

تحلیل و کنترل پدیده ری انتری با استفاده از شناسایی هدایت‌های یونی در بافت میوکارد بطن

زینب السادات دستغیب*^(۱) مرتضی خادمی^(۲) اسد عازمی^(۳) حسین قلی زاده نرم^(۴)
مهنوش شجعی^(۵) مهناز اروانه^(۶) وحید رضا سبزواری^(۷)

(۱) دانشجوی دکتری، گروه برق و کامپیوتر، دانشکده مهندسی، دانشگاه مانیتوبا

(۲) دانشیار، گروه برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد

(۳) دانشیار، گروه برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد

(۴) استادیار، دانشکده برق و رباتیک، دانشگاه صنعتی شاهرود

(۵) کارشناس ارشد، گروه برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

(۶) دانشجوی دکتری، گروه کامپیوتر، دانشگاه تکنیکی نان یانگ، سنگاپور

(۷) دانشجوی دکتری، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران

چکیده پدیده ری انتری (Reentry) زمانی رخ می‌دهد که پالسی الکتریکی، درون یک مسیر بسته و کوتاه از بافت قلب و خارج از مسیر اصلی هدایت، گرفتار شده و در آن حرکت کند. در این حالت، فرکانس ضربان سلول‌های درون این مسیر بالا رفته؛ به طوری که سبب تولید آریتمی‌های خطرناک تاکیکاردی و فیبریلاسیون می‌گردد. از آنجایی که یکی از عوامل مهم تولید این پدیده تغییر در میزان مسدود شدن هدایت‌های یونی کانال‌های مختلف سلول‌های قلب است، شناسایی و بررسی اثر کیفی و کمی درجه هدایت کانال‌های مختلف یونی در تشخیص و درمان این پدیده مضر، بسیار سودمند به نظر می‌رسد. در این مقاله، روشی قابل پیاده سازی و جدید جهت مقابله با این پدیده و کنترل آن از نقطه نظر اصلاح میزان هدایت‌های یونی سلول‌ها ارائه شده است. در این جا با استفاده از مدل Luo – Rudy ابتدا به تولید حلقه‌ای یک بعدی از سلول‌ها که شبیه سازی کننده پدیده ری انتری باشد، پرداخته و سپس با استفاده از الگوریتم ژنتیک، کلیه هدایت‌های یونی شناسایی می‌گردد. همچنین اثر تک تک هدایت‌های یونی در پایدارسازی و ناپایدارسازی موج ری انتری بررسی شده و مقایسه‌ای بین کانال‌های مختلف یونی از نقطه نظر درجه خطرناکی آن‌ها انجام می‌گردد. نتایج، نشان می‌دهد که افزایش هدایت یون‌های کلسیم و سپس سدیم و کاهش هدایت یون‌های پتاسیم کمک کننده در جهت از بین بردن ری انتری و افزایش هدایت یون‌های پتاسیم و نیز کاهش هدایت یون‌های کلسیم و سپس سدیم تقویت کننده پدیده ری انتری می‌باشد.

واژه‌های کلیدی ری انتری، شناسایی هدایت‌های یونی، آریتمی، الگوریتم ژنتیک، دسته بندی هدایت‌های یونی.

* عهده دار مکاتبات

نشانی: کانادا، دانشگاه مانیتوبا، گروه مهندسی برق و کامپیوتر، اتاق E3-518

پست الکترونیکی: zeinab@ee.umanitoba.ca

تلفن: ۷۰۳۸-۴۷۴-۲۰۴

۱- مقدمه

در بحث راجع به بیماری‌های قلبی، می‌توان گفت که بسیاری از آریتمی‌های قلبی در اثر عدم کارکرد طبیعی کانال‌های یونی در غشای پلاسمایی سلول‌های قلب به وجود می‌آیند. این مسأله در خصوصیات هدایتی آن کانال‌ها تأثیر بسزایی داشته و باعث ایجاد آریتمی در آن ناحیه، به خصوص بافت قلب می‌گردد [۱]، [۲]، [۳].

در مورد بیماران قلبی مبتلا به آریتمی در مرحله اول، غالباً داروهایی تجویز می‌شوند که بتوانند عارضه مورد نظر را از بین ببرند.

انتخاب نوع و میزان تجویز داروها اکثراً بر اساس نشانه‌هایی است که پزشک از روی آزمایشات مختلف مانند: بررسی سیگنال ECG، آزمایش چربی و قند خون (TG, FBS, CBC) در کنار اظهارات شخص بیمار به دست می‌آورد. از آنجایی که این نشانه‌ها هیچ کدام از دقت کافی برخوردار نیستند و صراحت لازم در تعیین میزان کمبود یا زیادی یون به خصوصی را در بافت‌های قلبی (که موجب بیماری شده است) ندارند. گاهی اوقات همان دارویی که جهت درمان ارائه شده است، می‌تواند تقویت‌کننده آریتمی و یا حتی مرگ بیمار شود [۱]. از این رو لازم است تا به بررسی اختصاصی‌تری جهت تشخیص و اندازه‌گیری معیارهای خاص یک آریتمی و همچنین تجویز نوع و میزان داروی مصرفی پرداخت.

یکی از انواع آریتمی‌های قلبی، آریتمی تاکیکاردی و یا آریتمی فیبریلاسیون بطنی است که در صورت عدم رسیدگی سریع، می‌تواند منجر به مرگ بیمار شود. غالباً منشاء این دو آریتمی خطرناک را باید در یک پدیده خاص به نام ری‌انتری که در سلول‌های بافت قلب اتفاق می‌افتد، جستجو کرد.

تحقیقات نشان داده‌اند که پدیده ری‌انتری در مسیرهایی از قلب اتفاق می‌افتد که در آن‌ها حداقل یک مسیر هدایتی بنا به دلایلی دچار هدایت کند شده باشد [۱]، [۳]، [۵]. این هدایت کند، در واقع به علت کاهش

میزان هدایت یون‌های سدیمی، کلسیمی، پتاسیمی و دیگر یون‌ها در کانال‌های یونی ایجاد می‌گردد. در این حالت، موج تحریک علاوه بر حرکت طبیعی خود از سوی دهلیزها به بطن‌ها و در نهایت به کل قلب، در یک مسیر بسته کوچک (که شامل مسیری با هدایت کند است) گرفتار شده و به تحریک سلول‌های درون همان مسیر می‌پردازد؛ از آنجایی که طول مسیری که ری‌انتری در آن اتفاق می‌افتد معمولاً کوتاه است، موج تحریک به سرعت حلقه تشکیل شده را دور می‌زند. به این ترتیب فرکانس ضربات در مسیر مورد نظر به حدی بالا می‌رود که عملاً کنترل تحریک و در نتیجه کنترل ضربات قلب را با فرکانسی بیشتر از حد طبیعی به عهده می‌گیرد و سبب نرسیدن خون به اندام‌ها و خستگی بیش از حد قلب می‌گردد [۳-۵]. آنچه که در این حالت ضروری به نظر می‌رسد، بررسی دقیق‌تر ناحیه دارای موج ری‌انتری و شناسایی دقیق میزان هدایت کانال‌های یونی سلول‌های آسیب دیده جهت تجویز دارو و درمان پدیده ری‌انتری و به دنبال آن جلوگیری از آریتمی‌های خطرناک تاکیکاردی و فیبریلاسیون بطنی می‌باشد.

راهکارهای ارائه شده در جهت مقابله با پدیده ری‌انتری بیشتر بر اساس تزریق یک یا چند جریان تحریک خارجی به بافت دارای این پدیده (از طریق شوک الکتریکی) و یا تغییر میزان نفوذپذیری بین سلول‌های قلب (از طریق سوزاندن بعضی از سلول‌ها) استوار بوده است. در این زمینه، مطالعاتی (آماری و تجربی) نیز در مورد تغییر میزان هدایت‌های یونی سلول‌های درگیر پدیده ری‌انتری انجام شده است. در هیچ کدام از راهکارهای ارائه شده، روشی بدون براساس محاسبات دقیق درکار نبوده و سعی و خطا در رسیدن به هدف نهایی وجود داشته است. علاوه بر آن، در کلیه راهکارهای ارائه شده، روشی مبتنی بر علت یابی مشکل از طریق بررسی وضعیت سلامت سلول‌های بافت بیمار قلب ارائه نشده است.

توانایی توصیف بافت قلبی را دارند، استفاده نمود. این مدل‌ها به دو دسته گسسته [۱۱ و ۱۰] و پیوسته [۱۳ و ۱۲] تقسیم می‌شوند. در مدل‌های گسسته مبنای مدل سازی بر اساس استفاده از مفاهیم اولیه مربوط به غشاء سلول، نظیر سرعت هدایت تحریک الکتریکی بین سلول‌ها و یا زمان بهبود حالت تحریک‌پذیری و احياناً منحنی‌های تجربی ربط دهنده آن‌ها به یکدیگر بوده؛ در حالی که در مدل‌های پیوسته، مدل سازی بر مبنای روابط بین جریان و ولتاژ غشاء سلول استوار است. این روابط از طریق مطالعات آزمایشگاهی دقیق به دست آمده است [۱۶-۱۴]. به علت دقت مدل پیوسته در مقایسه با مدل گسسته، استفاده از مدل‌های پیوسته رایج‌تر است. در بین مدل‌های پیوسته، دو مدل B-R و L-R به جزئیات بیشتری در مورد کانال‌ها و جریان‌های یونی غشاء سلول پرداخته‌اند که از بین آن‌ها مدل L-R به دلیل دقت و سازگاری بیشتر با خصوصیات پدیده ری‌انتری به عنوان مدل انتخابی در این تحقیق در نظر گرفته شده است. در واقع مدل L-R [۷] یکی از مدل‌هایی است که رفتار یک سلول از بافت میوکارد بطن را (به صورت جزئی تری) از نقطه نظر جریان‌ها و کانال‌های یونی بررسی می‌کند. در این مقاله از طریق تشکیل حلقه ای یک بعدی و پیوسته از سلول‌های بافت میوکارد بطن (که مدل L-R مبین خصوصیات و شرح کار آن‌هاست) و با تحریک کردن یکی از سلول‌های حلقه (مثلاً سلول اول) در زمانی دلخواه، موج ری‌انتری تولید می‌گردد.

