

مدل سازی ریاضی فعالیت میوالکتریک روده باریک به منظور شناخت بهتر

پاتوفیزیولوژی سندرم روده تحریک پذیر

دکتر محسن پرویز^۱، دکتر شهریار غریب زاده^۲، شهره عبادیان^۳، مهندس محمد حسین طاهری^۴

۱- استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

۲- استادیار گروه بیوالکتریک دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده مهندسی پزشکی (مؤلف مسؤل) gharibzadeh@aut.ac.ir

۳- کارشناس ارشد فیزیولوژی

۴- دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی اقتصاد، دانشگاه صنعتی شریف

چکیده

زمینه و هدف: از آن جایی که سیستم عصبی انتریک پیچیده است و نیاز به شناخت بیشتری دارد لذا، تصمیم گرفتیم که فعالیت میوالکتریکی روده باریک را به جهت شناخت بهتر سندرم روده تحریک پذیر، با استفاده از شبکه‌های عصبی مصنوعی مدل سازی کنیم چون بر اساس اطلاعات تجربی، در این بیماری میزان سروتونین در سیستم عصبی انتریک افزایش یافته است و سیستم عصبی انتریک نیز بیش از اندازه فعال و حساس می شود، هدف این تحقیق اثبات موضوع پیش گفته با مدل سازی ریاضی بود.

روش بررسی: از برنامه نرم افزاری MTLAB 6.5 در این پروژه استفاده شد. از جعبه ابزار شبکه عصبی برای این کار استفاده شد و شبکه‌های عصبی مصنوعی که معادل شبکه عصبی انتریک بودند طراحی شدند.

یافته‌ها: با استفاده از شبکه‌های عصبی مصنوعی اندازه دامنه، زمان و تعداد اسپایک ها در شکل منحنی های فعالیت میوالکتریکی روده باریک به دست آمد که با اطلاعات تجربی مطابقت داشت.

نتیجه گیری: با استفاده از شبکه‌های عصبی مصنوعی توانستیم اثر افزایشی سروتونین را در ایجاد اختلالات حرکتی در سندرم روده تحریک پذیر، به عنوان پاتوفیزیولوژی این بیماری مورد تأیید قرار دهیم. این تحقیق میتواند راهگشای مسیری برای طراحی شبکه های عصبی دیگری به منظور بررسی اثرات احتمالی داروها و یافتن روشهای مؤثرتری در درمان سندرم روده تحریک پذیر باشد.

کلید واژه‌ها: سیستم عصبی انتریک، سندرم روده تحریک پذیر، سروتونین، شبکه‌های عصبی مصنوعی

وصول مقاله: ۸۴/۴/۹ اصلاح نهایی: ۸۴/۹/۲۰ پذیرش مقاله: ۸۴/۱۰/۱۱

مقدمه

شناخت تغییرات به وجود آمده در میزان ترشح نوروترانسمیترها و رسپتورهای آن در سندرم روده تحریک پذیر هستیم. برای شناخت شبکه عصبی انتریک، مدل سازی ریاضی ضروری است. به دلیل کمبود تکنیکهای تجربی مناسبی که بتوانند اطلاعات لازم را در مورد عملکردهای پدیده‌های بیولوژیکی فوق‌الذکر، در سطوح پیشرفته سلولی فراهم کنند، ابزار کامپیوتری

عملکرد دستگاه گوارش، به ویژه به دلیل پیچیدگی‌های شبکه عصبی انتریک (ENS) جای تحقیق فراوانی دارد. این مطلب در مورد بیماریهای پیچیده‌ای مثل سندرم روده تحریک پذیر بسیار جدی تر است. برای فهم بهتر فیزیولوژی، پاتوفیزیولوژی و فارماکولوژی، نیازمند ادراک پیشرفته‌ای از مدارهای کوچک، سیناپس‌ها، الکتروفیزیولوژی نوروها و

که عملکرد سیستم عصبی را تقلید می‌کند، این شبکه عصبی مصنوعی می‌تواند همچون مغز، عبارت و اعداد را تشخیص دهد و به طور قابل توجهی یاد بگیرد. البته در اوایل تعلیم، خطا زیاد است ولی به تدریج و در یادگیری‌های پی‌درپی بعدی، خطای شبکه کاهش پیدا خواهد کرد.

