

A Mathematical Model for Action Potential Dynamics with Capability to Simulate Brugada Syndrome

S. H. Sabzpoushan^{1*}, F. Shakibaei²

^{1*} Assistant professor, Department of biomedical engineering, Iran university of Science and Technology (IUST). Tehran. Iran.
²- Ph.D. Candidate in Biomedical Engineering, Iran University of Science and Technology (IUST). Tehran. Iran.

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/ijbme.2025.2049742.1945

Received: 3/1/2025

Revised: 23/6/2025

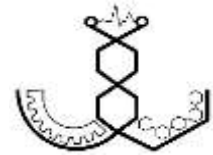
Accepted: 17/7/2025

KEY WORDS

Brugada Syndrome
Action Potential
Ion Channels
Optimization
Gene Mutation

ABSTRACT

Brugada syndrome is a life-threatening genetic disorder of the heart's electrical system, primarily caused by abnormalities in the function of ion channels, particularly sodium and potassium channels. This study aims to develop a flexible mathematical model to accurately represent the dynamics of cardiac action potentials and simulate the two main types of this condition. To achieve this, the Richards activation function—with a tunable shape parameter (h)—was employed instead of the standard logistic function across six classical electrophysiological models, including Hodgkin-Huxley, $I_{NaP} + I_K$, Ten Tusscher, Luo-Rudy, Beeler-Reuter, and Priebe-Beuckelman. Using the Particle Swarm Optimization (PSO) algorithm, the optimal value of h was extracted for each model under both normal and pathological conditions. Results showed that adjusting the parameter h can significantly restore key action potential features—namely amplitude (APA), duration (APD), and time to peak (t_{peak})—toward physiological values. Notably, the Luo-Rudy and Priebe-Beuckelman models exhibited greater sensitivity to h variations, corresponding well with the electrophysiological patterns of Brugada types I and II. Sensitivity analysis further revealed that certain models respond more sharply to changes in the activation function, which may guide the selection of appropriate models for personalized simulation. The proposed model, without altering the core structure of ion channel equations, is capable of reconstructing genetic disturbances in cardiac electrophysiology by tuning a single key parameter. It offers strong potential for use in in-silico therapeutic design, arrhythmia risk assessment, and the development of patient-specific cardiac models.



یک مدل ریاضی برای دینامیک پتانسیل عمل با قابلیت شبیه‌سازی سندرم بروگادا سیدحجت سبزوپوشان^{*1} فائزه شکیبائی²

¹ استادیار دپارتمان، مهندسی دانشکده، پزشکی برق دانشگاه علم و صنعت ایران تهران، ایران،

² دانشجوی دکترا دپارتمان، مهندسی دانشکده، پزشکی برق دانشگاه علم و صنعت ایران تهران، ایران،

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/ijbme.2025.2049742.1945

پذیرش: ۱۴۰۴/۴/۲۶

بازنگری: ۱۴۰۴/۴/۲

ثبت در سامانه: ۱۴۰۳/۱۰/۱۴

چکیده

واژه‌های کلیدی

سندرم بروگادا یکی از اختلالات ژنتیکی خطرناک در سیستم الکتریکی قلب است که ناشی از ناهنجاری در عملکرد کانال‌های یونی به‌ویژه سدیمی و پتاسیمی می‌باشد. هدف این پژوهش، توسعه یک مدل ریاضی انعطاف‌پذیر برای بازنمایی دقیق دینامیک پتانسیل عمل در سلول‌های قلبی و شبیه‌سازی دو نوع اصلی این بیماری است. برای این منظور، تابع فعال‌سازی ریچاردز با قابلیت تنظیم پارامتر شکل (h) به‌جای تابع لاجستیک در شش مدل کلاسیک الکتروفیزیولوژیکی همچون $Hodgkin - Huxley, I_{NaP} + I_K, Ten Tusscher, Luo - Rudy, Beeler - Reuter$ و $Priebe - Beuckelman$ اعمال شد. به کمک الگوریتم بهینه‌سازی ازدحام ذرات (PSO)، مقدار بهینه‌ی h برای هر مدل در شرایط نرمال و پاتولوژیک استخراج گردید. نتایج نشان داد که تغییر در پارامتر h می‌تواند ویژگی‌های کلیدی پتانسیل عمل شامل دامنه (APA)، مدت (APD)، و زمان رسیدن به پیک (t_peak) را به شکل قابل توجهی به وضعیت فیزیولوژیک نزدیک کند. به‌ویژه در مدل‌های Luo-Rudy و Priebe-Beuckelman، پاسخ‌پذیری بالاتری نسبت به تغییرات h مشاهده شد که با رفتار نوع I و II سندرم بروگادا تطابق دارد. تحلیل حساسیت نیز نشان داد که برخی مدل‌ها نسبت به تغییر در تابع فعال‌سازی واکنش شدیدتری دارند که می‌تواند در انتخاب مدل مناسب برای کاربردهای فردمحور مفید باشد. مدل ارائه‌شده، بدون نیاز به تغییر ساختار پایه کانال‌ها، قادر است با تنظیم یک پارامتر کلیدی، اختلالات ژنتیکی در عملکرد کانال‌های یونی قلب را بازسازی کرده و پتانسیل بالایی در طراحی درمان‌های شبیه‌سازی‌شده، ارزیابی خطر آریتمی و توسعه مدل‌های شخصی‌سازی‌شده قلبی دارد.

سندرم بروگادا
پتانسیل عمل
کانال‌های یونی
بهینه‌سازی
جهش ژن
الکتروفیزیولوژی

(PSO)^۶ برای تنظیم دقیق پارامتر h است. به کارگیری این الگوریتم باعث افزایش دقت در بازگردانی رفتار فیزیولوژیک غشا سلولی شد و نشان داد که حتی با تغییر یک پارامتر کلیدی می‌توان پاسخ مدل را به‌گونه‌ای تنظیم کرد که به داده‌های تجربی نزدیک‌تر شود. این رویکرد با مطالعات اخیر که از روش‌های هوشمند بهینه‌سازی برای شخصی‌سازی مدل‌های الکتروفیزیولوژیکی بهره گرفته‌اند، هم‌راستا است [44,45].

همچنین این پژوهش با حفظ ساختار بیوفیزیکی کانال‌های یونی، ظرفیت بالایی برای اتصال با فناوری‌های پیشرفته‌تر مانند ویرایش ژنی (CRISPR-Cas9) دارد. همان‌طور که در مطالعات جدید اشاره شده است، ترکیب مدل‌سازی عددی با درمان‌های ژن‌محور می‌تواند افق جدیدی در درمان بیماری‌های کانالوپاتی‌ک مانند Brs ایجاد کند [۴۲، ۴۷]. افزون بر این، یافته‌های مقاله از نظر کاربردی می‌توانند به طراحی داروهای ضدآریمی و غربالگری جهش‌های بیماری‌زا کمک نمایند، مشابه با آنچه در پروژه‌های مدل‌سازی چندمقیاسی قلب انجام شده است [41,43,46].

در مجموع، نتایج به‌دست‌آمده نشان می‌دهند که به‌کارگیری تابع ریچاردز در مدل‌سازی دینامیک کانال‌های یونی، می‌تواند دقت و انعطاف مدل‌های محاسباتی را در بازنمایی شرایط پاتولوژیک افزایش دهد. این یافته‌ها در راستای پژوهش‌های اخیر در زمینه مدل‌سازی فردمحور و درمان‌های هوشمند قابل تفسیر هستند و به‌ویژه در حوزه مهندسی پزشکی زیستی و قلب‌شناسی محاسباتی کاربرد دارند.

۲- مواد و روش‌ها

۱.۲- ساختار مدل

هدف این مطالعه بررسی نقش پروفایل سرعت دریچه‌های سدیمی در شبیه‌سازی دقیق رفتار کانال‌های یونی و تاثیر جهش‌های ژنتیکی در بیماری‌هایی نظیر سندرم بروگادا است. پروفایل سرعت هر دریچه، نشان‌دهنده نرخ باز شدن دریچه به ازای مقادیر مختلف ولتاژ غشا (V) است. این پروفایل مشخص می‌کند که کانال یونی در چه محدوده‌ای از ولتاژ سریع‌تر یا کندتر فعال می‌شود. به‌منظور تحلیل رفتار الکتروفیزیولوژیکی سلول‌های قلبی و ارزیابی تاثیر این پروفایل‌ها بر ویژگی‌های بیماری‌زا، از مدل‌های محاسباتی

سندرم بروگادا^۱ (BrS) یک اختلال ژنتیکی و الکتروفیزیولوژیکی پیچیده است که عمدتاً ناشی از جهش در ژن $SCN5A$ و کاهش جریان سدیمی (I_{Na}) در سلول‌های قلبی می‌باشد. همچنین در برخی موارد، جهش‌هایی در ژن‌های مرتبط با کانال‌های پتاسیمی مانند $KCNE3$ و $KCNJ8$ نیز دخیل هستند و موجب افزایش جریان پتاسیم (I_K) و اختلال در تحریک‌پذیری غشاء می‌گردند. در این مطالعه، تلاش شد تا با استفاده از مدل‌سازی ریاضی و اعمال تابع فعال‌سازی غیرخطی ریچاردز، دینامیک دقیق‌تری از عملکرد کانال‌های یونی در شرایط طبیعی و پاتولوژیک بازنمایی شود. نتایج حاصل از شبیه‌سازی شش مدل الکتروفیزیولوژیکی نشان داد که تغییر در پارامتر شکل تابع (h) تابع ریچاردز می‌تواند به‌طور موثری ویژگی‌های غیرطبیعی پتانسیل عمل را اصلاح کند. این مسئله به‌ویژه در مدل‌های حساس مانند لئو رودی^۲ (LR) و پرایب-بوکلمن^۳ (PB) که بیشترین پاسخ به تنظیم h را داشتند، مشهود بود. برخلاف مدل‌های کلاسیک که از توابع لاجستیک برای فعال‌سازی کانال‌ها بهره می‌برند، استفاده از تابع ریچاردز با پارامتر قابل تنظیم، امکان بازنمایی بهتر تغییرات غیردیگرخطی ناشی از جهش‌های ژنتیکی را فراهم کرد. این یافته با مطالعات پیشین در زمینه به‌کارگیری توابع انعطاف‌پذیر برای مدل‌سازی کانال‌های یونی سازگار است [29, 33, 38].