معادلات پاره‌ای انتشار موج تحریک در حلقه تشکیل شده از سلول‌های بافت میوکارد بطن به صورت زیر می‌باشد:

$$\partial V / \partial t = -I_{ion} / C_m + D(\partial^2 V / \partial x^2) \quad (1)$$

که در آن V (mV)؛ پتانسیل غشاء سلول‌ها (پتانسیل عمل سلول‌ها)، $C_m = 1$ ($\mu F / cm^2$)؛ ظرفیت خازنی غشاء، D (cm^2 / ms)؛ ضریب نفوذ بین سلولی (که در بافت سالم برابر 0.001 است)، x (cm)؛ فاصله

در این مقاله ابتدا به شبیه‌سازی موج ری‌انتری به کمک مدل یونی L-R (۱۹۹۰) از سلول‌های میوکارد بطن در یک بافت حلقوی یک بعدی پرداخته و سپس با استفاده از روش کمترین مربعات خطا و الگوریتم ژنتیک و به منظور دستیابی به اطلاعات کمی در مورد چگونگی مسدود شدن کانال‌های یونی، هدایت‌های یونی مربوط به سلول‌های درون بافت شناسایی گردید. پس از آن بررسی‌های اختصاصی در مورد کاهش و یا افزایش تک تک کانال‌های هدایتی موجود در سلول‌های حلقه ری‌انتری جهت کمک در تصمیم‌گیری مناسب در تجویز دارو برای کنترل این پدیده انجام شد. به این منظور، نخست عوامل حداقل پایداری ری‌انتری در بافت سالم و ناسالم به دست آمده و سپس از روی آن‌ها مرز بین حالت پایداری و ناپایداری در این پدیده با در نظر گرفتن تغییر پارامترهای هدایتی مشخص گردید. در ادامه معیاری جدید که بیان‌کننده درجه خطرناکی هر کدام از پارامترهای هدایتی (با توجه به کاهش یا افزایش آن پارامتر) باشد، تعریف گردید. در نهایت نیز با استفاده از اطلاعات به دست آمده از عوامل حداقل پایداری ری‌انتری در بافت سالم و ناسالم، دسته‌بندی هدایت‌های یونی سلول‌های قلب از نقطه نظر کاهش یا افزایش احتمال تولید ری‌انتری انجام شد.

۲- شرح معادلات مدل L-R در تولید پدیده ری‌انتری

در مورد سلول‌های قلب، مدل‌های مختلفی ارائه شده است [۹-۶]. معادلات مربوط به این مدل‌ها همگی به نوعی برگرفته از معادلات یک مدل اصلی به نام مدل Hodgkin-Huxley (۱۹۵۲) می‌باشد. در این مدل، رفتار یک اکسون از یک ماهی مرکب گول پیکر مورد بررسی قرار گرفته است [۶].

از آنجایی که در پدیده ری‌انتری یک قسمت از بافت قلب و گاهی تمام آن درگیر می‌شود، برای بررسی و مقابله با این پدیده، لازم است تا از مدل‌هایی که

مقدار حالت بی‌نهایت متغیر دریچه‌ای مربوط به جریان I_{K1} در معادله (۶) است. باید توجه داشت که مقادیر G_{Na} ، G_{Ca} ، G_K ، G_{K1} ، G_{Kp} و G_b (mS/cm^2) همان کندکنانس‌ها یا هدایت‌های یونی غشاء سلول قلب در این مدل هستند و E (mV) نیز در هر کدام از معادلات (۲-۸) مبنی پتانسیل نرنست مربوط به جریان درون معادله می‌باشد.

۳- شبیه سازی

جهت رسیدن به شبیه سازی موج ری‌انتری، ابتدا لازم است معادلات مورد نظر توسط روش گسسته سازی ضمنی اویلر (Euler) حل گردد [۱۷]. استفاده از روش ضمنی گسسته سازی در مقایسه با روش صریح، اگرچه شامل برنامه نویسی مشکل‌تر و زمان اجرای بیشتر بوده، ولی جواب به دست آمده از این طریق دارای پایداری بدون قید و شرط، یعنی فارغ از مقدار گام‌های زمانی و مکانی انتخاب شده می‌باشد.

برای شبیه‌سازی پدیده ری‌انتری از نرم‌افزار مطلب ۲۰۰۸ و سیستم کامپیوتر P4 استفاده شده است. تعداد سلول‌های درون حلقه ری‌انتری به صورت انتخابی برابر $N=400$ و فاصله، بین آن‌ها نزدیک به مقدار طبیعی و برابر $\Delta x = 0.05(cm)$ در نظر گرفته می‌شود. علاوه بر آن، به جهت در اختیار داشتن اطلاعات کامل‌تر و نیز رسیدن به حالت پایداری از پتانسیل عمل سلول‌ها، تا حد امکان بازه ی زمانی در گسسته سازی کوچک و برابر $\Delta t = 1(msec)$ انتخاب می‌گردد. گام زمانی انتخاب شده با توجه به زمان پتانسیل عمل سلول‌ها که حدود ۴۰۰ میلی ثانیه است، (شکل (۲)) قابل قبول می‌باشد. شرایط اولیه جهت تولید پدیده ری‌انتری را نیز یک جریان تحریک (که تنها به یکی از سلول‌ها وارد می‌شود) با چگالی جریان $(70 \mu A/cm^2)$ و پهنای $2(msec)$ در نظر می‌گیریم. شکل (۱)، نمایش بزرگ‌نمایی جریان تحریک ارسالی به سلول اول در لحظه $t = 10(msec)$ در حلقه ری‌انتری را نشان می‌دهد.

بین مرکز دو سلول، t (msec)؛ زمان بوده و I_{ion} ($\mu A/cm^2$)؛ چگالی جریان یونی تراغشایی مربوط به سلول‌هاست که بنا بر آنچه که در مدل L-R شرح داده شده است، خود از هفت جریان متفاوت و مستقل از هم به صورت زیر تشکیل شده است:

$$I_{ion} = I_{stim} + I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b \quad (2)$$

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

$$I_{Ca} = G_{Ca} d f (V - E_{Ca}) \quad (4)$$

$$I_K = G_K x x_1 (V - E_K) \quad (5)$$

$$I_{K1} = G_{K1} K1_{\infty} (V - E_{K1}) \quad (6)$$

$$I_{Kp} = G_{Kp} K_p (V - E_{Kp}) \quad (7)$$

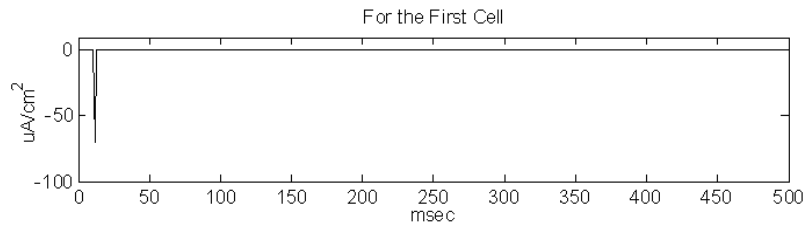
$$I_b = G_b (V - E_b) \quad (8)$$

در معادلات فوق I_{Na} ؛ جریان سریع داخل شونده، I_{Ca} ؛ جریان کند داخل شونده، I_K ؛ جریان وابسته به زمان خارج شونده کند پتاسیمی، I_{K1} ؛ جریان مستقل از زمان داخل شونده پتاسیمی، I_{Kp} ؛ جریان پتاسیمی مربوط به کفه پتانسیل عمل فعال شونده با کلسیم و I_b ؛ جریان گذرای خارج شونده یا جریان پس زمینه و I_{stim} ؛ نیز جریان تحریک جهت تولید موج ری‌انتری در حلقه مورد نظر است [۷و۶].

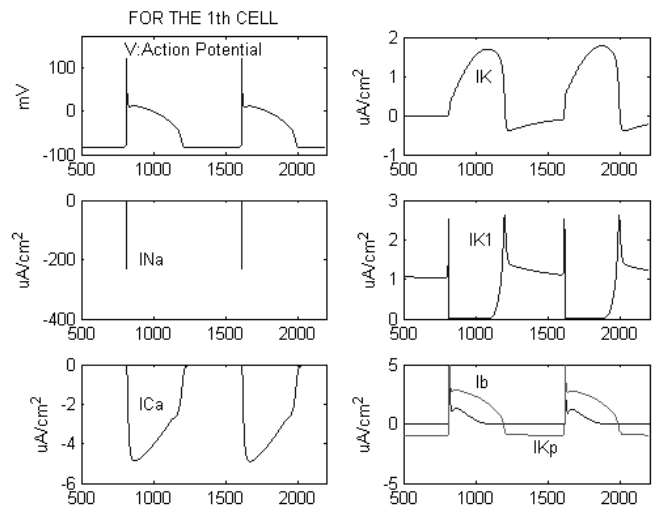
شایان ذکر است که پارامترهای x, m, h, j, d, f و متغیرهای دریچه‌ای بدون بعد بوده و در معادله (۹) صدق می‌کنند که در آن y می‌تواند هر کدام از متغیرهای دریچه‌ای باشد:

$$dy/dt = (y_{\infty} - y) / \tau_y \quad (9)$$

y_{∞} و τ_y مقادیر مربوط به مقدار حالت بی‌نهایت و ثابت زمانی هر متغیر، دریچه‌ای به خصوص است که به صورت جداگانه محاسبه می‌گردد [۷]. x_i ؛ متغیر دریچه‌ای است که میزان آن بر اساس معادله‌ای وابسته به ولتاژ سلول محاسبه می‌گردد و $K1_{\infty}$ ؛ برابر



شکل ۱ نمایش بزرگ نمایی شده جریان تحریک ارسالی به سلول اول



شکل ۲ نمایش شکل موج پتانسیل عمل در حلقه ری انتری از سلول اول

تولید شده در این جا، بر اساس میزان هدایت طبیعی کانال‌های یونی سلول‌ها، تولید شده‌اند. می‌توان با تغییر دادن این هدایت‌ها در سلول‌های حلقه، به سیگنال پتانسیل عمل سلول‌های غیرطبیعی دست پیدا کرد. البته در صورتی که بتوان شناسایی قابل قبول و دقیقی بر روی هدایت‌های در حالت طبیعی سلول‌ها داشت، می‌توان مطمئن بود که روش به کار رفته در مورد هدایت‌های تغییر یافته نیز از جواب مناسبی برخوردار خواهد بود.

آنچه که در این مقاله ارائه می‌گردد، شناسایی هدایت‌های یونی کانال‌های سدیمی، کلسیمی و پتاسیمی؛ یعنی دقیقاً به دست آوردن مقدار G_{Ca} ، G_{Na} ، G_K ، G_{K1} ، G_{Kp} و G_b بوده و در ادامه بررسی درجه تأثیر کانال‌های مختلف یونی در پایدارسازی و

به منظور آن که انتشار موج تحریک تنها در یک جهت صورت گیرد، در مورد پذیرش تحریک، حلقه را از یک طرف مسدود می‌کنیم. شکل (۲) نمایش موج پتانسیل عمل و جریان‌های یونی مربوط به سلول اول در حلقه مذکور را نشان می‌دهد.

در این حالت، میزان هدایت مربوط به کانال‌های یونی هر سلول، برابر مقدار طبیعی خود در نظر گرفته شده است. در این زمینه، اطلاعات حاصله از موج ری‌انتری شبیه سازی شده که در حالت عملی نیز در دسترس باشند. در درجه اول، سیگنال پتانسیل عمل سلول‌ها و در کنار آن سیگنال‌های مربوط به برخی از جریان‌های یونی نظیر جریان سدیمی، کلسیمی و مجموعه جریان‌های پتاسیمی می‌باشند. باید توجه داشت که سیگنال‌های جریان و ولتاژ موج ری‌انتری

ناپایدارسازی پدیده ری‌انتری و مقایسه درجه خطرناکی کانال‌های یونی با یکدیگر می‌باشد.