چگونگی عملکرد شبکه: هر واحد (نورون) الگوی

فعالیت‌های ورودی مربوط به خود را به یک فعالیت خروجی تبدیل می‌کند، آن نیز نهایتاً به سایر نورون‌هایی ارسال می‌شود که از این نورون سیناپس می‌گیرند. در یک نورون تبدیل ورودی‌ها به یک خروجی در دو مرحله صورت می‌گیرد:

۱- نورون، ورودی‌های مربوط به خود را در وزن سیناپس مربوطه ضرب می‌کند و جمع کل این مقادیر را حساب می‌کند که به آن ورودی کلی یا ورودی خالص می‌گویند.

۲- نورون به وسیله یک تابع ورودی-خروجی، ورودی کلی را به خروجی تبدیل خواهد کرد.

انواع توابع ورودی-خروجی که یک نورون از آنها استفاده می‌کند و ورودی کلی را به خروجی تبدیل می‌کند اغلب عبارتند از: «خطی»، «آستانه‌ای»، «تانژانت هیپربولیک» و «تانژانت سیگموئید». انواع دیگر توابع محرک به همراه علائم قراردادی آنها در جدول (۱) خلاصه شده است. در نورون‌هایی که خطی عمل می‌کنند، خروجی، تناسب خطی با ورودی خالص دارد. در نورون‌هایی که از تابع آستانه‌ای استفاده می‌کنند خروجی بسته به بیشتر یا کمتر بودن ورودی خالص از آستانه، یکی از دو مقدار دلخواه را می‌پذیرد. به این معنی که اگر ورودی زیر صفر بود، خروجی صفر است و اگر ورودی صفر یا بیشتر بود، خروجی یک است.

کاربردهای زیادی در الگوهای حرکتی و پاسخهای مکانیکی روده باریک تحت شرایط نرمال به دست آورد که با فیزیولوژی و اطلاعات تجربی مطابقت و همخوانی دارد. همچنین با استفاده از مدل سازی به بیان و توصیف کمی پدیده‌های بیولوژیکی مثل تغییرات غلظت کلسیم داخل سلولی و نیروی فعال انقباضی سلولهای عضله صاف روده باریک اقدام شده است (۱).

پاتوفیزیولوژی سندرم روده تحریک‌پذیر با وجود مطالعات فراوان هنوز ناشناخته باقی مانده است (۲). یکی از مکانیسمهای مطرح شده افزایش سروتونین در شبکه عصبی انتریک این بیماران است (۳). به نظر می‌آید آنالیز ساختار و عمل سندرم روده تحریک‌پذیر، در نهایت به درک پاتوژنز سندرم روده تحریک‌پذیر کمک خواهد کرد (۴).

در این مطالعه سعی شده است با مدل سازی ریاضی فعالیت میوالکتریکی روده باریک و با در نظر گرفتن نقش نورون‌های سروتونرژیک راهی برای شناخت دقیق‌تر سندرم روده تحریک‌پذیر مطرح شود.

روش بررسی

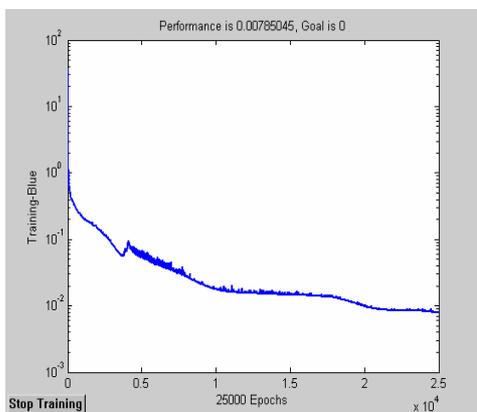
شبکه‌های عصبی

مبحث شبکه‌های عصبی در حال حاضر یکی از پویاترین حوزه‌های تحقیق است که افراد متعددی از رشته‌های گوناگون علمی- از جمله علوم نورویولوژی، شناختی، کامپیوتر، پردازش سیگنال و فیزیک را به خود جلب کرده است. تحقیقات و علاقه‌مندی به شبکه‌های عصبی از زمان مشخص شدن عملکرد مغز به عنوان یک سیستم دینامیک (که با ساختار موازی و پردازشی مغایر با پردازشگرهای متداول کار می‌کند) آغاز شد. یک شبکه عصبی در واقع یک مدل سازی کامپیوتری است

