برای سلول بطن انسان ارائه شده است [۱۶]: مدل پرایب-بوکلمن^۵ (PB) [۱۷] که شامل ۱۵ متغیر حالت و ۱۰ جریان یونی است؛ مدل ارائه شده تن^۶ و همکاران (TNNP) [۱] که شامل ۱۷ متغیر حالت و ۱۲ جریان یونی است و مدل آیر^۷ و همکاران (IMW) [۱۸] که ۶۷ متغیر حالت و ۱۳ جریان یونی دارد. مدل‌های مذکور جزئیات بسیاری دارند که شامل انواع جریان‌های یونی، انواع کانال‌ها و دریچه‌های یونی و مکانیسم‌های خاص وابسته به غلظت یون‌ها در داخل و خارج غشا است. اشکال عمده این مدل‌ها، حجم محاسباتی زیادی است که در شبیه‌سازی رفتارهای بافت بسیار

امروزه مدل‌سازی رفتارهای الکتریکی سلول‌های قلبی یکی از زمینه‌های تحقیقاتی مهم در مهندسی پزشکی است. تغییرات ولتاژ در غشای سلولی که بر اثر عبور جریان‌های یونی از کانال‌های غشا بوجود می‌آید، به شکل پتانسیل عمل (AP) نمود پیدا می‌کند. پدیده EAD^۸ با ایجاد اختلال در روند طبیعی جریانهای غشا سبب تغییر شکل AP قلبی می‌شود. شکل (۱) نمونه‌ای از پتانسیل عمل قلبی را که دچار پدیده EAD شده، همراه یک نمونه طبیعی AP قلبی نشان می‌دهد. مطابق شکل، این پدیده به صورت نوسان‌هایی در ولتاژ غشا ظاهر می‌شود.



شکل (۱) - نمایش AP قلبی طبیعی (خط چین) و غیر طبیعی با دو نوسان EAD (خط ممتد) که با استفاده از مدل [۱] بدست آمده است. پدیده EAD در هنگام ری‌پولاریزاسیون سلول‌های قلبی به وجود می‌آید، پهنای پتانسیل عمل را زیاد می‌کند و به صورت دی‌پولاریزاسیون‌های نارس و نوسانی در فاز دوم یا سوم پتانسیل عمل نمایان می‌شود.

پیدایش نوسان‌های EAD، نتیجه وقوع دی‌پولاریزاسیون‌های نابجا در فاز کفه یا فاز ری‌پولاریزاسیون پتانسیل عمل است. در واقع هنگام ری‌پولاریزاسیون سلول - که برآیند جریان‌ها به نفع جریان خروجی است - تغییر جهت برآیند، به سمت جریان ورودی سبب بروز دی‌پولاریزاسیون نابجا و وقوع EAD می‌شود.

مطالعات تجربی بر تأثیر عوامل دارویی و ضربان آهسته قلب

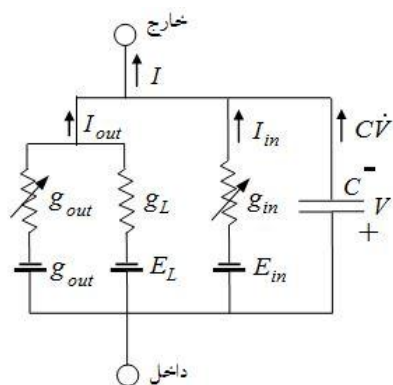
^۱Action Potential^۲Early After Depolarization^۳Purkinje^۴Luo-Rudy^۵Pribe-Beuckelman^۶Ten Tusscher^۷Iyer

انتخاب کردیم که مدل توانایی بالقوه نوسانی شدن (تولید EAD) را داشته باشد. در مرحله بعد پارامترهای مدل را برای تأمین شکل ظاهری پتانسیل عمل و برقراری خاصیت جبران تنظیم کردیم. در نهایت با استفاده از نمودار دوشاخگی و تحلیل صفحه فاز، تعیین کردیم که به ازای چه مقادیری از پارامترها در مدل پیشنهادی، نوسانات EAD ظاهر می‌شود؟

۲- روش

۲-۱- ساختار مدل

اگرچه جریان‌های غشای سلولی گوناگون‌اند، می‌توان آنها را به دو دسته ورودی و خروجی تقسیم‌بندی کرد. در این تحقیق نشان می‌دهیم که تنها دو جریان برآیند ورودی و خروجی برای تولید خصیوصیات ظاهری AP کفایت می‌کند. دینامیک جریان ورودی را به گونه‌ای تعریف کرده‌ایم که به سرعت فعال شود، اما طی دو مرحله غیرفعال شود. مرحله اول غیرفعالی سریع و مرحله دوم کند است؛ این مشابه حالتی است که در سلول قلبی پس از فعال شدن دو جریان ورودی سدیمی و کلسیمی، جریان سدیمی سریعاً غیرفعال می‌شود، ولی جریان کلسیمی به آرامی غیرفعال می‌شود. ساختار مدل پیشنهادی در شکل (۲) نشان داده شده است.



شکل (۲) - مدار معادل الکتریکی مدل پیشنهادی. دوشاخه موازی برای جریان خروجی و یک شاخه برای جریان ورودی در نظر گرفته شده است.

توضیحات مربوط به مدار در بخش معادلات ریاضی مدل آورده شده است.

پرهزینه و وقت‌گیر است.

برای حل مشکل فوق، به مدل‌های کمینه توجه شده است. مدل کمینه مدلی است که با حداقل تعداد متغیر حالت قادر به شبیه‌سازی رفتارهای سلول باشد. این مدل‌ها توجیه دقیقی از کلیه جریان‌ها و غلظت‌های یونی ارائه نمی‌کنند؛ اما رفتارهای طبیعی سلول مانند تحریک‌پذیری، اصل همه و هیچ یا شکل کلی پتانسیل عمل را نمایش می‌دهند. از این دسته مدل‌ها می‌توان نسخه کاهش یافته‌ای [۱۹] از مدل برنوس^۸ با ۶ متغیر حالت، مدل فنتون-کارما^۹ [۲۰] با ۳ متغیر حالت و مدل بوئو^{۱۰} و همکاران با ۴ متغیر حالت [۱۶] را نام برد. مدل‌های مذکور برای شبیه‌سازی رفتارهای طبیعی سلول ساخته شده‌اند و رفتارهای غیرطبیعی را شبیه‌سازی نمی‌کنند.

در این تحقیق، برای اولین بار مدلی کمینه با دو متغیر حالت برای سلول بطن انسان ارائه شده است که علاوه بر شبیه‌سازی رفتارهای طبیعی مانند تحریک‌پذیری، شکل ظاهری پتانسیل عمل و خاصیت جبران، قادر است رفتار غیر طبیعی EAD را نیز شبیه‌سازی کند. مورفولوژی پتانسیل عمل به مجموعه ویژگی‌های ظاهری پتانسیل عمل یعنی پتانسیل استراحت و نوک، پهنای پتانسیل عمل (APD)^{۱۱}، شیب‌های دی‌پولاریزاسیون و ری‌پولاریزاسیون، سطح کفه و شکل نوک گفته می‌شود. به دلیل خاصیت جبران در سلول‌های قلبی، اگر فاصله بین دو تحریک متوالی از میزان مشخصی کمتر شود، پهنای پتانسیل عمل کمتر خواهد شد. رابطه بین APD و فاصله دیاستولی قبلی (DI)^{۱۲} با منحنی جبران نشان داده می‌شود. مطابق خاصیت جبران، هرچه DI کوچکتر باشد، پهنای پتانسیل عمل بعدی نیز کمتر خواهد بود.

