DOI: 10.22041/ijbme.2004.13518

New Combined Electrochemical Path Modeling of the Heart Based Membrane Ionic Channels

G. F. Tabatabai[1*], A. R. Arshi[1], M. Mahmoudian[2], M. Janahmadi[3]

[1]Biomechanics Division, Department of Biomedical Engineering, AmirKabir University of Technology

[2]Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Iran Medical Sciences University

[3]Faculty of Medicine, Department of Physiology, Shaheid Beheshti Medical Sciences University

Received 4 May 2004; received in revised form 22 September 2004; accepted 25 October 2004

Abstract

Effective pharmacological analysis encompassing both the pharmacodynamics and the pharmacokinetics of the heart, dictates the necessity for responses made by the main channel receptors, to be appropriately modelled. This approach is of critical value when the pharmacological responses of the organ during pathological states are under investigation. To this effect, the electrochemical phenomenon in the heart was simulated using a specifically simplified three dimensional model based on the cellular physiological concepts. Various advanced models for different types of heart cells were combined to produce a three dimensional model capable of describing the electrophysiological, electrochemical and geometric characteristics of a heart in a non-pathological state. Various cell type models such as central and peripheral SA node, AV node, atrial myocyte, ventricular myocyte, and specialized cells for rapid conductance like purkinje fibres were included in the 3D model. The cellular architecture in the model follows the non-heterogeneity of the heart structure accompanied by gap junctions representing cellular interconnections. Here the transport of Na^+, Ca^{++}, K^+ and Cl^- was primarily governed by such factors as electrical and chemical potential gradients along with other energetic mechanisms. The simplified heart geometry is introduced through 18 layers with 25 cells in each layer. Model equations were solved to simulate a one second using a 2.6 GHz Pentium IV PC. The simulation was performed utilizing MATLAB programming language which provides effective visualization capabilities. The CEP model could be adopted as a preliminary basis towards individualizations in pharmacology and electrophysiology.

Keywords: Heart; Electrophysiology; Pacemaking; Regional Differences; Computer Modeling

***Corresponding author**
Address: *Biomechanics Division, Department of Biomedical Engineering, AmirKabir University of Technology, Hafez St., Tehran, I.R.Iran*
Tel & Fax: *+9821 6495655*
E-mail: *farhad_tg@yahoo.com*

DOI: 10.22041/ijbme.2004.13518

يک مدل الکتروشيميايي جديد براي مسير مرکب قلبي بر مبناي جزئيات کانالهاي يوني غشاء

فرهاد طباطبائي قمشه[۱]*،احمدرضا عرشي[۱]، مسعود محموديان[۲]، مهيار جان‌احمدي[۳]

[۱]دانشگاه صنعتي اميرکبير، دانشکده مهندسي پزشکي، گروه بيومکانيك
[۲]دانشگاه علوم پزشکي ايران، دانشکده پزشکي، گروه فارماکولوژي
[۳]دانشگاه علوم پزشکي شهيد بهشتي، دانشکده پزشکي، گروه فيزيولوژي

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۸۳/۲/۱۵، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۸۳/۶/۱۸، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۸۳/۸/۴

چکيده

در اين مقاله، یک مدل جدید برای قلب ارائه شده است که نحوه توليد و گسترش زماني و مکاني پتانسيل عمل از بخشهاي مرکزي و محيطي ضربان ساز تا کل قلب را بر مبناي رفتار کانالهاي يوني غشاءهاي تحريک پذير سلولهاي متنوع قلبي مشخص می نمايد. اين چنين مدلي مي‌تواند بستر و زمينه مناسبي براي پاسخگويي بـه طيف گسترده‌تري از ضرورتهاي پـژوهشي و آموزشي در فيزيولوژي، الکتروفيزيولوژي، فارماکولوژي و مهندسي پزشکي بـا استفاده از مدلسازي الکتروشيميايي توده‌اي از سلولهاي متنوع قلبي و ارتبـاط بـيـن بافتها و سلولهاي گوناگون قلبي فراهم آورد. مدل الکتروشيميايي سه بعدي ساده شده‌اي که براي قلب در اين مقاله ارائه شده است مدل مسير مرکب قلبي يا به اختصار، مدل**CEP** نـاميده مي‌شود. اين مدل شامل مدلهاي سلولهاي مختلف قلبي و برهمکنش آنها با يکديگر است. مدل **CEP** نسخه ۲/۰۸ در يک نماي کلي، خصوصيات الـکتروفيزيولوژيکي و الـکتروشيميايي قلب در شرايط فيزيولوژيکي را بيان مي‌کند. اين مـدل يـک شکل هندسي ساده شده قلبي را توصيف مي‌کند و داراي ۱۸ لايه ۲۵ سلولي است. بـراي شبيه سازي معـادلات مـدل، برنامه کامپيوتري جامعي طراحي شد که در محيط نـرم افـزار **MATLAB** اجـرا مي‌شود و امکانات گرافيکي و پردازشي مناسبي را در اختيار مي‌گذارد. در اين مقاله، نحوه گسترش زماني و مکاني پتانسيل عمل در قلب با استفاده از مدل **CEP** نشان داده شده است.

واژه‌هاي کليدي : قلب؛ الکتروفيزيولوژي؛ ضربان ساز؛ ناهمگوني ناحيه‌اي؛ مدلسازي کامپيوتري

*عهده‌دار مکاتبات

نشاني: تهران، دانشگاه صنعتي اميرکبير، دانشکده مهندسي پزشکي، آزمايشگاه قلب و عروق

تلفن و دورنگار: ۰۲۱-۶۴۹۵۶۵۵، پيام نگار :Farhad_tg@yahoo.com

۱- مقدمه

پيشرفتهاي اخير در مدلسازي، ابزار قدرتمندي براي مطالعات و تحقيقات در فيزيولوژي و فارماكولوژي فراهم كرده است. اين پيشرفتهاي مدلسازي منجر به شناخت عميق تر رفتارهاي فيزيولوژيک و پاتولوژيک سلولهاي قلبي مي‌شود [۱].
آزمايشها و مطالعات تجربي در تحقيقات فيزيولوژيكي و فارماكولوژيكي كه روي بافتهاي موجودات زنده صورت مي‌گيرند وقت و هزينه بسياري را به خود اختصاص مي‌دهند. علاوه بر اين، نگهداري حيوانات آزمايشگاهي و ايجاد شرايط مناسب براي انجام آزمايشات، نيازمند دقت فراوان و رعايت طيف وسيعي از استانداردهاي آزمايشگاهي است تا بتوان صحت نتايج بدست آمده را مورد قبول دانست. در مقابل اين همه شرايط سخت و پرهزينه، بسياري از آزمايشات را مي‌توان با استفاده از مدلهاي مناسب خلاصه كرد و از انجام بخش زيادي از آنها بي‌نياز شد [۲].
براي رسيدن به اين اهداف، روشهاي قديمي الكتروفيزيولوژيكي و فارماكولوژيكي كافي نيستند [۴،۳]. مدلسازي، زمينه‌اي جديد[1] و اميدواركننده را در اين راه گشوده است. پروژه جهاني عظيمي تحت عنوان Human Physiom Project در دست انجام است. در اين راستا، فيزيولوژيستها، بيولوژيستها، محققان مهندسي پزشكي، الكتروفيزيولوژيستها و متخصصان بسياري در سرتاسر دنيا در حال مدلسازي و شبيه سازي عملكردهاي بيوشيميايي، بيوالكتريكي، بيومكانيكي و بيوفيزيكي بافتها و اندامهاي مختلف بدن انسان هستند [۵-۷] تا بشر بتواند به يک مدل كامپيوتري يكپارچه، جامع و هر چه كامل تر و دقيق تري براي بدن انسان دست يابد [۷]. در اين مقاله، بر اساس مدلهاي سلولهاي متنوع قلبي، ساختار چينش اين سلولها در مجاورت يكديگر و ارتباطات الكتروشيميايي اين سلولها با مايع ميان بافتي و با يكديگر، مدل مسير مركب قلبي (CEP)[2] ارائه گرديده است.
پديده‌هاي شيميايي، الكتريكي و مكانيكي فراواني در قلب رخ مي‌دهند. بسياري از اين پديده‌ها، از زوايا و وجوه مختلفي بررسي و مدلسازي شده‌اند. هر گروه از محققان بسته به هدف يا اهداف خود ديدگاهي را براي مدلسازي قلب انتخاب كرده‌اند و فرضياتي را در نظر گرفته‌اند. آنها از زواياي مختلف به بررسي و مدلسازي يک يا چند پديده در قلب پرداخته‌اند تا هدف مشخصي را برآورده سازند.
در اين مقاله با استفاده از برخي ابزارهاي مهندسي، مدلي جديد به نام CEP براي بيان رفتارهاي الكتروشيميايي قلب ارائه شده است كه جزئيات بسياري از خصوصيات الكتروفيزيولوژيكي سلولهاي مختلف قلبي را شامل مي‌شود. CEP توسط محققين دانشگاههاي صنعتي اميركبير، علوم پزشكي ايران و علوم پزشكي شهيد بهشتي بوجود آمده و مراحل تكميلي خود را طي مي‌كند. نسخه ۲/۰۸ اين مدل قابليتهاي فراواني را شامل مي‌شود.
هدف اصلي از اجراى اين طرح، فراهم آوردن بستر و زمينه مناسبي براي پاسخگويي به طيف گسترده‌تري از ضرورتهاي پژوهشي و آموزشي در فيزيولوژي، الكتروفيزيولوژي، فارماكولوژي و مهندسي پزشكي با استفاده از مدلسازي الكتروشيميايي توده‌اي از سلولهاي متنوع قلبي و ارتباط بين بافتها و سلولهاي گوناگون قلبي است. با گشودن اين زاويه ديد جديد و با استفاده از ابزارهاي قوي تر و دقيق تر در آينده مي‌توان رفع نيازها و توسعه امكانات بيشتري را مورد توجه قرار داد. همچنين مي‌توان عملكرد كانالهاي يوني در شرايط فيزيولوژيک و پاتولوژيک و نقش آنها در تغييرات پتانسيل سلول را با مهار انتخابي يک يا چند كانال بررسي كرد.

۲- ساختار مدل

۲-۱- مدلسازي الكتروشيميايي بافت (مجموعه‌هاي سلولي)

رفتارهاي الكتروشيميايي سلولها در مجاورت يكديگر در بافت، تحت تأثير عوامل و شرايط مختلفي قرار دارند. پتانسيل الكتريكي يک سلول، حاصل تبادلات و ارتباطات الكتروشيميايي آن سلول با سلولهاي مجاور و مايع ميان بافتي اطراف آن است. هر كدام از اين پديده‌ها به دليل ماهيت و

[1] New Challenge

[2] **C**ombined **E**lectrochemical **P**ath Model of the Heart

تأثيرات كاملاً متفـاوتي كـه بـر مكانيزمهـاي توليـد و توزيـع پتانسيل عمل ميگذارند لازم است تا جداگانه مورد بررسي و مدلسازي قرار گيرند.