روده، مانند میزان تحریک مکانیکی گیرنده‌های روده، مقدار پتانسیل در نورونهای آوران شبکه انتریک، میزان کلسیم داخل سلولی و میزان تانسین ایجاد شده در روده را با منحنی‌هایی بیان کرده است. در این تحقیق از این منحنی‌ها برای مدل سازی (ساختن شبکه‌های عصبی مصنوعی) استفاده کرده‌ایم. مدل سازی با استفاده از نرم افزار MATLAB و جعبه ابزار Neural Network انجام شد. برای هر دو متغیر، یک شبکه عصبی مصنوعی طراحی کردیم که متغیر اول ورودی و متغیر دوم خروجی مطلوب شبکه را تشکیل می‌داد. به این ترتیب هفت شبکه عصبی متوالی ایجاد شد. برای یادگیری شبکه‌ها قسمتی از داده‌های تجربی را استفاده می‌کردیم و قسمت دوم داده‌های تجربی را برای آزمون هر شبکه کنار می‌گذاشتیم. در بین انواع مختلفی از شبکه‌ها، شبکه المن غالباً پاسخ بهتری می‌داد.

یافته‌ها

در هنگام تعلیم شبکه‌ها مقدار خطای هر شبکه، یعنی مربع تفاضل خروجی هدف و خروجی واقعی، رسم شد. کاهش خطا نشان دهنده یادگیری شبکه بود (شکلهای ۱ و ۲).



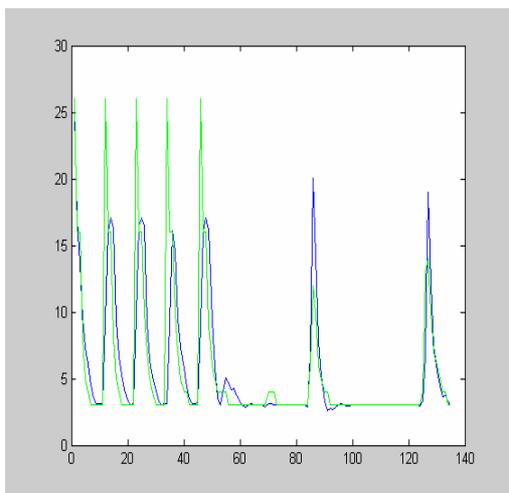
نمودار ۱: منحنی کم شدن خطای شبکه پتانسیل گیرنده دندرتی مکانورسپتورها

در نورونهای سیگموئید و تانژانت هیپربولیک، با تغییر ورودی خالص، خروجی تغییر غیرپیوسته خطی نشان می‌دهد. فرق سیگموئید با تانژانت هیپربولیک این است که خروجی در سیگموئید بین صفر و یک است و در تانژانت هیپربولیک، بین ۱ و -۱ است و در نتیجه تشابه بیشتری با نورونهای واقعی دارند (اما توابع خطی هم گاهی تقریبهای خوبی بدست می‌دهند). برای ساختن یک شبکه عصبی که قادر باشد وظیفه خاصی را انجام دهد، باید چگونگی اتصال نورونها به یکدیگر و وزن هر یک از سیناپس‌ها را تعیین کنیم. اتصال‌ها تعیین می‌کنند که یک نورون بر نورون دیگر اثر دارد یا خیر، و وزن‌ها میزان تأثیر را مشخص می‌کنند.

