

## **Bifurcation Analysis of Early Afterdepolarizations in a Ventricular Cell Model**

**S.H. Sabzpoushan<sup>1\*</sup>, N. Shahidi<sup>2</sup>, A. Ghajarjazy<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Assistant Professor, Biomedical Engineering Department, School of Electrical Engineering, Iran University of Science & Technology, Tehran, Iran

<sup>2</sup>MSc Student, Biomedical Engineering Department, School of Electrical Engineering, Iran University of Science & Technology, Tehran, Iran

<sup>3</sup>PhD Candidate, Biomedical Engineering Department, School of Electrical Engineering, Iran University of Science & Technology, Tehran, Iran

Receipt in the online submission system: 21 August 2016, received in revised form: 14 April 2017, accepted: 20 May 2017

---

### **Abstract**

**Abnormal oscillations of ventricular cell action potential can lead to cardiac arrhythmias. Early afterdepolarizations (EADs) is one kind of these oscillations that have been widely studied in the field of cardiac arrhythmias diagnosis and therapies. Nowadays although ventricular cell models have been developed, yet dynamical mechanisms of EADs remain unknown that need more researches. In this paper, using phase plane analysis of a minimal model of ventricular cell, we show that EADs are occurred as a result of Hopf and homoclinic bifurcations in ventricular cell. We also show that during period pacing, chaos happens at the transition from no EAD to EADs. This result provides a distinct explanation for the EAD behavior of the cardiac cells and also explains EADs dynamics in accordance with experiment results. While this research was performed for ventricular cells, but the achieved results can be extend to other excitable systems and used in the prediction of oscillation due to the changes of system parameters.**

**Key words:** *Ventricular cell model, Early after depolarization, Bifurcation, Chaos.*

---

**\*Corresponding author**

**Address:** Biomedical Engineering Department, School of Electrical Engineering, Iran University of Science & Technology, P.O. Box: 16846 - 13114, Tehran, Iran

**Tel:** +98-21-73225600

**Fax:** +98-21-73225777

**E-mail:** [sabzposh@iust.ac.ir](mailto:sabzposh@iust.ac.ir)

## تجزیه و تحلیل دوشاخگی در نوسانات زود هنگام سلول عضله بطنی

سید حجت سبزویشان<sup>۱\*</sup>، نیلوفر شهیدی<sup>۲</sup>، آزاده قجر جزی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup>استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران  
<sup>۲</sup>دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران  
<sup>۳</sup>دانشجوی دکتری، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۵/۵/۳۱، بازنگری: ۱۳۹۶/۱/۲۵، پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۲/۳۰

### چکیده

نوسانات غیر طبیعی پتانسیل عمل<sup>۱</sup> (AP)، موجب بروز بیماری‌های قلبی در سلول عضله بطنی می‌شود. نوعی از این نوسانات که به اصطلاح پس دی پولاریزاسیون زود هنگام<sup>۲</sup> (EAD) نامیده می‌شود، موضوع تحقیقات گسترده‌ای در زمینه تشخیص و درمان بیماری‌های قلبی است. امروزه اگر چه مدل‌های سلول بطنی بسیاری ارایه شده است؛ اما ویژگی‌های دینامیکی EAD همچنان از مسایل ناشناخته‌ای است که نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. در این تحقیق با استفاده از تجزیه و تحلیل صفحه فاز یک مدل کمینه سلول بطنی، نشان خواهیم داد که وقوع EAD می‌تواند ناشی از وقوع دوشاخگی‌های هاف همبستر<sup>۳</sup> باشد. همچنین نشان خواهیم داد که در طی یک دوره قلبی (سیکل قلبی)، در گذر از یک حالت بدون EAD به یک حالت با EAD، شواهدی از وقوع پدیده آشوب وجود دارد. این یافته، بیانی نو برای رفتاری غیرطبیعی در عضله قلبی است و دینامیک EAD را مطابق با یافته‌های تجربی توضیح می‌دهد. اگرچه این تحقیق روی سلول عضله بطنی انجام شده است؛ اما نتایج به دست آمده می‌تواند بر دیگر سیستم‌های تحریک‌پذیر نیز تعمیم داده شود و وقوع نوسانات در اثر تغییر پارامترهای سیستم را پیش‌بینی کند.

کلیدواژه‌ها: مدل سلول بطنی، پس دی پولاریزاسیون زود هنگام، دوشاخگی، آشوب.

\*نویسنده مسئول

نشانی: گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران، کد پستی ۱۶۸۴۶-۱۳۱۱۴

تلفن: +۹۸ (۲۱) ۷۳۲۲۵۶۰۰

دورنگار: +۹۸ (۲۱) ۷۳۲۲۵۷۷۷

پست الکترونیکی: sabzposh@iust.ac.ir

<sup>۱</sup>Action Potential

<sup>۲</sup>Early after depolarization

<sup>۳</sup>Homoclinic Hopf Bifurcation

## ۱- مقدمه

رفتارهای نوسانی و پیچیده در پتانسیل غشای بسیاری از سلول‌ها و نورون‌ها دیده شده است. وقوع نوسان و ناپایداری، یک پدیده‌ی ویژه و قابل توجه در سیستم‌های دینامیکی تحریک‌پذیر است. سلول عضله قلبی، مثال معروفی از یک سیستم دینامیکی پیچیده و تحریک‌پذیر است. در سلول عضله بطنی، دینامیک‌هایی با مقیاس‌های زمانی کند و تند دیده می‌شود [۱]. پدیده *EAD*، مانند شکل ۲-ب، رفتاری غیرطبیعی (نوسان) در طول فاز ری پلاریزاسیون *AP* می‌باشد. این نوسانات ولتاژ می‌تواند به آریتمی‌های مرگبار قلبی منجر شود [۲]. اگرچه گفته شده است که *EAD* زمانی رخ می‌دهد که جریان‌های ورودی (دیپلاریزه کننده) ناگهان افزایش پیدا کنند یا جریان‌های خروجی (ری پلاریزه کننده) ناگهان کاهش یابند [۳]؛ اما حقیقت این است که بسیاری از این تغییرات نابجا موجب تولید *EAD* نمی‌شود و سازوکار دینامیکی کلی تولید *EAD* هم‌چنان ناشناخته باقی مانده است. مشاهدات تجربی نشان می‌دهد که در یک سلول بطنی، *EAD* بگونه‌ای نامنظم و غیرتناوبی رخ می‌دهد. در تحقیقات اخیر، شواهدی از آزمایش‌ها روی یک تک سلول ایزوله‌ی عضله به‌دست آمده است و ادعا شده است که با اعمال شبیه‌سازی‌های محاسباتی، رفتار نامنظم *EAD* دینامیکی آشوب‌گونه دارد [۴-۶].