در ابتدا جهت شناسایی ۶ پارامتر مربوط به هدایت‌های یونی کانال‌ها ($G_{Kp}, G_{KI}, G_K, G_{Ca}, G_{Na}$ و G_b) از روش کم‌ترین مربعات خطا (Least Squares) استفاده شد. این روش بر روی اطلاعات به دست آمده از موج پتانسیل عمل یکی از سلول‌های درون حلقه انجام شد.

در شناسایی پارامترهای هدایتی یک سلول از روی پتانسیل عمل همان سلول از طریق روش کم‌ترین مربعات خطا، به علت ارتباط هر سلول با دیگر سلول‌ها در حلقه ری‌انتری، معادلات پاره‌ای مربوط به مدل ری‌انتری در نظر گرفته شد. در این حالت و بر اساس نوع گسسته‌سازی به کار رفته (گسسته‌سازی مرکزی) موج پتانسیل عمل سلول اول به عنوان خروجی و موج پتانسیل عمل سلول‌های کناری آن، یعنی سلول دوم و آخر به عنوان ورودی در نظر گرفته شد. نتایج شناسایی، بسیار دورتر از مقدار طبیعی آن در مدل (L-R) بود، ولی در زمان تست عملیات شناسایی، منحنی به دست آمده از طریق پارامترهای شناسایی شده با دقت خوبی بر روی منحنی پتانسیل عمل سلول مورد نظر به جز در قسمت‌هایی خاص قرار گرفته بود. این مسأله مبین وجود یک سری رابطه‌های خطی یا غیر خطی بین هدایت‌های یونی هر سلول در مدل L-R بوده که وجود دسته جواب‌های دیگری غیر از دسته جواب اصلی، مسأله را توجیه می‌کند. در واقع، جواب به دست آمده از این روش، نشان دهنده وجود جواب‌های محلی در مسأله شناسایی مورد نظر است.

عدم رسیدن به جواب مناسب و دقیق که هم مطابقت نسبتاً دقیقی با موج پتانسیل عمل سلول‌ها در حلقه ری‌انتری داشته باشد و همچنین خطای مربوط به تفاضل پارامترهای شناسایی شده از پارامترهای واقعی در مسأله به شکل قابل قبولی کم باشد، باعث شد تا از یک روش بهینه‌سازی سراسری جهت رسیدن به جواب

قابل قبول استفاده شود.

البته می‌توان در ادامه استفاده از روش LS از روش WLS (Weighted Least Squares)، نیز بهینه‌سازی سراسری را انجام داد. در این حالت، لازم است تابع برازندگی تعریف شود که بر اساس آن ماتریس وزن‌ها در هر تکرار، مجدداً تولید گردد. در این زمینه و در مورد شناسایی پارامترهای یونی تنها یک سلول از سلولهای بافت میوکارد بطن، از روش WLS استفاده شده است [۱۸]. این روش به دلیل بزرگی ماتریس وزن‌ها و حجم بالای اطلاعات مورد محاسبه، ممکن است برای یک یا چند سلول محدود و در مدل‌های ساده تر مفید باشد [۲۰-۱۸]؛ ولی برای بررسی جمعیتی از سلول‌ها که تشکیل دهنده یک بافت هستند، مانند مدل موج ری‌انتری، امکان پذیر نخواهد بود.

در این زمینه، عدم وجود تحقیقات وسیع و تحلیل مناسب مسأله ری‌انتری در جهت جایگذاری روشی پاسخگو به منظور شناسایی پارامترهای مجهول، ما را بر آن داشت تا از یک روش بهینه‌سازی سراسری هوشمند استفاده کنیم.

۳-۱ شناسایی از طریق الگوریتم ژنتیک

انگیزه شناسایی پارامترها به کمک یک روش بهینه‌سازی سراسری باعث شد تا با استفاده از الگوریتم ژنتیک (Genetic Algorithm) به شناسایی مقادیر هدایت‌های یونی یک سلول در حلقه ری‌انتری پرداخته شود. از آنجایی که GA جستجو را بر اساس جمعیتی از نقاط انجام می‌دهد نه یک نقطه، با انتخاب مناسب عملگرهای مربوط به آن مانند تعیین احتمال برش، جهش و نخبه‌گرایی، احتمال رسیدن به جواب بهینه بیشتر می‌گردد [۲۱]، [۲۲]. در این حالت، پارامترهای GA مطابق جدول (۱) انتخاب شدند. در این حالت، مجموعه اطلاعات معلومی که از آن‌ها استفاده می‌شود، تنها سیگنال خروجی مربوط به موج پتانسیل عمل

صورت کاملاً دقیق به شناسایی پارامترهای مذکور پردازد. همان طوری که در جدول (۲) دیده می شود، متوسط انحراف پارامترهای شناسایی شده از حالت طبیعی بالای ۵٪ می باشد. شکل (۳)، نشان دهنده سیگنال پتانسیل عمل طبیعی و سیگنال پتانسیل عمل حاصل از پارامترهای شناسایی شده از طریق الگوریتم ژنتیک و شکل (۴) نشان دهنده کلیه جریان های یونی در حالت طبیعی و جریان های یونی حاصل از پارامترهای شناسایی شده است.

جدول ۲ مقادیر پارامترهای شناسایی شده از روش GA و مقایسه آن با مقادیر طبیعی برای سلول های سالم

پارامترها	مقادیر طبیعی	مقادیر شناسایی شده به وسیله GA	انحراف از مقدار طبیعی (%)
G _{Na}	۱۶	۱۶.۴۳	۲.۶۹
G _{Ca}	۰.۰۹	۰.۰۹۶	۶.۶۷
G _K	۰.۲۸۲	۰.۲۵۸	۸.۵۱
G _{K1}	۰.۶۰۴۷	۰.۶۴۰۱	۵.۸۵
G _{Kp}	۰.۰۱۸۳	۰.۰۱۷۵	۴.۳۷
G _b	۰.۰۳۹۲۱	۰.۰۳۶۴	۷.۱۷

همان طور که در شکل ها نیز دیده می شود و با توجه به جدول (۲)، با وجود این که مقادیر شناسایی شده نزدیک به مقادیر اصلی پارامترها هستند؛ اما منحنی های حاصل از پارامترهای شناسایی شده هنوز کاملاً نتوانسته اند بر روی منحنی های ولتاژ و جریان های یونی در حالتی که پارامترها مقدار طبیعی خود را دارند، منطبق گردند. شکل (۵)، خطای مطلق منحنی پتانسیل عمل شناسایی شده را نسبت به منحنی پتانسیل عمل طبیعی نشان می دهد.

سلول اول است که در محاسبه تابع برازندگی در مورد هر فرد (Individual) استفاده می گردد. تابع برازندگی به صورت متوسط مربعات خطا (Mean Square Error) در نظر گرفته می شود.

جدول ۱ پارامترهای الگوریتم ژنتیک

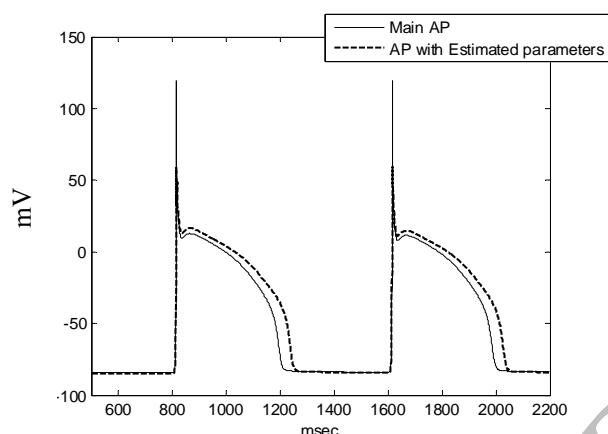
پارامترهای الگوریتم ژنتیک	
تعداد افراد جمعیت	۷۰
تعداد نسل	۱۰
تابع انتخاب	چرخ رولت
تعداد نخبه ها	۱
تابع برش و درصد آن	برش دو نقطه ای، ۰.۹
تابع جهش و درصد آن	جهش یکنواخت، ۱

علاوه بر آن برای پارامترهای مجهول (کندکناس های یونی) یک محدوده اولیه در حدود $\pm 20\%$ انحراف از مقدار طبیعی خود، در بافت سالم در نظر گرفته شده است. جدول (۲) نتایج حاصل از شناسایی به روش الگوریتم ژنتیک و مقایسه آن با مقادیر طبیعی پارامترها و همچنین میزان انحراف مقادیر شناسایی شده از مقادیر طبیعی پارامترها در مدل L-R را نشان می دهد. این میزان انحراف به صورت زیر محاسبه می شود:

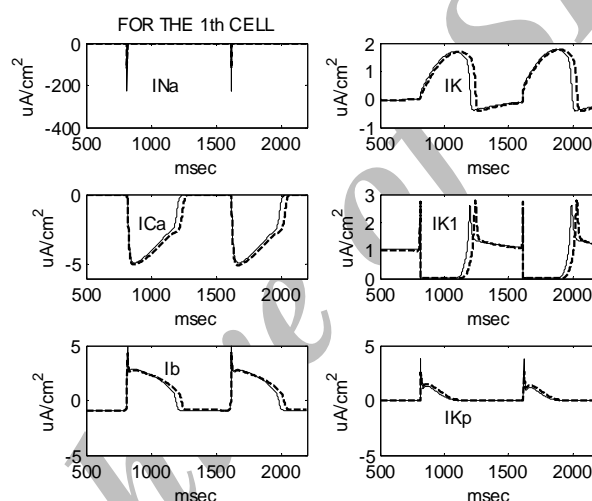
$$\left| \frac{p - p^*}{p^*} \right| \times 100 \quad (10)$$

در این جا p؛ معرف پارامتر شناسایی شده و p*؛ معرف مقدار طبیعی پارامتر است.

با توجه به جدول (۲)، مشاهده می شود که الگوریتم ژنتیک برای شناسایی پارامترهای مجهول تواناست؛ البته باید توجه داشت که با وجود در نظر گرفتن تمهیدات مختلف، این الگوریتم نتوانسته است به



شکل ۳ منحنی پتانسیل عمل حاصل از شناسایی به روش GA در مقایسه با منحنی پتانسیل عمل طبیعی مربوط به سلول اول



شکل ۴ منحنی جریان‌های یونی حاصل از شناسایی به روش GA در مقایسه با منحنی جریان‌های یونی در حالت طبیعی مربوط به سلول اول

جریان‌های پتاسیمی نیز در دسترس هستند، از آن‌ها نیز در تابع برازندگی در الگوریتم ژنتیک استفاده شد؛ به طوری که تابع برازندگی مجموع متوسط مربعات خطای ولتاژ، جریان سدیمی، کلسیمی و مجموعه جریان‌های پتاسیمی انتخاب گردید. مزیت انتخاب چنین تابع برازندگی بازسازی بهتر سایر خصوصیات یونی سلول‌های درون حلقه از قبیل جریان‌های یونی علاوه بر ولتاژ آن‌هاست.