۲-۲- ارتباطات الكتروشيميايي سلول بـا مـايع ميـان بافتي

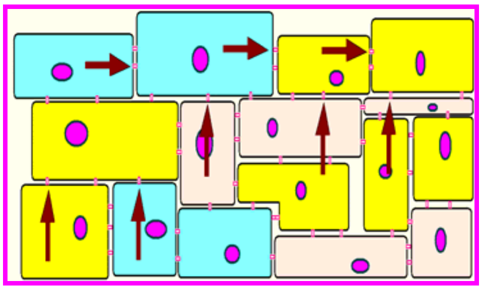
هـر سلول بـا مـايع ميـان بـافتي اطراف خـود از طريق غشاء تحريك پذير[3] در ارتباط است [۹،۸]. اين غشاء بـراي هر يك از يونهاي حياتي (مانند Na^+,Ca^{++},K^+)، چندين نـوع مكانيزم و كانال يوني دارد كـه عملكرد الكتروشيميايي آنها با يكديگر كاملاً متفاوت است [۱۱،۱۰]. هر يـك از رسپتورهاي مربوط بـه هـر يـك از كانالهاي يوني غشاء تـحـريـك پذير سلولي ميتوانند به مولكولهاي مشخص و داروهاي متفاوتي حساس باشند [۱۲].

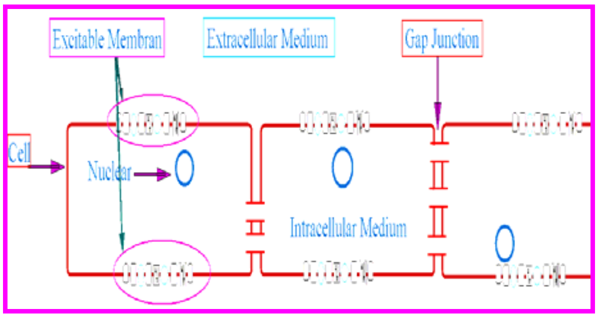
بـرخـي از مـراجـع، انتقال سيگنالهاي الكتريكي و يونها را از طريق مايع ميان بافتي در نظر گرفتهاند. چنين مراجعي در باره مقـاومت و خـواص الكتريكي مـايع ميـان بـافتي و بـافتهاي تـحـريـك ناپذيري كه در مسير انتقال اين جريانها قرار دارند، تحقيقاتي انـجـام دادهانـد [۸]. در چنين تحقيقـاتي متناسب بـا نـوع استفادهاي كـه از ايـن مفاهيم شده است در باره آنها توضيحـاتي آمـده اسـت، امـا در مـدل CEP، انتقـال يونها و سيگنالهاي الكتريكي تنها از طريق غشاءهاي تـحـريـك پذير سلولها (بين سلول و مـايع ميـان بافتي مجاورش) و ارتبـاط غشاءهاي بين سلولي (از طريق اتصالات شكاف دار) در نظر گرفته شده است. به طور كلي، فرض فوق براي بررسي رفتار الكتروفيزيولوژيكي داخل سيستم هدايت الكتريكي قلبي قابل قبول است. CEP، از تغييرات خصوصيات مايع خارج سلولي صرف نظر كرده است و تنها پارامترهاي مورد نياز براي CEP در خـارج سلول، غلظتهاي خـارج سلولي يـونهاي حـيـاتـي ميباشند كه ثابت فرض شدهاند.

اگـر در زمـاني كـه غـشـاء، دوره تـحـريـك پـذيـري خـود را ميگذراند پتـانسيل آن توسط يـك مكانيزم الكتروشيميايي مانند اعمال یک سیگنال تحریکي الكتريكي به بالاتر از آستانه تـحـريـك[4] برسد، يـك دوره تـحـريـك غشاء آغاز ميشود و پتانسيل عمل[5] توليد ميگردد [۱۳-۱۵].

۲-۳- ارتباطات الكتروشيميايي سلول با سلولهاي مجاور

هر سلول بـا سلولهاي اطراف خود از طريق اتصالات شكاف دار[6] در ارتبـاط است (شكل ۱- الف) [۱۶-۱۸]. اين اتصالات كانالهايي بين دو سلول مجـاور هم هستند كـه يونها ميتوانند از آنها عبور كنند [۱۹].


(الف)



(ب)

شكل ۱- الف: اتصـالات شكـاف دار كـه در شكل بـا فلش نشـان داده شـدهاند ارتـبـاط بين سلولها را بـرقـرار ميكنند. ب: وضعيت ارتـبـاط سلولها بـا يكديگر و بـا مايع ميان بافتي محيط اطراف سلول

بـه ايـن ترتيب يونها از طريق ايـن كانالها ميتوانند وضعيت الـكتروشيميايي سلولهاي مجاور را تحت تـأثـيـر قـرار دهند [۱۷-۲۰]. بـرخـي از بـيـمـاريـهاي قلبي نيز بـا تغيير شرايط ارتباط بين سلولها ارتباط نزديک دارند [۲۰]. در شكـل ۱- ب، طرحوارهاي از نحوه ارتباط سلولها بـا يكديگر و با مايع ميان بافتي اطرافشان نشان داده شده است.

[3] Excitable membrane
[4] Threshold
[5] Action Potential (AP)
[6] Gap junctions

۲-۴- توليد، انتقال و گسترش تحريک الکتريکي در قلب

پتـانسيل عمل در حـالـت طبيعي از سلولهاي مرکزي SAN[7] شروع مي‌شود [۱۵،۱۴]. افـزايش پتـانسيل عمل ايـن سلولها باعث تـحـريـك سلولهاي مجاورشان يعني سلولهاي محيطي SAN مي‌شود. افـزايـش سريع پتانسيل سلولهاي SAN سبب انتشـار سريع ايـن پتـانسيل در مسيرهاي هدايت تـحـريـک الکتريکي در دهليزها و همچنين افـزايـش پتـانسيل سلولهاي ماهيچه‌اي دهليز و انقباض آنها مي‌شود. تـحـريـک الکتريکي به سرعت در سرتاسر دهليز منتشر مي‌شود اما نمي‌تواند وارد بطنها شود مگر از طريق گره دهليزي بطن (AVN)[8] کـه اين بخش قلب نيز سيگنال تـحـريـک را بـا تـأخير قابل توجهي به بطنها منتقل مي‌کند. اين تـأخير در حـدي است کـه قبل از رسيدن تحريک به بطنها، پتـانسيل سلولهاي دهليزي به حالت اوليه خود بازگشته است. پتـانسيل عمل از طريق AVN وارد بطن مي‌شود و از طـريـق فيبرهاي پورکينژ بـه سرتـاسر بطن گسترش مي‌يـابد و بـاعث انقبـاض سلولهاي ماهيچه‌اي بطن مي‌شود [۱۳].

۲-۵- تقسيم بندي سلولهاي متنوع قلبي

قلب يـکي از پيچيده‌ترين اعضاء بـدن است. سلولهاي متنوع و متعددي در قـلـب وجـود دارد. سلولهاي قـلـب را از نظر عملکرد و شکل پتانسيل عمل آنها مي‌توان بـه چـهـار گـروه عـمـده تقسيم کـرد: سلولهاي ضربان ساز (سلولهاي گره‌اي) مـانـنـد سلولهاي گـره سينوسي دهليزي [۲۱-۲۴]، سلولهاي مسير هـدايـت تـحـريـك مـانند سلولهاي فيبرهـاي پورکينژ [۲۵-۲۸]، سلولهاي مـاهيچه‌اي دهليزي [۲۹-۳۲] و سلولهاي ماهيچه‌اي بطني [۳۲-۳۵]. رفتار الکتروفيزيولوژيکي سلولهاي قلبي به قدري متنوع است کـه براي دست يافتن به يک مدل دقيق قلبي، حتي تقسيم بندي ايـن سلولها به دهها و يا صدها گروه متفاوت نيز شايد بـراي بيـان درجـات بالاي ناهمگوني سلولهاي قلبي کـافـي نبـاشد (شـکـل ۲). تفـاوتهـاي سلولها در نـواحي سينوسي دهليزي [۳۶-۴۰]، سلولهاي مـاهيچـه‌اي دهليزي [۴۱-۴۳] و سلولهاي ماهيچه‌اي بطني [۴۴] بررسي و مطالعه شده است.

پتانسيل عمل سلولهاي شاخص در هر گروه، بر مبناي روابط الکتروفيزيولوژي آنها از منـابع و مراجع معتبر، استخراج و در اين مقاله مجدداً شبيه سازي شده‌اند.

طبـق تحقيقات بويت [۳۷] درجه نـاهمگوني[9] در نـاحيه گره ضربانساز سينوسي ـ دهليزي (SAN) بسيار زيـاد است، به‌گونه‌اي که تفاوت رفتار الکتروفيزيولوژي سلولهاي مرکزي و محيطي SAN در ايـن نـاحيـه کـاملاً قـابـل توجه مي‌باشد [۳۸،۳۷]. بـه ايـن تـرتـيـب در تقسيم بندي فـوق، سلولهاي گـره سينوسي ـ دهليزي حداقل در دو زير گـروه (مرکزي و محيطي) مطالعه مي‌شوند [۳۶-۳۹،۴۴].

۲-۶- مدلسازي سه بعدي مجموعه هاي سلولي

سـلـولها بـا يکـديگر و بـا مـايع ميـان بـافتي ارتباطـات الکتروشيميايي دارند (شکل ۱- ب). تغييرات زماني پتانسـيل سلول را مي‌توان بـا استفاده از رابطه ۱ توضيح داد. اين رابطه يک معادله ديفرانسيل غيرخطي اسـت کـه دو متغيـر مسـتقل دارد. اين معادله ديفرانسيل بر حسب زمـان، از مرتبـه يـک و بر حسب مکان، از مرتبه دو است:

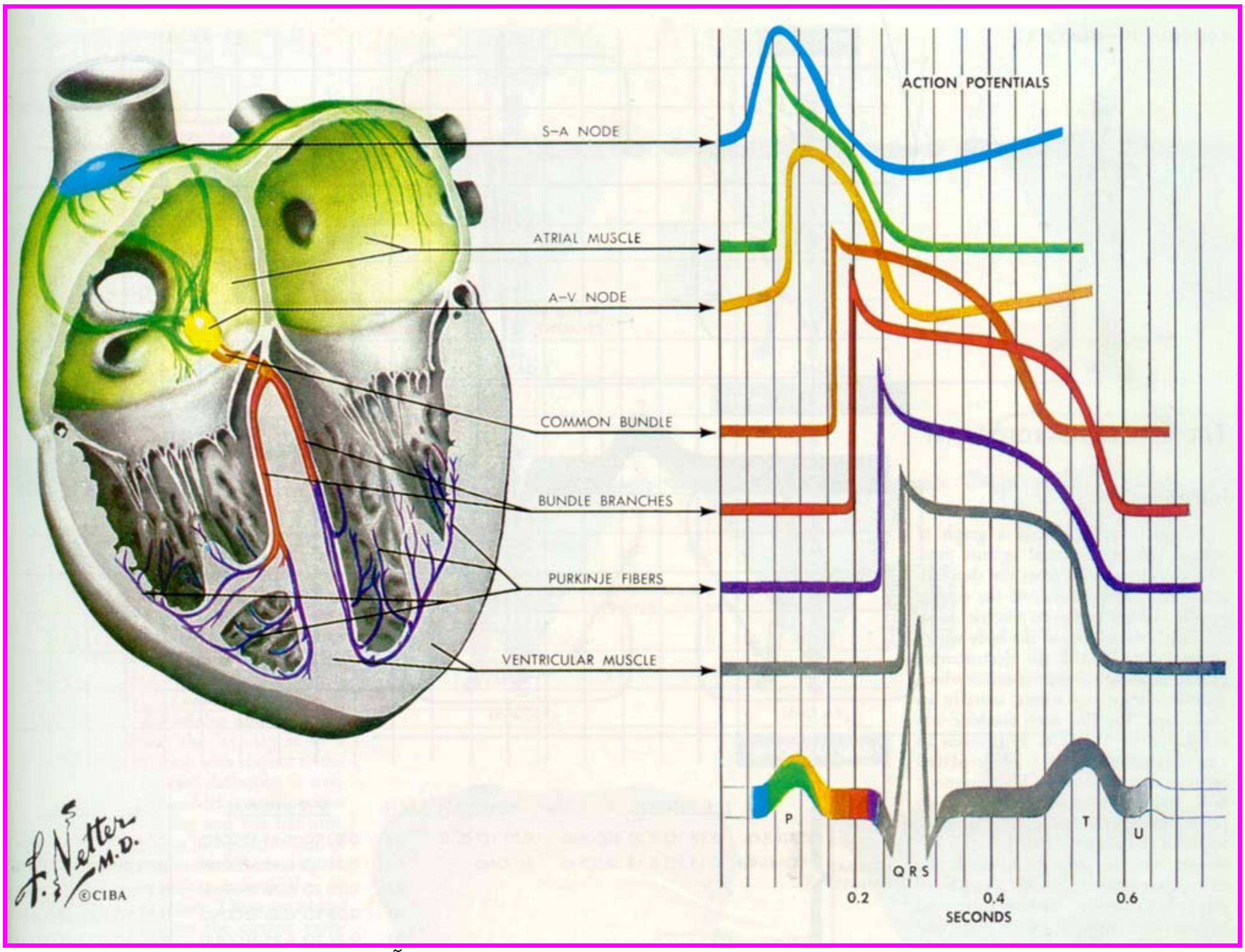
$$\frac{\partial V}{\partial t}=\frac{1}{C_m}f(V,u)+\nabla(D\nabla V) \qquad (۱)$$

اولين جمله سمت راست اين معادله اثر ارتباط سلول با مـايع ميان بـافتي اطرافش را از طريـق غشـاء تحريـک پـذير بيـان مـي‌کنـد. C_m ظرفيـت خـازني غشـاء سـلول (بـر حسـب $\mu F/Cm^2$)، V پتانسيل غشاء (بر حسب ميلي ولت) و t زمـان (بر حسب ثانيه) اسـت. f(v,u) جريان کلي غشـاء در سـلول (بـر حسب $\mu A/Cm^2$)، است که از رابطه ۲ بدست مي‌آيد:

$$f(u,v)=\sum i_i = i_{Na}+i_{CaL}+i_{CaT}+\ldots \qquad (۲)$$

ايـن معادله نشان مي‌دهد f(v,u)، حاصل اثـر کليه جريـانهاي يوني عبوري از بخش تحريک پذير غشاء است. در اين تابع، u بـردار چندين مـؤلـفه‌اي فعـاليـت يـک کـانـال اسـت کـه خـود شامل پـارامترهاي متعدد ديگري نظير پارامترهاي فعال سازي[10] و غيرفعال سازي[11] کانال مي‌باشد.

[7] **S**ino – **A**trial **N**ode
[8] **A**trio – **V**evtricular **N**ode
[9] Hetrogen
[10] Activation
[11] Inactivation



شکل ۲- تصوير قلب و فعاليت الکتريکي طبيعي سلولهاي مختلف آن [۴۵]

بردار متغير f(u,v)، توصيف کننده جريان يوني در حالت انتقال آن از کانالهاي غشاء سلول است. هر يک از اين جريانهاي جزئي يوني در جريان عبوري از کل غشاء تحريک پذير مؤثر است. du/dt، تغييرات زماني ضرايب کانالهاي غشاء است که مقدار آن در هر لحظه به مقدار همان ضريب و به پتانسيل سلول در آن لحظه بستگي دارد که طبق رابطه کلي ۳ براي هر دريچه توسط تابع منحصر به آن، $g_{im}(V,u)$، جداگانه محاسبه مي‌شود:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = g(V,u) \qquad (۳)$$

دومين جمله سمت راست معادله ۱ برهم کنش سلولها با يکديگر را که از طريق اتصالات شکاف دار صورت مي‌پذيرد بيان مي‌کند. به بيان ديگر، اين جمله نشان دهنده توزيع حجمي پتانسيل الکتريکي مجموعه‌هاي سلولي در بافت است. مي‌توان اين جمله را به شکل رابطه ۴ ساده کرد:

$$\nabla(D\nabla V) = D\nabla^2 V = D\left[\frac{\partial^2}{\partial x^2}+\frac{\partial^2}{\partial y^2}+\frac{\partial^2}{\partial z^2}\right]V \qquad (۴)$$

در اين معادله، D تابع انتشار مکاني ولتاژ در هر نقطه خاص از مدل مي‌باشد. يک سري از فرضيات مدل که بيانگر ويژگيهاي غيرهمسانگرد توزيع پتانسيل مي‌باشند را مي‌توان با جايگزين کردن يک تانسور نامتقارن به جاي تابع D در مدل اعمال کرد [۴۶-۴۹].

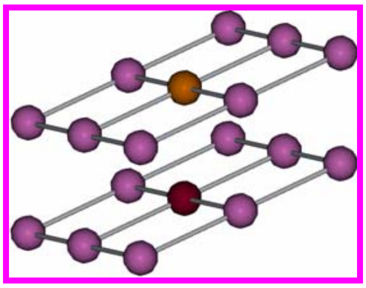
۲-۷- چينش سلولها در مدل

معماري مدل بر مبناي توالي گسترش سيگنال، تعداد سلولهاي لازم براي هر بخش و درجه ناهمگوني بخشهاي مختلف قلب استوار شده است. تعداد سلولهاي هر گونه از سلولهاي قلبي در مدل CEP، بر اساس چهار عامل عمده انتخاب شده است:

- پايداري مدل در هنگام شبيه‌سازي

- نحوه گسترش زماني (سرعت انتقال) پتانسيل عمل داخل هر يک از قسمتهاي قلب
- انطباق هندسي نحوه چينش سلولها در مدل با واقعيت
- قابليت پردازش و شبيه‌سازي مدل با استفاده از كامپيوترهاي شخصي (و در مدت زمان مشخص)

آخرين عامل تعداد كل سلولهاي مدل را مشخص و محدود مي‌كند. دقت مدل و فاصله گامهاي زماني به شكلي انتخاب مي‌شوند كه مدل در هنگام شبيه‌سازي واگرا نشود. قابليت پردازش، همچنين به اجزاء سيستم پردازنده دستگاه كامپيوتر مانند CPU[12]، RAM[13]، حافظه مجازي سيستم عامل و نحوه ارتباط مناسب اين اجزاء با يكديگر نيز بستگي دارد. اين عوامل، حجم و تعداد سلولهاي مدل را محدود مي‌گرداند. با توجه به اين محدوديتها، نسخه ۲/۰۶ مدل CEP شامل ۱۸ لايه سلولي است كه در هر لايه ۲۵ سلول وجود دارد.
مسلماً براي افزايش دقت مدل و نشان دادن ناهمگونيهاي بيشتر مي‌توان سلولهاي بيشتري را در نظر گرفت. اما اين امر باعث افزايش زمان محاسبات[14] و افزايش فضاي (حافظه) لازم براي اجراي برنامه كامپيوتري مي‌شود كه از قابليت پردازشي كامپيوترهاي شخصي خارج مي‌شود و امكان استفاده از اين مدل را به صورت يك بسته نرم افزاري آزمايشگاهي در تمام آزمايشگاه‌هاي الكتروفيزيولوژي اقصي نقاط جهان با مشكل روبرو مي‌سازد. البته در صورت فراهم آمدن امكانات و قابليت هاي بيشتر براي كامپيوترها، در آينده مي‌توان تعداد سلولهاي بيشتري را در مدل در نظر گرفت.
در مدل مسير مركب قلبي كه در اين مقاله ارائه شده بخش ضربان ساز داراي دو نوع سلول محيطي و مركزي است. شكل ۳، چينش سلولها در ناحيه ضربان ساز در مدل CEP را نشان مي‌دهد. سلولهاي مركزي به عنوان شروع كننده[15] در ابتداي مدل در نظر گرفته شده‌اند. سلولهاي محيطي گره سينوسي ـ دهليزي مطابق شكل ۳، دورتادور بخش مركزي را فرا گرفته‌اند. نقش سلولهاي محيطي، حمايت از سلولهاي مركزي، تقويت سيگنال تحريك و گسترش آن به ساير سلولها در دهليز مي‌باشد.



شكل ۳- چينش سلولها در ناحيه ضربان ساز در مدلCEP

طبق تحقيقات ورهيجک[16]، بافت ناحيه ضربان ساز با بافت عضلاني اطرافش تفاوت دارد. هسته‌هاي سلولي در ناحيه ضربان ساز متراكم تر هستند. همچنين سيتوپلاسم سلولي اين ناحيه نيز بافت همبند بيشتري دارد [۱۸].
ناحيه ضربان ساز در قلب موش $(\mu m)^2$ ۱۵۰ * ۳۰۰ وسعت و حدود μm ۱۵۰ ضخامت دارد. در نتيجه، حجم اين ناحيه در حدود $(\mu m)^3$ ۱۰^۶ * ۲/۲ خواهد بود. با فرض اينكه اندازه سلولهاي SAN موش و خرگوش تقريباً برابرند مي‌توان حجم سلولهاي SAN را $(\mu m)^3$ ۱۰^۳ * ۲ در نظر گرفت. اگر دو سوم حجم اين ناحيه را سلولهاي SAN پر كرده باشند، در اين ناحيه ۴۵۰ سلول ضربان ساز وجود خواهد داشت. يک سوم باقيمانده توسط بافت همبند و فضاها و مايعات ميان بافتي[17] پر شده است. اين تعداد، همان طور كه اپتف [۸۲] براي قلب خوكچه هندي تخمين زده است به هر حال از ۵۰۰ سلول SAN تجاوز نمي‌كند [۱۸]. در مدل CEP، همان طور كه در شكل ۳ مشاهده مي‌شود تعداد ۱۸ سلول مدل، وظيفه مدلسازي رفتار توده سلولهاي واقعي ضربان ساز قلبي در ناحيه SAN را به عهده دارند.
اطراف SAN توسط سلولهاي ماهيچه‌اي دهليزي احاطه شده است. شكل ۴، چينش سلولهاي ضربان ساز و سلولهاي ماهيچه‌اي را در ناحيه دهليز در مدل CEP نشان مي‌دهد. در شكل ۵ نيز چينش كل ۱۸ لايه ۲۵ سلولي مدل CEP در مقايسه با هندسه واقعي قلب مشاهده مي‌گردد.
با استفاده از شبيه سازي مدل CEP مي‌توان رفتار الكتروفيزيولوژيكي مجموعه‌اي از سلولهاي متنوع قلبي را كه بيانگر عملكرد كل قلب مي‌باشند مطالعه كرد. اين عملكرد بر

[12] **C**entral **P**rocessing **U**nit
[13] **R**andom **A**ccess **M**emory
[14] Computation Time
[15] Initiator
[16] Verheijck
[17] Interstitial Cavity

اساس مدلسازي و شبيه سازي تک تک کانالهاي غشاء هر يک از سلولهاي اين مجموعه و برهمکنش همه آنها با يکديگر ميباشد.