مقایسه مدل‌های مورد استفاده نشان داد که واکنش‌پذیری به پارامتر h در کانال‌های پتاسیمی نسبت به کانال‌های سدیمی بیشتر است، به‌ویژه در مدل‌هایی مانند PB و تن و همکاران^۴ ($TNNP$) این نتایج اهمیت جریان‌های پتاسیمی در فاز بازپولاریزاسیون و نقش آن‌ها در بروز آریمی‌های برگشت‌پذیر را برجسته می‌سازد. نتایج تحلیل حساسیت نیز بیانگر آن بود که مدل‌هایی با ساختار پارامترگذاری متقارن‌تر، نظیر بیلر-روتور^۵ (BR)، رفتار متعادلی در پاسخ به تنظیم h ارائه می‌دهند، در حالی که مدل‌هایی با ساختار پایدارتر مانند $TNNP$ حساسیت کمتری از خود نشان دادند. این یافته‌ها می‌توانند راهنمایی مؤثری در انتخاب مدل مناسب برای شبیه‌سازی مداخلات درمانی باشند. یکی از نقاط قوت پژوهش حاضر، استفاده از الگوریتم بهینه‌سازی ازدحام ذرات

^۱ Ten Tusscher

^۵ Beeler-Reuter

^۶ Particle Swarm Optimization

^۱ Brugada Syndrome

^۲ Luo-Rudy

^۳ Prieb-Beuckelman

در این مطالعه، برای انعطاف‌پذیری بیشتر در مدل‌سازی تغییرات غیرخطی و اثر جهش‌های ژنتیکی، از تابع ریچاردز به‌عنوان تعمیم‌یافته‌ای از تابع لاجستیک استفاده شده است. $2,2,1-2$ تابع ریچاردز^۹

تابع ریچاردز تعمیم‌یافته‌ای از تابع لاجستیک است که یک پارامتر اضافی برای کنترل شکل منحنی دارد. این تابع به‌صورت زیر تعریف می‌شود. که در آن:

$$m(v) = \frac{1}{[1 + h \cdot \exp(h \frac{V_{inr} - v}{k_r})]^{\frac{1}{h}}} \quad (2)$$

که در آن h پارامتر شکل تابع (در صورت برابر بودن با ۱، تابع به لاجستیک تقلیل می‌یابد)، V_{inr} ولتاژ مربوط به نقطه‌ی بیشینه‌ی سرعت باز شدن دریچه، k_r پارامتر شیب در تابع ریچاردز است. تابع ریچاردز نسبت به تابع لاجستیک انعطاف‌پذیری بیشتری دارد و برای مدل‌سازی دقیق‌تر پروفایل‌های سرعت باز شدن دریچه‌ها مناسب‌تر است.

۲,۲,۲- مدل‌های مورد استفاده

در این مقاله، شش مدل ریاضی متداول و یک مدل ساده‌شده استفاده شده‌اند.

۱,۲,۲,۲- مدل Luo-Rudy(LR)

مدلی دقیق برای شبیه‌سازی پتانسیل عمل در سلول‌های بطنی قلب. معادله پایه:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{I_{ion}}{C_m} + D \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \right) \quad (3)$$

که در آن C_m ظرفیت خازنی غشا، V_m پتانسیل غشا سلولها، I_{ion} مجموع جریان یونی، D ضریب نفوذ بین سلولی x فاصله بین مرکز دو سلول است.

$$I_{ion} = I_{stim} + I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_{Kl} + I_{kp} + I_b \quad (4)$$

جریان یونی I_{ion} شامل چندین جریان یونی مختلف است که برای توصیف رفتار الکتریکی سلول قلبی ضروری هستند و هر جریان به شکل زیر مدل می‌شود.

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h j (V_m - E_{Na}) \quad (5)$$

$$I_{Ca} = G_{Ca} d f (V_m - E_{Ca}) \quad (6)$$

$$I_K = G_K x x_i (V_m - E_K) \quad (7)$$

$$I_{Kl} = G_{Kl} k l_{\infty} (V_m - E_{Kl}) \quad (8)$$

$$I_{kp} = G_{kp} k_p (V_m - E_{kp}) \quad (8)$$

$$I_{Leak} = G_{Leak} (V_m - E_{Leak}) \quad (9)$$

مختلف استفاده شده است. مدل‌های ریاضی این امکان را فراهم می‌سازند تا ویژگی‌های غشای سلولی و عملکرد کانال‌های یونی تحت شرایط مختلف مطالعه شده و تاثیر تغییرات پارامترهای بیوفیزیکی بر پاسخ الکتریکی سلول بررسی گردد. از چند مدل معتبر الکتروفیزیولوژیکی از جمله LR، BR، PB، هاجکین-هاکسلی^۷ (HH)، TNNP و مدل ساده‌شده‌ی $I_{Nap} + I_K$ استفاده شده است. این مدل‌ها از معادلات دیفرانسیلی غیردیگرخطی برای توصیف دینامیک ولتاژ غشا و جریان‌های یونی بهره می‌برند و نحوه مدل‌سازی و نقش توابع پروفایل سرعت در آن‌ها تحلیل خواهد شد. همچنین از توابع ریاضی لاجستیک و ریچاردز برای مدل‌سازی پروفایل‌های سرعت استفاده شده است. در مدل‌سازی پروفایل‌های ولتاژ-وابسته باز و بسته شدن کانال‌ها، به‌جای تابع انتقال لاجستیک متعارف، از تابع ریچاردز استفاده شد. تابع ریچاردز با اضافه کردن یک پارامتر انعطاف‌پذیر (h)، توانایی بیشتری در تطبیق با داده‌های تجربی و تغییرات ناگهانی پروفایل‌های ولتاژی دارد. این موضوع به‌ویژه در تحلیل رفتار غیرخطی کانال سدیمی در سندرم بروگادا حایز اهمیت است.

۲.۲- بیان ریاضی مدل

1.2۲- پروفایل سرعت دریچه‌های یونی

1.۱,۲,۲- تابع لاجستیک^۸

تابع لاجستیک یک تابع سیگموئیدی (S-shaped) است که به‌طور گسترده برای مدل‌سازی فرآیندهایی با رفتار اشباعی یا غیردیگرخطی استفاده می‌شود. شکل عمومی تابع لاجستیک به‌صورت زیر است:

$$m(v) = \frac{1}{1 + \exp(\frac{V_{12} - v}{k})} \quad (1)$$

در روابط تابع m بیانگر اندازه‌ی بازشدگی دریچه یونی است که تابعی از ولتاژ^{۱۲} v می‌باشد، v متغیر مستقل، و پارامتر V_{12} بیانگر مقدار ولتاژی است که در آن دریچه یونی نیمه‌باز می‌گردد، پارامتر k نیز به گونه‌ای بیانگر شیب بیشینه (کمینه) تابع می‌باشد. در مدل‌سازی کانال‌های یونی، این تابع برای نمایش احتمال باز شدن یا بسته شدن دریچه‌ها بر حسب ولتاژ غشا استفاده می‌شود.

^۹ Richard's Function

^۷ Hodgkin-Huxley(HH)

^۸ Logistic Function

حفظ فاز شکل در پتانسیل عمل G_K هدایت کلسیمی E_S . پتانسیل تعادل کلسیم Ca_i . غلظت کلسیم داخل سلولی. I_{X1} جریان پتاسیمی وابسته به ولتاژ است که به بازپولاریزاسیون سریع پتانسیل عمل کمک می‌کند. X_1 پارامتر فعال‌سازی X_{K1} $I_{X1, \infty}$ جریان فعال کامل پتاسیمی وابسته به ولتاژ. I_{K1} جریان پتاسیمی مستقل از زمان که مسیول حفظ پتانسیل استراحت غشا است G_{K1} هدایت پتاسیمی E_K پتانسیل تعادلی پتاسیم است.

۳،۲،۲،۲- مدل Priebe-Beuckelman(PB)

این مدل برای شبیه‌سازی تغییرات پتانسیل عمل و جریان‌های یونی در نارسایی قلبی طراحی شده است. در این مدل، اثرات نارسایی قلبی بر مدت پتانسیل عمل و تغییرات در جریان‌های یونی بررسی می‌شود.

$$\frac{d_v}{d_t} = \frac{-1}{C_m} (I_{ion} + I_{stim}) \quad (15)$$

C_m ظرفیت غشا، I_{ion} مجموع تمام جریان‌های یونی، I_{stim} جریان تحریک خارجی است.

این معادله پتانسیل غشا را به صورت یک مدل الکتریکی با جریان‌های یونی مختلف شبیه‌سازی می‌کند. مدل همچنین به بررسی اثرات کاهش فعالیت پمپ سدیم-پتاسیم و مبدل سدیم-کلسیم می‌پردازد.

در این مدل تغییرات در جریان‌های یونی بدین صورت است که با کاهش جریان I_{CaL} کاهش ورود کلسیم به سلول رخ می‌دهد که باعث ایجاد ضعف انقباضی می‌گردد. همچنین کاهش جریان I_K کاهش بازپولاریزاسیون و طولانی شدن مدت پتانسیل عمل را به همراه دارد. به علاوه افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک منجر به افزایش تحریک‌پذیری سلول‌ها و افزایش خطر آریتمی نیز می‌شود. ایجاد دپولاریزاسیون‌های زودرس^{۱۱} و دپولاریزاسیون‌های تاخیری^{۱۱} به دلیل اختلال در تنظیم یون‌های کلسیم و پتاسیم باعث وقوع آریتمی در نارسایی قلبی می‌شود که این تغییرات می‌تواند افزایش خطر آریتمی‌های بطنی را به دنبال داشته باشد.

$$I_{NaCa} = k_{NaCa} \left[\frac{[Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_o + [Na^+]_o^3 [Ca^{2+}]_i}{1 + d} \right] \left(e^{\frac{RT}{F}(\eta V)} - e^{\frac{RT}{F}(\eta - 1)V} \right)$$

(16)

I_{Na} جریان سریع داخل شونده، I_{Ca} جریان کندشونده، I_K جریان وابسته به زمان خارج شونده کند پتاسیمی، G_{Na} هدایت سدیمی حداکثر، I_{K1} جریان مستقل از زمان داخل شونده پتاسیمی، I_{Kp} جریان پتاسیمی مربوط به کفه پتانسیل عمل فعال شونده با کلسیم و نیز جریان گذرای خارج شونده با جریان پس زمینه، E_{Na} پتانسیل تعادلی سدیم d, f, X, h, m, j متغیرهای درجه می باشند. G_{CaL} هدایت کلسیمی، E_{CaL} پتانسیل تعادلی کلسیم، و G_K هدایت پتاسیمی، E_K پتانسیل تعادلی پتاسیم است و I_{Leak} که برای مدل کردن نشتی‌های غیرفعال یونی از غشا است. kI_{∞} برابر مقدار حالت بی نهایت متغیر درجه مربوط به جریان I_{K1} است. $G_{K1}, G_K, G_{Na}, G_{Kp}, G_{Leak}$ همان کندکنانسه‌ها یا هدایت‌های یونی غشا سلول قلب در این مدل است. E مبین پتانسیل نرنست مربوط جریان درون معادله می باشد. m, h, j متغیرهای gating وابسته به ولتاژ هستند که از معادلات دیفرانسیلی زیر تبعیت می‌کنند:

$$\frac{d_x}{d_t} = \alpha_x(1 - X) - \beta_x X \quad (11)$$

$$\frac{d_m}{d_t} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (12)$$

$$\frac{d_h}{d_t} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h$$

$$\frac{d_j}{d_t} = \alpha_j(1 - j) - \beta_j j$$

۳،۲،۲،۲- مدل Beeler-Reuter(BR)

این مدل یکی از مدل‌های کلاسیک برای شبیه‌سازی جریان‌های یونی مانند I_{Na} (جریان سریع سدیم) و I_K (جریان پتاسیم تاخیری) است. این مدل برای شبیه‌سازی تغییرات پتانسیل عمل در شرایط طبیعی و پاتولوژیک سلول‌های قلبی استفاده می‌شود. این مدل دارای چهار مؤلفه جریان یونی اصلی می باشد.