۲-۳ بهبود نتایج الگوریتم ژنتیک

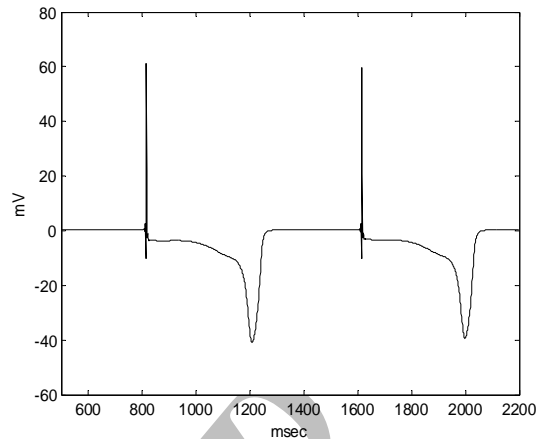
از آن جایی که تغییر اندکی در هدایت‌های یونی سلول‌های قلب، می‌تواند اثرات مهمی نظیر تولید آریتمی را داشته باشد و با توجه به درصد انحراف قابل توجه پارامترهای شناسایی شده در روش GA، تلاش بیشتر در جهت دقیق‌تر کردن عملیات شناسایی لازم به نظر می‌رسد. با توجه به این که در شناسایی پارامترهای مذکور، علاوه بر سیگنال ولتاژ، سیگنال‌های جریان مربوط به جریان سدیمی، کلسیمی و مجموعه

پارامترهای مذکور برای تولید این جریان به شکلی انتخاب شده‌اند که بیشینه و کمینه مقدار دامنه این سیگنال به گونه‌ای است که علیرغم آشفته ساختن ولتاژ سلول‌ها در حلقه ری‌انتری نمی‌تواند موجب تولید پتانسیل عمل جدیدی و در نتیجه یک اغتشاش جدی در حلقه ری‌انتری گردد. لازم به ذکر است که در این جا می‌توان از هر سیگنال دیگری که بتواند اطلاعات موج ری‌انتری تولید شده در سلول‌ها را (جهت رسیدن به دسته اطلاعات متفاوت و جدید) آشفته کند، استفاده کرد؛ به شرطی که این سیگنال، خود مسبب تولید پتانسیل عمل جدیدی در حلقه ری‌انتری نگردد.

به این ترتیب با در نظر گرفتن این نکته و رعایت آن، در عمل می‌توان چنین جریانی را به ناحیه درگیر ری‌انتری در بافت میوکارد بطن ارسال کرد، بدون آن که خود این جریان، موجب تثبیت و یا احیاناً تشدید فرکانس موج ری‌انتری گردد. این سیگنال، بلافاصله پس از اتمام تحریک اولیه سلول‌ها جهت تولید موج ری‌انتری به سلول اول حلقه ارسال می‌گردد.

جدول (۳) نتایج حاصل از شناسایی پارامترهای مورد نظر از طریق اضافه کردن جریان تزریقی را نشان می‌دهد. باید توجه داشت که در این حالت، تمام عملگرهای GA مانند حالت قبل انتخاب شد؛ به استثنای این که در این حالت در تعداد نسل کم تری یعنی حدوداً بعد از ۵۰ نسل همگرایی حاصل گردید. در این روش اگرچه میزان محاسبات در هر نسل بالاتر می‌رود اما نتایجی که به دست می‌آید، کاملاً قابل توجه است؛ به طوری که درصد انحراف پارامترهای شناسایی شده از پارامترهای واقعی مسأله به صورت قابل توجهی کاهش می‌یابد.

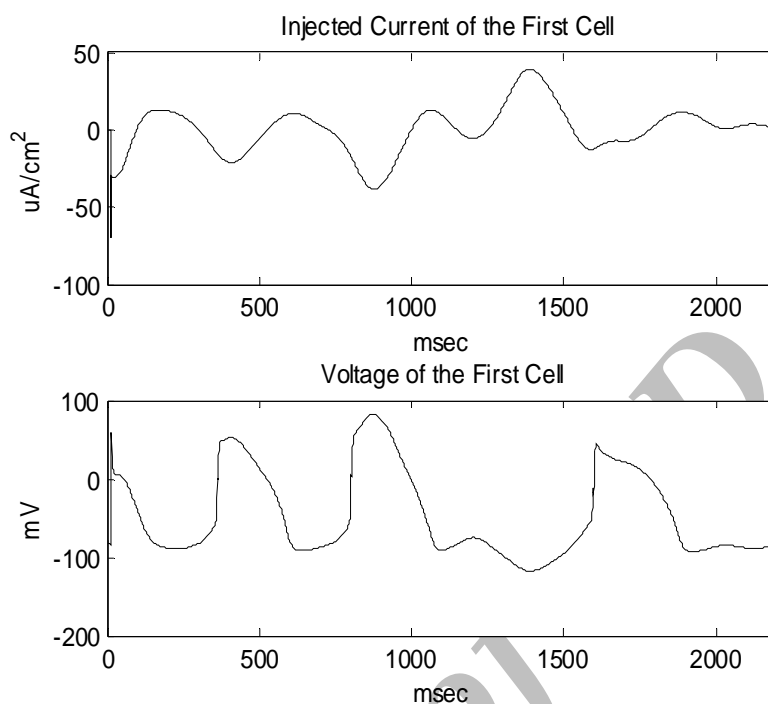
شکل (۷) نشان دهنده سیگنال پتانسیل عمل طبیعی و سیگنال پتانسیل عمل حاصل از پارامترهای شناسایی شده با استفاده از جریان تزریقی از طریق الگوریتم ژنتیک و شکل (۸) نیز نشان دهنده کلیه جریانه‌های یونی در حالت طبیعی و جریانه‌های یونی حاصل از پارامترهای شناسایی شده از این روش است.



شکل ۵ خطای مطلق منحنی پتانسیل عمل شناسایی شده به روش GA نسبت به منحنی پتانسیل عمل طبیعی

علاوه بر آن، یک سیگنال جریان جهت تزریق به سلول اول در حلقه ری‌انتری و به منظور آشفته کردن (perturb) شکل موج سیگنال پتانسیل عمل تولید شد تا از این طریق بتوان اطلاعات مربوط به هدایت‌های یونی سلول‌ها را که در منحنی‌های جریان و ولتاژ طبیعی آن‌ها نهفته است، برجسته‌تر ساخت. در واقع منحنی ولتاژ حاصل از اعمال این جریان تزریقی به سلول اول در حلقه ری‌انتری می‌تواند به صورت دسته جدیدی از اطلاعات برای شناسایی دقیق هدایت‌های یونی در نظر گرفته شود. به این ترتیب، هدف مورد نظر در این جا همزمان مینیمم سازی دو تابع معیار قرار گرفت که یکی مجموع متوسط مربعات خطای ولتاژ و جریان طبیعی سلول‌ها و دیگری متوسط مربعات خطای ولتاژ حاصل از جریان تزریقی به سلول اول در حلقه ری‌انتری بود.

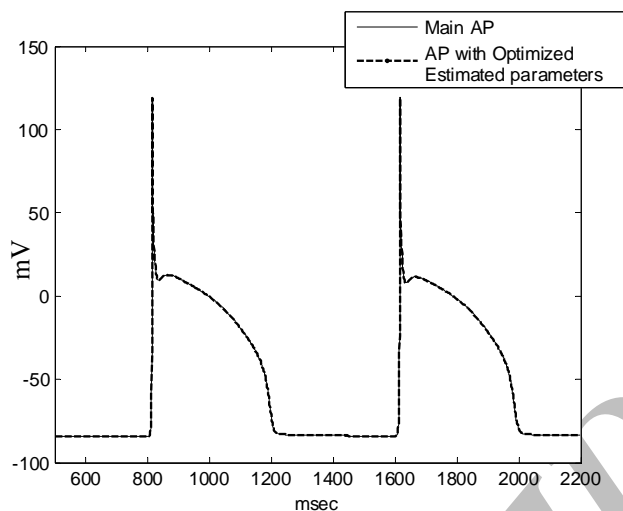
سیگنال جریان تزریق شده به حلقه ری‌انتری از مجموع چندین سیگنال تصادفی با توزیع نرمال و با متوسط $15(\mu\text{A}/\text{cm}^2)$ و انحراف استاندارد $40(\mu\text{A}/\text{cm}^2)$ و با فاصله تکرار 25(msec) از یکدیگر تولید گردید. شکل (۶)، منحنی جریان تزریق شده به حلقه ری‌انتری و ولتاژ مربوط به سلول اول را در ازای اعمال جریان تزریقی نشان می‌دهد. همان‌طوری که در شکل (۶) دیده می‌شود، جریان تزریقی به صورت یک سیگنال هموار و دارای تعدادی قله و دره است.



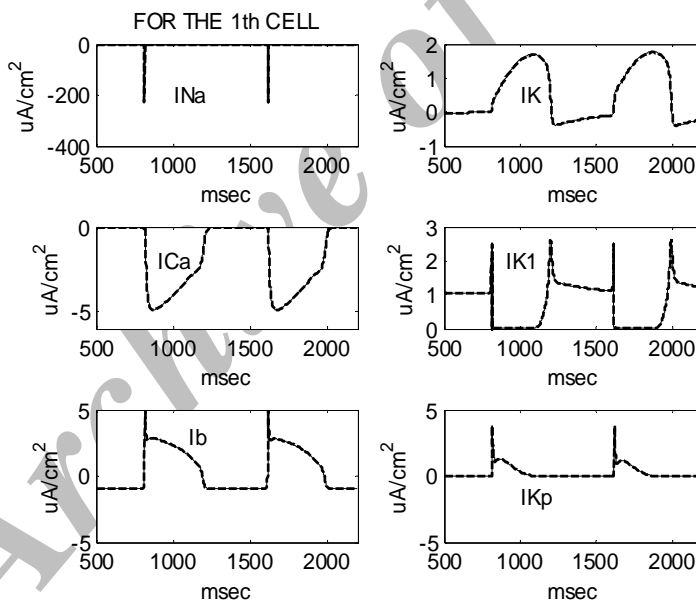
شکل ۶ منحنی جریان تزریق شده به سلول اول در حلقه ری‌انتری و ولتاژ مربوط به آن در ازای اعمال جریان تزریقی

جدول ۳ مقادیر پارامترهای شناسایی شده با استفاده از جریان تزریقی از روش GA و مقایسه آن با مقادیر طبیعی برای سلول‌های سالم

پارامترها	مقادیر طبیعی	مقادیر شناسایی شده با استفاده از جریان تزریقی GA	انحراف از مقدار طبیعی (%)
G_{Na}	۱۶	۱۵.۹۰۸	۰.۵۷۵
G_{Ca}	۰.۰۹	۰.۰۸۹۹۶	۰.۰۶۷۴
G_K	۰.۲۸۲	۰.۲۷۹۹۱	۰.۷۴
G_{Kl}	۰.۶۰۴۷	۰.۶۰۲۵۸	۰.۳۵
G_{Kp}	۰.۰۱۸۳	۰.۰۱۸۲۴	۰.۲۸
G_b	۰.۰۳۹۲۱	۰.۰۳۹۵۴	۰.۸۴۵۴



شکل ۷ منحنی پتانسیل عمل حاصل از شناسایی به روش GA با استفاده از جریان تزریقی در مقایسه با منحنی پتانسیل عمل طبیعی مربوط به سلول اول



شکل ۸ منحنی جریان‌های یونی حاصل از شناسایی به روش GA با استفاده از جریان تزریقی در مقایسه با منحنی جریان‌های یونی در حالت طبیعی مربوط به سلول اول

پتانسیل عمل و جریان‌های یونی مربوط به سلول اول از ولتاژ حاصل از ارسال جریان تزریقی به سلول اول در شناسایی کمک گرفتیم، متوسط انحراف پارامترهای شناسایی شده از مقدار واقعی آن‌ها به ۰.۴۷۶۳٪ رسید.