جدول ۱: توابع محرک با علائم قرار دادی

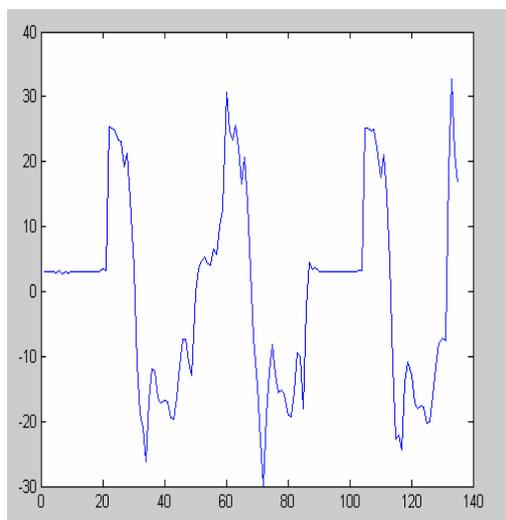
ردیف	نام	تعریف تابع	علائم قراردادی
۱	آستانه‌ای دو مقداره	$a = 0, n < 0$ $a = 1, n \geq 0$	sign
۲	آستانه‌ای دو مقداره متقارن	$a = -1, n < 0$ $a = 1, n \geq 0$	ssign
۳	خطی	$a = n$	lin
۴	آستانه‌ای خطی متقارن	$a = -1, n < -1$ $a = n, -1 \leq n \leq 1$ $a = 1, n > 1$	ssatl
۵	آستانه‌ای خطی	$a = 0, n < 0$ $a = n, 0 \leq n \leq 1$ $a = 1, n > 1$	satl
۶	زیگموئیدی	$a = \frac{1}{1 + e^{-n}}$	sig
۷	تانژانت هیپربولیکی	$a = \frac{e^n - e^{-n}}{e^n + e^{-n}}$	ssig
۸	خطی مثبت	$a = 0, n < 0$ $a = n, n \geq 0$	post

شایان ذکر است که داده‌های تجربی مورد استفاده در تحقیق حاضر بر اساس مرور متون و تحقیقات محققان دیگر به دست آمده است. به ویژه برای این منظور از تحقیقات میفتاخف استفاده شده است. او ارتباط‌های موجود میان متغیرهای مختلف را در عملکرد



ثانیه

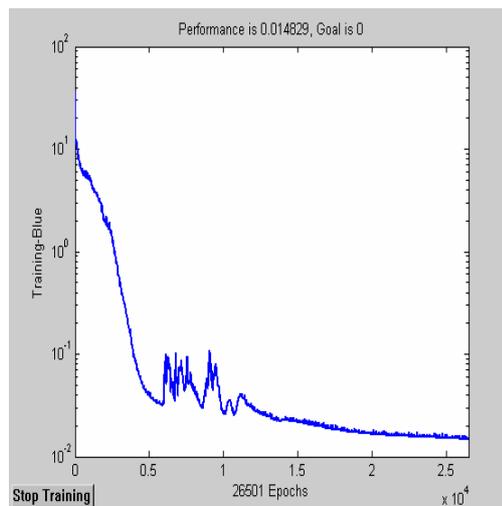
نمودار ۴: منحنی مقایسه خروجی واقعی و هدف (آزمایش آموزش شبکه) (محور عمودی بر حسب میلی ولت است)



ثانیه

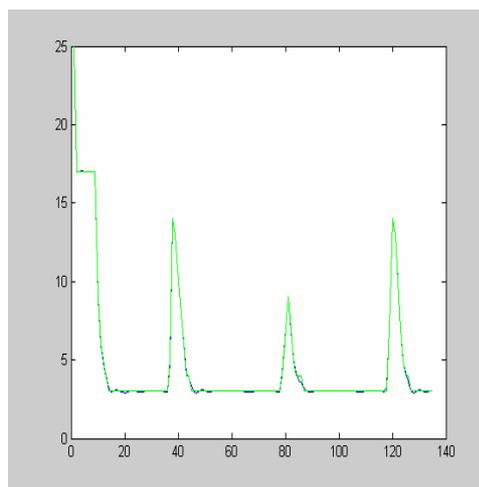
نمودار ۵: اختلال در پتانسیل پس سیناپسی تحریکی در سلول عضله صاف روده در بیماری IBS (محور عمودی بر حسب میلی ولت است)

به منظور مدل سازی اثر سندرم روده تحریک پذیر، نورونهایی از شبکه عصبی مصنوعی را که معادل نورونهای سروتونرژیک روده بودند، تحریک کردیم.