در این تحقیق به جای تعریف تمام جریان‌های یونی شناخته شده در غشای سلول، کل این جریان‌ها را به دو جریان برآیند، یکی ورودی و دیگری خروجی خلاصه کردیم. سپس چارچوب اصلی مدل بر مبنای شیوه‌هدایتی (کندوکتانسی)^{۱۳} تعریف شد. در ادامه متغیرهای درجه‌ای فعال‌سازی^{۱۴} و غیرفعال‌سازی^{۱۵} مربوط به این جریان‌ها را با استفاده از روابط غیرخطی به گونه‌ای

⁸Bernus
¹²Diastolic Interval

⁹Fenton-Karma
¹³Conductance

¹⁰Boeno
¹⁴activation

¹¹Action Potential Duration
¹⁵inactivation

۲-۲- بیان ریاضی مدل

ساختار کلی مدل ارائه شده با دو متغیر v و h (ولتاژ غشا و متغیر دریچه‌ای غیرفعال) به صورت زیر است:

$$C_m \frac{dv}{dt} = I_{stim} - I_{in} - I_{out}$$

$$I_{in} = f(v, h) = g_{in} \cdot m_{i,\infty}(v)^a \cdot h^b \cdot (v - E_{in}) \quad (1)$$

در این معادلات، C_m ظرفیت غشا، I_{stim} پالس جریان تحریک خارجی، I_{in} جریان برآیند ورودی به غشا و I_{out} جریان برآیند خروجی از غشا است. g_{in} و E_{in} به ترتیب هدایت یونی و پتانسیل معکوس^{۱۶} جریان ورودی، g_{out} و E_{out} کاندوکتانس و پتانسیل معکوس جریان خروجی و g_L و E_L نیز هدایت و پتانسیل نشتی را نشان می‌دهند. a و b نشان‌دهنده تعداد دریچه‌های فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی جریان ورودی و c معرف تعداد دریچه‌های فعال‌سازی جریان خروجی است.

متغیر h با دینامیک زیر مشخص می‌شود:

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty}(v) - h}{\tau_h(v)}$$

$$\tau_h(v) = C_{base} + C_{amp1} \exp\left(\frac{-(v - v_{max1})^2}{\sigma_1^2}\right) + C_{amp2} \exp\left(\frac{-(v - v_{max2})^2}{\sigma_2^2}\right) \quad (2)$$

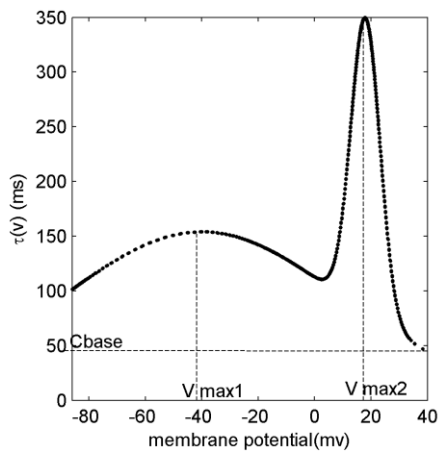
ثابت زمانی غیرفعال با تابع $\tau_h(v)$ و به صورت مجموع دو تابع گوسین با مراکز متفاوت v_{max1} و v_{max2} نمایش داده شده است تا معرف دو مرحله سریع و کند غیرفعال شدن جریان ورودی باشد. σ_1 و σ_2 پراکندگی و C_{amp1} و C_{amp2} دامنه گوسین‌ها را نشان می‌دهد. تابع $\tau_h(v)$ در شکل (۳) نمایش داده شده است. $m_{i,\infty}(v)$ ، $m_{o,\infty}(v)$ و $h_{\infty}(v)$ توابع ماندگار متغیرهای دریچه‌ای با معادله زیر بیان می‌شوند:

$$x_{\infty}(v) = \frac{1}{1 + \exp((v - v_{12_x})/k_x)} \quad (3)$$

$$x = m_i, m_o, h$$

v_{12_x} ولتاژی است که در آن x به نصف مقدار نهایی خود می‌رسد و k_x شیب منحنی $x_{\infty}(v)$ است.

مطابق شکل (۳) در ولتاژهای بزرگتر از ۳۰mv (یعنی نزدیک ولتاژ نوک) مقدار ثابت زمانی $\tau_h(v)$ کمینه است؛ بنابراین وقتی ولتاژ غشا به حوالی پتانسیل نوک می‌رسد، سرعت غیرفعالیت جریان ورودی I_{in} بسیار سریع است که به صورت تلویحی غیرفعالیت سریع جریان سریع سدیمی در سلول‌های قلبی را به نمایش می‌گذارد. بعلاوه، مقدار ثابت زمانی نزدیک ولتاژ ۱۸mv بیشینه است؛ بنابراین غیرفعالیت جریان I_{in} حوالی ولتاژ کفه بسیار کند است. سرعت کند غیرفعالیت I_{in} حول کفه، سبب می‌شود I_{in} در مواجهه با I_{out} شکل مسطح کفه را ایجاد کند. در گستره ولتاژی ۹۰- تا ۱۰mv، $\tau_h(v)$ مقادیر متوسطی با یک بیشینه محلی در ولتاژ ۴۰mv- می‌گیرد که ری‌پولاریزاسیون تقریباً یکنواخت غشا را در گستره ولتاژی ذکر شده سبب می‌شود و به نوعی مانند غیرفعالیت آهسته جریان کلسیمی در سلول‌های قلبی عمل می‌کند. کلیه پارامترها در معادلات (۱) تا (۳) به عنوان پارامترهای قابل تنظیم در نظر گرفته شده‌اند.



شکل (۳)- نمایش تابع ثابت زمانی $\tau(v)$ بر حسب ولتاژ. مقدار $\tau(v)$ نزدیک ولتاژ نوک ($v \geq 30$)، کمینه و نزدیک ولتاژ کفه ($v = 18$)، بیشینه است، بنابراین نرخ غیرفعالیت حول ولتاژ نوک، سریع و حول ولتاژ کفه، آهسته است. $\tau(v)$ در گستره ولتاژی ۹۰- تا ۱۰ میلی ولت مقادیر متوسطی را می‌گیرد.

۲-۳- تنظیم پارامترهای مدل

مدل پیشنهادی در مجموع دارای ۲۳ پارامتر است که تنظیم آنرا دشوار می‌سازد. برای حل این مشکل، ابتدا گستره منطقی برخی

^{۱۶}Reversal Potential

اینجا خطوط خشتی v و h در سه نقطه یکدیگر را قطع کرده اند. این نقاط، نقاط تعادل مدل هستند. تحلیل پایداری این سه نقطه نشان می‌دهد ماتریس ژاکوبین^{۱۹} در نقطه تعادل (۱) دو ریشه حقیقی منفی دارد؛ لذا این نقطه به مختصات $(0.065, -0.85/9)$ پایدار است که معادل با وضعیت استراحت مدل دینامیک $(v = -0.85/9 \text{ mV})$ است. نقطه تعادل (۲) به مختصات $(0.04, -0.69/5)$ از نوع زینی و نقطه (۳) به مختصات $(0.17, -0.46/4)$ گره‌ای ناپایدار است. در شکل (۴) یک مسیر پاسخ با شروع از شرایط اولیه $(v = -0.86/2 \text{ mV}, h = 0.26)$ با خط چین نشان داده شده است.

جدول (۱) - پارامترهای نهایی مدل پیشنهادی برای شبیه‌سازی پتانسیل عمل انواع سلول‌های عضله‌ای بطن. روش بدست آوردن پارامترها در بخش‌های مربوطه آورده شده است.