دینامیک *AP* تحت تاثیر دینامیک کانال‌های یونی است؛ پس صرف‌نظر از نتایج تحقیقات قبلی، منطقی است تا عملکرد و دینامیک آن کانال‌ها را سرچشمه دینامیک *EAD* بدانیم. در تحقیقات و مقالات بررسی شده، *EAD* به‌طور معمول با شبیه‌سازی‌های محاسباتی و با استفاده از مدل‌های الکتروفیزیولوژیکی پیچیده مطالعه شده‌است. بار محاسباتی و پیچیدگی این مدل‌ها، تجزیه و تحلیل دینامیک این پدیده را بسیار دشوار و حتی ناممکن می‌سازد [۶]. در این مقاله، نشان داده شده است که *EAD* می‌تواند با استفاده از یک مدل ساده (کمینه<sup>۱</sup>) برای پتانسیل عمل شبیه‌سازی شود و بنابراین دینامیک و شرایط وقوع آن در صفحه فاز مطالعه شود. همچنین نشان داده خواهد شد که وقوع دوشاخگی هاف-همبستر در قسمت دینامیک آهسته سلول بطنی، می‌تواند مسئول ایجاد *EAD* باشد. در این مقاله، تجزیه و تحلیل صفحه فاز با استفاده از نرم‌افزار متکانت<sup>۲</sup> در محیط متلب انجام شده است.

## ۲- مواد و روش‌ها

## ۱-۲- معرفی مدل

با توجه به یافته‌های الکتروفیزیولوژیکی در یک *AP* قلبی طبیعی، مانند شکل ۲-الف، سه مقیاس زمانی را می‌توان تصور کرد: ۱- مقیاس زمانی تند، که در آن جریان سدیمی (ورودی به غشا) به‌سرعت فعال شده و موجب ایجاد حرکت سریع رو به بالا در *AP* می‌شود و سپس به‌سرعت غیرفعال می‌شود. ۲- مقیاس زمانی آهسته، که در آن جریان کلسیمی (ورودی به غشا) آهسته‌تر از جریان سدیمی، فعال و سپس غیرفعال می‌شود. این جریان نقش مهمی در ایجاد کفه در پتانسیل عمل بطنی دارد. ۳- مقیاس زمانی کند، که در آن جریان‌های پتاسیمی بسیار آهسته‌تر فعال شده و در نهایت بر جریان‌های ورودی (سدیم و کلسیم) غلبه کرده و موجب ایجاد ری پلاریزاسیون و بازگشت سلول به حالت استراحت می‌شود.

در تحقیقات گذشته از مدل‌های الکتروفیزیولوژیکی پیچیده برای مطالعه *EAD* استفاده شده است [۷-۹]. در تحقیق حاضر با توجه به واقعیت سه مقیاس زمانی تند، آهسته و کند، ابتدا یک مدل ساده پیشنهاد شده و سپس از آن برای تجزیه و تحلیل دینامیک پدیده *EAD* استفاده شده است. این مدل دارای یک جریان تند ورودی؛  $I_{fi}(v)$  (نماینده جریان سدیمی)، یک جریان آهسته؛  $I_{si}(v, t)$  (نماینده جریان کلسیمی) و یک جریان کند؛  $I_{so}(v, t)$  (نماینده جریان پتاسیمی) است. معادلات مدل پیشنهادی به‌صورت زیر می‌باشد:

$$C\dot{V} = -I_{fi}(v) - I_{si}(v, t) - I_{so}(v, t) + I_{stim} \quad (۱)$$

در مدل پیشنهادی،  $I_{stim}$  جریان تحریک است. جریان  $I_{fi}(v)$  لحظه‌ای و بدون دینامیک است و نقشی در تحولات زمانی فاز کفه در یک *AP* ندارد؛ از این‌رو در تجزیه و تحلیل‌های دینامیکی که در پی خواهد آمد، از آن صرف‌نظر می‌شود. جریان‌های  $I_{si}(v, t)$  و  $I_{so}(v, t)$  را به‌صورت زیر در نظر می‌گیریم:

$$I_{si}(v, t) = g_{si} df(V - E_{si}) \quad (۲)$$

$$I_{so}(v, t) = g_{so} n(V - E_{so}) \quad (۳)$$

<sup>۲</sup>Matcont<sup>۱</sup>Minimal

که در آن  $y_\infty(v)$  حالت پایدار و  $\tau_y(v)$  ثابت زمانی (وابسته به ولتاژ) درجه است.

مقادیر حالت پایدار  $y_\infty(v)$  برای متغیرهای درجه‌ای فعال‌شونده ( $d$  و  $f$ ) و متغیر درجه‌ای غیرفعال‌شونده ( $n$ ) به صورت زیر تعریف شدند:

$$x_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{v_{12x}-v}{k_x}}}, \quad x = d, f, n \quad (\Delta)$$

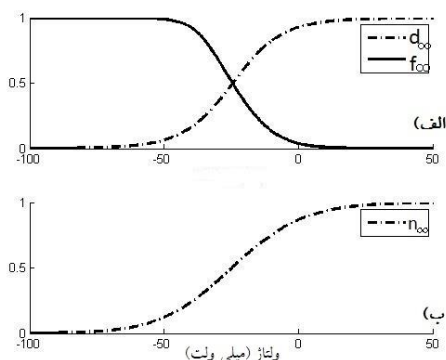
مقادیر پارامترهای مدل با استفاده از متون الکتروفیزیولوژی و یافته‌های تجربی، در محدوده‌ای معقول و منطقی مانند جدول‌های (۱) و (۲) تنظیم شد.