۲-۸- شبيه سازي مدل CEP

مدل CEP که يک شکل هندسي ساده شده قلبي را توصيف ميکند داراي ۱۸ لايه است که هر لايه ۲۵ سلول را شامل ميشود. اين مدل با استفاده از نرم افزار MATLAB شبيه سازي شده است و امکانات گرافيکي و پردازشي بسيار مناسبي را در اختيار ميگذارد. بيش از ۲۷۰ ميليون معادله ديفرانسيلي و تفاضلي براي شبيه سازي يک ثانيه از فعاليت قلب حل شدهاند. براي شبيه سازي از يک دستگاه کامپيوتر شخصي پنتيوم چهار با سرعت ۲/۶ GHz استفاده گرديد. زمان محاسبات براي چنين شرايطي کمي بيش از ۳۶۰ دقيقه است که در تمام اين مدت، پردازشگر با بهره بالاي ۹۹% به خدمت گرفته ميشود.

تغيير در تعداد سلولهاي مدل، تأثير قابل توجهي در زمان شبيهسازي دارد. اگر فقط يکي از بخشهاي CEP، شبيهسازي گردد نتايج با سرعت بيشتري آماده ميگردد.

معادلات ديفرانسيل مدل از روش تفاضلي هون حل گرديدهاند. پتانسيلها، جريانهاي يوني و ساير متغيرهاي لحظه t + 1 هر يک از سلولهاي مدل با توجه به معادلات ۱ تا ۴ بدست ميآيد. براي شبيه سازي CEP پتانسيل لحظه t + 1 سلول با مشخصه مکاني i، j، k بر اساس پتانسيل لحظه قبل همان سلول و پتانسيلهاي لحظه t شش سلول مجاور آن و نسبت مجموع جريانهاي يوني لحظه t سلول i، j، k از غشاء تحريک پذيرش به ظرفيت خازني غشاء همان سلول بدست ميآيد.

در هنگام شبيه سازي مدل در دامنه تعريف زماني و مکاني تعريف شده، روي يك بازه زماني ثابت Δt و يك بازه مکاني ثابت Δx براي پايداري خطي محاسبات عددي بايد رابطه ۵ برقرار باشد:

$$\frac{\Delta t}{\Delta x^2} << \frac{1}{2D} \qquad (۵)$$

فرضيات مدل براي انجام شبيهسازي در جدول ۲ آمده است.

جدول ۱- زمان محاسبات براي شبيه سازي نواحي مختلف قلب بر اساس معادلات مدلCEP

خصوصيات / ناحيه قلبي	تعداد سلولهاي مدل	Computational Time (min)
SAN central and peripheral	۱۸	۴
Atrial Reigon	۱۲۵	۱۸
Ventricular Region	۳۲۵	۱۶۵
CEP	۴۵۰	۳۶۰

جدول ۲- فرضيات مورد استفاده براي ضرايب هدايت تحريک الکتريکي از غشاءهاي بين سلولي و گامهاي زماني و مکاني در شبيه سازي مدل CEP

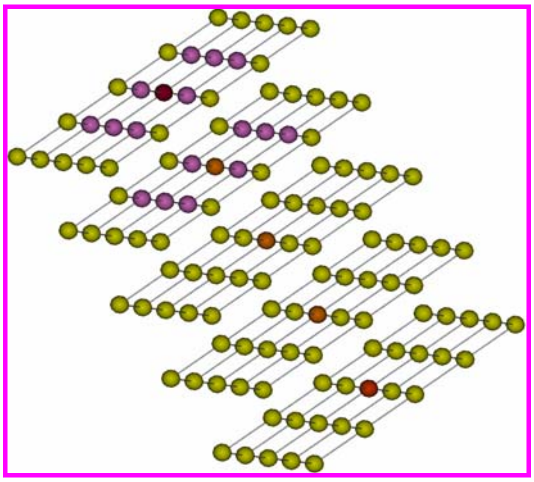
پارامتر	مقدار عددي	
Δt	۰/۰۲	m Sec
Δx_{atrial}	۱	mm
$\Delta x_{ventricular}$	۲	mm
$C_{m\ SAN\ Central}$	۲۰	pF
$C_{m\ SAN\ Peripheral}$	۶۵	pF
$C_{m\ atrial\ myocyte}$	۵۰	pF
$C_{m\ ventricular}$	۱۴۰	pF
$C_{m\ purkinje}$	۱۴۰	pF
D_{SAN}	۰/۶	Cm^2/Sec
$D_{Atrial\ myocyte}$	۱/۲۵	Cm^2/Sec
$D_{Ventricular\ myo.}$	۱/۲۵	Cm^2/Sec
$D_{purkinje}$	۲/۲۵	Cm^2/Sec

۳- نتايج

در شکل ۶، مراحل تغييرات پتانسيل الکتريکي سلولهاي لايه طولي مياني(MFCL)[18] مدل CEP سلولها نشان داده شده است. مطابق شکل ۵، لايه طولي مياني، ناحيه مياني سلولهاي مدل را شامل ميشود که داراي ۱۵۰ سلول قلبي است. اين سلولها از انواع مختلف سلولهاي قلبي هستند. در اين شکلها، نحوه گسترش زماني و مکاني پتانسيل عمل، روي سلولهاي MFCL مشاهده ميشود.

[18] **M**iddel **F**rontal **C**ell **L**ayer

تغييرات پتانسيل الكتريكي قلب را مي‌توان به چهار مرحله تقسيم كرد. ايـن مراحل بيـانگر دپلاريزاسيون و رپلاريزاسيون دهليزي و بطني است.



شكل ۴- چينش سلولهاي ضربان ساز
(سلولهاي ماهيچه اي در ناحيه دهليز)

۳-۱- مرحله اول: دپلاريزاسيون دهليزي

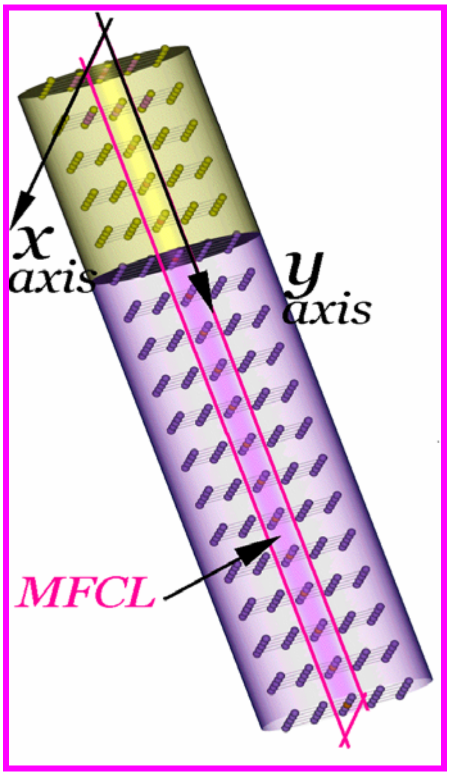
ويـژگي عمده مرحله اول، برانگيخته شدن پتـانسيل سلولهاي دهليز است. در ابتدا، همان طور كه در شـكـل ۶- الف نشـان داده شده است، قلب در حـالـت استراحت الكتريكي بين دو ضربان است. در اين حالت، طبق اطلاعاتي كه در منابع وجود دارد پتـانسيل استـراحـت سلولهاي دهـلـيـز، ۵۸- ميلي ولت و پتانسيل استراحت سلولهاي بطني،۹۱/۴- ميلي ولت فرض شده است. ماهيت سلولهاي ضربان ساز، افزايش تدريجي پتانسيل ايـن سلولها حتي در حالت استراحت مي‌باشد. ايـن خاصيت در بسيـاري از انواع سلولهاي قلبي وجود دارد. در مدل CEP ايـن خاصيت در سلولهاي گره‌اي يـعـنـي سلولهاي محيطي و مركزي SAN و سلولهاي AVN در نظر گرفته شده است.

در حـالـت طبيعي مـاهـيـت ايــن خـاصيت در سلـولـهـاي مركزي SAN بـه گونه‌اي است كـه ايـن سلولها عـامل اصلي ضربان سازي در قلب هستند. همان طور كـه در شكل۶- ب نشان داده شده است پتـانسيل سلول مـركـزي SAN در مدل CEP مشـابـه همان عملكرد در قلب واقعي، بـه عنوان اولين گـام در تحريک الكتريكي دهليز، افزايش مي‌يابد. نرخ شليک در پتانسيل عمل سلولهاي SAN مـركـزي كند است اما تقدم زمـانـي آن بـاعـث تـحـريـک بقيه قسمتهاي دهليز مي‌شود. افزايش پتانسيل سلولهاي مركزي SAN سبب برانگيخته شدن پتـانسيل عـمـل سلولهاي محيطي SAN مي‌شود. سپس ايـن تـحـريـک در سرتاسر دهليز (شكل ۶- د) گسترش مي‌يابد و پتانسيل اين سلولها را به حداكثر خود مي‌رساند.

۳-۲- مرحله دوم: رپلاريزاسيون دهليزي

پتـانسيل عـمـل سلولهاي دهليز، مثلثي شكل است بنابراين، پتانسيل ايـن سلولها پـس از رسيدن بـه حداكثر مقـدار خود، بلافاصله وارد مرحله رپلاريزاسيون خواهند شد.

هـمـان طـور كـه در شكلهاي ۶- ﻫ تا ۶- ح مشـاهده مي‌شود پتـانسيل سلولهاي دهليزي بتدريج كـاهش يـافته تا بـه مقدار استراحت خود برسد و نرخ كـاهش پتـانسيل سلولهاي SAN مركزي كندتر از بقيه قسمتهاي دهليز مي‌باشد.