پارامترها	ایپی کاردیال	اندوکاردیال	میوکاردیال
$C_m (PF)$	۱/۴۱۲۸	۳/۴	۴/۳
$E_{in} (mV)$	۵۱/۶۰۱۱	۵۱/۶۰۱۱	۵۱/۶۰۷۷
$g_{in} (mS/cm^2)$	۲۰	۲۰	۲۰
$E_{out} (mV)$	-۱۲۰	-۱۲۰	-۱۲۰
$g_{out} (mS/cm^2)$	۱/۴	۱/۴	۱/۴
$E_L (mV)$	-۸۷/۱۱۹۷	-۸۷/۱۱۹۷	-۸۷/۱۱۹۷
$g_L (mS/cm^2)$	۰/۴	۰/۴	۰/۴
$C_{amp} (ms)$	۸۸/۹۱۷۹	۱۱۰	۱۴۵
$C_{amp} (ms)$	۲۸۰	۲۲۹	۲۲۹
$C_{base} (ms)$	۱	۳	۳
$V_{max1} (mV)$	-۳۵	-۴۰	-۴۰
$V_{max2} (mV)$	۱۸	۱۸	۱۷
$\sigma_1 (mV)$	۷۰/۳۰۹	۷۰/۳۰۹	۷۰/۳۰۹
$\sigma_2 (mV)$	۸/۱۰۸	۱۰	۱۰
$k_h (mV)$	-۱۲	-۱۷	-۱۷
$v_{12h} (mV)$	-۷۵	-۷۵	-۷۵
$k_{mi} (mV)$	۱۲/۷۰۴۵	۱۲/۷۰۴۵	۱۲/۷۰۴۵
$v_{12mi} (mV)$	-۵۲/۰۹۰۸	-۵۲/۰۹۰۸	-۵۲/۰۹۰۸
$k_{mo} (mV)$	۷/۷۳۴۵	۷/۷۳۴۵	۷/۷۳۴۵
$v_{12mo} (mV)$	-۵۱/۵	-۵۵	-۵۵
a	۳	۳	۳
b	۱	۱	۱
c	۲	۲	۲

پارامترها را با ارائه فرضیاتی بدست آورده تنظیم اولیه و کیفی مدل را انجام دادیم. سپس تنظیم نهایی و کمی پارامترها را با روشی مشابه مرجع [۱۶] با کمینه کردن مجموع مربعات خطا انجام دادیم. برای این کار از الگوریتم تکرارشونده^{۱۷} استفاده شد که در هر تکرار با تخمینی از نقطه کمینه، پارامترها را براساس یافته‌های تکرار قبلی و تقریبی از تابع مجموع مربعات خطا، گرادیان و مشتق دوم آن (ماتریس هسین)^{۱۸} به روز می‌کند. تعداد تکرار یا مقدار دقتی که برای خاتمه دادن الگوریتم مورد نیاز است از پیش تعیین می‌شود. مقادیر اولیه پارامترها را در گستره منطقی آن‌ها به صورت تصادفی انتخاب کردیم و الگوریتم مورد نیاز را با استفاده از امکانات نرم افزار Matlab کدنویسی کردیم.

برای ایجاد خاصیت جبران در مدل نیاز به بازگشت آهسته متغیر غیرفعالی h به مقدار استراحت است. یعنی اگر به سلول، فرصت کافی برای بازیابی این متغیر داده نشود، دامنه پتانسیل عمل به اندازه کافی افزایش نیافته؛ در نتیجه پهنای آن به حد طبیعی نمی‌رسد. به همین دلیل، قبل از اعمال الگوریتم بهینه‌سازی، گستره منطقی پارامترهای k_h و v_{12h} را به گونه‌ای تعریف کردیم که بازیابی آهسته h تأمین شود.

مقادیر پارامترهای بدست آمده از این روش برای تولید پتانسیل عمل انواع سلول‌های عضله بطن در جدول (۱) آمده است.

۲-۴- تنظیم پارامترها برای تولید نوسانات EAD

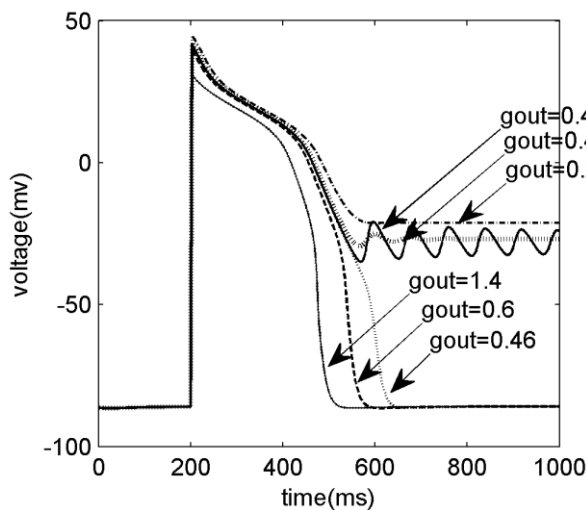
از دیدگاه سیستم‌های دینامیک ولتاژ استراحت سلول، نقطه تعادل از نوع پایدار است. هنگامی که پدیده EAD رخ می‌دهد، نقطه تعادل تغییر نوع داده و ماهیتی نوسانی (میرا یا غیر میرا) پیدا می‌کند. با تنظیم پارامترهای مدل می‌توان تعادل پایدار سلول در وضعیت استراحت را برهم زد، به طوری که سلول در ولتاژ دیگری به استراحت برسد یا نوساناتی در ولتاژ غشای سلول پدید آید. در این تحقیق اثر تغییر پارامترهای مختلف مدل را بر تغییرات کیفی دینامیک آن به سه روش: تحلیل پایداری نقاط تعادل، تحلیل صفحه فاز و نمودار دوشاخگی بررسی کردیم. در شکل (۴) تحلیل هندسی مدل پیشنهادی با مقادیر پارامترهای جدول (۱) در صفحه فاز v و h نمایش داده شده است. در

¹⁷Recursive Algorithm

¹⁸Hessian Matrix

¹⁹Jacobian Matrix

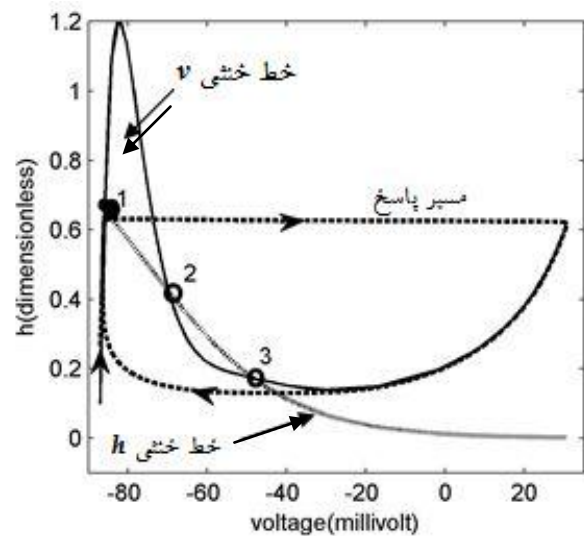
مدل پیشنهادی دینامیک دوپایا دارد (یعنی دارای دو حوزه جذب است). با کاهش پارامتر g_{out} از مقدار 0.21 mS/cm^2 نوسانات قطع می‌شود و ولتاژ غشا در حدود ولتاژهایی بیش از -25 mV به استراحت می‌رسد. بنابراین، نقطه تعادل مجدداً تغییر ماهیت داده و به گره‌ای پایدار تبدیل می‌شود. محاسبه مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبین به ازای 0.2 mS/cm^2 برای g_{out} این امر را تأیید می‌کند. نتیجه آنکه کاهش g_{out} ، چند بار ماهیت نقاط تعادل را تغییر می‌دهد. این مسأله را می‌توان با استفاده از نمودار دوشاخگی نیز اثبات کرد.