که در آن‌ها  $d$  و  $f$  و  $n$  متغیرهای درجه‌ای دینامیک‌دار هستند. طرح کلی دینامیک متغیرهای درجه‌ای به شکل زیر در نظر گرفته شده است:

$$\dot{y} = \frac{y_\infty(v) - y}{\tau_y(v)}, \quad \begin{cases} \tau_y(v) = a_{1y} e^{-\frac{(v-b_{1y})^2}{c_{1y}}} + a_{2y} e^{-\frac{(v-b_{2y})^2}{c_{2y}}}, & y = d, n \\ \tau_y(v) = a_y e^{b_y v}, & y = f \end{cases} \quad (4)$$

پارامتر	$k_n$ (mv)	$v_{12n}$ (mv)	$k_f$ (mv)	$v_{12f}$ (mv)	$k_d$ (mv)	$v_{12d}$ (mv)	$E_{so}$ (mv)	$g_{so}$ (mScm <sup>-2</sup> )	$E_{si}$ (mv)	$g_{si}$ (mScm <sup>-2</sup> )	C ( $\mu Fcm^{-2}$ )
مقدار	۱۳	-۲۸/۵۳	-۷	-۲۴	۹	-۲۸/۱	-۷۷	۰/۲۸۲	۸۰	۰/۰۹	۱

ضریب	$b_f$	$a_f$	$c_{2n}$	$b_{2n}$	$a_{2n}$	$c_{1n}$	$b_{1n}$	$a_{1n}$	$c_{2d}$	$b_{2d}$	$a_{2d}$	$c_{1d}$	$b_{1d}$	$a_{1d}$
مقدار	۰/۰۲۲	۲۵۴/۹	۷۸/۶۵	-۲۶/۱	۳۷۸	۳۳/۵۴	-۲۳/۳	۲۶۱/۷	۱۸۷/۳	۷۳/۸۸	۱۶/۵۱	۲۶/۴۸	-۲۶/۳۲	۲۳/۴۳



شکل ۱ الف) حالت پایدار متغیرهای درجه‌ای فعال‌شونده و غیرفعال‌شونده جریان آهسته واردشونده. ب) حالت پایدار متغیر درجه‌ای فعال‌شونده جریان آهسته خارج‌شونده.

### ۲-۲- تولید پدیده EAD

با تنظیماتی که در پارامترهای مدل اجرا شد، توانستیم سه رفتار دینامیکی گوناگون پتانسیل عمل را مانند شکل ۲ به دست آوریم. در شکل ۲-الف AP های طبیعی، ۲-ب AP های به همراه EAD و ۲-پ AP های بدون ری پلاریزاسیون

در شکل ۱، طرح کلی توابع  $d_\infty$  و  $f_\infty$  و  $n_\infty$  آمده است. مقادیر نسبی ثابت زمانی‌های یک سیستم دینامیکی، تاثیر زیادی بر رفتار و پایداری (ناپایداری) آن دارد. برای مطالعه اثر نسبت ثابت‌زمانی‌های متغیرهای درجه‌ای ( $d$  و  $f$  و  $n$ ) بر دینامیک AP، آنها را مانند زیر در نظر گرفتیم:

$$\delta_d \tau_d(v), \quad \delta_f \tau_f(v), \quad \delta_n \tau_n(v)$$

در ادامه خواهیم دید که مقادیر نسبی  $\delta_d, \delta_f, \delta_n$  اهرم‌های خوبی برای تنظیم رفتار مدل پیشنهادی می‌باشند.

معادلات بالا را با استفاده از نرم‌افزار COR<sup>1</sup> پیاده‌سازی کردیم [۱۰]. معادلات دیفرانسیلی با روش رانگ کوتا<sup>۲</sup>ی درجه ۴ و پله‌های زمانی ۰/۰۱ ms حل شده‌اند.

<sup>2</sup>Runge-kutta

<sup>1</sup> Cellular open resource

به‌طور اساسی  $EAD$  یک دی‌پلاریزاسیون نا بهنگام؛ یعنی یک افزایش بی‌موقع در پتانسیل غشا است. بنابراین می‌توان آن را ناشی از بیشتر شدن بی‌موقع جریان‌های یونی ورودی به غشا نسبت به جریان‌های خروجی از آن دانست. با این دیدگاه می‌توان در مدل ارزیابی شده، به دنبال تجزیه و تحلیل و تاثیر ثابت زمانی‌ها و نحوه تغییر و تحول جریان  $I_{si}$  (که یک جریان ورودی دینامیک‌دار است) بود.

برای اعتبارسنجی تحلیلی و تئوری یافته‌های بالا، از روش خطی‌سازی زیرسیستم آهسته استفاده می‌کنیم. با ثابت فرض کردن ثابت زمانی‌ها  $\tau_d$  و  $\tau_f$ ، مقادیر ویژه زیرسیستم آهسته را به‌دست می‌آوریم. ابتدا معادلات دیفرانسیل زیرسیستم را به‌صورت زیر می‌نویسیم:

$$\begin{aligned} \dot{V} &= F(v, d, f) \\ F(v, d, f) &= -\frac{1}{C} (I_{si}(v, t) + I_{so}(v, t)), \\ \dot{d} &= \frac{d_{\infty}(v) - d}{\tau_d}, \quad \dot{f} = \frac{f_{\infty}(v) - f}{\tau_f} \quad (۶) \end{aligned}$$

$d$  ضریب دریچه‌ای فعال کننده و  $f$  ضریب دریچه‌ای غیرفعال کننده است.  $d_{\infty}(v)$ ، یک تابع سیگموئیدی صعودی و  $f_{\infty}(v)$ ، یک تابع سیگموئیدی نزولی مانند شکل (۱) است. با توجه به معادلات (۲)، ماتریس ژاکوبین برای نقطه تعادل زیرسیستم بالا به‌صورت زیر به‌دست خواهد آمد.

$$\begin{pmatrix} a & b & c \\ \frac{S_d}{\tau_d} & \frac{-1}{\tau_d} & 0 \\ -\frac{S_f}{\tau_f} & 0 & \frac{-1}{\tau_f} \end{pmatrix} = J_{\infty}$$

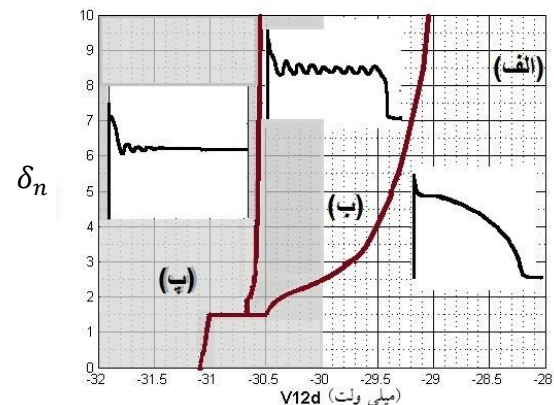
که در آن:

$$\begin{aligned} a &= \frac{\partial F}{\partial v}, \quad b = \frac{\partial F}{\partial d}, \quad c = \frac{\partial F}{\partial f}, \\ S_d &= \frac{\partial d_{\infty}}{\partial v}, \quad S_f = \frac{-\partial f_{\infty}}{\partial v} \end{aligned}$$

حال می‌توان با بررسی مقادیر و علامت مقادیر ویژه، شرایط بروز دوشاخگی هاف و رابطه آن با وقوع  $EAD$  را تعیین کرده و نتایج به‌دست آمده در شکل ۲ را ارزشیابی کرد.