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}) \quad (13)$$

$$I_{X1} = X_{K1} I_{X1, \infty} (V_m) \quad (14)$$

I_{Na} جریان سدیمی سریع و مسیول دپولاریزاسیون. d, f, h, m, j متغیرهای درجه سدیم، E_{Na} پتانسیل تعادلی سدیم. I_S جریان آهسته کلسیمی و مسیول ایجاد و

^{۱۱} Delayed Afterdepolarizations (DADs)

^{۱۱} Early Afterdepolarizations (EADs)

V پتانسیل غشا (mV)، C_m ظرفیت غشا ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$)، I_{Na} جریان سدیمی سریع، I_K جریان پتاسیمی سریع، I_L جریان ناشی، m, h, n متغیرهای دروازه‌ای که احتمال باز بودن یا بسته بودن کانال‌ها را کنترل می‌کنند. α, β توابع ولتاژ-وابسته برای نرخ باز و بسته شدن هر دروازه است که به صورت تجربی در اصل مقاله هاجکین هاکسلی تعیین شده است.

۵،۲،۲،۲ مدل Ten-Tusscher(TNNP)

مدل TNNP یکی از مدل‌های پیشرفته برای شبیه‌سازی پتانسیل عمل در سلول‌های قلبی انسان است که تغییرات در جریان‌های یونی مختلف و پارامترهای غشای سلولی را در نظر می‌گیرد. این مدل برای شبیه‌سازی آریتمی‌ها و بررسی اثرات بیماری‌های قلبی مانند بروگادا استفاده می‌شود. مدل ارائه‌شده توسط *Simone Scacchi* و *Silvia Caligari* در سال ۲۰۲۰ به منظور شبیه‌سازی‌های عددی سه‌بعدی بر روی عضله بطن راست قلب طراحی شده است. این مدل در بیماری بروگادا، تغییراتی مانند کاهش هدایت حداکثر جریان سدیم سریع، جریان کلسیمی، جریان پتاسیم خارجی و ضرایب هدایت درون سلولی را بررسی می‌کند [۳۱]. در سال ۲۰۰۶، مدلی دقیق برای سلول‌های بطنی انسان ارائه شد که با کاهش تعداد متغیرها از طریق تکنیک‌های ریاضی، برای شبیه‌سازی آریتمی‌هایی مانند بیماری بروگادا کارآمد است. این مدل از معادلات ریاضی برای توصیف جریان‌های یونی مختلف و تغییرات پتانسیل غشای سلولی بهره می‌برد و به‌طور اختصاصی برای سلول‌های قلبی طراحی شده است [۳۷، ۳۹، ۲].

$$C_m \frac{dV}{dt} = -(I_{ion} + I_{stim}) \quad (19)$$

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = -1(I_{ion} + I_{stim}) + \frac{1}{\rho_x S_x C_m} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{1}{\rho_y S_y C_m} \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} \quad (20)$$

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}) \quad (21)$$

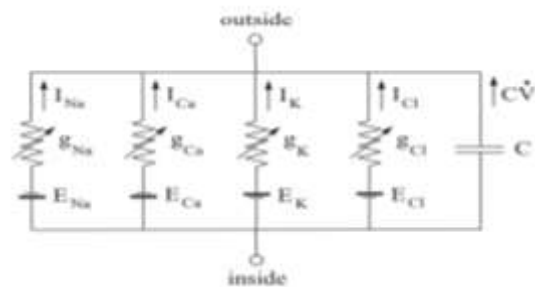
$$I_{Kr} = G_{Kr} \sqrt{\frac{[K_o]}{5.4}} x_{r1} x_{r2} (V - E_K) \quad (22)$$

$$I_{Ks} = G_{Ks} x_s^2 (V - E_K)$$

که در آن k_{NaCa} ثابت نرخ مبدل، d_{NaCa} ثابت اشباع، η فاکتور وابستگی به ولتاژ، این مبدل در خروج کلسیم از سلول و تنظیم سطح کلسیم داخل سلولی نقش دارد.

۴،۲،۲،۲ مدل Hodgkin-Huxley(HH)

مدل هاجکین-هاکسلی (۱۹۵۲) به عنوان استاندارد طلایی برای مدل‌های محاسباتی سیستم عصبی شناخته می‌شود. در این مدل، یک نورون به صورت مدار RC تیوری مدل‌سازی شده است: غشای سلولی به عنوان خازن و کانال‌های یونی به عنوان هادی‌های متغیر تعریف می‌شوند. رسانایی این کانال‌ها به عواملی مانند ولتاژ سلول، جریان یونی و غلظت یون‌ها وابسته است. برای توصیف این برهم‌کنش‌ها، هاجکین-هاکسلی مجموعه‌ای از معادلات دیفرانسیل استخراج کردند که سه رسانایی اصلی (سدیم، پتاسیم و جریان) را شامل می‌شود. این رسانایی‌ها از طریق متغیرهای دروازه‌ای که وابسته به شرایط سلولی هستند، تنظیم می‌شوند [۲۹، ۳۸-۳۰].



شکل (۱) - مدار معادل مدل هاجکین-هاکسلی سلول عصبی [۲۱].

اولین مدل سلول‌های قلبی پستانداران در سال ۱۹۶۲ توسط دنیس نوبل ساخته شد. این مدل در جریان‌ها و رسانایی درگیر بسیار شبیه به هاجکین-هاکسلی بود. با این حال، مدل Denis Noble با یک جریان پتاسیم کند عمل می‌کند. از آنجایی که این جریان دوم به کندی عمل می‌کند، جریان ناشی قادر است سلول‌ها را بدون محرک خارجی به طور منظم، خود به خود تحریک نماید. علاوه بر این، هدایت پایه و پتانسیل تعادل تغییر کرده است. در نهایت، تغییرات جزئی در توابع سرعت که عملکرد نورون‌ها را کنترل می‌کردند، وجود داشت [۲۱، ۳].

$$I_{total} = g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) + g_K n^4 (V - E_K) + g_{Leak} (V - E_{Leak}) \quad (17)$$

برای هر متغیر gating

$$\frac{dX}{dt} = \alpha_x X(1 - X) - \beta_x X \quad (18)$$

$$\mathbf{m}(\mathbf{v}) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{v_{12m} - v}{k_m}\right)} \quad (27)$$

پارامتر $\mathbf{m}(\mathbf{v})$ وابسته به شبیه سازی تابع لاجستیک یا ریچاردز است. هدایت ها، g_L, g_{Na}, g_K و پتانسیل تعادلی، E_L, E_K, E_{Na} را نیز با نمادهای مخصوص به آن‌ها نشان داده می‌شود.

مدل $I_{Nap} + I_K$ دو تابع فعالیت یکی برای یون سدیم و دیگری برای یون پتاسیم دارد که ممکن است هر یک از آن‌ها و یا هر دو در اثر جهش ژنتیکی دچار تغییرات گردند. روشن است که در این مسیله خاص دریاچه‌ی سدیمی آنی و فاقد دینامیک است و بیشتر بر فاز بالازدگی پتانسیل عمل اثر دارد و دریاچه پتاسیمی بیشتر دینامیک و رفتار زمانی پتانسیل را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

3.2- تنظیم پارامترهای مدل

مدل پیشنهادی در این مطالعه تنها یک پارامتر تنظیم‌پذیر دارد که همان پارامتر شکل تابع (h) در تابع فعال‌سازی^{۱۲} ریچاردز است. سایر پارامترهای تابع، در بازه‌های منطقی و زیستی به صورت تصادفی انتخاب شده‌اند و کدنویسی الگوریتم لازم برای شبیه‌سازی و بهینه‌سازی با استفاده از نرم‌افزار Matlab انجام شده است. پارامتر h نقش کلیدی در توصیف شکل پروفایل سرعت بازشدگی کانال‌های یونی ایفا می‌کند. این پارامتر میزان عدم تقارن منحنی فعال‌سازی را کنترل کرده و مستقیماً بر تحریکی‌پذیری غشا سلول تاثیر می‌گذارد، که خود یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های عملکرد الکتریکی سلول‌های قلبی است. به منظور تحلیل تاثیرات این پارامتر، شبیه‌سازی‌هایی برای مقادیر مختلف h شامل 0.3، 1، 1.3 در مدل‌های مورد استفاده انجام گرفت که نتایج آن در بخش‌های بعدی ارایه و تحلیل شده‌اند.

۴،۲- الگوریتم بهینه‌سازی PSO

همچنین در این مطالعه، برای بهینه‌سازی پارامتر h و دستیابی به بهترین تطابق میان مدل‌های شبیه‌سازی شده و حالت‌های طبیعی پتانسیل عمل، از الگوریتم ازدحام ذرات (PSO) استفاده شده است. PSO یک الگوریتم بهینه‌سازی مبتنی بر جمعیت است که از رفتار گروهی موجودات طبیعی مانند پرندگان یا ماهی‌ها الهام گرفته است. در این روش، هر ذره در فضای جستجو حرکت می‌کند و با استفاده از بهترین موقعیت‌های خود و هم‌تیمی‌هایش، به‌طور پیوسته به سمت بهترین جواب حرکت می‌کند. الگوریتم PSO در این مطالعه

$$I_{K1} = G_{K1} \sqrt{\frac{[K_o]}{5.4}} x_{k1} (V - E_K). \quad (23)$$

C_m ظرفیت غشا به ازای واحد سطح، v ولتاژ غشا، I_{ion} مجموع جریان‌های یونی، I_{stim} جریان تحریک خارجی، ρ_x, ρ_y مقاومت بافت در راستای محورهای x و y ، S_x, S_y نسبت سطح به حجم در این دو راستا، m, h, z دروازه‌های فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی برای جریان سدیم، E_{Na} پتانسیل معکوس سدیم، d, f, f_{Ca} دروازه‌های فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی ولتاژی و وابسته به کلسیم، E_{Ca} پتانسیل معکوس کلسیم، x_{r1}, x_{r2} دروازه‌های فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی برای جریان I_{Kr} ، I_{Ks} دروازه‌های فعال‌سازی برای جریان I_{K1} ، I_{Ks} دروازه‌های فعال‌سازی برای جریان I_{leak} ، I_{K1} ، I_{Ca} سارکوپلاسمیک، I_{up} جریان پمپاژ کلسیم به داخل شبکه سارکوپلاسمیک، I_{rel} جریان آزاد شدن کلسیم از شبکه سارکوپلاسمیک.