شکل (۵) - نمایش تغییرات پتانسیل عمل بر اثر تغییر پارامتر g_{out} . با کاهش این پارامتر، ابتدا پهنای پتانسیل عمل زیاد و سپس دچار نوسانات میرا می‌شود. با کاهش بیشتر g_{out} ، دامنه این نوسانات کم و سرانجام ثابت می‌شود.

در شکل (۷) بزرگنمایی نمودار دوشاخگی در محل بروز این نوسانات آمده است. دایره‌های توپر، بیشینه و کمینه نوسانات پایدار و دایره‌های توخالی بیشینه و کمینه نوسانات ناپایدار را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که با کاهش g_{out} ابتدا نوسانات ناپایدار و سپس نوسانات میرا پدید آمده‌اند. پس در شاخه بالایی به ترتیب دوشاخگی‌های کانون ناپایدار - کانون پایدار - گره پایدار را داریم. این مساله، بروز پاسخ‌های شکل (۵) به ازای مقادیر کوچکتر از 0.46 mS/cm^2 را توجیه می‌کند. این بررسی را می‌توان برای هر یک از پارامترهای ۲۳ گانه جدول (۱) انجام داد. در جدول (۳)، پارامترهایی که می‌توانند نوسان در مدل ایجاد

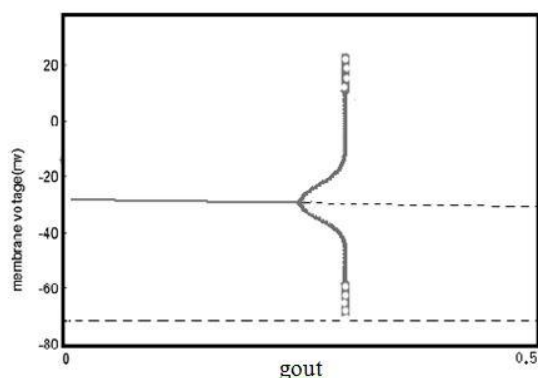
در شرایط عادی، پاسخ مدل بعد از طی مسیر نشان داده شده به نقطه تعادل (۱) که ولتاژ استراحت است، باز گشته و پتانسیل عمل را تشکیل می‌دهد. مقدار پارامتر g_{out} برای سلول اندوکاردیال^{۲۰} در شرایط طبیعی، مطابق جدول (۱)، $1/4 \text{ mS/cm}^2$ است. در شکل (۵) با کاهش این پارامتر تا مقدار 0.46 mS/cm^2 ، پتانسیل عمل پهن‌تر می‌شود؛ اما به ولتاژ استراحت بر می‌گردد. با کاهش بیشتر پارامتر، ابتدا نوساناتی میرا و سپس دامنه نوسانات کمتر و کمتر و در نهایت ثابت می‌شود.



شکل (۴) - نمایش دینامیک مدل پیشنهادی 2D در صفحه فاز متغیرهای h و v . خط خشی v با خط منحنی مشکی و خط خشی h با خط خاکستری رنگ مشخص شده است. پاسخی از دینامیک سیستم با شرایط اولیه $v = -86/2$ و $h = 0.26$ با نقطه چین مشخص شده است. از تلاقی دو خط خشی مدل، سه نقطه تعادل پدید آمده است. نقاط تعادل ناپایدار با دایره توخالی و نقطه تعادل پایدار با دایره توپر مشخص شده‌اند. پارامترهای مدل مطابق با مقادیر جدول (۱) است.

در شکل (۶) صفحه فاز مدل به ازای پارامترهای جدول (۱) به استثنای g_{out} رسم شده است. در اینجا g_{out} برابر با 0.45 mS/cm^2 در نظر گرفته شده است. محل تلاقی خطوط خشی، سه نقطه تعادل به دست می‌دهد. اولین نقطه گره پایدار؛ دومین زینی ناپایدار و سومین کانون ناپایدار است. مسیر پاسخ (خط چین) با شروع از شرایط اولیه، به سمت چرخه جذب حلقوی اطراف نقطه کانون ناپایدار (۳)، جذب می‌شود. پاسخ حول این چرخه نوساناتی با دامنه یکسان تولید می‌کند؛ بنابراین

²⁰Endocardial



شکل (۷) - بزرگنمایی نمودار دوشاخگی در محل بروز نوسانات غشا. نقاط تعادل پایدار با دایره های توپر و نقاط ناپایدار با دایره های توخالی نشان داده شده اند. برای $0.45 < g_{out} (mS/cm^2) < 0.71$ ، نقاط تعادل در ابتدا ناپایدار و سپس پایدار می باشند. با کم شدن g_{out} ، دامنه نوسانات غشا کمتر می شود. به ازای g_{out} کوچکتر از $0.71 mS/cm^2$ نوسانات از بین می رود و تعادل پایدار در ولتاژهای بیش از $-29 mV$ برقرار می شود.

نرم افزار COR، محیط برنامه نویسی شیء گرا تحت ویندوز است که برای مدل سازی سلول ها طراحی شده است. این نرم افزار شامل پایگاه داده ای قوی از انواع مدل های سلولی است و استفاده رایگان آن از نشانی زیر امکان پذیر است:

<http://www.cellml.org>

۳- نتایج

مدل پیشنهادی قادر به تولید پتانسیل عمل سلول های اپیکاردیال^{۲۲}، اندوکاردیال و میدمیوکاردیال^{۲۳} بطن است. در شکل (۹) پاسخ مدل برای سلول های مذکور با خط ممتد نشان داده شده است. تفاوت عمده شکل ظاهری این سه نوع سلول بطنی در شکل نوک، پتانسیل کفه و پهنای پتانسیل عمل است.

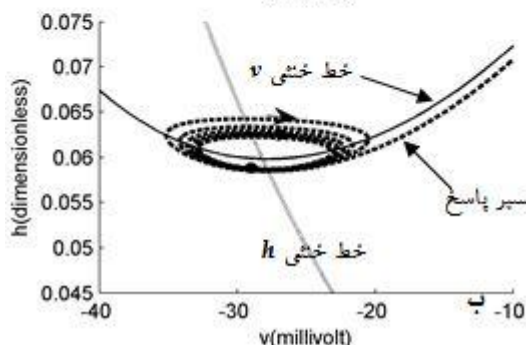
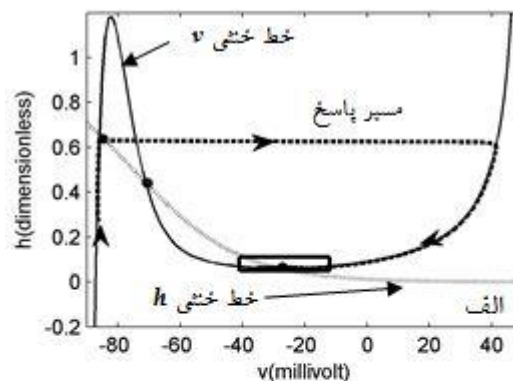
۳-۱- تحریک پذیری

ویژگی تحریک پذیری مدل پیشنهادی در پاسخ به محرک الکتریکی، در شکل (۸) نشان داده شده است. در شکل (۸-الف) تحریک توانسته پتانسیل غشا را به مقدار آستانه یعنی حدود -65 میلی ولت برساند؛ در نتیجه پتانسیل عمل تشکیل شده است. با افزایش جریان تحریک از مقدار $25 PF$ ، مستقل از مقدار تحریک، پتانسیل های عمل مشابهی تشکیل می شود. در شکل (۸-ب)، تحریک اعمالی به اندازه ای نبوده است که بتواند پتانسیل غشا را

کنند و گستره مؤثر آنها آمده است.