(حالت دوپایا<sup>۱</sup>) توسط مدل تولید شده نشان داده شده است. این شکل‌ها با تنظیم  $V_{12d}$  و ثابت زمانی  $\tau_n$  (با تغییر  $\delta_n$ ) به‌دست آمده‌اند؛ در حالی که بقیه پارامترها ثابت بوده‌اند. زمانی که  $V_{12d}$  بزرگ باشد، سیستم دینامیکی، یعنی مدل سلول بطنی، فقط یک نقطه تعادل دارد و  $AP$  با شکل طبیعی تولید می‌کند (شکل ۲-الف). وقتی  $V_{12d}$  کاهش می‌یابد، سیستم سه نقطه تعادل خواهد داشت (شکل ۲-ب). اگر  $V_{12d} < -30.6$  شود، رفتار بدون ری‌پولاریزاسیون  $AP$  رخ می‌دهد (شکل ۲-پ).

بررسی‌های ما نشان می‌دهد که  $EAD$  زمانی رخ می‌دهد که، ثابت زمانی جریان  $I_{so}(v, t)$  یعنی ضریب  $\delta_n$  بزرگ‌تر از مقدار مشخصی باشد. محدوده  $V_{12d}$  که رفتار  $EAD$  را تولید می‌کند، با افزایش  $\delta_n$  زیادتر می‌شود.



شکل ۲ نمودار انواع گوناگون  $AP$  به‌ازای تغییرات  $\delta_n$  و  $V_{12d}$ . مدل در ناحیه سفید، یک نقطه تعادل و در ناحیه خاکستری، سه نقطه تعادل دارد.

### ۳-۲- بررسی دینامیک $EAD$

سیستم (۱) به‌صورت دو زیرسیستم و در دو مقیاس زمانی آهسته و کند، تجزیه و تحلیل شد. در سیستم آهسته، یک سیستم با سه متغیر حالت  $(f, d, v)$  داریم. در این سیستم، به‌دلیل آن که  $n$  بسیار آهسته‌تر از  $d, f$  تغییر می‌کند (کند است)، آن را به‌عنوان پارامتر (مقدار ثابت) در تجزیه و تحلیل فضای فاز انتخاب می‌کنیم. سپس با تحلیل دیاگرام دوشاخگی زیرسیستم آهسته، نوع و تعداد نقاط تعادل آن و شرایط وقوع  $EAD$  را مطالعه کرده و به بررسی چگونگی تاثیر دینامیک زیرسیستم بر رفتار کلی سیستم می‌پردازیم.

<sup>1</sup> Bistable

## ۳- نتایج

## ۳-۱- تشریح دینامیک EAD

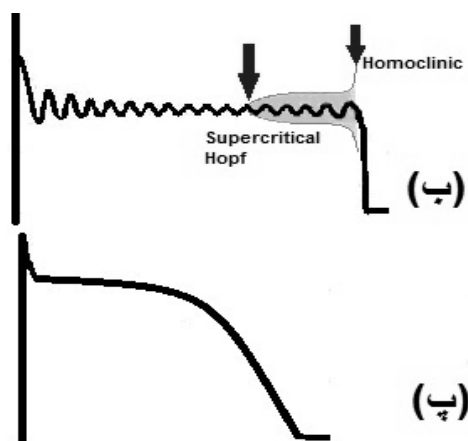
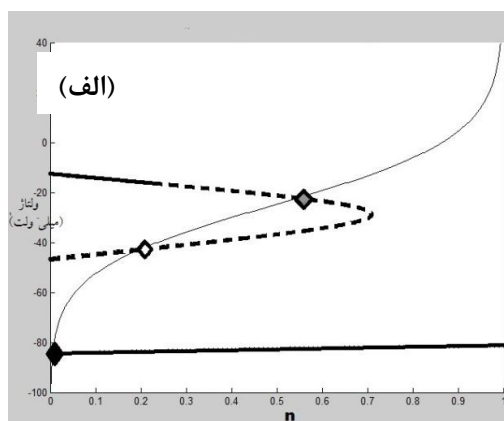
در این بخش برای تجزیه و تحلیل فضای فاز دینامیک منجر به EAD در مدل سلول بطنی، از نرم‌افزار متکانت<sup>۱</sup> استفاده شد. دیگرام دوشاخگی زیرسیستم آهسته، در شکل ۳- الف تجزیه و تحلیل شده است. در این زیرسیستم، زمانی که  $n$  کوچک باشد، سه نقطه تعادل وجود دارد؛ ولی زمانی که  $n$  بزرگ باشد، تنها یک نقطه تعادل موجود است ( $0.09 < n < 0.75$  در شکل ۳- الف). تقاطع نقاط تعادل زیرسیستم آهسته با  $n_{\infty}(v)$ ، نقاط تعادل سیستم کلی است (لوزی‌ها). همچنین با رسم جریان‌های ماندگار ورودی و خروجی سیستم کلی، می‌توان تعداد نقاط برخورد این دو منحنی، که در واقع همان نقاط تعادل سیستم هستند و به ازای دو مقدار گوناگون از متغیر درجه‌ای  $n$  رسم شده‌اند را مشاهده کرد (شکل ۴- الف و ۴- ب). بررسی پایداری خطی حول نقاط تعادل زیرسیستم آهسته، نشان می‌دهد که شاخه پایینی نقاط تعادل در شکل ۳- الف همواره پایدار است (پتانسیل استراحت) و شاخه میانی همواره ناپایدار می‌باشد (نقاط زینی). شاخه بالایی می‌تواند پایدار یا ناپایدار باشد. این امر توسط دوشاخگی هاف، که به نوسانات دور حدی منجر شده و به یک دوشاخگی هم‌بستر ختم می‌شود، ایجاد می‌شود (شکل ۳- ب).

برای نمایش چگونگی تاثیر دینامیک زیرسیستم بر رفتار کلی، در شکل ۳- ب و ۳- پ دو نوع AP از سیستم کلی و مربوط به دو مقدار متفاوت از  $\delta_n$  رسم شده است. برای AP همراه با EAD (شکل ۳- ب)، ولتاژ ابتدا به سرعت از  $mv$   $-83/853$  تا  $30$  افزایش می‌یابد (تقریباً بدون هیچ تغییری در  $n$ ). آن‌گاه پس از رسیدن به مقدار بیشینه خود، با افزایش  $n$ ، ولتاژ به سمت شاخه بالایی حالت تعادل زیرسیستم آهسته می‌رود.