نمودار ۲: منحنی کم شدن خطای شبکه (پتانسیل عمل نورون حسی اولیه)

بعد از تعلیم شبکه‌های عصبی، اختلاف بین خروجی واقعی و خروجی هدف در هر شبکه مقایسه شد تا میزان یادگیری شبکه‌ها مشخص شود. همان طور که در نمودارهای زیر مشاهده می‌شود، یادگیری شبکه‌ها قابل قبول بوده است (شکل‌های ۳ و ۴).



ثانیه

نمودار ۳: منحنی مقایسه خروجی واقعی و هدف (پتانسیل گیرنده دندریتی مکانورسپتورها) (محور عمودی بر حسب میلی ولت است)

در مورد نوروها و سلولهای عضله صاف است. میفتاخوف در مدل سازی خود، فرمولهای ارائه شده توسط plant (5) و Rinzel (6) را بسط داده است و به روش عددی، فعالیت میوالکتریکی روده باریک را شبیه سازی کرده است (7). مدل ما از لحظه وارد شدن محرک تا ایجاد پاسخ نهایی را مدل سازی و توسط شبکه های عصبی، ارتباط دقیق محرک مکانیکی، پتانسیل گیرنده، پتانسیل عمل و انقباض عضله صاف را بررسی می کند.

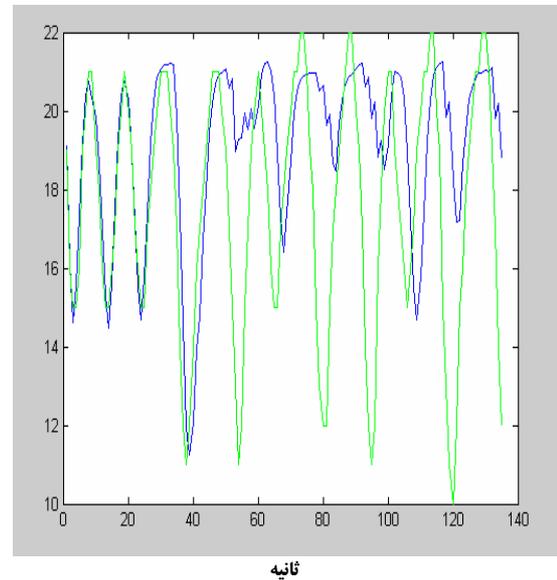
در مدل سازی میفتاخوف، انواع مختلف کانال بررسی شده اند. یکی از مفروضات مدل سازی وی این است که کانال های کلسیمی نوع L در پیچه دار ولتاژی در غشاء سلول های عضله صاف روده توسط نوروهای کولینرژیک تعدیل می شوند که این موضوع، با وقایع فیزیولوژیکی مطابقت می کند (8 و 9).

نتایج حاصل از مدل سازی ما نشان دهنده موارد زیر بود:

- ارتباط محرک مکانیکی به دیواره روده با پتانسیل گیرنده مکانورسپتورها:
در شبکه عصبی مربوط به این قسمت توانستیم خروجی پتانسیل گیرنده دندریتی را با وارد کردن محرک مکانیکی به دیواره روده به دست آوریم. شباهت خروجی شبکه و هدف قابل قبول بود. شایان ذکر است که زمان بندی و ارتفاع امواج در مطالعه ما با نتایج میفتاخوف همخوانی دارد.

- ارتباط پتانسیل گیرنده دندریتی با پتانسیل عمل نورو حسی اولیه: در این شبکه توانستیم خروجی پتانسیل عمل در جسم نورو حسی اولیه را با وارد کردن پتانسیل گیرنده دندریتی به دست آوریم. شباهت خروجی واقعی شبکه و خروجی هدف قابل قبول بود.

نتیجه، اختلال پتانسیل پس سیناپسی تحریکی در سلول عضله صاف روده و اختلال انقباضی بود (شکل های 5 و 6).