۲-۵- محاسبات

مدل سازی نرم افزاری این تحقیق در دو محیط نرم افزاری COR و MATLAB ارائه شده است. برای حل معادلات دیفرانسیل، از متد اولر^{۲۱} با گام زمانی $0.1 ms$ استفاده شده است.



شکل (۶) - صفحه فاز مدل پیشنهادی (الف) $g_{out} = 0.45 mS/cm^2$ (ب) بزرگنمایی محل نهایی پاسخ در صفحه فاز. پاسخ مدل با شروع از مقادیر اولیه تعیین شده، به حلقه جذب اطراف کانون ناپایدار سمت راست جذب شده، سبب ایجاد نوسانات محدود در ولتاژ خروجی مدل می شود. سایر مقادیر پارامترها مطابق جدول (۱) است.

جدول (۳) - گستره مؤثر پارامترهای مولد نوسانات EAD

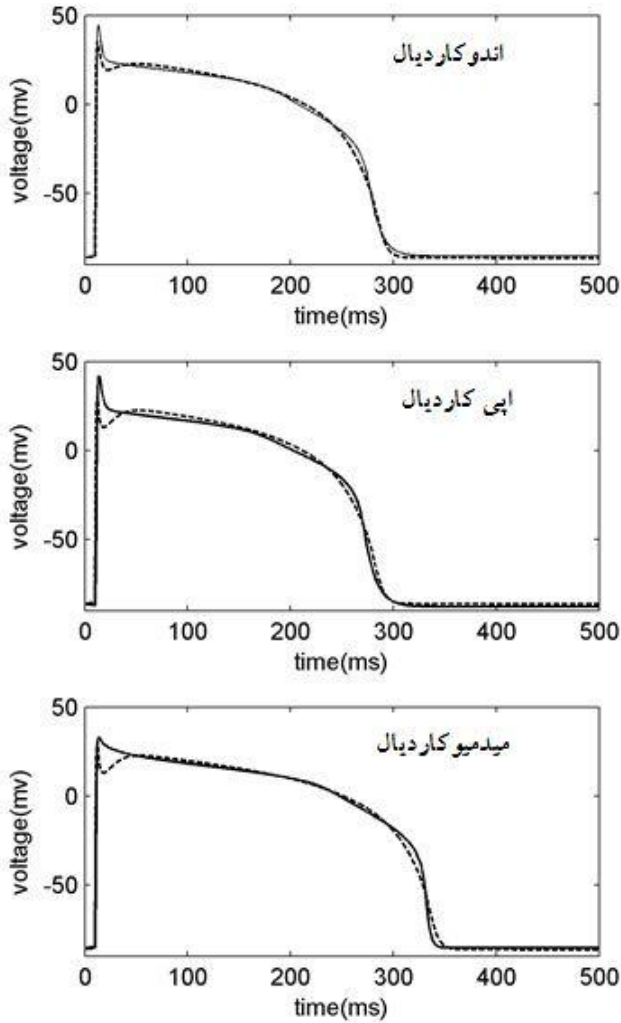
پارامتر مؤثر بر نوسانات EAD	گستره مؤثر
$g_{out} (mS/cm^2)$	$0.21 < g_{out} < 0.46$
$E_{out} (mv)$	$-80 < E_{out} < -70$
$g_L (mS/cm^2)$	$0.15 < g_L < 0.2$
$k_{mo} (mv)$	4
$v12_{mo} (mv)$	$-52 < v12_{mo} < -49$
$k_{mi} (mv)$	$7.1 < k_{mi} < 7.3$
$v12_{mi} (mv)$	$-56 < v12_{mi} < -545$
$k_h (mv)$	$-27 < k_h < -25$
$v12_h$	$-60 < v12_h (mv) < -57$

²¹Euler Method

²²Epicardial

²³Midmyocardial

همه مدل‌ها در حدود 90 mv است.



شکل (۹) - مقایسه پتانسیل عمل سلول اپیکار دیال، اندوکار دیال و

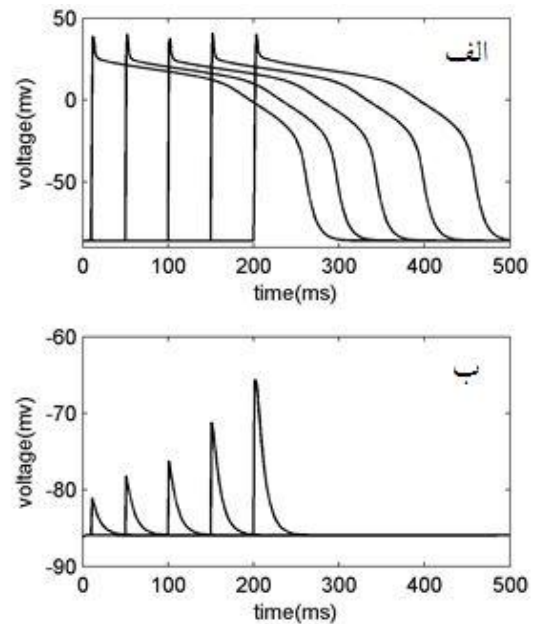
میدمیوکار دیال از مدل پیشنهادی (خط ممتد) با مدل TNNP (نقطه چین). فازهای صفر، ۲ و ۴ پتانسیل عمل بیشترین تطابق و فاز ۱ کمترین تطابق را دارد. پارامترهای مدل مطابق جدول (۱-۳) است.

مقدار ولتاژ نوک، در مدل‌های مختلف از 31 mv مربوط به مدل TNNP تا 49 mv مربوط به مدل PB متغیر است که گستره تغییرات دامنه پتانسیل عمل در مدل‌های مختلف را بین 118 mv مربوط به مدل TNNP تا 139 mv مربوط به مدل PB می‌سازد. در مدل کمینه پیشنهادی ولتاژ فرورفتگی بعد از نوک $v_{\text{min, notch}}$ در مدل‌های مختلف متغیر است. در حقیقت در مدل کمینه ولتاژ فرورفتگی مانند مدل‌های دیگر وجود ندارد، بلکه ولتاژ کمینه نوک، همان ولتاژ بیشینه کفه است و در فازهای ۱، ۲ و ۳ پتانسیل عمل، ولتاژ به صورت یکنوا کاهش می‌یابد.

به مقدار آستانه برساند و بنابراین هیچ پتانسیل عملی تشکیل نشده است؛ به عبارتی اصل همه یا هیچ نیز برقرار است.

۳-۲- بررسی ویژگی‌های شکلی پتانسیل عمل

معیار دیگر ارزیابی مدل پیشنهادی، ویژگی‌های شکل ظاهری پتانسیل عمل است. در شکل (۹) پتانسیل عمل قلبی که مدل آنرا تولید کرده با پتانسیل عمل ناشی از مدل ۱۷ متغیری TNNP [۱] مقایسه شده است. پتانسیل عمل در هر دو مدل در فازهای صفر، ۲ و ۳ با دقت مطلوبی بر یکدیگر منطبق‌اند. همچنین فاز ۴ یعنی پتانسیل استراحت هر دو مدل برهم منطبق هستند. کمترین دقت، در فاز ۱ ری‌پولاریزاسیون، بعد از نوک اتفاق می‌افتد.