شكل ۵- چينش سلولهاي قلب در مـدل مسير مركب قلبي
چينش سلولهاي لايه طولي ميـاني (MFCL) در مدل مسير مركب قلبي در شكل نشان داده شده است. MFCL، نـاحيه مياني سلولهاي مدل را شامل مي‌شود كه داراي ۱۵۰ سلول قلبي است. در شكلهاي بعدی، محورهاي x,y مطابق شكل فوق تعريف مي‌شوند.

۳-۳- مرحله سوم: دپلاريزاسيون بطني

قبل از اينكه رپلاريزاسيون دهليز به پـايـان برسد، تـحـريـک بـا انـدكـي تـأخير از طريق AVN وارد بطن شده و از طريق فيبرهاي پوركينژ در سرتاسر سلولهاي بطني گسترش مي‌يابد. پتـانسيل سلولهاي بطني بتدريج افـزايـش يـافته تـا بـه مقدار حداكثر خود برسد. همان طور كـه در شكلهاي ۶- ط تا ۶- ل مشـاهده مي‌شود تـحـريـک از AVN شروع شـده و بتدريج سرتاسر بطن را شامل مي‌شود.

يـكي از تفاوتهاي عمده پتـانسيل عـمـل سلولهاي دهليزي و بطني، وجود كفه در پتانسيل عمل سلولهاي بطني است. ايـن حالت بـاعث مي‌شود بـراي مـدتـي پتـانسيل ايـن سلولها در حالت دپلاريزه باقي بماند (شكل ۶- ل).

۴-۳- مرحله چهارم: رپلاريزاسيون بطني

پس از گذشت مدت زمان كفهِ پتـانسيل عمل، همان طور كـه در شكلهاي ۶- م تا ۶- ع مشـاهده مي‌شود، پتـانسيل سلولهاي بطني بتدريج كـاهـش يـافته تـا بـه مـقـدار استراحت خـود مي‌رسند. پس از مدتي، مجدداً تـحـريـک از سلولهاي ضربان ساز شروع شده و با گسترش سيگنال تـحـريـک در كل قلب اين سيكل دوباره طي مي‌شود.

ويژگيها و خصوصيـات پتـانسيل عمل هـر يـک از سلولهاي مـدل CEP معيار منـاسبي براي ارزيابي مدل است. جدول ۳، بـرخـي از ويژگيهاي عمده ايـن سيگنـالها را ارائـه و مقـادير تجربي كه محققين ديگر بـا استفاده از تجربيات آزمايشگاهي بدست آورده‌اند مقايسه كرده است.

۴- بحث

به طور كلي، مدلهاي سه بعدي كه براي قلب ارائه شده است را مي‌توان بـه دو گروه عمده تقسيم كرد. گروه اول، مدلهايي هستند كـه عمدتاً توسط مهندسان ارائـه شده است. ويـژگـي عمده چنين مدلهايي، استفاده از روشهاي مـرسـوم جزءبندي مانند تحليل اجـزاء مـحـدود[19]، حجم مـحـدود[20] و اختلاف محدود[21] است. در چنين روشهايي براي مدلسازي جنبه هاي گوناگون رفتار قلب، آن را بـه بخشهاي بسيار كوچكي تقسيم

جدول ۳- خصوصيات پتانسيل عمل سلولهاي نواحي مختلف مدل CEP در مقايسه با داده‌هاي تجربي

		CEP		مراجع
SAN Central	Resting Potential	-۵۱/۴۳۸	-۵۱/۴۴	[۶۹]
	APA mV	۸۵/۹۰۶	۸۱	[۵۰]
	Overshoot mV	۳۴/۲۶۳	۳۲	[۵۰]
	APD $_{\%50}$ Sec	۰/۱۴۳	۰/۱۰۲	[۵۰]
	dV/dt $_{max}$ V/Sec	۷/۲۸	۷/۳	[۵۰]
Atrial Myocyte	Resting Potential	-۵۸/۰	-۶۹/۸۴	[۳۲]
	APA mV	۱۰۶/۹۸۵	۱۱۰	[۵۱]
	Overshoot mV	۴۶/۶۳۹	۴۶	[۳۲]
	Duration Sec	-۰/۱۱۶۸	-۰/۱	[۵۱]
	APD $_{\%50}$ Sec	-۰/۰۵۷۸	-۰/۰۵	[۳۲]
Purkinje	Resting Potential	-۷۲/۰	-۷۵	[۵۲]
	APA mV	۱۲۲/۱۲۲۷	۰/۱۲۰	[۵۱]
	Overshoot mV	۳۵/۰۵۲۴	۳۰	[۵۱]
Ventricular Myocyte	Resting Potential	-۹۴/۴۰	-۹۰	[۵۱]
	APA mV	۱۵۱/۱۱۴۵	۱۲۰	[۵۱]
	Overshoot mV	۵۶/۶۹۷	۶۰	[۵۱]
	Duration Sec	۰/۳۱۳۹۵	۰/۳	[۵۱]

مي‌كنند. بـا استفاده از ايـن روشها، مدلهايي بـراي بيان توزيع فضايي و زماني تحريک الكتريكي و پتانسيل عمل در بخشي از قلب ارائه شده است.

مدل هايي كه از آن ديدگاه ارائه شده است بـــه طـور عمـده، به بررسي توزيع پتانسيل الكتريكي در قلب يا بخشي از قلب و تغييرات مكانيكي ناشي از آن پرداخته‌انـد. برخـي از ايـــن مدلها بـه روش اجزاء محدود بوده‌اند. چنين مدلهايي تـوسط هـانتر [۵۴-۵۶]، هوكس [۵۷] و برادلي [۵۸] ارائه شده‌اند كه بيشتر بـه بررسي خصوصيـات مكـانيكـي سيستم پرداخته‌اند. در سال ۲۰۰۰، هاريلد و هنريكز [۵۹]، مدلـي براي بـــررسي هدايت طبيعي پتـانسيل عمل در دهليز انسان بـه روش حجم محدود ارائه كردند. مدل آنها جزئيات آنـاتوميكي مربوط بـه مجموعه‌هاي عضلاني عـمـده[22] را در شكل ثابتي كـه بـراي دهليزهاي چپ و راست در نـظر گرفته بودند شامـل مي‌شد. ناهمسانگردي ها در دهليز توسط جهات آناتوميكي پيچيده‌اي كـه بـراي محورهاي ايـن مجموعه‌ها و فيبرهاي عضلاني در

[19] Finite Element
[20] Finite Volume
[21] Finite Differences
[22] Major muscle bundles

نظر گرفته مي‌شد به مدل اعمال گرديده بود. بلانش، مدل فوق را براي بررسي فيبريلاسيون دهليزي با استفاده از مدلسازي ECG دهليز توسعه داده است [۴۶]. او و همكارانش با استفاده از روش حجم محدود به مطالعه توزيع پتانسيل عمل در مدل دهليز انسان پرداخته است [۱۴،۸]. وي توسط روشهاي تصوير برداري پيشرفته (MR) [23]، هندسه مدل را به هندسه بخش دهليزي قلب انسان نزديک كرده است. براي دستيابي به اهداف مدل، در اين هندسه پيچيده، عملكرد كانالهاي تحريک پذير غشاء سلولها بسيار محدود و ساده سازي گرديده است [۴]. به طور كلي نمي‌توان با چنين مدلهايي اثر تغيير هر يک از پارامترها و دريچه‌هاي كانالهاي يوني و ... را بررسي كرد. در مدل بلانش، ضريب انطباق ناهمگونيهاي توزيع واقعي پتانسيل در قلب و مدل تنها با يک پارامتر (C_i) مدلسازي شده است. روشهاي اجزاء محدود براي مدلسازي رفتارهاي الكترومكانيكي قلب، كاربرد روز افزوني دارند. از جمله آنها مي‌توان به تحقيقات هينچ [۶۰] و سرماسنت [۶۲،۶۱] اشاره كرد. محدوديت عمده براي مدلسازي سيستمهاي الكتروفيزيولوژيكي با استفاده از روشهاي اجزاء محدود اين است كه نمي‌توان براي هر گره در مدل تعداد زيادي متغير تعريف نمود. اين مشكل باعث مي‌شود چنين مدلهايي رفتارهاي الكتروفيزيولوژيكي غشاءهاي تحريک پذير سلولهاي قلبي را تا حد زيادي ساده نمايند. اين ساده سازي باعث مي‌شود دقت مدل كاهش يابد.

گروه دوم مدلهاي قلبي عمدتاً از سوي محققين الكتروفيزيولوژي و فارماكولوژي ارائه شده است. در چنين مدلهايي خصوصيات كانالهاي يوني غشاءهاي تحريک پذير سلولهاي قلبي با جزئيات عملكردي و دقت بيشتري در نظر گرفته شده است. با استفاده از اين مدلها مي‌توان به بررسي تأثير ناشي از تغيير يک يا بخشي از جزئيات هر يک از انواع كانالهاي يوني بر عملكرد الكتروفيزيولوژيكي كل غشاء پرداخت.

الكتروفيزيولوژيستها براي دستيابي به مدلهاي يک بعدي سلولي از مدلهاي غشاءهاي تحريک پذير استفاده مي‌كنند. اين مدلها شامل جزئيات عملكرد كانالهاي يوني و برخي از تفاوتهاي منطقه‌اي بافتها مي‌باشند، مانند مدلهايي كه نوبل و همكارانش [۶۳-۶۶] براي سلولها و بافتهاي مختلف قلبي ارائه كرده‌اند يا مدلهايي كه بويت و همكارانش [۶۸،۶۷] براي سلولهاي نواحي محيطي و مركزي SAN مطرح نموده اند.