پس از رسیدن به حالت تعادل زیرسیستم آهسته، ولتاژ شروع به نوسان حول حالت تعادل با دامنه میراثونده (کانونی پایدار) می‌کند. دامنه نوسانات پس از دوشاخگی هاف فوق‌بحرانی (پیکان *Hopf Supercritical* در شکل ۳- ب) افزایش

می‌یابد، تا در نهایت با رسیدن  $n$  به دوشاخگی هم‌بستر (پیکان *Homoclinic* در شکل ۳- ب) از بین می‌روند. بنابراین سیستم پس از نقطه دوشاخگی هم‌بستر، به سمت پتانسیل استراحت خود بازمی‌گردد.

برای AP بدون EAD (شکل ۳- پ)،  $n$  رشد سریع‌تری داشته ( $\delta_n$ های کوچکتر) و کل سیستم از ناحیه جذب زیرسیستم آهسته، فاصله دارد؛ بنابراین بدون نوسان به سمت پتانسیل استراحت خود، ری‌پلایز می‌شود. جدا از وابستگی به  $\delta_n$ ، وقوع EAD به  $V_{12d}$  و پایداری نقطه تعادل روی شاخه بالایی (لوزی خاکستری در شکل ۳- الف) نیز بستگی دارد. زمانی که  $V_{12d}$  بزرگ است (شکل ۲- الف)، کل سیستم تنها یک نقطه تعادل دارد که همان پتانسیل استراحت است.



شکل ۳ الف) نقاط تعادل زیرسیستم حالت سه متغیره و نمودار  $n_{\infty}(v)$  (خطوط ممتد نقاط تعادل پایدار و خط‌چین‌ها نقاط تعادل ناپایدار). تلاقی این دو با لوزی‌ها مشخص شده‌اند، که نقاط تعادل سیستم کلی را نشان می‌دهند. ب) همراه با EAD که محل وقوع دوشاخگی هاف فوق‌بحرانی و دوشاخگی هم‌بستر در آن مشخص شده است. پ) AP بدون EAD

<sup>1</sup>Matcont

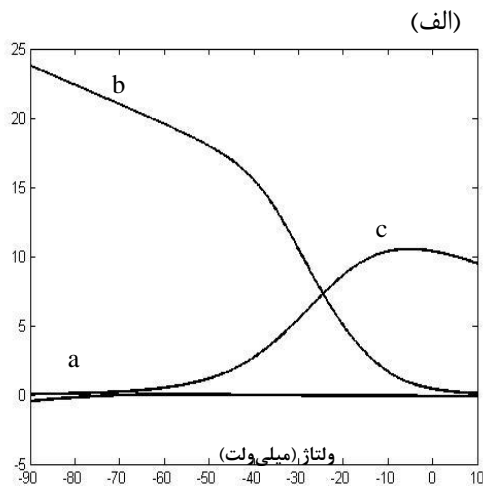
$S_d > 0$  و  $S_f > 0$  است. در شکل ۵-الف و ۵-ب، این مقادیر به ازای پارامترهای مدل نشان داده شده‌اند.

در نقطه دوشاخگی هاف، دو مقدار ویژه از سه مقدار ویژه موهومی خالص می‌شوند؛ یعنی  $\lambda_{1,2} = \pm j\omega$ . چنانچه معادله مشخصه ژاکوبین به شکل  $p(\lambda) = c_0 + c_1\lambda + c_2\lambda^2$  باشد، شرایط زیر برای امکان بروز دوشاخگی هاف به دست می‌آیند:

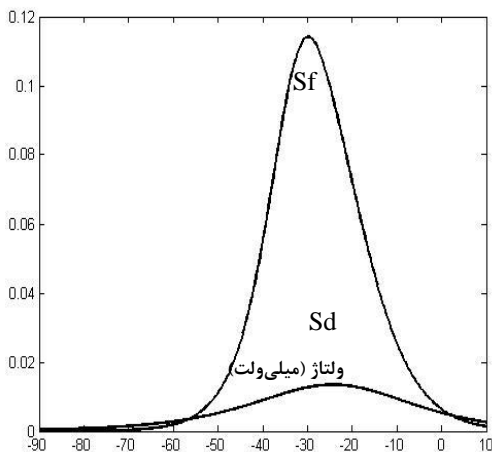
$$c_1 = \frac{1}{\tau_d\tau_f} - \frac{a}{\tau_d} - \frac{a}{\tau_f} - \frac{S_d b}{\tau_d} + \frac{S_f C}{\tau_f} > 0 \quad (۸)$$

$$c_0 - c_1 c_2 = \frac{1}{\tau_f} \left( \frac{1}{\tau_f} - a \right) \left( \frac{1}{\tau_d} - a + S_f C \right) +$$

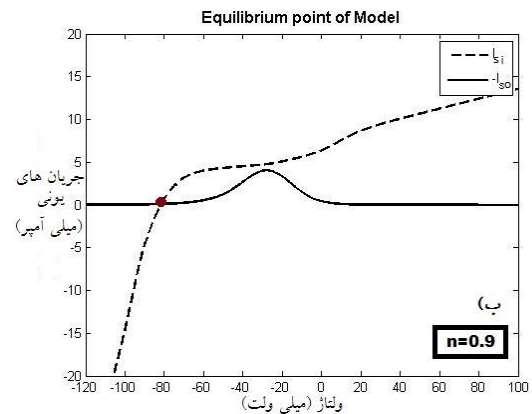
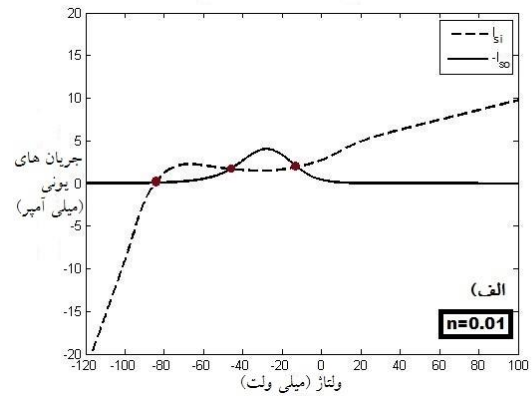
$$\frac{1}{\tau_d} \left( \frac{1}{\tau_d} - a \right) \left( \frac{1}{\tau_f} - a - S_d b \right) = 0 \quad (۹)$$



(ب)