مدل‌های ریاضی مختلفی برای شبیه‌سازی اثرات سندرم بروگادا بر تغییرات جریان‌های یونی و پارامترهای غشای سلولی به کار گرفته شده‌اند [۳۲، ۳۳، ۳].

$$I_{Nap} + I_K \quad \text{مدل } -6, 2, 2, 2$$

مدل $I_{Nap} + I_K$ یک مدل ساده است که شامل جریان‌های سدیم سریع و پتاسیم است. این مدل برای تحلیل‌های اولیه پتانسیل عمل مناسب است و برای بررسی دقیق‌تر اثرات جهش‌های ژنتیکی و بیماری‌های قلبی مانند بروگادا استفاده می‌شود. یک مدل کمینه دو متغیر حالت است که بسیاری از خواص پتانسیل عمل را به خوبی شبیه‌سازی می‌کند [۱۸]. بنابراین برای داشتن یک ارزیابی اولیه از فرضیه‌ی مطرح شده در این تحقیق، از آن به عنوان مدل پتانسیل عمل استفاده خواهیم کرد. این مدل یکی از اصلی‌ترین و مفیدترین مدل‌ها در علوم اعصاب می‌باشد. این مدل دارای جریان سریع سدیم، و جریان نسبتاً کندتر پتاسیم است. معادلات اصلی این مدل به صورت معادلات زیر می‌باشد:

$$\dot{v} = -g_L(v - E_L) - g_{Na} m(v)(v - E_{Na}) - g_K n(v - E_K) \quad (24)$$

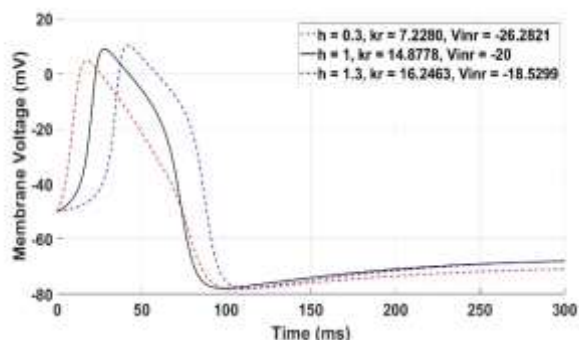
$$\dot{n} = \frac{1}{\tau_n} (n(v) - n) \quad (25)$$

$$n(v) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{v_{12n} - v}{k_n}\right)} \quad (26)$$

^{۱۲} activation

می‌شود اما دامنه و شیب آن کاهش یافته و تنها اختلال خفیفی در جریان سدیمی مشاهده می‌شود [49].

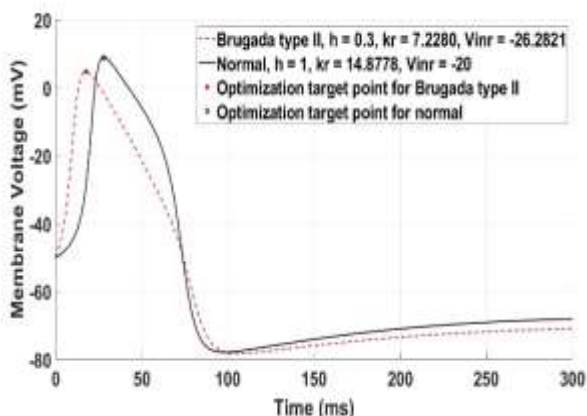
1.1.3- نتایج حاصل از مدل $I_{NaP} + I_k$



شکل (2)- نمودار تغییرات پتانسیل غشا در مقابل زمان برای مقادیر مختلف h در

مدل $I_{NaP} + I_k$ با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب Na

در شکل (2) با افزایش مقدار h در تابع فعالسازی ریچاردز برای g_{Na} ، زمان رسیدن به پتانسیل اوج کاهش یافته و دامنه پتانسیل افزایش یافته است که بیانگر دپلاریزاسیون سریع‌تر و پاسخ قوی‌تر غشا به تحریک است.



شکل (3)- نمودار مدل $I_{NaP} + I_k$ با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب Na

برای بهینه‌سازی حالت بروگادا نوع دوم به نرمال

در شکل (3) با بهینه‌سازی h برای g_{Na} در شرایط بروگادا نوع II، دامنه و مدت پتانسیل عمل به مقادیر نزدیک به حالت نرمال بازمی‌گردد که نشان‌دهنده اثربخشی بالای این تابع در اصلاح دینامیک غشایی است.

برای بهینه‌سازی پارامترهای مدل‌های مختلف پتانسیل عمل سلول‌های قلبی به کار گرفته شده و قادر است تغییرات پارامترهای مدل‌ها را به طور موثر تنظیم کند. نتایج نشان می‌دهد که استفاده از PSO باعث بهبود دقت شبیه‌سازی‌ها و تطابق بیشتر نتایج شبیه‌سازی با داده‌های تجربی می‌شود. همچنین این الگوریتم قادر به یافتن بهترین مقادیر پارامترهای تابع ریچاردز است که می‌تواند اثرات بیماری بروگادا را بهبود بخشد و حالت پاتولوژیک را به حالت نرمال تبدیل کند. هدف الگوریتم بهینه‌سازی، حداقل‌سازی این خطاها و بیشینه‌سازی تطابق با رفتار فیزیولوژیکی نرمال سلول‌های قلبی بود. مقدار بهینه‌ی پارامتر h معیاری بود که در صورت اعمال، منجر به بیشترین کاهش در اختلاف بین ویژگی‌های الکتریکی حالت بیمار و حالت نرمال می‌شد.

3- نتایج

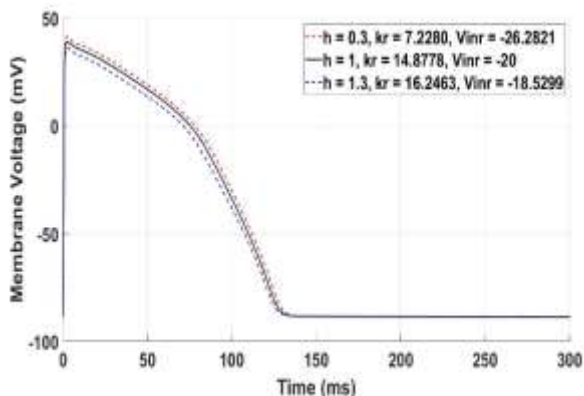
1.3- شبیه‌سازی مدل‌ها

در این بخش، نتایج شبیه‌سازی پتانسیل عمل سلول‌های قلبی با استفاده از شش مدل کلاسیک الکتروفیزیولوژیکی شامل $I_{NaP} + I_k$ ، HH، TNNP، LR، BR و PB ارایه شده است. که در سه وضعیت فیزیولوژیکی شامل حالت نرمال، بروگادای نوع I که اختلال در کانال پتاسیمی و بروگادای نوع II که اختلال در کانال سدیمی است، ارایه شده است. در این شبیه‌سازی‌ها، تاثیر تابع فعالسازی ریچاردز و تغییرات پارامتر شکل آن (h) در مقادیر ۰،۳، ۱ و ۱،۳ مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج به دست آمده با هدف تحلیل نحوه شکل‌گیری پتانسیل عمل در وضعیت‌های نرمال و پاتولوژیک، بررسی اثر پارامتر h بر بازبایی ویژگی‌های فیزیولوژیکی، و نیز ارزیابی اثربخشی الگوریتم بهینه‌سازی ازدحام ذرات (PSO) برای تنظیم دقیق این پارامتر مورد تحلیل قرار گرفته‌اند. تمرکز ویژه‌ای بر تغییرات دامنه ولتاژ^{۱۳} (APA)، مدت پتانسیل عمل^{۱۴} (APD)، و زمان رسیدن به پیک^{۱۵} (t_{peak}) در پاسخ به بهینه‌سازی تابع ریچاردز صورت گرفته است. تفسیر نتایج شبیه‌سازی بر مبنای ویژگی‌های فیزیولوژیکی در مطالعات بدین صورت است که در بروگادای نوع I، کاهش یا حذف گنبد پتانسیل عمل در لایه اپیکارد به دلیل افزایش جریان پتاسیمی یا کاهش شدید جریان سدیمی منجر به تسریع بازپولاریزاسیون و ایجاد اختلاف ولتاژ قابل توجه میان اپیکارد و اندوکارد می‌شود. در مقابل، در نوع II، گنبد پتانسیل عمل حفظ

^{۱۵} Time to Peak

^{۱۳} Action Potential Amplitude

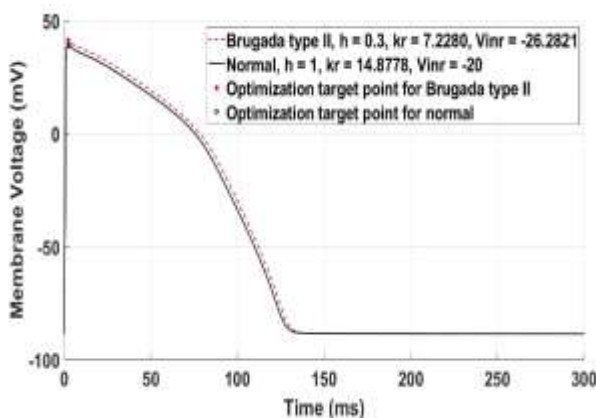
^{۱۴} Action Potential Duration



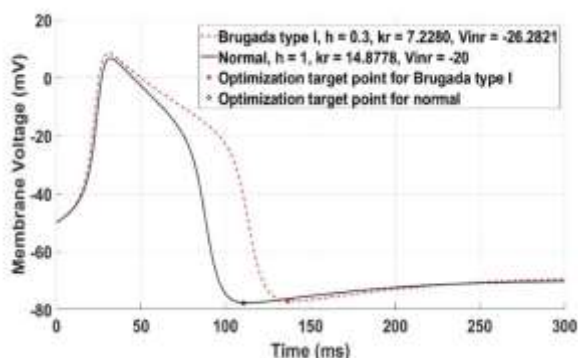
شکل (۶) - نمودار تغییرات پتانسیل غشا در مقابل زمان برای مقادیر مختلف h در مدل Hodgkin-Huxley با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب Na در شکل (۶) افزایش h بر g_{Na} باعث افزایش سرعت و دامنه دپلاریزاسیون می‌شود.