نمودار 6: غلظت یون کلسیم داخل سلولهای عضله صاف روده در حالت طبیعی و در بیماری IBS (محور عمودی میزان غلظت فرضی یون کلسیم است)

بحث

در مطالعه دستگاه گوارش، هنوز دانسته های ما از شبکه عصبی انتریک ناقص است. دلیل این موضوع آن است که عملکرد دستگاه گوارش ناشی از فرآیندهای مختلف الکتریکی، مکانیکی و شیمیایی است. جهت آشنایی بیشتر با این شبکه عصبی، تکنیکهای جامع مدل سازی پیشنهاد شده اند.

یکی از اهداف شبیه سازی ما، به دست آوردن مدلی بود که با اطلاعات فیزیولوژیکی همخوانی داشته باشد. در این مدل سازی سعی کردیم عمل مسیرهای آوران و وبران و فعالیت میوالکتریکی روده باریک را با استفاده از شبکه های عصبی مصنوعی شبیه سازی کنیم. مدل پیشنهادی ما، براساس اطلاعات الکتروفیزیولوژیکی

- ارتباط نوسانات غلظت یون کلسیم با تانسینون فعال: خروجی نیروی انقباضی عضله صاف را با وارد کردن نوسانات غلظت یون کلسیم داخل سلولی به دست آوردیم که شباهت خروجی واقعی شبکه و خروجی هدف قابل قبول بود. نتایج میفتاخوف نشان داد که، دامنه نیروی انقباضی ایجاد شده در سلولهای عضله صاف روده باریک $4/8$ گرم است. در نتایج ما، همانند نتایج میفتاخوف دینامیک تولید نیروی فعال از لحاظ فاز و زمان با نوسانات غلظت کلسیم همزمان هستند. شکل منحنی‌های محاسبه شده توسط میفتاخوف مشابه منحنی‌های تجربی ثبت شده توسط اوزاکی و همکاران هستند (۱۱).

- ارتباط پتانسیل عمل نورونهای سروتونرژیک در IBS با پتانسیل پس سیناپسی غشاء عضله صاف: در این شبکه توانستیم خروجی پتانسیل پس سیناپسی تحریکی غشای عضله صاف روده در بیماری IBS را با وارد کردن تحریک نورونهای سروتونرژیک نشان دهیم. خروجی واقعی شبکه با توجه به شکل (۵) نشان دهنده بروز اختلالات EPSP در بیماری IBS است.

- ارتباط پتانسیل غشاء عضله صاف در IBS با نوسانات غلظت Ca داخل سلولی: در این شبکه توانستیم خروجی نوسانات غلظت یون کلسیم در بیماری IBS را با وارد کردن پتانسیل غشای عضله صاف روده به دست آوریم. همان طور که در شکل ۶ مشاهده شد، بین خروجی واقعی شبکه و هدف تفاوت وجود دارد. بنابراین، خروجی واقعی این شبکه نشان دهنده بروز اختلالات نوسانات غلظت یون کلسیم در IBS است.

ثبت‌های اخیر از فعالیت الکتروفیزیولوژیکی از جسم نورون حسی اولیه و ثانویه میانتریک توسط Bertrand و همکارانش نشان می‌دهد که پتانسیل عمل (دامنه تخلیه) بین ۷۵ و ۸۵-۹۰ میلی‌ولت متغیر است (۱۰). نتایج تحقیق ما در خصوص تخلیه‌ای نورون‌های حسی اولیه، از لحاظ زمان‌بندی، ارتفاع و شکل امواج با نتایج تجربی فوق همخوانی دارد.

- ارتباط پتانسیل عمل نورون حسی اولیه با پتانسیل پس سیناپسی در جسم نورون حسی ثانویه: با استفاده از برنامه نوشته شده، توانستیم خروجی پتانسیل پس سیناپسی تحریکی در جسم نورون حسی ثانویه را که مطابق با یافته‌های سایر محققین بود، با وارد کردن پتانسیل عمل نورون حسی اولیه به دست آوریم.