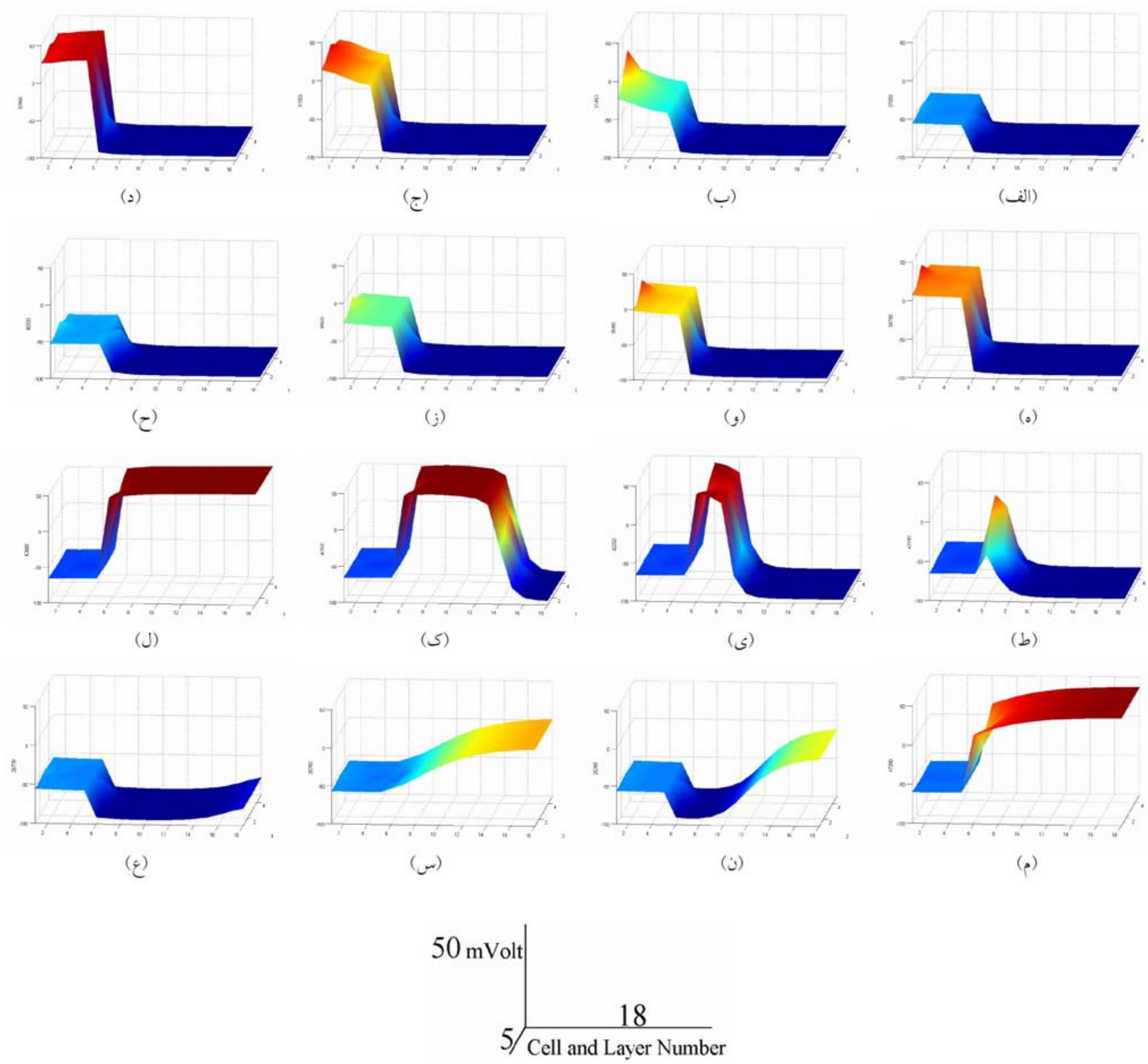
اين مدلها براي توضيح تفاوتهاي منطقه‌اي و مطالعه تأثير داروهاي مسدودكننده كانالهاي يوني استفاده شده‌اند. ژانگ و همكارانش [۶۹] در سال ۲۰۰۰، مدل يک بعدي براي بيان رفتارهاي الكتروفيزيولوژيكي سلولهاي ناحيه ضربان ساز قلبي ارائه كردند. مدل آنها شامل ۳۰ سلول ناحيه ضربان ساز و ۳۰ سلول ماهيچه‌اي دهليزي بود. همچنين Li [۷۰]، يک مدل دو بعدي براي رفتار الكتروشيميايي ماهيچه‌هاي بطنها ارائه كرده است كه بر اساس مدل اصلاح شده LRd [24] است [۷۱،۳۴]. يكي از اهداف Li، بررسي اثر ناهمسانگردي سلولهاي ماهيچه‌اي بطن خوكچه هندی بر توزيع و گسترش پتانسيل عمل است. بيكتاشوا [۷۲] نيز با استفاده از گسترش مدل تک سلولي دهليز، مدلي براي دهليز انسان ارائه كرده است. با استفاده از اين مدل، امواج چرخشي الكتريكي و پديده‌هاي آشوبگونه در قلب بررسي شده‌اند. تأثير اين پديده‌ها در بروز يا تشديد تاكيكاردي و فيبريلاسيون دهليزي نيز با استفاده از مدل مطالعه شده است. مدلهاي دو بعدي ديگري نيز توسط محققين با رويكردهاي متفاوتي ارائه شده‌اند [۷۳-۷۷].

محدوديت چنين مدلهايي در حجم زياد، پارامترها و معادلات پيچيده‌اي است كه براي شبيه سازي رفتار يک غشاء بايد مورد تجزيه و تحليل قرار گيرد. به اين دليل اغلب مدلهاي موجود در اين گروه شامل بررسي برهمكنش خصوصيات الكتروفيزيولوژيكي تعداد محدودي از سلولهاي قلبي مي‌شوند.

در اين مقاله، با استفاده از برخي ابزارهاي مهندسي، مدلي جديد به نام CEP براي بيان رفتارهاي الكتروشيميايي قلب ارائه شده است كه جزئيات بسياري از خصوصيات الكتروفيزيولوژيكي سلولهاي مختلف قلبي را شامل مي‌شود.

[23] **M**agnetic **R**esonance

[24] **L**uo-**R**u**d**y Ventricular Myocyte Cell Model



شکل ۶- مراحل گسترش فضايي و زماني موج تحريك روي سلولهاي نـاحيه MFCL

(الف) پتانسيل استراحت سلولهاي قلبي (ب) پتانسيل سلول مرکزي SAN افزايش مي‌يابد. (ج) تحريک الکتريکي به سرعت در دهليز منتشر مي‌شود. (د) تحريک، تمام قسمتهاي دهليز را شامل مي‌شود و در سرتاسر دهليز گسترش مي‌يابد. (در شکـل فـوق محورهاي x,y کـه صفحه افقي را تشکيل مي‌دهند، مطابق شکـل ۵ تعريف شده اند و مختصات هندسي يک لايه يا صفحه سلولي را شامل مي‌شوند. محور قائم پتـانسيل الکتريکي را نشان مي‌دهد.) (ه تا ح) پتـانسيل سلولهاي دهليزي به‌تدريج کاهش مي‌يابد تا به مقدار استراحت خود برسد. همان طور که در اين شکلها مشاهده مي‌شود نرخ کاهش پتانسيل سلولهاي SAN مرکزي کندتر از بقيه قسمتهاي دهليز مي‌بـاشد. (ط) شروع تحريک الکتريکي بطن از نـاحيه AVN است. (ي) و (ک) تحريک الکتريکي بـه سرعت در بطن منتشر مي‌شود. (ل) تحريک، تمام قسمتهاي بطن را فرا مي‌گيرد و در سرتاسر بطن گسترش مي‌يابد. (م تا ع) پتانسيل سلولهاي بطني پس از گذشت زمان کفه به‌تدريج کاهش مي‌يابد تا به مقدار استراحت خود برسد.

CEP در مقـايسه بـا مدلهاي گـروه اول، تعداد کمتري سلول در واحـد حـجـم را در نـظـر گـرفـتـه است امـا ايـن امتياز را دارد کـه جـزئـيـات بسيـار بيشتري، از کـانـالهاي يـونـي غشاءهاي تـحـريـک پـذيـر را شـامـل مي‌شود. در تحقيقات فيزيولوژي، الـکتروفيزيولوژي و فارماکولوژي بـه جـزئـيـات کانالهاي يوني براي مدلسازي اثرات مسدود کننده‌ها و داروها بـر رفتار الـکتروفيزيولوژيکي سلول نـيـاز است. امتياز مـدل CEP در مقـايسه بـا مدلهاي گروه، در نظر گرفتن جزئـيـات

كانالهاي يوني غشاء است.

بـرخـي از مـدلهاي گـروه دوم، تـأثير شبكـه ساركوپلاسمي در تغييرات غلظت يـونـهـاي كـلسيم داخل سلول را در نظر گرفته‌اند. CEP، تأثير اين شبكه را شامل نمي‌شود، اما در ميان مدلهاي الـكتروفيزيولوژي قلبي در جهان، تنها مدلي است كه تمام انـواع عمده سلولهاي قـلبـي را شامل مي‌شود. به عنوان اهميت اين امتياز مي‌توان بـه اين نكته اشاره كرد كه در CEP تحريک سلولهاي ماهيچه‌اي دهليزي، نه به روشهاي مصنوعي بلكه در اثـر تحريک خودبخودي سلولهاي ضربان سـاز است و تـحـريـک سلولهاي ماهيچه‌اي بطني در اثـر گسترش ايـن تحريک در دهليز و تنها از طريق AVN صورت مي‌گيرد. اين امتياز در CEP بـاعـث مي‌شود كـه بتوان اثـر اعمال هر گونه تغييري را كـه بـه SAN اعمـال مي‌شود، در گسترش سيگنال تحريک در سرتاسر سلولهاي قلبي (دهليزي و بطني) مشاهده نمود.

۵- نتيجه‌گيري

CEP ۲/۰۸، بستر نـرم افـزاري و مدلسازي منـاسبي را بـراي مطالعه تأثير عوامل جديد بـر عملكرد قلب، آموزش عملكرد قلب در شـرايـط نـرمـال و پـاتولوژيـكي متفـاوت و بررسي فـارمـاكوديناميكي و فـارمـاكولوژيكي برخي داروهـاي قلبي فراهم كرده است. با استفاده از اين مدل مي‌توان عملكرد يک يـا چند كانال از بخشي از سلولهاي قلبي مختلف را تغيير داد و اثـر آن را بـر عملكرد كـل مدل مشاهده كـرد. همچنين با استفـاده از قابليتهاي CEP براي بررسي عملكرد يک كانال و تـأثير آن بر عملكرد كل سيستم مي‌توان همه كانالها را، به جز تنها يـک كانال در مـدل مسدود كرد و يـا همه كانالها را بـاز نمود و فقط يک كانال خاص را مستقل از بقيه كانالها مسدود كرد.

بـا استفاده از CEP بـراي بررسي عملكرد يـک كانال مي‌توان پـارامترهاي مـتـعـددي را تغيير داد، از جمله مي‌توان ميـزان حداكثر هـدايت از كانال، ضرايب دريچه‌هاي باز و بسته‌كننده كانال و نيز ثابتهاي زماني مربوط به هر يک از اين ضرايب را روي هر يک از كانالهاي هر يک از سلولها تغيير داد.

CEP بر مبناي تأثيري كه اتفاقات و واكنشها در سطح سلولي و مولكولي (ميكروسكوپي) دارند عمل كرده و بـا جمع بندي ايـن تـأثيرات، بـه بيان عملكردها و رفتـارهاي مـاكروسكپي ارگانها و بافتهاي زنده بـدن مي‌پردازد. بـه كمک شبيه سازي اين عكس العملها، درک مـا از اعضای بدن افزايش مي‌يابد و اين امكان بوجود مي‌آيد كه بتوان عكس العملهاي كل بدن را در موارد خـاص و تحت تـأثير وروديها و داروهاي جـديـد پيش بيني كـرد. اين مدلها كـه مي‌توان آنها را بيماران مجازي نـاميد بـه شركتهاي داروسـازي بـراي طراحي بهتر داروهـاي مؤثرتر در زمان كوتاهتر با كم كردن ميزان و حجم آزمايشات روي انسانها و حيوانـات كـمـک مي‌كنند. بـا استفاده از ايـن مدلها مي‌توان براي رفع يا بهبود يک ضايعه يا بيماري خاص، داروي جـديـدي طراحي كرد. مفهوم طـراحـي دارو مي‌تواند روش جديد و مؤثري باشد كه بشر با سرعت و دقت بيشتري به اهداف مهم خود برسد.