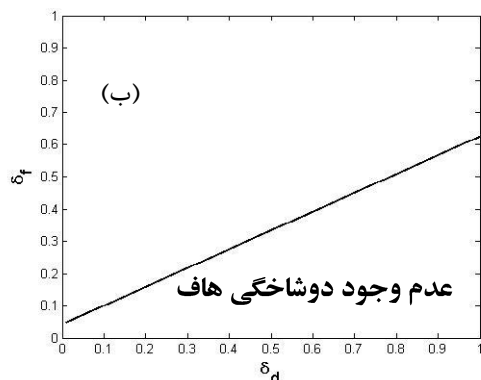
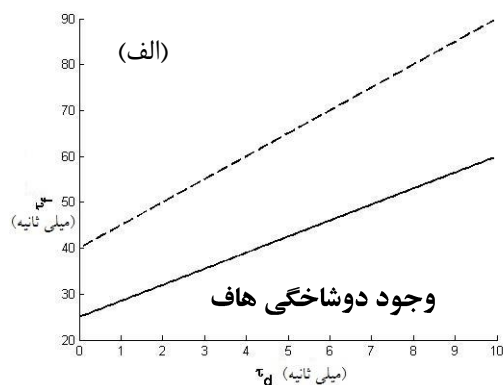
شکل ۵ الف) مقادیر  $a, b, c$  به ازای ولتاژهای گوناگون. ب) مقادیر  $S_d$  و  $S_f$  به ازای ولتاژهای گوناگون.



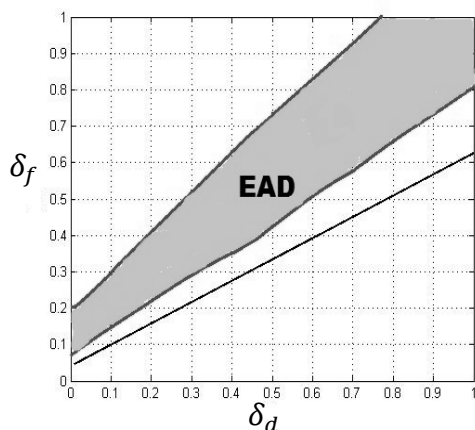
شکل ۴ الف) سه نقطه تلاقی در رسم جریان‌های ماندگار ورودی و خروجی سیستم به ازای  $n = 0.01$  ب) یک نقطه تلاقی در رسم جریان‌های ماندگار ورودی و خروجی سیستم به ازای  $n = 0.9$

در زمان پایداری کل شاخه بالایی حالت تعادل زیرسیستم،  $AP$  ها به ازای هر مقدار  $\delta_n$ ، طبیعی خواهند بود. اگر دوشاخگی هاف و هم‌بستر در شاخه بالایی وجود داشته باشند،  $EAD$  ها به ازای  $\delta_n$  های بزرگ رخ می‌دهند (ناحیه سفید در شکل ۲-ب). با کوچک‌تر شدن  $V_{12d}$ ، کل سیستم سه نقطه تعادل خواهد داشت (ناحیه خاکستری در شکل ۲). پایداری نقطه تعادل بالایی (لوزی خاکستری در شکل ۳-الف) نشان می‌دهد که آیا سیستم ری‌پلاریزه می‌شود یا خیر. اگر ناپایدار باشد (همان‌طور که در شکل ۳-الف نشان داده شده است)،  $AP$  همواره می‌تواند ری‌پلاریزاسیون داشته باشد، چه  $EAD$  رخ بدهد چه رخ ندهد (بسته به مقدار  $\delta_n$ ). اگر این نقطه تعادل پایدار باشد، آن‌گاه سیستم پایا خواهد بود و  $AP$  نمی‌تواند به سمت پتانسیل استراحت خود ری‌پلاریزه شود (شکل ۲-پ).

برای تأیید تحلیلی یافته‌های بالا، زیرسیستم آهسته را خطی‌سازی می‌کنیم. برای تمام مقادیر  $v$  در ماتریس ژاکوبین،



شکل ۶ الف) نقاط وقوع دوشاخگی هاف در فضای  $(\tau_d, \tau_f)$ .  
 $a = -0.06$  و  $b = c = 7/34$ . خط ممتد به ازای  $S_f = 0.103$   
 $\delta_d$  و  $\delta_f$  خط چین به ازای  $S_f = S_d = 0.104$  (ب) مرز وقوع  
 دوشاخگی هاف در فضای  $(\delta_d, \delta_f)$  برای  $g_{si} = 0.114$ .



شکل ۷ منطقه خاکستری رنگ، ناحیه وقوع EAD در سیستم کلی  
 در فضای  $(\delta_d, \delta_f)$  را برای  $g_{si} = 0.114$  را نشان می‌دهد.

### ۳-۲- تجزیه و تحلیل تحول از دوشاخگی به آشوب

EAD پدیده‌ای غیرطبیعی است، که الکتروفیزیولوژیست‌ها آن را به نقل و انتقالات تصادفی یون‌ها توسط کانال‌های یونی نسبت می‌دهند [۱۱]. در این تحقیق، وجود دوشاخگی هم‌بستر به‌عنوان توضیح جایگزین دیگری برای آن ارائه می‌شود، که می‌توان آن را آشوب دینامیکی نامید. در این

زمانی که  $c_0 - c_1 c_2 < 0$  باشد، نوسانات رخ می‌دهند. در نقطه دوشاخگی هاف، سومین مقدار ویژه  $\lambda_3$  منفی است. اگر دترمینان  $J$  را با  $\det(J)$  نشان دهیم، خواهیم داشت  $\det(J) < 0$  که جای که  $\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 = \det(J) < 0$

$$\det(J) = \frac{(a - S_f C + S_d b)}{\tau_d \tau_f}$$

$$S_d b - S_f C < -a \quad (10)$$

با توجه به شکل ۵-الف، این رابطه زمانی برقرار می‌شود که  $V > -30 \text{ mV}$  (شاخه بالایی) باشد، که به‌ازای آن  $a < 0$  و  $S_d b - S_f C < 0$  خواهد بود. برای  $\tau_d$ ،  $\tau_f$  و  $a$  معلوم، معادله (۹) به‌صورت  $A - S_d B + S_f C = 0$  خواهد بود. این معادله نشان می‌دهد  $S_d$  و  $S_f$ ، یک رابطه خطی را در نقطه دوشاخگی هاف برآورده می‌کنند. آستانه  $\tau_f$  نسبت به  $\tau_d$  برای دوشاخگی هاف، که توسط معادله (۸) و (۹) محاسبه می‌شود، به‌تقریب یک خط راست خواهد بود (شکل ۶-الف).

این موضوع توسط نتایج به‌دست آمده از زیرسیستم (شکل ۶-ب) نیز تایید می‌شود، جایی که دوشاخگی هاف روی شاخه بالایی در شکل ۳-الف تنها به‌ازای مقادیر بزرگتری از  $\frac{\delta_f}{\delta_d}$  رخ می‌دهد. بنابراین نیاز است تا ثابت زمانی‌های فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی و دینامیک جریان  $I_{si}(v, t)$ ، به‌درستی تنظیم شوند تا دوشاخگی هاف رخ دهد.