شکل (۸) - تحقیق تحریک‌پذیری و اصل همه یا هیچ (الف) ولتاژ خروجی مدل به ازای جریان‌های تحریک 30 PA ، 40 PA ، 50 PA ، 60 PA و 70 PA که به ترتیب در لحظات 10 ms ، 50 ms ، 100 ms و 150 ms و 200 ms به مدل اعمال شده‌اند. کلیه این جریان‌ها ولتاژ غشا را به بیش از آستانه 65 mv می‌رساند و بنابراین منجر به تولید پتانسیل‌های عمل یکسان شده‌اند. (ب) ولتاژ خروجی به ازای جریان‌های تحریک کمتر از آستانه 5 PA ، 10 PA ، 15 PA ، 20 PA و 23 PA که در همان لحظات فوق اعمال شده‌اند ولی پتانسیل عملی تولید نکرده‌اند.

در شکل (۱۰) پتانسیل عمل مدل پیشنهادی (با پارامترهای سلول اپیکار دیال) با پاسخ سه مدل [۱۷] PB، [۱] TNNP و [۱۸] IMW مقایسه شده است. ملاحظه می‌شود ولتاژ استراحت

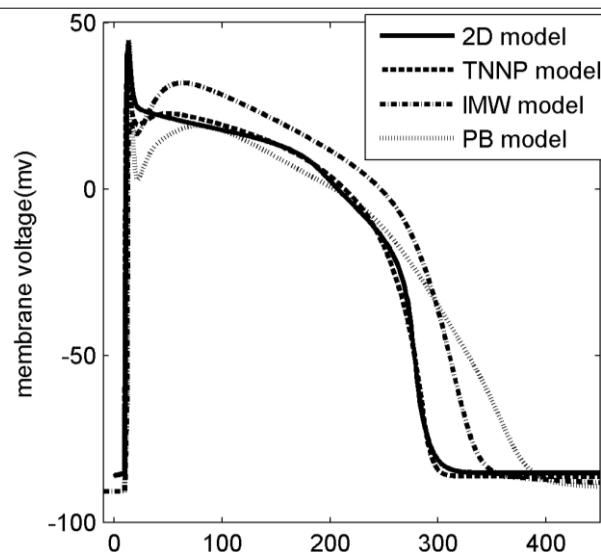
موضوع در مدل پیشنهادی نمایش داده شده است. همچنین در قسمت (ب) این شکل، منحنی جریان مربوطه در مقایسه با منحنی جریان مدل TNNP آمده است. مطابق با شکل فوق، پهنای پتانسیل عمل فعلی بستگی به فاصله دیاستولی قبلی دارد، به طوری که با کاهش فاصله دیاستولی، پهنای پتانسیل عمل بعدی کاهش می‌یابد.

۳-۴- پاسخ به اثر محدود کردن یکی از جریان‌های غشا

بیماری یا برخی از عوامل دارویی ممکن است روند طبیعی جابجایی یون‌ها از غشا را برهم زند. این امر ممکن است بر اثر تغییر نفوذپذیری غشا در مقایسه با یونی خاص روی دهد. پدیده تغییر نفوذپذیری غشا در مقایسه با یونی خاص را در مدل سلولی با تغییر در مقدار پارامترهای دریچه‌ای یا کندوکتانس‌های یونی اعمال می‌کنیم.

به عنوان مثال، محدود شدن جریان یون‌های پتاسیمی به خارج غشا در مدل‌های TNNP، IMW و PB به عنوان عامل طولانی‌کننده پتانسیل عمل و مستعد ساختن سلول برای وقوع EAD شناسایی شده است. این یافته را با کاهش کندوکتانس جریان خروجی، g_{out} ، در مدل خود شبیه‌سازی کرده‌ایم.

آزمایش‌های تجربی، مسدود شدن کامل جریان I_{Ks} در سلول‌های بطن انسان را سبب افزایش APD به میزان ۴۰٪ و مسدود شدن کامل جریان I_{Kr} را سبب افزایش ۱۱ تا ۲۶٪ APD گزارش کرده‌اند. در ارزیابی مدل پیشنهادی نیز افزایش APD اثر بسته شدن کامل I_{out} حدود ۴۶٪ می‌باشد که تقریباً معادل مجموع آثار مسدود کردن جریان‌های I_{Kr} و I_{Ks} (۵۱٪ تا ۶۶٪) است. شکل (۱۲-الف) پتانسیل عمل حاصل از مدل TNNP را برای سلول اپیکاردیال در شرایط طبیعی و به ازای بستن کامل جریان I_{Kr} و I_{Ks} نشان می‌دهد. محدود کردن این دو جریان در افزایش APD موثر بوده است. در شکل (۱۲-ب) پتانسیل عمل مدل پیشنهادی برای سلول اپی‌کاردیال در شرایط طبیعی، ۵۰٪ بستن جریان خروجی و ۱۰۰٪ بستن جریان خروجی نشان داده شده است. محدود کردن جریان خروجی نتیجه مشابهی با بستن جریان‌های پتاسیمی در مدل TNNP داده است.



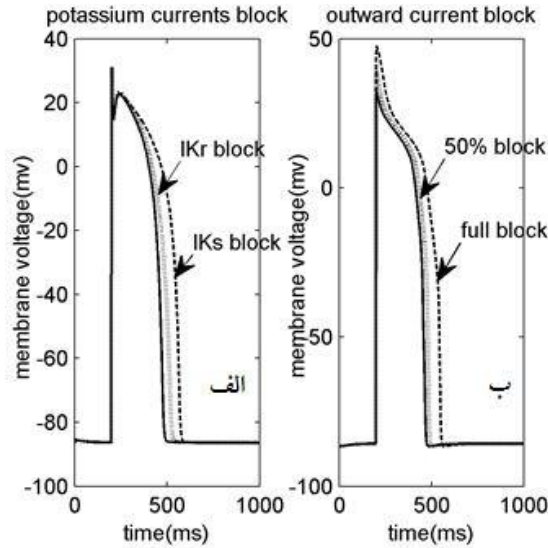
شکل (۱۰)- مقایسه شکل ظاهری پتانسیل عمل مدل پیشنهادی (خط ممتد) با پتانسیل عمل مدل‌های TNNP (خط چین)، مدل IMW (خط نقطه چین) و مدل PB (نقطه چین). مدل پیشنهادی بیشترین انطباق ظاهری را با مدل TNNP دارد. پارامترهای مدل مطابق با مقادیر مربوط به سلول اندوکاردیال در جدول (۱) است.

ولتاژ کفه برای تمام مدل‌ها در حدود 20 mv قرار دارد؛ به غیر از مدل IMW که ولتاژ کفه آن، $31/9\text{ mv}$ است. مطابق با تحقیق [۱۷] سطح بالای پتانسیل کفه در نارسایی قلبی بروز می‌کند. پهنای پتانسیل عمل در مدل‌های مذکور بین 270 ms در مدل کمینه پیشنهادی تا 360 ms در مدل PB تغییر می‌کند. در گزارش‌های تجربی منتشر شده، پهنای پتانسیل عمل برای سلول‌های اپیکاردیال بطن انسان حدود 270 ms تا 325 ms ذکر شده است [۲۱]. باید توجه داشت آزمایش‌های تجربی مربوط به قلب انسان معمولاً در مورد قلب‌هایی انجام شده که دارای مشکلاتی بوده‌اند؛ بنابراین وجود اختلاف در مقادیر گزارش شده می‌تواند به دلیل وجود نارسایی در قلب مورد آزمایش باشد.