جدول (۴) ماکزیمم و متوسط انحراف پارامترهای شناسایی شده از مقدار واقعی آن‌ها را در طی دو روش به کار گرفته مقایسه می‌کند. چنان که دیده می‌شود، در حالت دوم که علاوه بر سیگنال

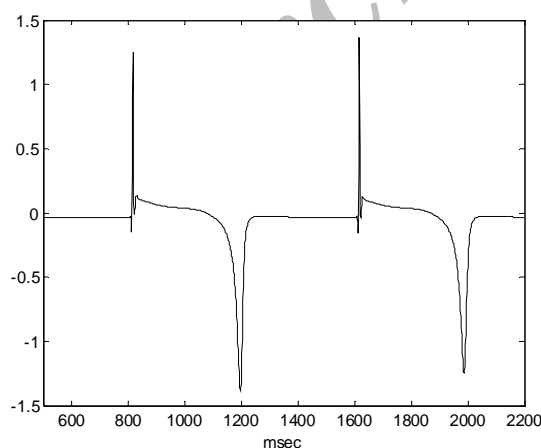
ری‌انتری پایدار.

ERP: پریود رفرکتوری مؤثر (مدت زمانی که در آن سلول قلبی در حالت تحریک‌ناپذیری قرار دارد) برای سلول‌های بافت دارای ری‌انتری.

CL: طول سیکل (کل مدت زمانی که در آن یک سلول قلبی تحریک شده و سپس از حالت تحریک‌شدگی خارج می‌شود) مربوط به سلول‌های بافت دارای ری‌انتری.

Freq: فرکانس ضربان (تعداد پتانسیل عمل‌هایی که در یک دقیقه به وسیله سلول قلبی تولید می‌شود) در سلول‌های دارای بافت ری‌انتری.

لازم به ذکر است که در این حالت در مدل ری‌انتری، ضریب نفوذ الکتریکی برابر cm^2/msec $D = 0.001$ ، ظرفیت خازنی غشاء برابر $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ $C_m = 1$ و جریان تحریکی مطابق آنچه در مورد تحریک یک سلول بطنی گفته شد و به میزان $200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ - به سلول اول در حلقه ری‌انتری وارد شده است. جهت تولید جواب دقیق‌تر، فاصله بین سلول‌ها تا حد ممکن کوچک و نزدیک به مقدار طبیعی آن یعنی $\Delta x = 0.02 \text{cm}$ در نظر گرفته شد.



شکل ۹ خطای مطلق منحنی پتانسیل عمل شناسایی شده به روش GA بهبود یافته نسبت به منحنی پتانسیل عمل طبیعی

این میزان انحراف نشان‌دهنده توانایی الگوریتم ژنتیک در شناسایی دقیق کندکنانس‌های یونی با تغییرات بالای ۰.۵٪ از مقدار واقعی می‌باشد. شکل (۹) خطای مطلق منحنی پتانسیل عمل شناسایی شده از این طریق را نسبت به منحنی پتانسیل عمل طبیعی نشان می‌دهد.

جدول ۴ مقایسه ماکزیمم و متوسط انحراف پارامترهای شناسایی شده از مقدار واقعی آن‌ها

متوسط انحراف (%)	ماکزیمم انحراف (%)	
۵.۸۶۱۷	۸.۵۱	شناسایی به روش GA
۰.۴۷۶۳	۰.۸۴۵۴	شناسایی بهبودیافته به روش GA

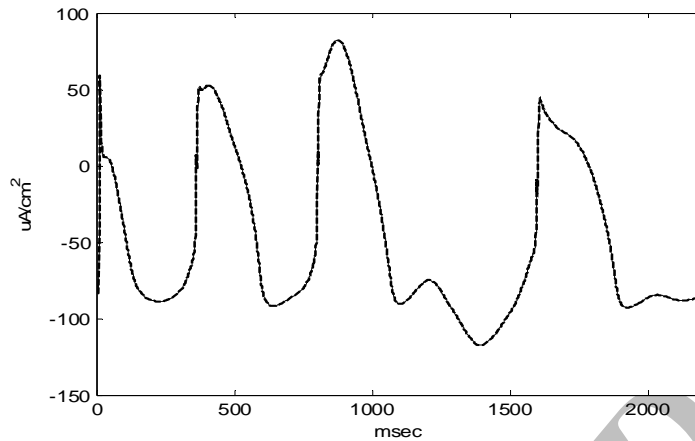
شکل (۱۰) نیز شکل موج ولتاژ حاصل از پارامترهای شناسایی شده در پاسخ به جریان تزریقی در مقایسه با شکل موج ولتاژ حاصل از پارامترهای واقعی مسئله را نشان می‌دهد. واضح است که منحنی‌های مربوط به پارامترهای شناسایی شده، توانسته‌اند با دقت بسیار بالایی بر منحنی‌های مربوط به پارامترهای واقعی مدل، منطبق گردند.

۴- به دست آوردن عوامل حداقل پایداری

پس از شناسایی انجام شده در مورد تک تک هدایت‌های یونی مربوط به کانال‌های مختلف، شناخت دقیق اثر کاهش و یا افزایش هدایت کانال‌ها، در پایداری و ناپایداری موج ری‌انتری در بافت قلب، لازم به نظر می‌رسد.

MNOC: حداقل تعداد سلول‌های موجود در حلقه برای تشکیل موج ری‌انتری پایدار.

ML: حداقل طول لازم برای حلقه، جهت تشکیل موج



شکل ۱۰ منحنی موج ولتاژ حاصل از پارامترهای شناسایی شده در پاسخ به جریان تزریقی در مقایسه با شکل موج ولتاژ حاصل از پارامترهای واقعی در پاسخ به جریان تزریقی

جدول ۵ مقادیر پارامترهای حداقل پایداری در زمانی که هدایت‌های یونی مقادیر طبیعی خود را دارا هستند

MNoC	ML	ERP	CL	Freq	پارامترها هدایت‌های یونی (مقدار طبیعی)
۵۱۰	۱۰.۲	۳۰۳	۴۰۸	۱۴۷.۰۵۸۸	$G_{Na} = ۱۶$, $G_{Ca} = ۰.۰۹$ $G_K = ۰.۲۸۲$, $G_{Kl} = ۰.۶۰۴۷$ $G_{Kp} = ۰.۰۱۸۳$, $G_b = ۰.۰۳۹۲۱$

فرض استقلال از دیگر کانال‌ها در آزمایشگاه بررسی و مدل مربوط به آن ارائه شده است. با توجه به این موضوع، ما در این تحقیق نیز اثر هر کدام از هدایت‌های یونی به صورت جداگانه بررسی شده‌اند.

در شکل (۱۱)، محل تأثیرگذاری یون‌های اصلی (که در فرایند تحریک سلولی نقش برجسته‌ای ایفا می‌کنند) و بازه تقریبی پریود رفرکتوری مؤثر بر روی فازهای مختلف پتانسیل عمل، مشخص شده است. همان طور که در شکل نیز دیده می‌شود، هر یون (که می‌تواند صاحب کانال‌های هدایتی متعددی باشد) محدوده مشخصی از پتانسیل عمل را به خود اختصاص داده است [۳۰].

تغییرات هدایت‌های سدیمی (G_{Na}) و کلسیمی (G_{Ca}). در این حالت مقادیر پارامترهای حداقل

۴-۱ عوامل حداقل پایداری در بافت سالم

ابتدا عوامل حداقل پایداری برای ری‌انتری در زمانی که هدایت‌های یونی کانال‌ها مقادیر طبیعی خود را دارا هستند، به دست آمد. به این ترتیب، هنگام بررسی پارامترهای مذکور در زمانی که پارامترها از مقدار طبیعی خود خارج شده‌اند، امکان مقایسه درصد تغییرات این مقادیر با حالت طبیعی وجود خواهد داشت. در این حالت مقادیر MNoC، ML، ERP، CL و Freq مطابق جدول (۵) به دست آمد.

۴-۲ عوامل حداقل پایداری در بافت ناسالم

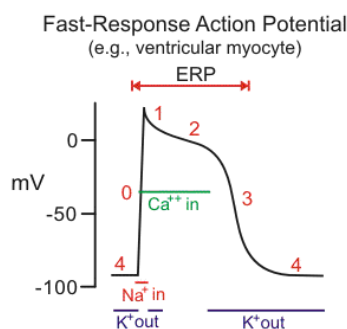
به دلیل عدم توانایی مدل‌های ارائه شده برای سلول‌های قلب، در مدل سازی و بررسی کانال‌های یونی در ارتباط با یکدیگر، این کانال‌ها به صورت کاملاً جداگانه و با

تغییرات هدایت‌های پتاسیمی (G_{Kp} , G_{K1} , G_K)
 G_b با توجه به این که در مدل L-R چهار کانال پتاسیمی مستقل از هم معرفی شده است، هدایت مربوط به هر کانال، جداگانه بررسی شده‌اند. این کانال‌ها هر کدام در فاز خاصی از پتانسیل عمل دارای هدایت می‌باشند. در یک دسته‌بندی ساده، هدایت پتاسیمی یکسوکنده تأخیردار G_K که تولید کننده جریان وابسته به زمان خارج شونده کند پتاسیمی I_K است، به فاز ۳ پتانسیل عمل، هدایت پتاسیمی یکسو کننده داخل شونده G_{K1} که تولید کننده جریان مستقل از زمان داخل شونده پتاسیمی I_{K1} است، به فاز ۴ پتانسیل عمل، هدایت پتاسیمی فعال شونده با یون کلسیم G_{Kp} که تولید کننده جریان پتاسیمی مربوط به کفه پتانسیل عمل I_{Kp} است، به فاز ۲ پتانسیل عمل و هدایت پتاسیمی مجموعه دیگر کانال‌های پتاسیمی که تولید کننده جریان پتاسیمی پس زمینه I_b (جریان پتاسیمی باقی مانده) است به تمام فازهای پتانسیل عمل مربوط می‌شود. مقادیر پارامترهای حداقل پایداری برای هدایت کانال‌های پتاسیمی با تغییرات ۱۰٪ و ۲۰٪، از حالت طبیعی به دست آمد. صورت کلی نتایج در مورد کانال‌های پتاسیمی، تقریباً یکسان بود.