در ايـن راستا، هـدف بـزرگ محققان در گروههاي تحقيقاتي و آزمايشگـاههاي جداگانه از سرتاسر جهان ايـن است كـه مدلهاي ريـاضـي را برای بخشها و عـمـلـكردهـاي مـخـتـلـف سيستم بـدن انسان از جمله مدلهاي جريـان و فـشـار خـون، مدلهاي الـكتروفيزيولوژيكي سلولي، مدلهاي تبـادلات انرژي درون سلولي، مدلهاي سيالات خون، مدلهاي عملكردهاي مكانيكي و الـكترومكانيكي بافتها و فيبرهاي ماهيچه‌اي عضلات، در كنار هم قرار دهند تا يک مدل بسيار بزرگ و جامع ايـجـاد گردد كـه عكس‌العملهاي واقعي‌تر سيستمها، بـافتها و اعضای بـدن انسان را بهتر پيش بيني كند و يک بيمار مجازي ايجاد كنند تـا بخش مهمي از آزمـايشـات پرهزينه و طولاني مدت حيواني را روي چنين سيستمي آزمايش نمايند.

مدل CEP، در راستاي پاسخگويي بـه يكي از اهداف مهم در Human Physiom Project است. ايـن هـدف، تلفيق مدلهاي عملكردي مختلف قلب و ايجـاد يـک مـدل جامع سه بعدي مي‌باشد كه به آن قلب مجازي گفته مي‌شود.

هـدف ايـن است كـه مـدل جـامع قلب، تغييرات هندسي و مكانيكي ضرباني سه بعدي قلب و عمل پمپاژ خون مجـازي

و ... را بـر اساس پديده‌هاي الـكتروفيزيولوژيكي داخل قلب مدل كند.

CEP، گـامـي بـه سوي مدل جـامع قلب تـحـت عنوان قلب مجـازي است. هـر مـدل جامع، خود از مدلهاي پايين دستي ايـجـاد مي‌شود. در چنين مـدلي، ابـتـدا طـي تـحـقـيـقـات الـكتروفيزيولوژيستها بـايـد مدلهايي بـراي بـيـان رفتـارهاي الـكتروشيميايي قسمتها و بخشهاي مختلف قلب بدست آيند. چـون قلب از سلولها و بـافتهاي متنوعي ساخته شـده است، بديهي است مـدل الـكتروشيميايي كـل قلب، خـود از تلفيق تعداد بسيار زيـادي مـدل سلولي ديگر ساخته خـواهـد شـد. براي مدلسازي رفتار الـكتروشيميايي غشاء تحريک پذير يک سلول منفرد، نيـاز بـه مدلسازي رياضي رفتار الـكتروشيميايي كـانـالهاي يـونـي متعدد سطح غشاء مي‌باشد. همان طور كـه در بـالا اشـاره شـد، تحقيقـات زيادي روي مدلسازي رفتـار الـكتروشيميايي غشاءهاي تـحـريـک پذير سلولها انجام شده است. مدل رفتار الكتروشيميايي غشاء تحريک پذير سلولهاي قلبي بسيار پيچيده‌تر از ساير سلولها از جمله سلولهاي عصبي است.

مدل هر يک از ايـن سلولها خـود شامل ده‌ها معادله و صدها پارامتر ثابت و متغير است. در ايـن مقاله، يک مـدل جامع با ۱۸ لايه سلولي بـراي بيان رفتـار الكتروفيزيولوژيكي قلب بر مبنـاي مدلهاي هـر يـک از سلولهاي متنوع قلبي ارائـه شـده است. پس از اينكه مدل الـكتروشيميايي قلب كـه نقش بستر اصلي مدل قلب مـجـازي را ايـفـا مي‌كند، مهيا گردد مي‌توان سـايـر عملكردهاي فيزيولوژيكي قلب را در قـالـب مدلهاي پايين دستي به آن الحاق كرد [۶۳-۶۶].

از جمله اين عملكردها، مي‌توان به موارد زير اشاره نمود: فرآيندهاي بيوفيزيكي و بيوشيميايي سلولي از جمله جذب و تبـادل انـرژي در سلولها، متابوليسم سلولي، مدلهاي جريان و فشار خـون، مدلهاي مكانيک سيالات قلب و سيستم گـردش خـون، حـركـت خـون از ميان حفره‌ها و دريچه‌هاي قلبي و تبادلات گازي بين سلولها و گلبولهاي قرمز

مدلهاي بيانگر هـر يـک از پـديـده هاي فـوق به تنهايي طي ساليان متمادي بـررسي و ايجـاد شده اند. ايـن مدلها در كنار هم مي‌توانند در يک مدل جامع براي كل قلب جمع آوري و هماهنگ شوند. هنگامي كه هزاران معادله فوق همزمان با هم اجرا شوند تصويري از نحوه عملكرد قلب ايجاد مي‌شود. اين مـدل خواهد توانست اطلاعات مربوط به بيمار مجازي مانند فشار خـون، نوار قلب، صداي قلب، پتانسيلهاي مختلف نقاط مختلف قـلـب، سيكل منظم و ريتميک حفره‌ها و دريچه‌هاي قلب و ... را نشـان دهـد. در ايـن مـدل دانشمندان مي‌توانند حالتهاي پـاتـالوژيک مـانند گرفتگي رگها را در مدل ايجاد و عكس العمل قلب را ببينند و يا شرايط ترموديناميكي متفاوتي را روي مدل مطالعه كنند [۷۸].

كاربرد چنين مدلهايي كـه سالها زمـان بـراي آنها صرف شده است بـراي توسعه داروهاي جـديـد مفيد است. كارخانه‌هاي داروسازي وقت و هزينه زيادي را براي مشخص كردن اثرات شيميايي داروهاي جديد و بـدست آوردن بهترين ميزان رژيم مصرفي دارو صرف مي‌كنند [۷۹-۸۱]. در حـال حاضر، براي توسعه و سـاخت داروهاي جـديـد يـک روش سعي و خطا استفـاده مي‌شود. موفقيت آزمـايشـات كلينيكي روي انسان و حيوان بـه بـررسـي روند بهبودبخشي داروها و اثرات جانبي آنها بستگي دارد.

اين مطالعات انساني و حيواني هزينه‌هاي بسياري را براي در نظر گرفتن ساير اثـرات جانبي و مزايا و معايب داروها در بر دارد و مدت زمان زيـادي بـه طول مي‌انجامند. بـا ايـن همه، به دليل وجـود استانداردهاي سختگيرانه و رعايت احتياطهاي لازم در تـأييد نهايي، فقط ۱۰ درصد داروهاي ايجـاد شده به بازار فرستاده مي‌شوند.

اميـد است بـا ايجـاد و استفـاده از مدلهاي پيشرفته‌تري مانند CEP و توسعه و تكامل آنها، روزي بتوان اثر داروهاي جديد را با آزمايشـات كـمتري روي مـوجـودات زنـده تعيين كـرد و بسياري از اثـرات كلينيكي را بـدون صرف زمان طولاني و هزينه‌هاي هنگفت پيش‌بيني نمود.

مراجع

[1] Bahill AT; Biomedical, Medical and Clinical Engineering 1981; Prentice-hall.

[2] Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S; Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model; Cardiovasc Res 1999; 42:477-489.

[24] Zhang H, Holden AV, Boyett MR; Gradient vs. MOSAIC models of sinoatrial node; Circulation 2001; 103:584-588.
[25] Callewaert G, Carmeliet E, Vereecke J; Single cardiac Purkinje cells: general electrophysiology and voltage-clamp analysis of the pace-maker current; J Physiol 1984; 349:643-661.
[26] Colatsky TJ, Tesin RW; Electrical properties associated with wide intercellular clefts in rabbit Purkinje fibres; J Physiol 1979; May 290(2):227-52.
[27] Colatsky TJ; Voltage clamp measurements of sodium channel properties in rabbit cardiac Purkinje fibres; J Physiol 1980; Aug 305:215-34.
[28] McAllister RE, Noble D, Tsien RW; Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres; J Physiol 1975; Sep 251(1):1-59.
[29] Kneller J, Ramirez RJ, Chartier D, Nattel S, Courtemanche M, Nattel S; Time-dependent transients in an ionically based mathematical model of the canine atrial action potential; Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282:H1437-H1451.
[30] Le Grand B, Hatem S, Deroubaix E, Coue´til J-P, Coraboeuf E; Depressed transient outward and calcium currents in dilated human atria; Cardiovasc Res 1994; 28:548 -556.
[31] Li GR, Nattel S, Properties of human atrial ICa at physiological temperatures and relevance to action potential; Am J Physiol 1997; 272:H227H235.
[32] Lindblad DS, Murphey CR, Clark JW, Giles WR, A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell; Am J Physiol Heart Circ Physiol 1996; 271:H1666-H1696.
[33] DiFrancesco D, Noble D, A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes; Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1985; 307:353-398.
[34] Luo C, Rudy Y; A dynamic model of the cardiac ventricular action potential – simulation of ionic currents and concentration changes; Circulation Research 1994; 74:1071-1097.
[35] Noble D, Varghese A, Kohl P, Noble P; Improved guinea-pig ventricular cell model incorporating a diadic space, IKr and IKs, and length- and tension- dependent processes; Canada J of Cardiology 1998; 14:123-134.
[36] Boyett MR, Honjo H, Yamamoto M, Nikmaram MR, Niwa R, Kodama I; A downward gradient in action potential duration along the conduction path in and around the sinoatrial node; Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999; 276:H686-H698.
[37] Boyett MR, Honjo H, Yamamoto M, Niwa R, Kodama I; Regional differences in the effects of 4-aminopyridine within the sinoatrial node; Am J Physiol Heart Circ Physiol 1998; 275:H1158- H1168.
[38] Boyett MR, Dobrzynski H, Lancaster MK, Jones SA, Honjo H, Kodama I; Sophisticated architecture is required for the sinoatrial node to perform its normal pacemaker function; J Cardiovasc Electrophysiol 2003; Jan 14(1):104-6.
[39] Boyett MR, Holden AV, Zhang H; Engineering virtual cardiac tissue; Brief Bioinform 2001; Sep 2(3):233-44.
[40] Quan W, Evans SJ, Hastings HM; Efficient integration of a realistic two-dimensional cardiac tissue model by domain decomposition; IEEE Transactions on Biomedical Engineering 1998; 45(3):324-331.
[41] Amos GJ, Wettwer E, Metzger F, Li Q, Himmel HM, Ravens U; Differences between outward currents of