۳-۳- بررسی خاصیت جبران در مدل کمینه پیشنهادی

از دیگر معیارهای سنجش صحت مدل پیشنهادی، توانایی شبیه‌سازی خاصیت جبران در آن است. در مدل پیشنهادی، وقتی فاصله بین دو تحریک متوالی از مقدار مشخصی (490 ms) کمتر شود، پهنای دامنه پتانسیل عمل، اندکی کمتر از حالت طبیعی می‌شود. هرچه فاصله بین دو تحریک کمتر شود، پهنای پتانسیل عمل نیز کمتر می‌شود. در شکل (۱۱-الف) نتیجه تحقیق این

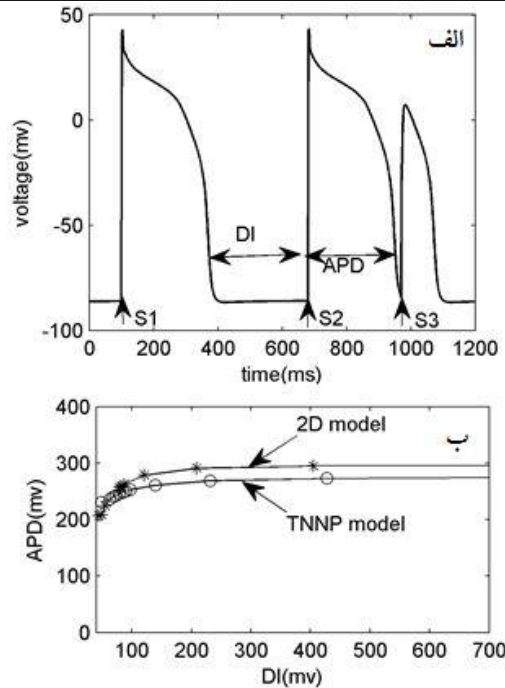
جدول (۳) با کاهش جریان خروجی سبب بروز EAD می‌شود. یافته‌های مربوطه در شکل (۱۳) نشان داده شده است. بازگشت پاسخ مدل به وضعیت استراحت در اثر بازگرداندن پارامتر تحت آزمایش به مقدار طبیعی‌اش صورت می‌گیرد.



شکل (۱۲) - مقایسه محدود کردن جریان‌های I_{Kr} و I_{Ks} در مدل TNNP با محدود کردن جریان I_{out} در مدل پیشنهادی. محدود کردن این جریان‌ها به طولانی شدن APD منجر می‌شود. الف) پتانسیل عمل مدل TNNP تحت شرایط طبیعی (خط ممتد)، بستن کامل جریان I_{Kr} (نقطه چین) و بستن کامل جریان I_{Ks} (خط چین). ب) پتانسیل عمل مدل پیشنهادی تحت شرایط طبیعی (خط ممتد)، ۵۰٪ بستن جریان I_{out} (نقطه چین) و بستن کامل جریان I_{out} (خط چین).

ب) افزایش جریان برآیند ورودی با کمک پارامترهای مختلف مدل: در این روش، جریان ورودی آنقدر افزایش می‌یابد تا جریان ری‌پلاریزه‌کننده خروجی، نتواند بر آن غلبه کند و منجر به ناپایداری و نوسان در ولتاژ غشا شود. در میان پارامترهای افزایش‌دهنده جریان ورودی، k_h ، k_{mi} ، v_{12h} و v_{12mi} در گستره معرفی شده در جدول (۳) با افزایش جریان ورودی سبب بروز EAD می‌شوند. یافته‌های مربوطه در شکل (۱۴) نشان داده شده است. بازگشت پاسخ مدل به وضعیت استراحت در اثر بازگرداندن پارامتر تحت آزمایش به مقدار طبیعی‌اش صورت می‌گیرد.

برای مقایسه قابلیت تولید EAD در مدل پیشنهادی با مدل ۱۷ متغیری TNNP، از روشی که در گزارش [۲۲] برای ایجاد



شکل (۱۱) - خاصیت جبران در مدل پیشنهادی. الف) با کوچک شدن فاصله دیاستولی (DI)، پهنای پتانسیل عمل (APD) کم می‌شود. S1 و S2 زمان اعمال تحریک را نشان می‌دهند. ب) مقایسه منحنی جبران مدل پیشنهادی با مدل TNNP. پارامترهای مدل مطابق با سلول اندوکاردیال در جدول (۱) است.

۳-۵- شبیه‌سازی نوسانات EAD

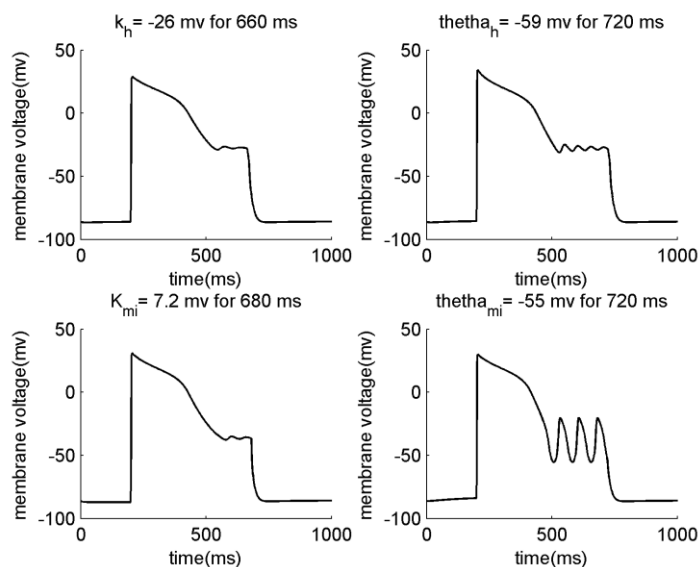
در بخش روش، نشان دادیم که تنظیم پارامترها می‌تواند رفتار دینامیک مدل را تغییر دهد و آن را نوسانی کند. مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان می‌دهد به طور کلی، کاهش در جریان‌های خروجی [۲-۶]، افزایش در جریان‌های ورودی [۷-۱۱] یا ترکیبی از این دو [۲] شرایط را برای وقوع EAD تسهیل می‌کند. با توجه به واقعیت‌های الکتروفیزیولوژیک فوق، قابلیت تولید نوسانات EAD را با دو روش زیر در مدل شبیه‌سازی کردیم.

الف) کاهش جریان برآیند خروجی بوسیله پارامترهای مدل: در این روش جریان خروجی را تاجایی کاهش می‌دهیم که برای غلبه بر جریان ورودی و ادامه ری‌پلاریزاسیون کافی نباشد و منجر به نوسان در ولتاژ غشا شود. پارامترهای مختلفی در تعیین مقدار جریان خروجی مؤثرند. در این میان، تنظیم E_{out} ، g_{Lout} ، g_{out} و k_{mo} در گستره معرفی شده در

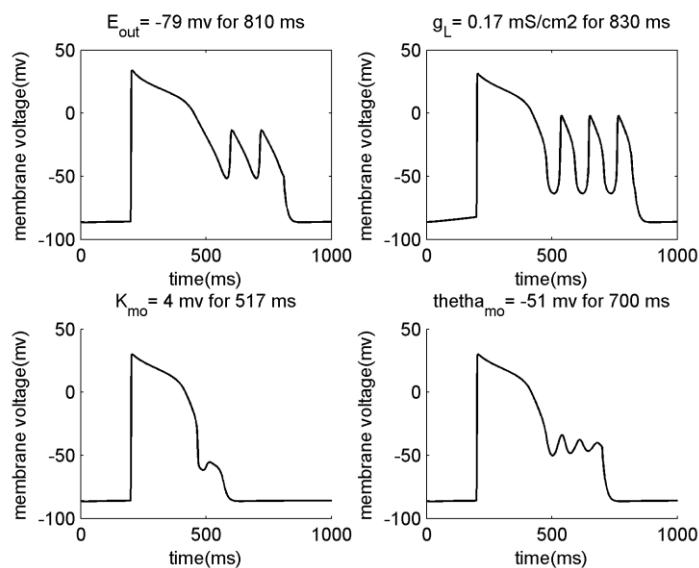
در این صورت وجود مقداری جریان ورودی I_{Na} در حین کفه یا ری پولاریزاسیون سلول منجر به تشکیل نوسانات EAD در سلول می‌شود. بکارگیری همین روش برای غیرفعالی ناقص جریان ورودی، I_{in} ، در مدل پیشنهادی، نتایج مشابهی دربر دارد.