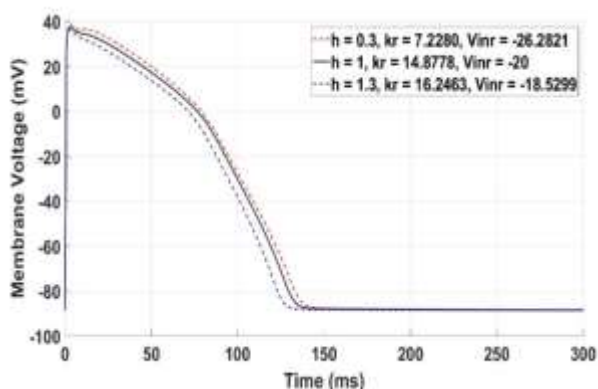
شکل (۴) - نمودار تغییرات پتانسیل غشا در مقابل زمان برای مقادیر مختلف h در مدل $I_{NaP} + I_K$ با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K در شکل (۴) با افزایش h در تابع فعالسازی g_K روند بازپولاریزاسیون تعدیل شده و مدت فاز افزایش یافته است.



شکل (۷) - نمودار مدل Hodgkin-Huxley با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب Na برای بهینه‌سازی حالت بروگادا نوع دوم به نرمال در شکل (۷) بهینه‌سازی h در بروگادا نوع II موجب بهبود شکل پتانسیل عمل و نزدیک شدن آن به حالت نرمال گردید.



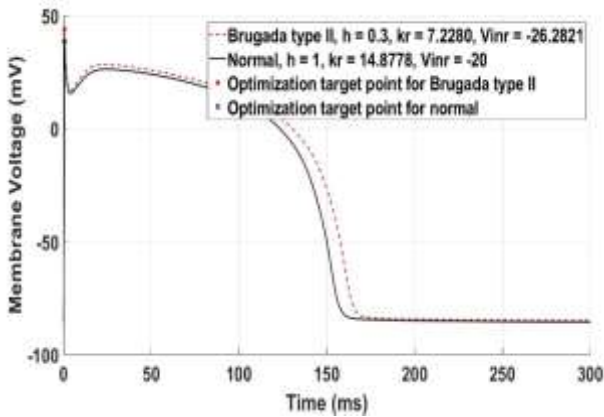
شکل (۵) - نمودار مدل $I_{NaP} + I_K$ با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K برای تبدیل حالت بروگادا نوع اول به نرمال در شکل (۵) بهینه‌سازی h برای g_K در شرایط بروگادا نوع I موجب بازگردانی شکل موج پتانسیل عمل به حالت نرمال شد.



شکل (۸) - نمودار مدل Hodgkin-Huxley با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K

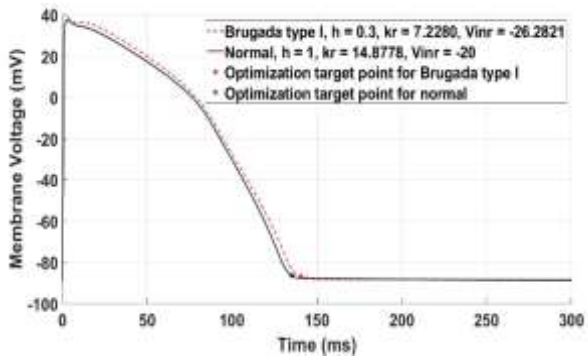
نتایج نشان دادند که با افزایش مقدار h ، دامنه پتانسیل عمل (APA) افزایش و مدت آن (APD) کاهش می‌یابد. این امر به ویژه در نوع II سندرم بروگادا (ناشی از اختلال در کانال سدیمی) منجر به بازگردانی شکل موج به حالت نرمال شد. الگوریتم بهینه‌سازی PSO توانست مقدار h را طوری تنظیم کند که فاصله بین وضعیت پاتولوژیک و فیزیولوژیک به حداقل برسد.

2.1.3- نتایج حاصل از مدل Hodgkin-Huxley (HH)



شکل (۱۱)-نمودار مدل Ten-Tusscher با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K برای بهینه‌سازی حالت بروگادا به نرمال

در شکل (۱۱) بهینه‌سازی h منجر به بازیابی موفقیت‌آمیز ولتاژ غشا در شرایط بروگادا شد.



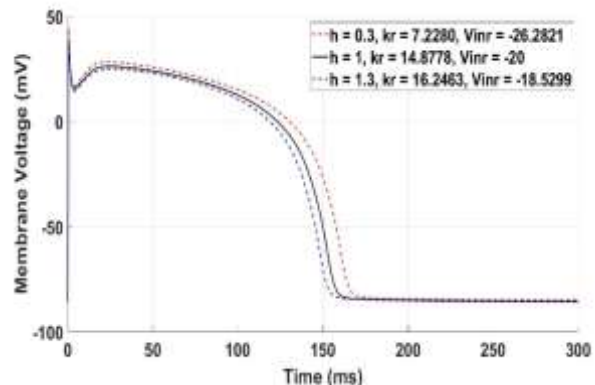
شکل (۹)- نمودار مدل Hodgkin-Huxley با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K برای بهینه‌سازی حالت بروگادا به نرمال

در شکل (۸) و (۹): تغییرات h در g_K نیز مشابه دیگر مدل‌ها موجب بهبود فاز بازپولاریزاسیون و تصحیح پاسخ غشا در شرایط بیماری شد.

شبیه‌سازی مدل HH نشان داد که تغییرات تابع ریچاردز بر روی جریان سدیمی در این مدل نیز موجب افزایش دامنه دپلاریزاسیون و کاهش t_{peak} می‌شود. به‌کارگیری الگوریتم PSO برای بهینه‌سازی پارامتر h ، به‌ویژه در نوع II سندرم بروگادا، باعث بهبود قابل توجه در ولتاژ پیک و شکل کلی پتانسیل عمل شد.

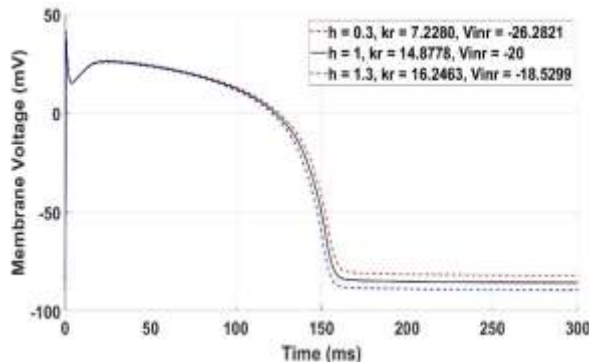
تحلیل حساسیت در این مدل بیانگر پاسخ‌پذیری متوسط نسبت به پارامتر h بود، به‌طوری‌که APA تا حدود ۲،۳۲ میلی‌ولت و APD حدود ۵،۴۸ میلی‌ثانیه تغییر نشان دادند. این مقادیر کمتر از سایر مدل‌ها بوده و بیانگر پایداری نسبی مدل HH در برابر تغییرات تابع فعال‌سازی است.

3.1.3 نتایج حاصل از مدل Ten Tusscher(TNNP)

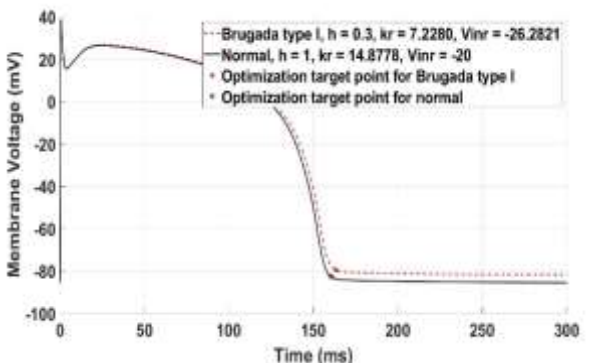


شکل (۱۰)-تحلیل نمودار مدل Ten-Tusscher با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب Na

در شکل (۱۰) تغییر h بر g_{Na} موجب تسریع دپلاریزاسیون و افزایش دامنه پتانسیل عمل گردید.



شکل (۱۲)-نمودار مدل Ten-Tusscher با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K



شکل (۱۳)-نمودار مدل Ten-Tusscher با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K برای بهینه‌سازی حالت بروگادا به نرمال

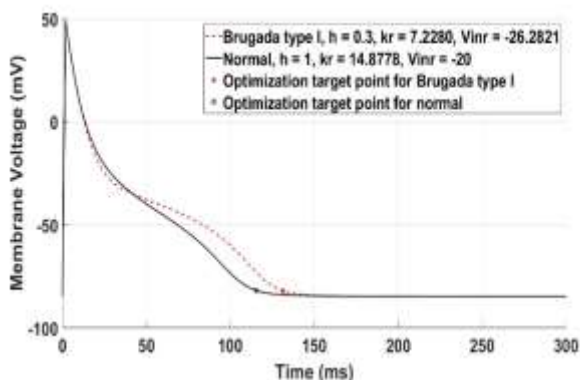
شکل (۱۲) و (۱۳) اصلاح h در g_K نیز تاثیر مثبتی بر بازپولاریزاسیون و فاز پلاتو داشت.

در مدل TNNP، تنظیم تابع فعال‌سازی ریچاردز روی کانال‌های سدیمی و پتاسیمی نشان داد که این مدل نیز به خوبی قادر به بازنمایی تغییرات پاتولوژیک ناشی از بروگادا است. با افزایش h ، دامنه ولتاژ افزایش و مدت پتانسیل عمل کاهش یافت.

در بروگادای نوع II، الگوریتم PSO توانست به‌طور دقیق مقادیر بهینه h را استخراج کرده و شکل موج را به وضعیت

نرمال بازگرداند. میزان تغییر در APA حدود ۵,۳۷ میلی‌ولت و در APD حدود ۲,۹۵ میلی‌ثانیه ثبت شد. حساسیت پایین این مدل نسبت به تغییرات h نشان‌دهنده طراحی پایدار و دقیق مدل TNNP در شرایط فیزیولوژیکی است.