[3] Mahmoudian M; A program for simulation of the effects of drugs on the performance of the normal heart and in congestive heart failure; Alternatives to laboratory animals 1989; 16:297-298.
[4] Mahmoudian M; A program for simulation of the effects of drugs on the blood pressure of laboratory animals; Alternatives to laboratory animals 1987; 15: 147-148.
[5] McCulloch A, Bassingthwaighte J, Hunter P, Noble D; Computational biology of the heart: from structure to function; Prog Biophys Mol Biol 1998; 69(2-3):153-5.
[6] Kohl P, Hunter P, Noble D; Stretch-induced changes in heart rate and rhythm: clinical observations, experiments and mathematical models; Prog Biophys Mol Biol 1999; 71(1):91-138.
[7] Crampin EJ, Halstead M, Hunter P, Nielsen P, Noble D, Smith N, Tawhai M; Computational physiology and the physiome project; Exp Physiol 2004; Jan 89(1):1-26.
[8] Hille B; Ionic channels of excitable membranes; Sinauer associates Inc; 1991.
[9] Levick JR; An Introduction to Cardiovascular Physiology; Butterworth Heinemann; 1995.
[10] Levy M; Cardiac Physiology; Perntice-Hall International Inc; 1995.
[11] Wang Y, Rudy Y; Action potential propagation in inhomogeneous cardiac tissue: safety factor considerations and ionic mechanism; Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 278:H1019-H1029.
[12] Smith CM, Reynard AM; Textbook Of Pharmacology; WB Saunders Company; 1992.
[13] Berne MB, Levy MM; Physiology; Third ed, Mosby Year Book Inc; 1993.
[14] Gannong WF; Review of Medical Physiology; Prentice-Hall International Inc; Fifteenth Edition, 1991.
[15] Guyton AC; Textbook of Medical Physiology; Saunders Company; Seventeen Edition, 1986.
[16] Gourdie RG, Severs NJ, Green CR, Rothery S, Germroth P, Thompson RP; The spatial distribution and relative abundance of gap-junctional connexin40 and connexin43 correlate to functional properties of components of the cardiac atrioventricular conduction system; J Cell Sci 1993; 105:985-991.
[17] Saffitz JE, Green KG, Kraft WJ, Schechtman KB, Yamada KA; Effects of diminished expression of connexin43 on gap junction number and size in ventricular myocardium; Am J Physiol 2000; 278:H1662-H1670.
[18] Verheijck EE, Wessels A, van Ginneken ACG, Bourier J, Markman MWM, Vermeulen JLM, de Bakker JMT, Lamers WH, Opthof T, Bouman LN; Distribution of atrial and nodal cells within the rabbit sinoatrial node models of sinoatrial transition; Circulation 1998; 97:1623-1631.
[19] Ramirez RJ, Nattel S, Courtemanche M; Mathematical analysis of canine atrial action potentials: rate, regional factors, and electrical remodeling; Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279:H1767-H1785.
[20] Jongsma HJ, Wilders R; Gap junctions in cardiovascular disease; Circ Res 2000; 86:1193–1197.
[21] Demir SS, Clark JW, Murphey CR, Giles WR; A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell; Am J Physiol 1994; 266:C832-C852.
[22] Dokos S, Celler B, Lovell N; Ion currents underlying sinoatrial pacemaker activity: a new single cell mathematical model; J Theor Biol 1996; 181:245-272.
[23] West JB; Physiological Basis of Medical Practice; Williams and Wilkins Pub, Twelfth ed; 1990.

[62] Sermesant M, Coudi_ere Y, Delingette H, Ayache N, Sainte-Marie J, Chapelle D, Cl_ement F, Sorine M; Progress towards model based estimstion of the cardiac electromechanical activity from ECG signals and 4D images; ESAIM: PROCEEDINGS, November 2002; 12:153-162.
[63] Sermesant M, Coudiere Y, Delingette H, Ayache N, Desideri JA; An electro-mechanical model of the heart for cardiac image analysis. in Niessen WJ and Viergever MA editors, Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, (MICCAI'01), volume 2208 of Lecture Notes in Computer Science (LNCS), Springer 2001, 224-231.
[64] Noble D, Levin J, Scott W; Biological simulations in drug discovery; Drug Discov Today 1999; Jan 4(1):10-16.
[65] Noble D; The heart cell in silico: successes, failures and prospects; Novartis Found Symp 2002; 247:182-94.
[66] Noble D; Modelling the heart: insights, failures and progress; Bioessays 2002; Dec 24(12):1155-63.
[67] Noble D; Modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials; J Physiol 1962; Feb(160):317-52.
[68] Boyett MR, Fedida D; Changes in the electrical activity of dog cardiac Purkinje fiber at high rates; J Physiol 1984; 350:361-391.
[69] Boyett MR, Holden AV, Zhang H; Engineering virtual cardiac tissue; Brief Bioinform 2001; Sep 2(3):233-44.
[70] Zhang H, Holden AV, Kodama I, Honjo H, Lei M, Varghese T, Boyett MR; Mathematical models of action potentials for centre and periphery sinoatrial node of rabbit heart; Am J Physiology (Heart & Circulation) 2000; 279(1):397-421.
[71] Li Z; Computation of excitation and propagation in inhomogeneous mammalian ventricular tissue; PhD thesis, University of Leeds, School of Biomedical Sciences, 2001.
[72] Luo C, Rudy Y; A model of the ventricular cardiac action potential - depolarisation, repolarisation and their interaction; Circulation Research 1991; 68:1501-1526.
[73] Biktasheva IV; Dynamic of spiral waves in perturbed excitable media, PhD thesis, University of Leeds, School of Biomedical Sciences, November 2001.
[74] Dube B, Gulrajani RM, Lorange M, LeBlanc AR, Nasmith J, Nadeau RA; A computer heart model incorporating anisotropic propagation; Journal of Electrocardiology 1996; 29(2):91-103.
[75] Kneller J, Zou R, Vigmond EJ, Wang Z, Leon LJ, Nattel S; Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties; Circ Res 2002; May 17 90(9):E73-87.
[76] Porras D, Rogers JM, Smith WM, Pollard AE; Distributed computing for membrane-based modeling of action potential propagation; IEEE Trans Biomed Eng 2000; Aug 47(8):1051-7.
[77] Street AM, Polensy R; Propagation in cardiac tissue adjacent to connective tissue: two-dimentional modeling studies; IEEE Trans Biomed Eng 1999; Jan 46(1):19-25.
[78] Wilders R, Jongsma HJ, van Ginneken ACG; Pacemaker activity of the rabbit sinoatrial node: A comparism of mathematical models; Biophys J 1991; 60:1202-1216.
[79] Bolis L, Katchalsky AK, Keynes RD, Lowenstein WR, Pethica BA; Thermodynamic consideration of active transport, in Permeability and Function of Biological
[42] human atrial and subepicardial ventricular myocytes; J Physiol (Lond) 1996;491:31-50.
[43] Cherry EM, Xie F, Feliciano Z, Garfinkel A; Computer Modeling of Atrial Fibrillatio; Cardiac Electrophysiology Review 2000; 5:271-276.
[44] Uzzaman M, Honjo H, Takagishi Y, Emdad L, Magee AI, Severs NJ, Kodama I; Remodeling of Gap Junctional Coupling in Hypertrophied Right Ventricles of Rats With Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension; Circulation Research 2000; 86:871-878.
[45] Bryant SM, Shipsey SJ, Hart G; Regional differences in electrical and mechanical properties of myocytes from guinea-pig hearts with mild left ventricular hypertrophy; Cardiovascular Res 1997; 35:315-323.
[46] Ciba; Atlas of Anatomy and Physiology; Prentice-Hall International Inc; 4th edition, 1991.
[47] Blanc O; A computer model of human atrial arrhythmia (PhD thesis); Lausanne, Ecole Polytechnique (EPFL) 2002.
[48] Henriquez CS, Muzikant AL, Smoak CK; Anisotropy, fiber curvature, and bath loading effects on activation in thin and thick cardiac tissue preparations: simulations in three-dimensional bidomain model; J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7:424-444.
[49] Henriquez CS, Trayanova N, Plonsey R; Potential and current distributions in a cylindrical bundle of cardiac tissue; Biophys J 1988 Jun;53(6):907-18.
[50] Harrild M, Henriquez CS; A computer model of normal conduction in the human atria; Cic Res 2000; 87:e25-e36.
[51] Verheijck EE, Wilders R, Bouman LN; Atrio-Sinus Interaction Demonstrated by Blockade of the Rapid Delayed Rectifier Current; Circulation 2002; 105:880-885.
[52] Shih HT; Anatomy of the Action Potential in the Heart; Molecular and Cellular Cardiology 1994; 21(1):30-41.
[53] Cabo C, Barr RC; Propagation model using the Difrancesco-noble equation; Med & Biol Eng & Comput 1992; 30:292-302.
[54] Beeler GW, Reuter H; Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers; J Physiol 1977; 268:177-210.
[55] Hunter PJ, Borg TK; Integration from proteins to organs: the Physiome Project; Nat Rev Mol Cell Biol 2003; Mar 4(3):237-43.
[56] Hunter PJ, Pullan AJ, Smaill BH; Modeling total heart function; Annu Rev Biomed Eng 2003; 5:147-77.
[57] Hunter PJ; The IUPS Physiome Project: a framework for computational physiology; Prog Biophys Mol Biol 2004; Jun-Jul 85(2-3):551-69.
[58] Hooks DA, Tomlinson KA, Marsden SG, LeGrice IJ, Smaill BH, Pullan AJ, Hunter PJ; Cardiac microstructure: implications for electrical propagation and defibrillation in the heart; Circ Res 2002; Aug 23 91(4):331-8.
[59] Bradley CP, Pullan AJ, Hunter PJ; Effects of material properties and geometry on electrocardiographic forward simulations; Ann Biomed Eng 2000; Jul 28(7):721-41.
[60] Harrild M, Henriquez CS; A computer model of normal conduction in the human atria; Circ Res 2000; 87:e25-e36.
[61] Hinch R; An analytical study of the physiology and pathology of the propagation of cardiac action potentials; Progress in Biophysics & Molecular Biology 2002; 78:45-81.

[82] Arshi AR, Mahmoodian M, Tabatabaie F; Bond graph modeling of pharmacodynamic effect of group IA anti-arrhythmia drugs on ventricular Purkinje cell membrane ionic channels; 5th International Conference of Bond Graph Modeling, Phoenix Arizona 2001; 322-327.
[83] Opthof T, DeJonge B, Mackaay AJC, Bleeker WK, Masson-Pevet M, Jongsma HJ, Bouman LN; Functional and morphological organization of the guinea-pig sinoatrial node compared with the rabbit sinoatrial node; J Mol Cell Cardiol 1985; 17:549-564.
Membrane; North-Holland Pub Co, Amesterdam; 1970; 20-35.
[80] Katzung BG; Basic & Clinical Pharmacology, McGraw-Hill/Appleton & Lange, Pub Date: 21 September 2000.
[81] Koidl B, Flaschberger P, Schaffer P, Pelzmann B, Bernhart E, Mächler H, Rigler B; Effects of the class III antiarrhythmic drug ambasilide on outward currents in human atrial myocytes; Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1996; 353:226 -232.