EAD بیان شده؛ استفاده کردیم. در این روش، متغیرهای غیرفعالی جریان I_{Na} به صورت کامل غیرفعال نمی‌شود. این امر با کسر جزء 1 از توابع دائم این متغیرها به صورت زیر، اعمال

$$h_{\infty}(v) = j_{\infty}(v) = \frac{1-l}{(1+e^{(v+71.55)/7.43})^2} + l \quad \text{می‌شود:}$$



شکل (۱۳)- نتیجه شبیه‌سازی نوسانات EAD با تنظیم پارامترها در جهت افزایش جریان ورودی.



شکل (۱۴)- نتیجه شبیه‌سازی نوسانات EAD با تنظیم پارامترها در جهت کاهش جریان خروجی.

تحقیق این موضوع، به گونه کمی به روش زیر عمل کردیم. با استفاده از امکانات نرم افزار COR، با اعمال قطار پالس تحریکی به مدت 117000ms با دوره تناوب متغیر بین 300ms تا 1000ms و با اندازه جریان تحریک 52PF به مدل‌های سلولی

۳-۶ بررسی مدت زمان اجرای مدل

هدف از ارائه مدلی کمینه کاهش بار (زمان) محاسباتی است. وجود فقط دو متغیر حالت در مدل و کاهش حجم محاسبات خود بخود دلیلی بر برآورده ساختن این امر است؛ اما برای

- [4] Carlsson L., et al., Proarrhythmic effects of the class III agent almokalant: importance of infusion rate, QT dispersion, and early afterdepolarisations; *Cardiovasc Res*, 1993; 27: 2186–2193.
- [5] Antzelevitch C., et al., Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsade de pointes; *J Am Coll Cardiol*, 1996; 28: 1836–1848.
- [6] Shimizu W., Antzelevitch C., Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing syndrome; *Circulation*, 1997; 96: 2038–2047.
- [7] Isenberg G., Ravens U., The effects of the Anemonia sulcata toxin (ATX II) on membrane currents of isolated mammalian myocytes; *J Physiol*, 1984; 357: 127–149.
- [8] Boutjdir M., El-Sherif N., Pharmacological evaluation of early afterdepolarisations induced by sea anemone toxin (ATXII) in dog heart; *Cardiovasc Res*, 1991; 25: 815–819.
- [9] Boutjdir M., et al., Early afterdepolarization formation in cardiac myocytes: analysis of phase plane patterns, action potential, and membrane currents; *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994; 5: 609–620.
- [10] January C.T., Riddle J.M., Salata J.J., A model for early afterdepolarizations: induction with the Ca channel agonist Bay K 8644; *Circ Res*, 1988; 62: 563–571.
- [11] January C.T., Riddle J.M., Early afterdepolarizations: mechanism of induction and block. A role for L-type Ca current; *Circ Res*, 1989; 64: 977–990.
- [12] Beeler G.W., Reuter H., Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers; *J Physiol*, 1977; 268: 177–210.
- [13] Luo C., Rudy Y., A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes; *Circ. Res*, 1994; 74: 1071–1096.
- [14] Luo C., Rudy Y., A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation; *Circ. Res.*, 1994; 74: 1097–1113.
- [15] Luo C., Rudy Y., A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction; *Circ. Res.*, 1991; 68: 1501–1526.
- [16] Bueno A., Cherry E.M., Fenton F.H., Minimal model for human ventricular action potentials in tissue; *Journal of Theoretical Biology*, 2008; 253: 544–560.
- [17] Priebe L., Beuckelmann D.J., Simulation study of cellular electric properties in heart failure; *Circ. Res.*, 1998; 82: 1206–1223.
- [18] Iyer V., Mazhari R., Winslow R.L., A computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte; *Biophysical Journal*, 2004; 87: 1507–1525.
- [19] Bernus O., Wilders R., Zemlin C.W., Vershelde H., Panfilov A.V., A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular

TNNP، IMW، PB و مدل پیشنهادی نتایج زیر به دست آمد: زمان اجرای مدل پیشنهادی در مقایسه با مدل TNNP، ۳/۴ برابر، در مقایسه با مدل PB، ۵/۶ برابر و در مقایسه با مدل IMW، ۱۱/۲ برابر سریعتر است این نتایج وقتی اهمیت می‌یابد که مدل فوق در شبیه‌سازی آرایه‌ای از سلول‌ها در بافت به کار رود. به عنوان مثال زمان اجرای مدل پیشنهادی، برای آرایه‌ای تک‌بعدی از ۱۰ سلول حدود ۳۴ برابر سریعتر از مدل TNNP، ۵۶ بار سریعتر از مدل PB و ۱۱۲ بار سریعتر از مدل IMW است. طبیعی است که هرچه تعداد سلول‌ها و ابعاد آرایه بیشتر باشد، تفاوت سرعت شبیه‌سازی بیشتر خواهد بود.

۴- بحث

مدل ارائه شده، قادر به شبیه‌سازی پدیده EAD است؛ اما بهتر است توانایی شبیه‌سازی رفتارهای غیرطبیعی دیگری مانند DAD نیز در آن بررسی شود. وقوع DAD ممکن است در اثر از بین رفتن نقطه تعادل گره پایدار در ولتاژ استراحت بر اثر دوشاخگی گره- زینی یا دوشاخگی گره- کانون باشد. مدل ارائه شده در شبیه‌سازی ولتاژ نوک ضعف‌هایی دارد. تحقیق در مورد رفتار مدل در انتشار پتانسیل عمل در بافت از پژوهش‌های آتی است. نکته قابل بررسی دیگر آنکه بروز پدیده‌ای غیرطبیعی در سلول تحت چه شرایطی به سایر سلول‌ها گسترش می‌یابد و آیا امکان سرکوب آن وجود دارد. پیشنهاد می‌شود اضافه کردن یک متغیر حالت دیگر به مدل بررسی، و نتیجه آن مشخص شود؛ به عبارت دیگر دقت و سرعت مدل در ازای افزایش پیچیدگی آن تعیین شود.

۵- مراجع

- [1] Tusscher T., Noble D., Noble P.J., Panfilov A.V., A model for human ventricular tissue; *J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004; 286: H1573–H1589.
- [2] Voldersa G.A., et al., Progress in the understanding of cardiac early afterdepolarizations and torsades de pointes: time to revise current concepts; *Cardiovasc. Res.*, 2000; 46: 376–392.
- [3] Lee K.S., Tsai T.D., Lee E.W., Membrane activity of class III antiarrhythmic compounds; a comparison between ibutilide, D-sotalol, E-4031, sematilide and dofetilide; *Eur J*, 1993; 234: 43–53.

- heart: evidence for the presence of M cells; J. Am. Coll. Cardiol, 1995; 26: 185-192.
- [22] Tusscher T., Panfilov A.V., Cell model for efficient simulation of wave propagation in human ventricular tissue under normal and pathological conditions; Physics in medicine and biology, 2006; 51: 6141-6156.
- cells; J Physiol Heart Circ Physiol, 2002; 282: H2296-H2308.
- [20] Fenton F., Karma A., Vortex dynamics in three dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation; Chaos, 1998; 8: 20-47.
- [21] Drouin E., et al., Electrophysiologic characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human