4.1.3-نتایج حاصل از مدل Luo-Rudy(LR)



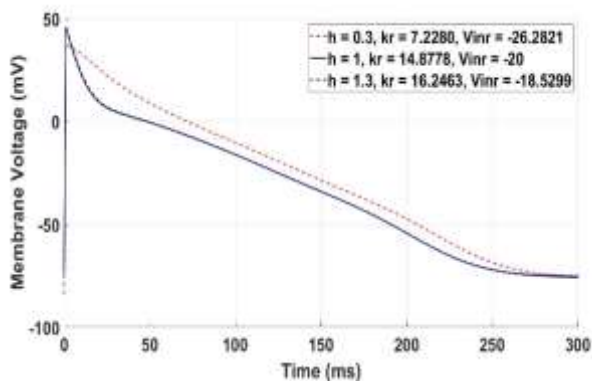
شکل (۱۷)-نمودار مدل Luo-Rudy با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K برای بهینه‌سازی حالت بروگادا به نرمال

در شکل (۱۶) و (۱۷): تغییرات مشابه در g_K نیز نتایج مثبتی در بازگردانی عملکرد غشا داشتند.

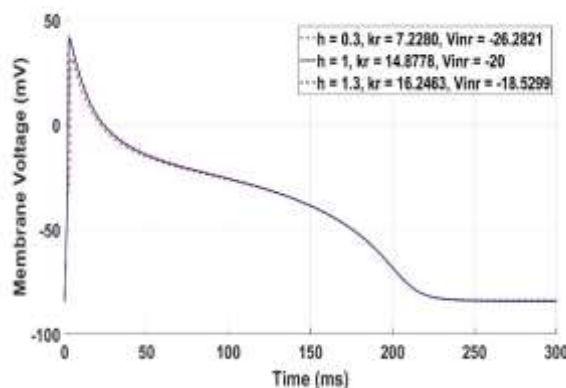
مدل Luo-Rudy در این مطالعه یکی از واکنش‌پذیرترین مدل‌ها نسبت به تغییرات تابع ریچاردز بود. با افزایش مقدار h ، دامنه پتانسیل عمل به میزان ۸,۸۸ میلی‌ولت افزایش یافت و زمان رسیدن به پیک به شدت کاهش پیدا کرد.

در هر دو نوع بروگادا، خصوصاً نوع II، الگوریتم PSO توانست با تنظیم h ، شکل پتانسیل عمل را به حالت طبیعی نزدیک کند. عملکرد این مدل از نظر تطبیق‌پذیری با داده‌های بیماری‌محور بسیار قابل توجه بود و نتایج به‌دست‌آمده از آن با نتایج بالینی مطابقت داشت.

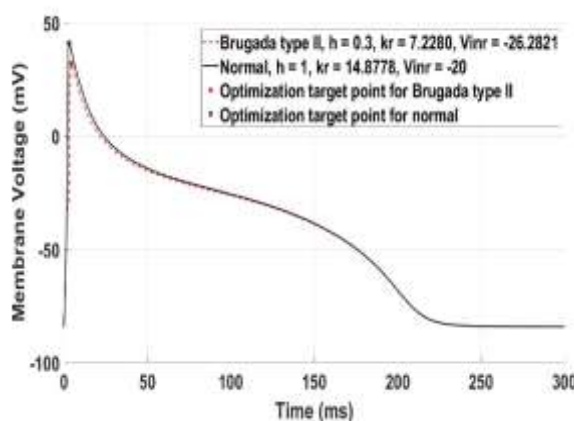
5.1.3-نتایج حاصل از مدل Beeler- (BR) Reuter



شکل (۱۸)-نمودار مدل Beeler-Reuter با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب Na

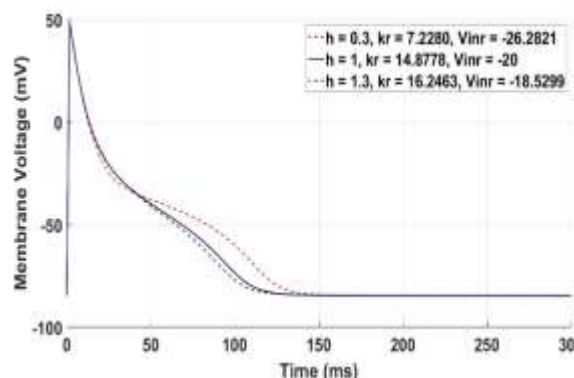


شکل (۱۴)- نمودار مدل Luo-Rudy با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب Na



شکل (۱۵)-نمودار مدل Luo-Rudy با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب Na برای بهینه‌سازی حالت بروگادا به نرمال

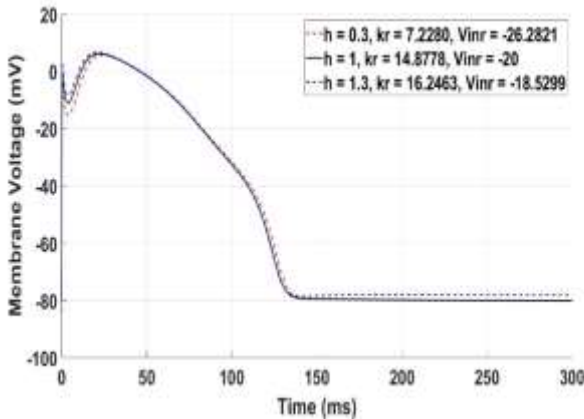
در شکل (۱۴) و (۱۵) افزایش h بر g_{Na} موجب افزایش سرعت پاسخ و امکان تبدیل شرایط بروگادا نوع II به حالت نرمال شد.



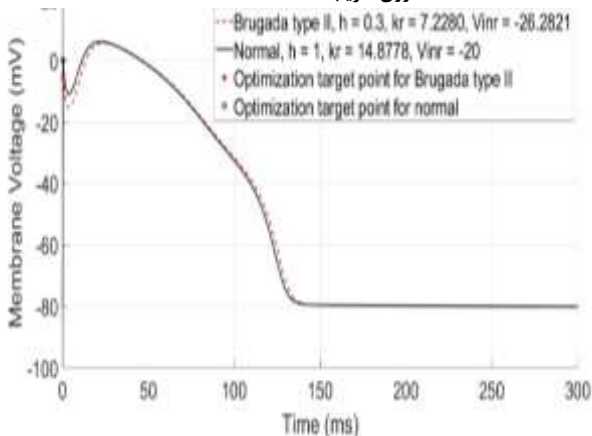
شکل (۱۶)-نمودار مدل Luo-Rudy با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K

عملکرد الکتریکی غشا را کاهش دهد. این مدل از نظر تعادل واکنش در هر دو کانال سدیمی و پتاسیمی نتایج قابل قبولی نشان داد.

6.1.3- نتایج حاصل از مدل Priebe-Beuckelman (PB)

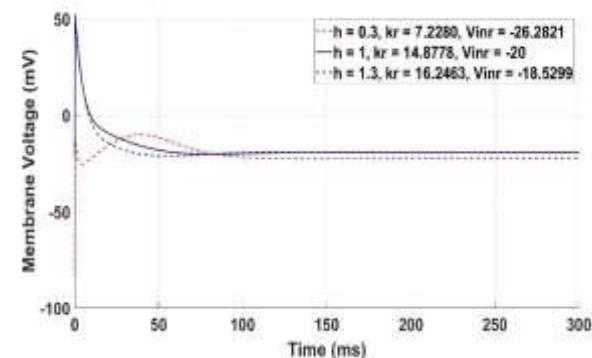


شکل (۱۹)- نمودار مدل Beeler-Reuter با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب Na برای بهینه‌سازی حالت بروگادا به نرمال

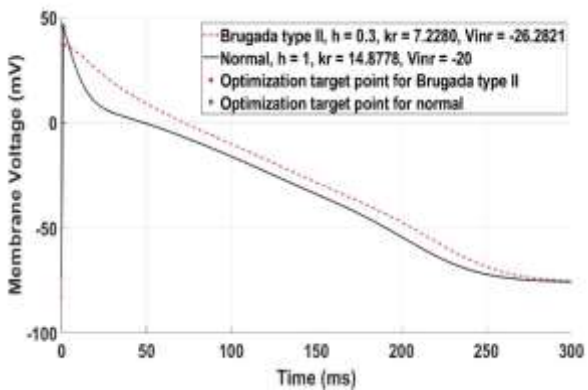


شکل (۲۰)- نمودار مدل Beeler-Reuter با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K

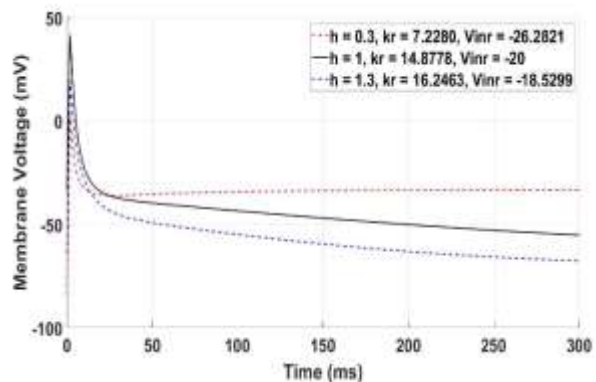
شکل (۲۱)- نمودار مدل Beeler-Reuter با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K برای بهینه‌سازی حالت بروگادا به نرمال



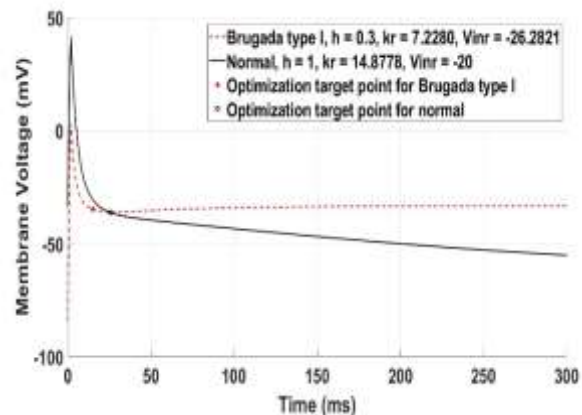
شکل (۲۲)- نمودار مدل Priebe-Beuckelman با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K



شکل (۲۳)- نمودار مدل Priebe-Beuckelman با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب Na برای بهینه‌سازی حالت بروگادا به نرمال



شکل (۲۴)- نمودار مدل Priebe-Beuckelman با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب Na