جدول (۸)، (۹)، (۱۰) و (۱۱) اطلاعات مربوط به این پارامترها را نشان می‌دهد. همان طور که دیده می‌شود، در زمان کاهش میزان هدایت پتاسیم به میزان ۱۰٪ و ۲۰٪، $MNOC$ (و به تبع آن ML)، ERP و CL همگی افزایش یافته و فرکانس موج ری‌انتری تشکیل شده نسبت به حالت نرمال کاهش می‌یابد که این به منزله حرکت به سمت ناپایداری موج ری‌انتری می‌باشد. بر خلاف آن زمانی که هدایت این کانال را (۱۰٪ و سپس ۲۰٪) زیاد می‌کنیم، دیده می‌شود که $MNOC$ (و به تبع آن ML)، ERP و CL همگی کاهش می‌یابند. این مسأله نشان می‌دهد که حداقل طول تشکیل یک ری‌انتری پایدار نسبت به حالت نرمال، کمتر شده و همان طور که دیده می‌شود، فرکانس موج ری‌انتری بالاتر رفته و موج ری‌انتری خطرناک‌تری را تولید کرده است. اما بر خلاف آن زمانی که هدایت این کانال را

پایداری را برای هدایت کانال سدیمی زمانی که این هدایت به میزان ۱۰٪ و کانال پتاسیمی زمانی که هدایت آن به میزان ۲۰٪ زیاد و کم شده باشد، به دست آمد. همان طور که در جدول (۶) و (۷) نیز دیده می‌شود، در زمان کاهش میزان هدایت سدیم و نیز کلسیم، $MNOC$ (و به تبع آن ML)، ERP و CL همگی کاهش می‌یابند. این مسأله نشان می‌دهد که حداقل طول تشکیل یک ری‌انتری پایدار نسبت به حالت نرمال، کم‌تر شده و همان طور که دیده می‌شود، فرکانس مربوط به این موج، بالاتر رفته و موج ری‌انتری خطرناک‌تری را تولید کرده است. بر خلاف آن زمانی که هدایت این دو کانال را زیاد می‌کنیم، دیده می‌شود که $MNOC$ (و به تبع آن ML)، ERP و CL همگی افزایش یافته‌اند. در این حالت فرکانس، موج ری‌انتری تشکیل شده نسبت به حالت نرمال کاهش یافته است و کاهش فرکانس به منزله حرکت به سمت ناپایداری موج ری‌انتری می‌باشد.

لازم به ذکر است که امکان افزایش هدایت سدیمی (و همچنین کاهش آن) بیش از ۱۰٪ وجود نداشت؛ به این دلیل که جهت تحریک سلول‌ها لازم بود تا جریان تحریکی بیش از مقدار تعیین شده به حلقه ری‌انتری وارد شود که این مسأله، اعتبار مقایسه پارامترهای حداقل پایداری را با توجه به تغییرات هدایت سدیمی از بین می‌برد.



شکل ۱۱ محل تأثیرگذاری یون‌های سدیم، کلسیم و پتاسیم بر فازهای مختلف پتانسیل عمل

پایدار و یا ناپایدار است، مشخص می‌گردد. از بین پارامترهای مختلفِ حداقل پایداری دو پارامتر MNoC (و یا معادل آن یعنی ML) و Freq نسبت به پارامترهای CL و ERP، به علت کلی‌تر بودن از صحت بیشتری برخوردارند و می‌توانند مبنای قضاوت‌های کمی باشند. از بین این دو پارامتر نیز می‌توان با توجه به محدوده گسترده‌تر پارامتر MNoC از آن جهت بررسی ناحیه‌های پایداری و ناپایداری موج ری-انتری استفاده می‌گردد. این نمودارها دید لازم را در زمینه وضعیت پایداری و ناپایداری موج ری‌انتری نسبت به میزان هدایت‌های مختلف یونی می‌دهند. شکل‌های (۱۲)، (۱۳)، (۱۴)، (۱۵)، (۱۶) و (۱۷) مشخص‌کننده نواحی پایداری و ناپایداری موج ری-انتری نسبت به میزان هدایت‌های مختلف یونی هستند.

(۱۰٪ و سپس ۲۰٪) زیاد می‌کنیم، دیده می‌شود که MNoC (و به تبع آن ML)، ERP و CL همگی کاهش می‌یابند. این مسأله نشان می‌دهد که حداقل طول تشکیل یک ری‌انتری پایدار نسبت به حالت نرمال، کم‌تر شده و همان‌طور که دیده می‌شود، فرکانس مربوط به این موج بالاتر رفته و موج ری‌انتری خطرناک‌تری را تولید کرده است.

۵- یافتن مرز پایداری و ناپایداری ری‌انتری نسبت به هدایت‌های یونی

در این قسمت، با توجه به عوامل حداقل پایداری به دست آمده در بخش قبل، مرز موجود بین ناحیه‌های پایداری و ناپایداری موج ری‌انتری در حالت‌های مختلف رسم شده و نواحی که در آن‌ها موج ری‌انتری

جدول ۶ مقادیر پارامترهای حداقل پایداری با تغییر هدایت سدیمی

MNoC	ML	ERP	CL	Freq	پارامترها هدایت سدیمی G_{Na}
۵۱۰	۱۰.۲	۳۰.۳	۴۰.۸	۱۴۷.۰۵۸۸	(مقدار طبیعی) ۱۶
۵۵۰	۱۱	۳۰.۶	۴۱.۹	۱۴۳.۱۹۸۱	(۱۰٪ بیشتر از مقدار طبیعی) ۱۷.۶
۵۰۱	۱۰.۰۲	۳۰.۰	۴۰.۱	۱۴۹.۶۲۵۹	(۱۰٪ کمتر از مقدار طبیعی) ۱۴.۴

جدول ۷ مقادیر پارامترهای حداقل پایداری با تغییر هدایت کلسیمی

MNoC	ML	ERP	CL	Freq	پارامترها هدایت کلسیمی G_{Ca}
۵۱۰	۱۰.۲	۳۰.۳	۴۰.۸	۱۴۷.۰۵۸۸	(مقدار طبیعی) ۰.۰۹
۵۵۰	۱۱	۳۳.۱	۴۴.۰	۱۳۶.۳۶	(۱۰٪ بیشتر از مقدار طبیعی) ۰.۰۹۹
۴۷۵	۹.۵	۲۷.۶	۳۸.۰	۱۵۷.۸۹	(۱۰٪ کمتر از مقدار طبیعی) ۰.۰۸۱
۵۹۰	۱۱.۸	۳۵.۹	۴۷.۲	۱۲۷.۱۱۸۶	(۲۰٪ بیشتر از مقدار طبیعی) ۰.۱۰۸
۴۳۵	۸.۷	۲۴.۸	۳۴.۸	۱۷۲.۴۱۳۸	(۲۰٪ کمتر از مقدار طبیعی) ۰.۰۷۲

جدول ۸ مقادیر پارامترهای حداقل پایداری با تغییر هدایت پتاسیمی G_K

MNoC	ML	ERP	CL	Freq	پارامترها هدایت پتاسیمی G_K
۵۱۰	۱۰.۲	۳۰۳	۴۰.۸	۱۴۷.۰۵۸۸	(مقدار طبیعی) ۰.۲۸۲
۴۹۰	۹.۸	۲۸۶	۳۹.۲	۱۵۳.۰۶۱۲	(۱۰٪ بیشتر از مقدار طبیعی) ۰.۳۱۰۲
۵۳۵	۱۰.۷	۳۲۲	۴۲.۸	۱۴۰.۱۸۶۹	(۱۰٪ کمتر از مقدار طبیعی) ۰.۲۵۳۸
۴۷۰	۹.۴	۲۷۲	۳۷.۶	۱۵۹.۵۷۴۵	(۲۰٪ بیشتر از مقدار طبیعی) ۰.۳۳۸۴
۵۶۵	۱۱.۳	۳۴۶	۴۵.۲	۱۳۲.۷۴۳۴	(۲۰٪ کمتر از مقدار طبیعی) ۰.۲۲۵۶

جدول ۹ مقادیر پارامترهای حداقل پایداری با تغییر هدایت پتاسیمی G_{K1}

MNoC	ML	ERP	CL	Freq	پارامترها هدایت پتاسیمی G_{K1}
۵۱۰	۱۰.۲	۳۰۳	۴۰.۸	۱۴۷.۰۵۸۸	(مقدار طبیعی) ۰.۶۰۴۷
۴۹۵	۹.۹	۲۹۶	۳۹.۶	۱۵۱.۵۱۵۲	(۱۰٪ بیشتر از مقدار طبیعی) ۰.۶۶۵۲
۵۳۳	۱۰.۶۶	۳۱۱	۴۲.۲	۱۴۲.۱۸۰۱	(۱۰٪ کمتر از مقدار طبیعی) ۰.۵۴۴۲
۴۸۵	۹.۷	۲۹۱	۳۸.۸	۱۵۴.۶۳۹۲	(۲۰٪ بیشتر از مقدار طبیعی) ۰.۷۲۵۶
۵۶۰	۱۱.۲	۳۱۶	۴۲.۷	۱۴۰.۵۱۵۲	(۲۰٪ کمتر از مقدار طبیعی) ۰.۴۸۳۸

جدول ۱۰ مقادیر پارامترهای حداقل پایداری با تغییر هدایت پتاسیمی G_{Kp}

MNoC	ML	ERP	CL	Freq	پارامترها هدایت پتاسیمی G_{Kp}
۵۱۰	۱۰.۲	۳۰۳	۴۰.۸	۱۴۷.۰۵۸۸	(مقدار طبیعی) ۰.۰۱۸۳
۵۰۸	۱۰.۱۶	۳۰۲	۴۰.۶۵	۱۴۷.۶۰۱۵	(۱۰٪ بیشتر از مقدار طبیعی) ۰.۰۲۰۱
۵۱۳	۱۰.۲۶	۳۰۴	۴۱.۰	۱۴۶.۳۴۱۵	(۱۰٪ کمتر از مقدار طبیعی) ۰.۰۱۶۵
۵۰۶	۱۰.۱۲	۳۰۱	۴۰.۴	۱۴۸.۵۱۴۹	(۲۰٪ بیشتر از مقدار طبیعی) ۰.۰۲۲
۵۱۸	۱۰.۳۶	۳۰۶	۴۱.۴	۱۴۴.۹۲۷۵	(۲۰٪ کمتر از مقدار طبیعی) ۰.۰۱۴۶

آسیب دیده است) برای بیمار مربوطه، کمک مؤثری به شمار آید.

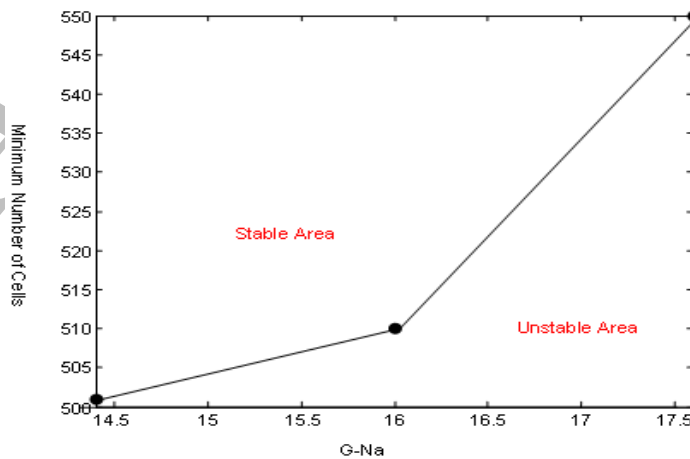
۶- تعریف درجه خطرناکی و دسته بندی پارامترهای هدایتی

تا کنون به یک دید کیفی و کمی در در مورد تأثیر تک تک پارامترهای هدایتی رسیدیم. جهت دسته بندی و طبقه بندی هدایت‌های یونی از جهت میزان تأثیر در تقویت یا از بین بردن پدیده ری‌انتری، تعریف یک معیار مناسب که تعیین کننده درجه خطرناکی هدایت‌های یونی باشد، لازم به نظر می‌رسد.