برای تحقیق این موضوع، که آیا وقوع دوشاخگی هاف برای ایجاد EAD موردنیاز است یا نه، فضای  $(\delta_d, \delta_f)$  برای کل سیستم تجزیه و تحلیل شد. نتایج در شکل ۷، نشان داد که EAD در محدوده‌ی میانی  $\frac{\delta_f}{\delta_d}$  رخ داده و پتانسیل عمل‌های بدون EAD، زمانی رخ می‌دهند که این نسبت کم یا زیاد باشد.

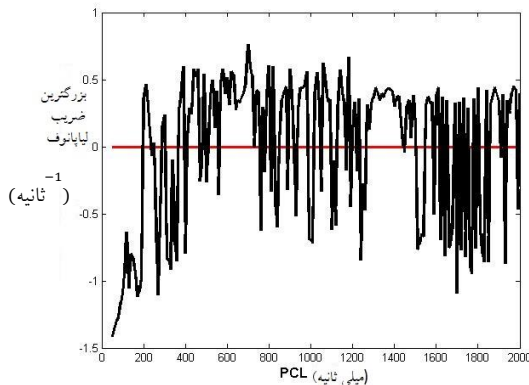
در شکل ۷، مرز بالایی با افزایش  $\delta_n$  به مقدار بیشتری از نسبت  $\frac{\delta_f}{\delta_d}$  می‌رسد؛ اما مرز پایین با تغییر  $\delta_n$ ، تغییر نمی‌کند. این مرز پایینی همواره در جایی از محدوده  $(\delta_d, \delta_f)$  قرار می‌گیرد، که دوشاخگی هاف در زیرسیستم رخ می‌دهد؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که دوشاخگی هاف برای رخداد EAD لازم است.



ولتاژ غشا به ازای  $PCL = 80.0 \text{ ms}$  ارایه شده است، که طرح  $EAD$  های آشوب گونه را تداعی می کند. آغاز تحول به سمت آشوب در  $PCL$  های کوتاه به بلند (میانی)، با شروع تبدیل  $AP$  های بدون  $EAD$  به  $AP$  های با  $EAD$  همراه است. فرضیه ما برای توجیه مشاهدات آشوب گونه در آستانه وقوع  $EAD$  و با  $PCL$  های میانی، به شرح زیر است:  $EAD$  در شرایط بحرانی<sup>۶</sup> از متغیرهای درجه ای ایجاد می شود؛  $PCL$  های کوتاه، فرصت تغییر را به متغیرهای درجه ای نمی دهند و برعکس،  $PCL$  های بلند فرصت کافی را برای تغییر حالت آن ها فراهم می آورند؛ اما  $PCL$  های میانی، وضعیتی اتفاقی و غیرقابل پیش بینی را ایجاد می کنند که اگر هم زمان با شرایط بحرانی درجه ها (تغییر وضعیت تیز درجه) باشد، می تواند به بروز رفتارهای آشوب گونه منجر شود.

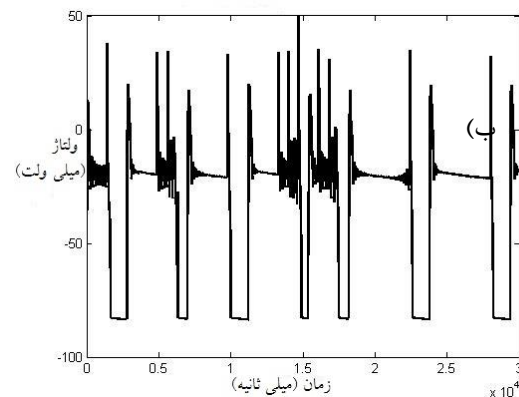
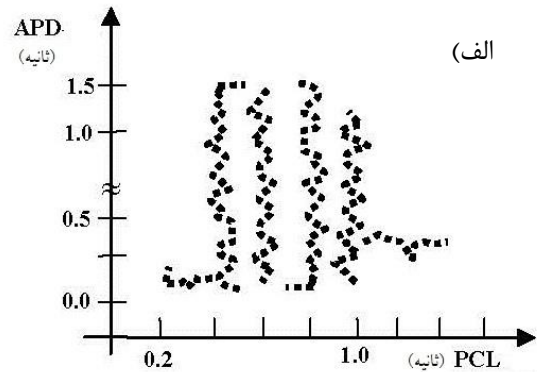
#### ۴- یافته ها و بحث

برای اثبات تحلیلی آشوب گونه بودن مشاهدات در  $PCL$  های میانی، بزرگترین ضریب لیاپانوف برای  $PCL$  های گوناگون در مدت زمان ۱۰ ثانیه در شکل ۹ نشان داده شده است. دیده می شود که این ضریب به ازای  $PCL$  های کوچک، اغلب مقداری منفی داشته و در بازه های میانی، دارای نوسانات مثبت و منفی است. لازم به ذکر است که مقدار این ضریب می تواند براساس طول زمان مورد بررسی متفاوت باشد. در این شکل، دیده می شود که مقدار بزرگترین ضریب لیاپانوف برای  $s$   $PCL = 0.1800$ ، برابر با  $0.16068 \text{ s}^{-1}$  به دست آمده، که معیاری از آشوب گونه بودن سیستم است.



شکل ۹ بزرگترین ضریب لیاپانوف به ازای  $PCL$  های گوناگون.

تحقیق، از سازوکاری مشابه با آنچه که توسط وانگ<sup>۱</sup> و پس از وی، توسط شیلنیکوف<sup>۲</sup> و همکارانش در مدل های نورونی شان تحلیل و بررسی شد [۱۲-۱۴]. استفاده می شود. بعدها، کوگلر<sup>۳</sup> نیز به تفصیل به تجزیه و تحلیل این نوع دوشاخگی و تاثیر آن بر وقوع پدیده  $EAD$  پرداخت [۱۵].



شکل ۸ الف)  $APD$  بر حسب  $PCL$  در سیستم کلی. ب) رفتار زمانی ولتاژ غشا در یک حالت آشوب گونه به ازای  $PCL = 80.0 \text{ ms}$ . بزرگترین ضریب لیاپانوف در این حالت برابر با  $0.16068 \text{ s}^{-1}$  است.