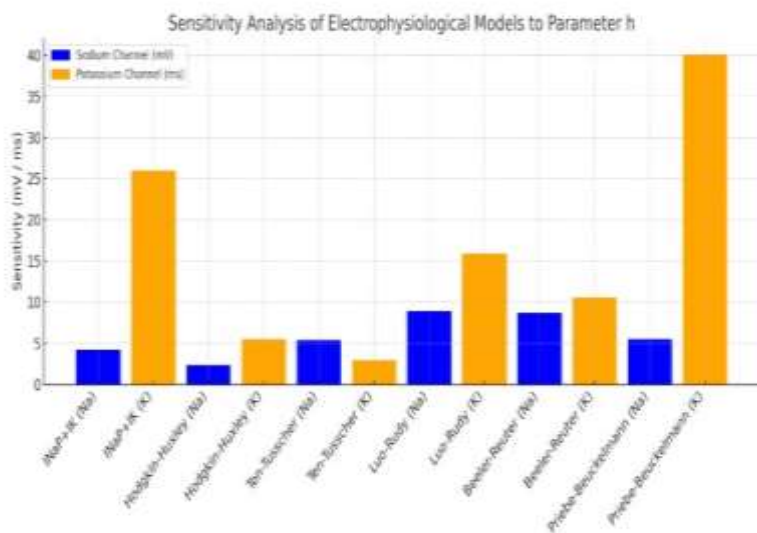


شکل (۲۵)- نمودار مدل Priebe-Beuckelman با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K

در شکل (۲۰) و (۲۱) تنظیم h برای g_K نیز در بهینه‌سازی پاسخ غشا موثر بود. مدل BR نیز به خوبی توانست پاسخ‌های پاتولوژیک ناشی از بروگادا را بازنمایی کند. افزایش h باعث افزایش دامنه پتانسیل عمل تا حدود ۸٫۶۵ میلی‌ولت و کاهش APD به میزان ۱۰٫۵۶ میلی‌ثانیه شد. در هر دو نوع بیماری، الگوریتم PSO توانست بهینه‌سازی موثری ارائه دهد و نوسانات

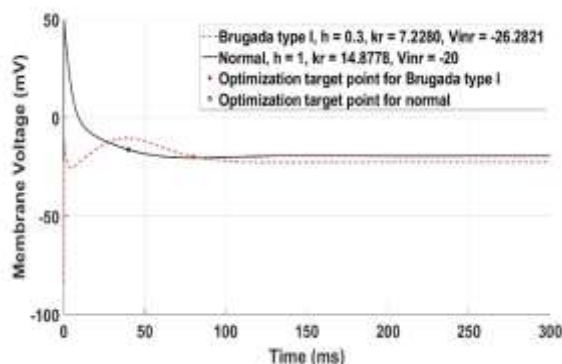
نوع کانال یونی داشت که این موضوع به ساختار پایدارتر این مدل نسبت داده می‌شود.

این نتایج در نمودار (۱) نیز به صورت مقایسه‌ای نمایش داده شده‌اند. محور افقی مدل‌های مختلف و محور عمودی میزان حساسیت به پارامتر h را نشان می‌دهند. رنگ آبی نمایانگر تغییرات در کانال‌های سدیمی و رنگ نارنجی مربوط به کانال‌های پتاسیمی است. این تحلیل تاکید می‌کند که برخی مدل‌ها به‌ویژه در بخش پتاسیمی دارای قابلیت پاسخ‌دهی بالایی به تنظیمات تابع ریچاردز هستند و می‌توانند برای طراحی مداخلات مدل محور مناسب‌تر باشند. نمودار (۱) - تحلیل حساسیت مدل‌های الکتروفیزیولوژیکی نسبت به پارامتر h



1.2.3- جدول تحلیل حساسیت مدل‌های الکتروفیزیولوژیکی

در این جدول، تغییرات شاخص‌های کلیدی پتانسیل عمل شامل APA یا APD در پاسخ به تغییر پارامتر h به مقدار ۰٫۷ در هر یک از مدل‌های مورد استفاده نشان داده شده است. نوع کانال یونی دچار اختلال (سدیمی یا پتاسیمی) بر اساس نوع سندرم بروگادا نوع I یا II تعیین شده و میزان حساسیت مدل به صورت کیفی (پایین، متوسط، بالا، بسیار بالا) براساس مقدار Δ محاسبه شده است.



شکل (۲۵) - نمودار مدل Priebe-Beuclerman با تابع فعالسازی ریچاردز بر روی ضرب K برای بهینه‌سازی حالت بروگادا به نرمال در شکل (۲۴) و (۲۵) تغییر h در g_{Kr} نیز در بازگرداندن پتانسیل عمل به رفتار طبیعی در بروگادا نوع I نقش موثری ایفا کرد.

مدل PB یکی از مدل‌هایی بود که بیشترین حساسیت را نسبت به تغییر در پارامتر h نشان داد، به‌ویژه در بخش پتاسیمی. در شرایط بروگادای نوع I، APD تا حدود ۴۰٫۱۳ میلی‌ثانیه کاهش یافت و در بروگادای نوع II، APA تا ۵٫۵۱ میلی‌ولت افزایش یافت. الگوریتم PSO در این مدل عملکرد بسیار خوبی از خود نشان داد و توانست هر دو نوع اختلال را به دقت اصلاح کرده و خروجی‌های شبه‌فیزیولوژیک تولید نماید. این مدل برای تحلیل‌های مبتنی بر بازپولاریزاسیون انتخاب مناسبی محسوب می‌شود.

2.3- تحلیل حساسیت مدل‌ها نسبت به پارامتر h

به منظور ارزیابی میزان واکنش‌پذیری مدل‌های الکتروفیزیولوژیکی نسبت به تغییرات تابع فعال‌سازی ریچاردز، تحلیل حساسیت برای پارامتر h انجام شد. در این تحلیل، مقدار بهینه h برابر با ۰٫۷ در نظر گرفته شد و میزان تغییرات در شاخص‌های اصلی پتانسیل عمل شامل APA و APD مورد بررسی قرار گرفت. در مدل‌هایی که اختلال مربوط به کانال سدیمی بروگادای نوع II شبیه‌سازی شده بود، حساسیت به صورت تغییر در دامنه پتانسیل عمل (واحد میلی‌ولت) محاسبه شد. در مقابل، در مدل‌های مرتبط با اختلال در کانال پتاسیمی بروگادای نوع I، حساسیت بر اساس تغییر در مدت پتانسیل عمل (واحد میلی‌ثانیه) گزارش گردید. نتایج حاصل از این تحلیل نشان داد که مدل‌های PB و مدل ساده‌شده بیشترین حساسیت به تغییرات پارامتر h را در بخش پتاسیمی از خود نشان دادند، به طوری که تغییرات APD در آن‌ها به ترتیب حدود ۴۰٫۱۳ و ۲۶ میلی‌ثانیه بود. در سوی دیگر، مدل LR بیشترین تغییر در دامنه ولتاژ را در کانال سدیمی تجربه کرد (حدود ۸٫۸۸ میلی‌ولت). مدل TNNP پایین‌ترین حساسیت را در هر دو

جدول (2) - مقادیر حساسیت مدل‌های مختلف الکتروفیزیولوژیکی نسبت به تغییر در پارامتر h

مدل	دریچه	تغییرات نقاط معیار (حساسیت)
INap+IK	سدیمی	۴,۱۸۵۵mV
INap+IK	پتاسیمی	۲۶ms
Hodgkin-Huxley	سدیمی	۲,۳۲۴۶mV
Hodgkin-Huxley	پتاسیمی	۵,۴۸۴۵ms
Ten-Tusscher	سدیمی	۵,۳۶۶۲mV
Ten-Tusscher	پتاسیمی	۲,۹۴۷۹ms
Luo-Rudy	سدیمی	۸,۸۸۱۶mV
Luo-Rudy	پتاسیمی	۱۵,۹۲۱۶ms
Beeler-Reuter	سدیمی	۸,۶۵۲۸mV
Beeler-Reuter	پتاسیمی	۱۰,۵۶۱۱ms
Priebe-Beuckelman	سدیمی	۵,۵۱۰۴mV
Priebe-Beuckelman	پتاسیمی	40.13 ms

۴- بحث

سندرم بروگادا یکی از پیچیده‌ترین اختلالات کانالوپاتی قلبی است که عمدتاً ناشی از جهش در ژن $SCN5A$ و در مواردی دیگر به دلیل اختلال در کانال‌های پتاسیمی بروز می‌یابد. کاهش جریان سدیمی و یا افزایش جریان پتاسیمی، منجر به ناپایداری الکتریکی و شکل‌گیری آریتمی‌های خطرناک می‌شود. در این پژوهش، با استفاده از تابع فعال‌سازی غیرخطی ریچاردز و بهینه‌سازی آن به وسیله‌ی PSO، مدلی توسعه یافت که توانست رفتارهای پاتولوژیک پتانسیل عمل را به حالت نرمال بازگرداند. مقایسه عملکرد مدل‌ها نشان داد که مدل‌های LR و PB حساسیت بالایی نسبت به تغییرات پارامتر h در تابع ریچاردز دارند. این موضوع نشان می‌دهد که این مدل‌ها برای تحلیل دقیق جهش‌های ژنتیکی و تنظیم دینامیک پتانسیل عمل در بیماران مبتلا به بروگادا مناسب‌تر هستند. همچنین یافته‌ها تایید کردند که در بیشتر مدل‌ها، تغییر در پارامتر h تأثیر بیشتری بر کانال‌های پتاسیمی داشته که نقش مهمی در بازپولاریزاسیون دارند. استفاده از الگوریتم PSO به عنوان روشی برای تنظیم دقیق پارامتر h ، قابلیت انطباق مدل با ویژگی‌های فیزیولوژیکی را افزایش داد. این بهینه‌سازی، منجر به بهبود در شاخص‌هایی مانند دامنه پتانسیل عمل (APA)،

مدت آن (APD)، و زمان رسیدن به پیک (t_{peak}) شد. یافته‌های این مطالعه با نتایج پژوهش‌های اخیر که از هوش مصنوعی و الگوریتم‌های تکاملی در شخصی‌سازی مدل‌های قلبی بهره گرفته‌اند، هم‌راستا هستند [43,44,45].

از سوی دیگر، استفاده از تابع ریچاردز با یک پارامتر تنظیم‌پذیر، نسبت به توابع کلاسیک مانند تابع لاجستیک، انعطاف‌پذیری بیشتری در مدل‌سازی رفتار غیرخطی کانال‌های یونی ایجاد کرد. این ویژگی به‌ویژه در بازنمایی اختلالات ناشی از جهش‌های ژنتیکی اهمیت دارد. نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های جدید در حوزه مدل‌سازی چندمقیاسی و درمان‌های ژن‌محور مانند CRISPR هم‌خوانی دارد [42,46,47].

در مجموع، کاربرد ترکیبی از مدل‌سازی ریاضی، توابع غیرخطی انعطاف‌پذیر، و الگوریتم‌های بهینه‌سازی هوشمند، زمینه‌ساز توسعه مدل‌های فردمحور در تحلیل اختلالات قلبی شده و گامی مهم در جهت درمان‌های شخصی‌سازی شده مبتنی بر ژنتیک محسوب می‌شود.