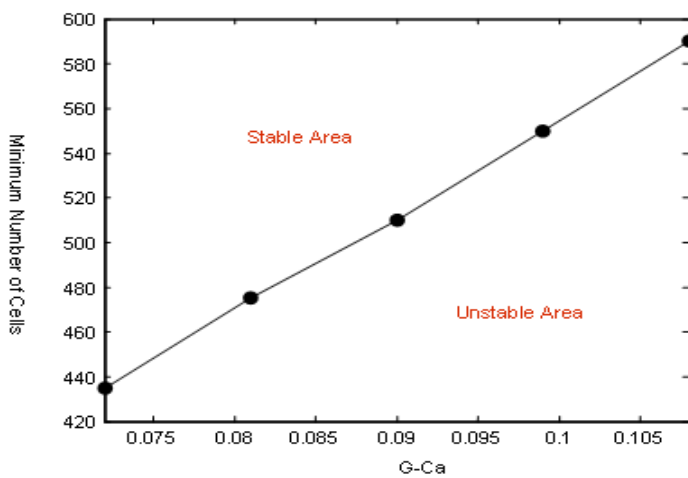
به این ترتیب، همان‌طور که در شکل‌ها نیز دیده می‌شود، محدوده ناپایداری ری‌انتری برای هر کدام از هدایت‌های یونی به طور جداگانه به دست آمده است. باید توجه داشت که در عمل، با در دست داشتن این نمودارها و البته شناسایی دقیق مقدار هدایت‌های یونی در کانال‌های مختلف برای یک موج ری‌انتری مشخص می‌توان مشاهده و تعیین کرد که آیا ری‌انتری نسبت به آن یون به خصوص در ناحیه پایداری، ناپایداری و یا بر روی مرز پایداری و ناپایداری قرار گرفته است. این مسأله می‌تواند در انتخاب نهایی، در تجویز میزان دارو (که همان تغییر میزان غلظت یون مشخصی در ناحیه

جدول ۱۱ مقادیر پارامترهای حداقل پایداری با تغییر هدایت پتاسیمی G_b

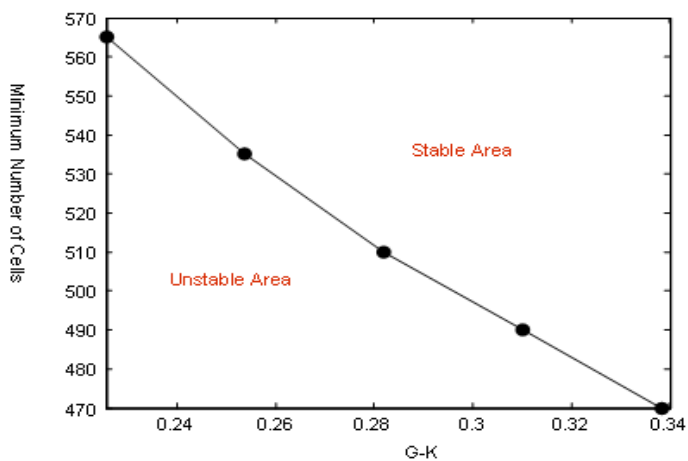
MNoC	ML	ERP	CL	Freq	پارامترها هدایت پتاسیمی G_b
۵۱۰	۱۰.۲	۳۰۳	۴۰۸	۱۴۷.۰۵۸۸	۰.۰۳۹۲۱ (مقدار طبیعی)
۵۰۰	۱۰	۲۹۴	۴۰۰	۱۵۰	۰.۰۴۳۱ (۱۰٪ بیشتر از مقدار طبیعی)
۵۱۷	۱۰.۳۴	۳۱۲	۴۱۴	۱۴۴.۹۲۷۵	۰.۰۳۵۳ (۱۰٪ کمتر از مقدار طبیعی)
۲۹۰	۹.۸	۲۷۴	۳۹۲	۱۵۳.۰۶۱۲	۰.۰۴۷۱ (۲۰٪ بیشتر از مقدار طبیعی)
۵۳۵	۱۰.۷	۳۲۴	۴۲۷	۱۴۰.۵۱۵۲	۰.۰۳۱۴ (۲۰٪ کمتر از مقدار طبیعی)



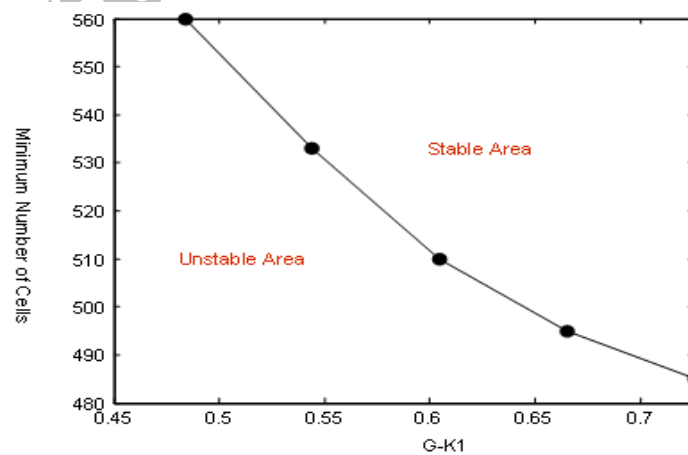
شکل ۱۲ نواحی پایداری و ناپایداری موج ری‌انتری نسبت به میزان هدایت سدیم G_{Na}



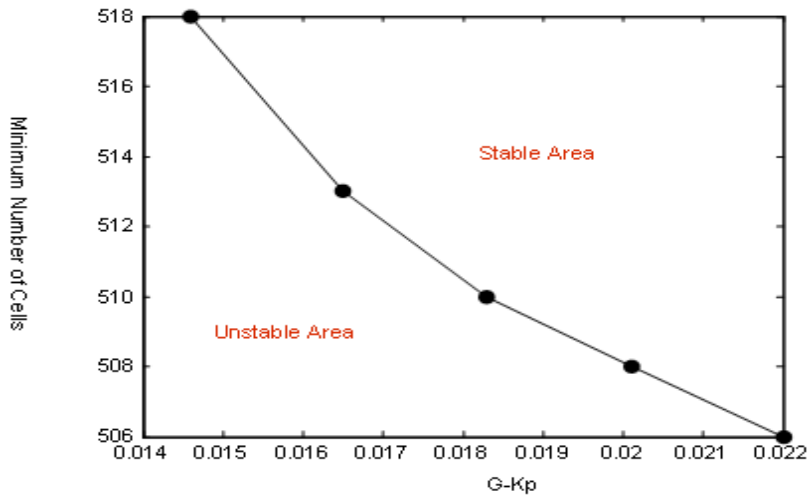
شکل ۱۳ نواحی پایداری و ناپایداری موج ری انتری نسبت به میزان هدایت کلسیم G_{Ca}



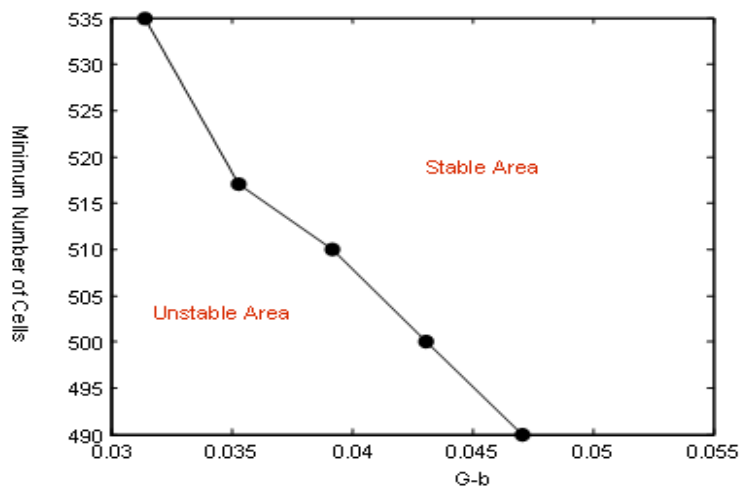
شکل ۱۴ نواحی پایداری و ناپایداری موج ری انتری نسبت به میزان هدایت پتاسیم G_K



شکل ۱۵ نواحی پایداری و ناپایداری موج ری انتری نسبت به میزان هدایت پتاسیم G_{K1}



شکل ۱۶ نواحی پایداری و ناپایداری موج ریانتی نسبت به میزان هدایت پتاسیم G_{Kp}



شکل ۱۷ نواحی پایداری و ناپایداری موج ریانتی نسبت به میزان هدایت پتاسیم G_b

ابتدا این معیار در مورد دو هدایت یونی G_{Na} و G_{Ca} که در بخش گذشته از رفتار تقریباً مشابهی برخوردار بوده اند محاسبه شده‌اند. باید توجه داشت که مقادیر محاسبه شده نسبت به قدر مطلق بزرگترین عدد به دست آمده، نرمالیزه شده‌اند.

$$DoD_{G_{Na}} = [-0.152 \quad 0 \quad 0.101] \quad (11)$$

$$DoD_{G_{Ca}} = [-0.786 \quad -0.422 \quad 0 \quad 0.427 \quad 1] \quad (12)$$

این معیار درجه خطرناکی (Degree of Danger) یا (DoD) مربوط به آن هدایت به خصوص بوده و به صورت معادله (۱۰) محاسبه می‌شود. در این معادله $Frequency_{Normal}$ فرکانس حالت طبیعی هدایت یونی است که تفاوت آن با کلیه فرکانس‌های مربوط به هدایت یونی مورد نظر محاسبه می‌شود.

$$Degree \ of \ Danger \ (\%) = \frac{Frequency - Frequency_{Normal}}{Frequency_{Normal}} \times 100 \quad (10)$$

همان‌طور که دیده می‌شود، هدایت‌های یونی مربوط به یون پتاسیم درست برعکس هدایت‌های یونی مربوط به یون‌های سدیم و کلسیم عمل می‌کنند. در هر چهار هدایت یونی مربوط به یون پتاسیم، افزایش هدایت کانال پتاسیمی (اعداد مثبت) موجب افزایش فرکانس و در نتیجه تقویت پایداری موج ری‌انتری و کاهش هدایت کانال پتاسیمی (اعداد منفی) موجب کاهش فرکانس و در نتیجه ناپایداری موج ری‌انتری می‌گردد. تفاوت هدایت‌های یونی در میزان بزرگی و کوچکی این اعداد است؛ به طوری که در دو هدایت یونی G_K و G_{K1} درجه تأثیر در تقویت یا از بین بردن ری‌انتری بیشتر و در هدایت یونی G_b تأثیر آن کم‌تر می‌باشد؛ تا جایی که در مورد هدایت یونی G_{Kp} درجه تأثیر بسیار کم می‌باشد.