براساس مشاهدات در این تحقیق، اگر پارامترهای مدل به گونه ای تنظیم شوند که سیستم،  $EAD$  ایجاد کند؛ آن گاه هنگامی که سیستم با تحریکی با زمان تناوب میانی تحریک شود، رفتارهای آشوب گونه دیده خواهد شد. در شکل ۸- الف، نوعی نمودار دوشاخگی، یعنی طول زمانی پتانسیل عمل ( $APD$ )<sup>۴</sup> بر حسب دوره زمانی تحریک ( $PCL$ )<sup>۵</sup>، نشان داده شده است. دیده می شود که  $APD$  در همسایگی  $PCL$  های میانی، طرحی آشوب گونه دارد. در این تحقیق،  $APD$  بر مبنای مدت زمان  $AP$  از مقدار بیشینه تا ۹۰٪ از مقدار ری پلاریزاسیون تعریف شده است. در شکل ۸- ب، یک نمونه از رفتار زمانی

<sup>۴</sup>Action potential duration

<sup>۵</sup>Pacing cycle length

<sup>۶</sup>Critical

<sup>۱</sup>Wang

<sup>۲</sup>Shilnikov

<sup>۳</sup>Kugler

## ۵- نتیجه گیری

در این تحقیق با استفاده از تجزیه و تحلیل فضای فاز و دوشاخگی یک مدل کمینه، یک شرط لازم کلی را برای وقوع  $EAD$  در مدل سلولی ارایه دادیم. در این تحقیق، نشان دادیم که شرط دینامیکی لازم برای وقوع  $EAD$  این است که حالت تعادل (غیر از حالت استراحت) زیرسیستم آهسته، پایداری خود را طی یک دوشاخگی هاف از دست بدهد. این امر به وقوع نوساناتی منجر می‌شود، که با یک دوشاخگی هم‌بستر از بین می‌رود. همچنین برای ایجاد  $EAD$ ، نیاز است تا ثابت‌زمانی‌های فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی جریان  $I_{si}(v, t)$  و ثابت‌زمانی فعال‌سازی جریان  $I_{so}(v, t)$  به گونه مناسبی نسبت به هم تنظیم شوند تا رفتاری نوسانی ایجاد کنند. با ایجاد دوشاخگی هم‌بستر و وقوع  $EAD$ ، پدیده آشوب می‌تواند با تحریک تناوبی سیستم ظاهر شود و  $EAD$  های غیرعادی و نامنظم را توضیح دهد. این تحقیق، اگر چه روی سلول عضله بطنی انجام شده است؛ اما با توجه به کلیت مدل ارایه شده، می‌تواند بر دیگر سیستم‌های تحریک‌پذیر نیز تعمیم داده شود.

## ۶- مراجع

- early afterdepolarizations in the genesis of cardiac arrhythmias," *PNAS*, vol. 106, no. 9, 2983-2988, March 2009.
- [6] J. N. Welss, A. Garfinkel, H. S. Karagueuzlan, P. Sh. Chen and Z. Qu, "Early afterdepolarizations and cardiac arrhythmias," *Heart Rhythm*, vol. 7, pp. 1891-1899, December 2010.
- [7] A. G. Edwards, E. Grandi, J. E. Hake, S. Patel, P. Li, Sh. Miyamoto, J. H. Omens, J. H. Brown, D. M. Bers and A. D. McCulloch, "Non-equilibrium reactivation of  $Na^+$  current drives early afterdepolarizations in mouse ventricle," *CircArrhythmElectrophysiol.*, vol. 7, 1205-1213, December 2014.
- [8] H. S. Karagueuzian, T. P. Nguyen, Z. Q and J. N. Weiss, "Oxidative stress, fibrosis, and early afterdepolarization-mediated cardiac arrhythmias," *Front. Physiol.*, vol. 4, pp. 4-19, February 2013.
- [9] S. Zimik, N. Vandersickel, A. R. Nayak, A. V. Panfilov and R. Pandit, "A comparative study of early afterdepolarization-mediated fibrillation in two mathematical models for human ventricular cells," *PLoS ONE*, vol. 10, 0130632, June 2015.
- [10] <http://cor.physiol.ox.ac.uk>
- [11] Z. Qu, L. H. Xie, R. Olcese, H. S. Karagueuzian, P. S. Chen, A. Garfinkel and J. N. Weiss, "Early afterdepolarizations in cardiac myocytes: beyond reduced repolarization reserve," *Cardiovasc. Res.*, vol. 99, pp. 6-15, April 2013.
- [12] P. Gaspard and X. J. Wang, "Noise, chaos and  $(\mathcal{E}, \tau)$ -entropy per unit time," *Phys. Rep.*, vol. 235, pp. 291-343, December 1993.
- [13] A. Shilnikov, R. L. Calabrese and G. Cymbalyuk, "Mechanism of bistability: Tonic spiking and bursting in a neuron model," *Phys. Rev. E*, vol. 71, 056214, May 2005.
- [14] P. Channell, G. Cymbalyuk and A. Shilnikov, "Origin of bursting through homoclinic spike adding in a neuron model," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 98, 134101, March 2007.
- [15] P. Kugler, "Early afterdepolarizations with growing amplitudes via delayed subcritical hopfbifurcations and unstable manifolds of saddle foci in cardiac action potential dynamics," *PLoS ONE*, vol. 10, 0151178, March 2016.
- [1] S. Goktepe and E. Kuhl, "Computational modeling for cardiac electrophysiology: a novel finite element approach," *Int. J. Numer. Meth. Engng*, vol. 79, pp. 156-178, 2009.
- [2] G. X. Liu, B. R. Choi, O. Ziv, W. Li, E. d. Lange, Z. Qu and G. Koren, "Differential conditions for early afterdepolarizations and triggered activity in cardiomyocytes derived from transgenic LQT1 and LQT2 rabbits," *J. Physiol.*, vol. 590, pp. 1171-1180, March 2012.
- [3] M. G. Chang, C. Y. Chang, E. de lange, L. Xu, B. O'Rourke, H. S. Karagueuzian, L. Tung, E. Marban, A. Garfinkel, J. N. Weiss, Z. Qu and M. R. Abraham, "Dynamics of early afterdepolarization-modified triggered activity in cardiac monolayers," *Biophys. J.*, vol. 102, pp. 2706-2714, June 2012.
- [4] D. Sato, L. H. Xie, T. P. Nguyen, J. N. Weiss and Z. Qu, "Irregularly appearing early afterdepolarizations in cardiac myocytes: Random fluctuations or dynamical chaos?," *Biophys. J.*, vol. 99, pp. 765-773, August 2010.
- [5] D. Sato, L. H. Xie, A. A. Sovari, D. X. Tran, N. Morita, F. Xie, H. Karagueuzian, A. Garfinkel, J. N. Weiss and Z. Qu, "Synchronization of chaotic