۵- نتیجه گیری

مطالعه حاضر یک چارچوب ریاضی نوین برای شبیه‌سازی و اصلاح پتانسیل عمل در سلول‌های قلبی تحت تأثیر سندرم بروگادا ارائه می‌دهد. با استفاده از تابع فعال‌سازی ریچاردز و بهینه‌سازی پارامتر h ، این مدل توانست دینامیک کانال‌های سدیمی و پتاسیمی را به نحوی تنظیم کند که پاسخ الکتروفیزیولوژیکی سلول‌ها به وضعیت طبیعی نزدیک شود. بهینه‌سازی مبتنی بر PSO نشان داد که تنظیم دقیق تنها یک پارامتر می‌تواند تأثیر چشم‌گیری در بازیابی عملکرد الکتریکی سلول‌ها داشته باشد. همچنین تحلیل حساسیت مدل‌ها نشان داد که تفاوت واکنش‌پذیری بین مدل‌ها و نوع کانال‌های یونی (سدیمی یا پتاسیمی) می‌تواند راهنمای مناسبی برای انتخاب مدل در مطالعات هدفمند باشد.

این یافته‌ها نشان می‌دهند که مدل ارائه‌شده نه تنها برای تحلیل دقیق اختلالات ژنتیکی مانند سندرم بروگادا کاربرد دارد، بلکه می‌تواند به‌عنوان بستری برای طراحی درمان‌های پیش‌بینی‌کننده و فردمحور، از جمله درمان‌های ژنی و دارویی، مورد استفاده قرار گیرد. در آینده، ترکیب این مدل با داده‌های واقعی بیمار و رویکردهای یادگیری ماشین می‌تواند گام مهمی در توسعه پزشکی شخصی‌شده در حوزه آریتمی‌های قلبی باشد.

۶- منابع



domains. *Journal of General Physiology*. 2017;149(3):389-403.

[16] Escárcega RO, Jiménez-Hernández M, García-Carrasco M, Pérez-Alva JC, Brugada J. The Brugada syndrome. *Acta cardiologica*. 2009;64(6):795-801.

[17] Guidi G, Bartolucci C, Frosio A, Marchese P, Bucchi A, Baruscotti M, et al., editors. Analysis of a Case of Brugada Syndrome Through Numerical Simulation of Ventricular Action Potential. 2020 *Computing in Cardiology*; 2020: IEEE.

[18] Antzelevitch C, Rudy Y. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2001;12(۲)

[19] Antzelevitch C, Yan G-X. Cellular and ionic mechanisms responsible for the Brugada syndrome. *Journal of electrocardiology*. 2000;33:33-9.

[20] Martin CA, Zhang Y, Grace AA, HUANG CLH. Increased right ventricular repolarization gradients promote arrhythmogenesis in a murine model of Brugada syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010;21(10):1153-9.

[21] Nishii N, Nagase S, Morita H, Kusano KF, Namba T, Miura D, et al. Abnormal restitution property of action potential duration and conduction delay in Brugada syndrome: both repolarization and depolarization abnormalities. *Europace*. 2010;12(4):544-52.

[22] Fenton FH, Cherry EM. Models of cardiac cell. *Scholarpedia*. 2008;3(8):1868.

[23] Sabzpozshani S.H, Ghajarjazy A. Simulating Notch-Dome Morphology of Action Potential of Ventricular Cell: How the Speeds of Positive and Negative Feedbacks on Transmembrane Voltage Can Influence the Health of a Cell? *BioMed Research International*. 2020;2020(1):5169241.

[24] Antzelevitch C, Patocskai B. Brugada syndrome: clinical, genetic, molecular, cellular, and ionic aspects. *Current problems in cardiology*. 2016;41(1):7-57.

[25] Zhang Z, Chen P-S, Weiss JN, Qu Z. Why is only type 1 electrocardiogram diagnostic of Brugada syndrome? Mechanistic insights from computer modeling. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2022;15(1):e010365.

[26] Juybari CM, Gaetani SL, Miller AH, Barr Jr GC. Brugada syndrome in the setting of hypothermia. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2022;56:391. e5-. e7.

[27] Biasi N, Seghetti P, Tognetti A, editors. A transmurally heterogeneous model of the ventricular tissue and its application for simulation of brugada syndrome. 2022 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC); 2022: IEEE.

[1] McAllister RE, D. Noble, and R. Tsien, . Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *The Journal of physiology*. 1975;251(1):1-59.

[2] Amin AS, Asghari-Roodsari A, Tan HL. Cardiac sodium channelopathies. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2010;460(2):223-37.

[3] Beeler GW, Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *The Journal of physiology*. 1977;268(1):177-210.

[4] Tse G, Wong ST, Tse V, Yeo JM. Variability in local action potential durations, dispersion of repolarization and wavelength restitution in aged wild-type and Scn5a+/- mouse hearts modeling human Brugada syndrome. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*. 2016;13(11):930.

[5] Fenton FH, Cherry EM, Hastings HM, Evans SJ. Multiple mechanisms of spiral wave breakup in a model of cardiac electrical activity. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2002;12(3):852-92.

[6] Fenton F, Karma A. Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 1998;8(1):20-47.

[7] Xia L, Zhang Y, Lu X, editors. Cellular modeling and simulation of brugada syndrome. *Computers in Cardiology*, 2005; 2005: IEEE.

[8] Xia L, Zhang Y, Zhang H, Wei Q, Liu F, Crozier S. Simulation of Brugada syndrome using cellular and three-dimensional whole-heart modeling approaches. *Physiological Measurement*. 2006;27(11):1125.

[9] Naccarelli GV, Antzelevitch C, Wolbrette DL, Luck JC. The Brugada syndrome. *Current Opinion in Cardiology*. 2002;17(1):19-23.

[10] Peters S. The history of Brugada syndrome—Continuum with arrhythmogenic cardiomyopathy or lone disease? *International Journal of Cardiology*. 2016;211:84-5.

[11] Bayrak F, Brugada P. Recent Status in Brugada Syndrome. *Archives of the Turkish Society of Cardiology/Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2022;50(۲)

[12] Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac channelopathies and sudden death: recent clinical and genetic advances. *Biology*. 2017;6(1):7.

[13] Antzelevitch C. Brugada syndrome: clinical, genetic, molecular, cellular and ionic aspects. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2003;1(2):177-85.

[14] Marbán E. Cardiac channelopathies. *Nature*. 2002;415(6868):213-8.

[15] Hsu EJ, Zhu W, Schubert AR, Voelker T, Varga Z, Silva JR. Regulation of Na⁺ channel inactivation by the DIII and DIV voltage-sensing



electrophysiology and arrhythmogenesis: toward clinical translation.2023

[43] Eike M Wülfers, Robin Moss, Heiko Lehrmann, Thomas Arentz , Dirk Westermann. Whole-heart computational modelling provides further mechanistic insights into ST-elevation in Brugada syndrome.2024

[44] Darby Cairns,Maxfield R. Comstock,Flavio Fenton, Elizabeth Cherry. Automated Customization of Cardiac Electrophysiology Models to Facilitate Patient-Specific Modeling.2023

[45] Niccolò Biasi,Paolo Seghetti, Alessandro Tognetti, Edward Vigmond. Incremental Pacing Induces Sustained Reentry in a Computational Model of Brugada Syndrome.2023.

[46] Ghassen Cheniti, Michel Haissaguerre, Christian Dina , Tsukasa Kamakura. Left Ventricular Abnormal Substrate in Brugada Syndrome.2023.

[47] Paolo Seghetti MSc, Sara Latrofa MSc, Niccolò Biasi PhD, Alberto Giannoni MD, PhD, Valentina Hartwig PhD, Andrea Rossi MD, Alessandro Tognetti PhD. Electrophysiological patterns and structural substrates of Brugada syndrome: Critical appraisal and computational analyses.2024.

[48] Beatrice Zanchi , Francesca Dalia Faraci , Ali Gharaviri , Marco Bergonti , Tomas Monga , Angelo Auricchio , Giulio Conte. Identification of Brugada syndrome based on P-wave features: an artificial intelligence-based approach.2023.

[49] Laxmi Narayan Goit , Shaning Yang. Brugada Syndrome: A Review. 2019, 3, 235-252

[28] de Bliëk EC. ST elevation: Differential diagnosis and caveats. A comprehensive review to help distinguish ST elevation myocardial infarction from nonischemic etiologies of ST elevation. Turkish journal of emergency medicine. 2018;18(1):1-10.

[29] Rudy Y, Silva JR. Computational biology in the study of cardiac ion channels and cell electrophysiology. Quarterly reviews of biophysics. 2006;39(1):57-116.

[30] Carbonell-Pascual B, Godoy E, Ferrer A, Romero L, Ferrero JM. Comparison between Hodgkin–Huxley and Markov formulations of cardiac ion channels. Journal of theoretical biology. 2016;399:92-102.

[31] Caligari S, Scacchi S. Mathematical and numerical modeling of reentrant ventricular arrhythmias in the presence of Brugada syndrome. Annals of the Alexandru Ioan Cuza University-Mathematics. 2020;66(۲)

[32] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. The Journal of physiology. 1952;117(4):500.

[33] Luo C-h, Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. Circulation research. 1991;68(6):1501-26.

[34] Li Y, Lang S, Akin I, Zhou X, El-Batrawy I. Brugada syndrome: different experimental models and the role of human cardiomyocytes from induced pluripotent stem cells. Journal of the American Heart Association. 2022;11(7):e024410.

[35] Sheikh AS, Ranjan K. Brugada syndrome: a review of the literature. Clinical medicine. 2014;14(5):482-9.

[36] Sabzpoushan S.H, Ghajarjazy A. A method for reduction of human ventricular action potential model. Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems. 2020;2020(1).

[37] Sabzpoushan S.H, Ghajarjazy A. A Graphical-Based Mathematical Model for Simulating Excitability in a Single Cardiac Cell. Mathematical Problems in Engineering. 2020;2020(1):3704523.

[38] Sabzpoushan S.H, Ghajarjazy A. A Model for Time Constant of Ionic Channels in Neurons. Iranian Journal of Biomedical Engineering. 2015: 267-282.

[39] Sabzpoushan S.H, Ghajarjazy A. Bifurcation Analysis of Early Afterdepolarizations in a Ventricular Cell Model Iranian Journal of Biomedical Engineering. 2016: 351-360.

[40] Sabzpoushan S.H, Daneshparvar Z. A minimal two state variables model for action potential in human ventricular cell. Iranian Journal of Biomedical Engineering. 2013: 187-200.

[41] Aleksandra Nijak, iPSC-Cardiomyocyte Models of Brugada Syndrome—Achievements, Challenges and Future Perspectives.2021

[42] Natalia A Trayanova , Aurore Lyon, Julie Shade, Jordi Heijman. Computational modeling of cardiac