هدایت‌های یونی از نقطه نظر کاهش یا افزایش احتمال تولید ری‌انتری با استفاده از معیار درجه خطرناکی، به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند. این دو دسته بر اساس افزایش هدایت یا کاهش هدایت یک یون خاص تولید می‌شوند. با توجه به نتایج به دست آمده، افزایش هدایت مربوط به یون‌های کلسیم و سدیم کمک‌کننده در جهت از بین بردن ری‌انتری، افزایش هدایت مربوط به یون‌های پتاسیم به ترتیب از نوع G_K ، G_{K1} و G_b تقویت‌کننده پدیده ری‌انتری و افزایش هدایت مربوط به یون پتاسیم G_{Kp} در زمینه پایداری یا ناپایداری پدیده ری‌انتری تقریباً بی‌اثر می‌باشد.

با توجه به نتایج موجود، کاهش هدایت مربوط به یون‌های پتاسیم به ترتیب از نوع G_K ، G_{K1} و G_b کمک‌کننده در جهت از بین بردن ری‌انتری، کاهش هدایت مربوط به یون‌های کلسیم و سدیم تقویت‌کننده پدیده ری‌انتری و کاهش هدایت مربوط به یون پتاسیم G_{Kp} در زمینه پایداری یا ناپایداری پدیده ری‌انتری، تقریباً بی‌اثر می‌باشد.

از آنجایی که ناپایدار شدن پدیده ری‌انتری مطلوب نظر است و کم شدن فرکانس از طریق تغییر هدایت‌های یونی، معیاری جهت حرکت به سمت ناپایداری ری‌انتری می‌باشد، در معیار DoD اعداد منفی نشان دهنده همین کم شدن فرکانس (تقویت ناپایداری پدیده ری‌انتری) و اعداد مثبت، نشان دهنده افزایش فرکانس (تقویت پایداری پدیده ری‌انتری) و عدد صفر حالت طبیعی آن پارامتر مورد نظر را می‌رساند که بی‌ضرر است. به این ترتیب، دیده می‌شود که در دو هدایت سدیمی و کلسیمی افزایش میزان هدایت یون‌ها (زمانی که DoD منفی است) باعث ناپایدار شدن پدیده ری‌انتری و کاهش میزان هدایت یون‌ها (زمانی که DoD مثبت است) باعث پایدارتر شدن پدیده ری‌انتری می‌گردد؛ البته تفاوت بین این دو هدایت یونی در این است که اعداد منفی و همچنین اعداد مثبت در مورد هدایت یون کلسیم در معیار درجه خطرناکی بیشتر می‌باشد. این مسأله نشان می‌دهد که تغییرات هدایت یون کلسیم در غشاء سلول‌ها می‌تواند اثری به مراتب بیشتر نسبت به هدایت سدیمی در هر دو حالت پایداری و ناپایداری ری‌انتری داشته باشد.

معیار درجه خطرناکی چهار هدایت یونی مربوط به یون پتاسیم نیز در معادلات (۱۳) تا (۱۶) محاسبه گردیده است.

$$\text{DoD}_{G_K} = [0.494 \quad 0.237 \quad 0 \quad -0.271 \quad -0.564] \quad (13)$$

$$\text{DoD}_{G_{K1}} = [0.3 \quad 0.176 \quad 0 \quad -0.193 \quad -0.26] \quad (14)$$

$$\text{DoD}_{G_{Kp}} = [0.06 \quad 0.021 \quad 0 \quad -0.03 \quad -0.084] \quad (15)$$

$$\text{DoD}_{G_b} = [0.237 \quad 0.116 \quad 0 \quad -0.084 \quad -0.26] \quad (16)$$

۷- بحث و نتیجه گیری

در این مقاله، روشی جدید جهت تحلیل پدیده ری انتری بر مبنای بررسی وضعیت میزان سلامت سلول‌های بافت میوکارد بطن ارائه گردید. در این روش، الگوریتم ژنتیک، جهت شناسایی هدایت‌های مذکور انتخاب شد. در شناسایی از طریق روش الگوریتم ژنتیک، هدایت‌های یونی سلول‌ها با دقت نسبتاً خوبی با متوسط انحراف از مقدار طبیعی برابر 5.8617% ، به دست آمد. پس از آن به جهت نیاز به بالا بردن دقت شناسایی، از منحنی ولتاژ سلول‌های درگیر موج ری انتری در پاسخ به تزریق یک جریان تحریک ارسالی به بافت دارای ری انتری به عنوان اطلاعات اضافی جهت اصلاح تابع برازندگی استفاده شد. در این حالت، متوسط انحراف از مقدار طبیعی برابر 0.4763% ، به دست آمد که نسبت به حالت قبل به 0.1 مقدار قبلی خود رسید.

پس از آن، اقدام دستیابی به شناختی مناسب از میزان تأثیر تک تک هدایت‌های یونی در پایدارسازی و ناپایدارسازی موج ری انتری و همچنین مقایسه بین تغییرات هدایت کانال‌های یونی از نقطه نظر درجه خطرناکی آن‌ها شد. به این ترتیب در مورد هر کانال یونی مرز بین حالت پایداری و ناپایداری موج ری انتری نسبت به کم‌ترین طول معادل آن پیدا شد. سپس مفهوم درجه خطرناکی بر حسب فرکانس تغییر یافته موج ری انتری برای کانال‌های یونی تعریف شد و به کمک آن، دسته بندی و مقایسه کانال‌های یونی از نظر میزان خطرناکی در تولید و پایدارسازی پدیده ری انتری، انجام شد.

در این مقاله از طریق تحقیق دقیق بر روی علت

بیماری در سلول‌های درگیر پدیده ری انتری (که همان تغییرات هدایت‌های یونی سلول‌ها در بافت مریض می‌باشد) و به دست آوردن شناخت کافی و عاری از هرگونه سعی و خطا از درجه تأثیر عوامل تأثیر گذار در افزایش و کاهش آن، گامی جدید در جهت تحلیل و کنترل دارویی این پدیده خطرناک برداشته شد. این روش، کاملاً عملی بوده و می‌توان امید داشت که در آینده بتوان آن را بر روی بیماران قلبی پیاده کرده و از کنترل دارویی جهت درمان آن‌ها استفاده کرد. مزیت موجود در این کار، علاوه بر تازگی آن، امکان پیاده سازی عملی تک تک مراحل انجام شده بر روی مدل، برای بافت میوکارد بطن می‌باشد. از سوی دیگر، دقت بالای تشخیص در این مسأله، ما را مطمئن می‌سازد که در حالت واقعی، زمانی که موج ری انتری از طریق کندی هدایت کانال‌های یونی یعنی تغییر مقدار کندکتانس‌های یونی از حالت طبیعی به وجود می‌آید، بتوان با درصد خطای زیر 0.5% کندکتانس‌ها را شناسایی کرد و با بررسی وضعیت پایداری ری انتری به وجود آمده به تصمیم‌گیری مناسب جهت بالابردن و یا کاهش میزان یون خاصی در سلول‌های قلب پرداخت. البته باید توجه داشت که در این مقاله، اطلاعات لازم برای شناسایی از طریق خود مدل تولید شده و ممکن است با اطلاعات تجربی اندکی تفاوت داشته باشد؛ لذا بهتر است در صورت دسترسی به اطلاعات تجربی (سیگنال ولتاژ و جریان‌های یونی مربوط به سلول‌هایی که درگیر موج ری انتری در بافت میوکارد قلب شده‌اند) جهت اطمینان از مطابقت مراحل عملیات شناسایی با عمل از آن‌ها استفاده گردد.

مراجع

1. Ree T, Chay T. Y; Effects of Channel Blockers on Reentrant Arrhythmias: Model Study; IEEE Trans. Computers in Cardiology, 1994.
2. Chay T. R; Proarrhythmic and antiarrhythmic actions of ion channel blockers on arrhythmias in the

- heart; Heart and Circulatory Physiology; 271: 329-H356, 1996.
3. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Arthur C. Guyton, John E. Hall, 2nd Edition, 2007.
 4. ECG Interpretation Made Incredibly Easy, Linda M. Portefield, 1st edition. Springhouse, PA: Springhouse, 1999.
 5. Klabunde R. E., Cardio Vascular Physiology, ISBN:078175030. Available[online]: <http://www.cvphysiology.com>, 2005.
 6. Hodgkin AL, Huxley AF; A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve; J physiol (Lond); 117: 500-544, 1952.
 7. Luo C. H, Rudy Y; A Model of the Ventricular Cardiac Action Potential; Depolarization, Repolarization and their Interaction; Circ; 68: 1501-1526, Rev 1991.
 8. Beeler G. W, Reuter H; Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers; J. Physiol, 268: 177-210, 1977.
 9. FitzHugh R; In Biological Engineering; edited by H. P. Schwan et al ; McGraw-Hill, New York; 556, 1969.
 10. Ito H, Glass L; Theory of reentrant excitation in a ring of cardiac tissue; Physica, 56: 84-106, 1992.
 11. Christini D. J, Glass L; Mapping and control of complex cardiac arrhythmias; Chaos; 12(3):732-739, 2002.
 12. Glass L, Nagai Y, Hall K, Talajic M, Nattel S; Predicting the entrainment of reentrant cardiac waves using phase resetting curves; The American Physical Society; Physical Review E; 65, 021908, 2002.
 13. Nomura T, Glass L; Entrainment and termination of reentrant wave propagation in a periodically stimulated ring of excitable media; The American Physical Society, Physical Review E June. 53(6):6353-6360, 1996.
 14. Christini D J, Glass L; Mapping and control of complex cardiac arrhythmias; 12 (3):732-739, Chaos Sep 2002.
 15. Roth B. J, Krassowska W; The induction of reentry in cardiac tissue. The missing link: How electric fields alter transmembrane potential; 8 (1):389-393, Chaos 1998.
 16. Study, Investigation of Stability Conditions, and Control methods of Reentry Arrhythmia, Maser thesis, Engineering Faculty, Ferdowsi University of Mashhad, May 2006
 17. Kamont, Newlin-ukowicz J; Generalized Euler Method for Nonlinear First-Order Partial Differential Equation; J. 6(4): 444-462, Springer 2003.
 18. Dokos S, Lovell N. H; Parameter estimation in cardiac ionic models; J. Biophysics & Molecular Biology; 85: 407-431, 2004.

19. Audoly S, Bellu G, Anglino L. D, Saccomani M. P, C. Cobelli; Global identifiability of nonlinear models of biological systems; IEEE Trans. Biomed. Eng; 48(1): 55-65, 2001.
20. Mendel J. M; Lessons in Digital Estimation Theory; Prentic-Hall Inc., Englewood cliffs, New Jersey, 304, 1986.
21. Holland J; adaptation in natural and artificial systems; University of Michigan Press, 1975;15-15.
22. Whitley D., "A Genetic algorithm tutorial", Statistics and computer; 4: 65-85, 1994.

Archive of SID