- ارتباط پتانسیل پس سیناپسی در غشاء عضله صاف با پتانسیل غشاء عضله صاف: این شبکه به دلیل پیچیدگی خروجی - یعنی پتانسیل غشاء عضله صاف روده - موفقیت کمتری نسبت به شش شبکه‌های دیگر داشت. اما شباهت خروجی واقعی مدل با خروجی هدف نسبتاً معقول است و نمودار اصلی را دنبال کرده است. به نظر می‌رسد برای بهتر شدن شباهت دو نمودار استفاده از شبکه‌های عصبی خاص و جدید مفید باشد.

- ارتباط پتانسیل غشاء عضله صاف با نوسانات غلظت کلسیم داخل سلولی: شبکه عصبی مدل ما قادر است نوسانات غلظت یون کلسیم در داخل سلولهای عضله صاف روده را شبیه سازی کند. در این شبکه عصبی توانستیم خروجی نوسانات غلظت یون کلسیم را با وارد کردن پتانسیل غشاء عضله صاف به دست آوریم. شباهت خروجی واقعی شبکه و خروجی هدف قابل قبول است.

نتیجه گیری

سروتونین استفاده شد و علائمی مشابه IBS به دست آمد.

این تحقیق آغازی است برای مطالعه دقیق تر بیماری IBS، مدل ارائه شده در این تحقیق را می توان برای ارزیابی تئوریهای جدیدی که در IBS مطرح خواهند شد، مورد استفاده قرار داد.

شایان ذکر است مدل سازی نه تنها نیاز به مطالعات تجربی دقیق را از بین نمی برد بلکه با ارائه پیش بینی هایی می تواند به مطالعات تجربی کمک کند و گامی مؤثر در پیشرفت این گونه تحقیقات باشد.

به طور کلی در این پژوهش توانستیم با هفت شبکه عصبی مصنوعی و کد نرم افزاری به زبان MATLAB، ارتباط موجود بین متغیرهای مختلف شبکه انتریک (متغیرهای محرک مکانیکی، پتانسیل گیرنده دندریتی، پتانسیل عمل نورونهای حسی اولیه و ثانویه، پتانسیل غشای عضله صاف، نوسانات غلظت یون کلسیم داخل سلولی و نوسانات نیروی انقباضی) را با هم به دست آوریم. این شبیه سازی نهایتاً برای نشان دادن اثر افزایشی

References

1. Miftakhov RN, Abdous have GR. Numerical simulation of motility patterns of the small bowel. II. Comparative pharmacological validation of a mathematical model. *J Theor Biol.* 1999; 200: 261-290.
2. Lembo A, Weber Hc, Farraye FA. Alosetron in irritable bowel syndrome: starategies for its use in a common gastrointestinal disorders. *Drugs.* 2003; 63(18): 1895-905.
3. Kimm DY, Camilleri M. Serotonin: A mediator of brain-gut connection. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(10): 2698-2709.
4. Gershon MD. Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord.* 2003; 3(Suppl 2): S25-34.
5. Plant RE. The effects of calcium on bursting neurons. A model study. *Biophys J* 1978; 21: 217-237.
6. Rinzel J & Lee YS. Dissection of a model for neuronal parabolic bursting. *J Math Biol* 1987. 25; 653-675.
7. Miftakhov RN, Abdusheva GR, Christensen J. Numerical simulation of motility patterns of the small bowel. 1. Formulation of a mathematical model. *J Theor Biol.* 1999; 197: 89-112.
8. Clappl H, Vivadou MB, Walsh JV& Singer JJ. Acetylcholine increases voltage-activated Ca^{2+} current in freshly dissociated smooth muscle cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 1987; 84: 2092-2096.
9. Kajioka S, Nakayam S, McMurry G, Abe K, Brading AF. Ca^{2+} channel properties in smooth muscle cells of the urinary bladder from pig and human. *Eur J pharmacol* 2002 May; 443: 19-29.
10. Bertrand, P.P., Kunze, W.A.A., Bornstein, J.C., Furness, J.B., Smith, M.L., 1997. Analysis of the responses of myenteric neurons in the small intestine to chemical stimulation of the mucosa. *Am.J. Physiol.* 273, G 422-G435.
11. Ozaki H, Gethoffer WT, Publicover NG, Fusetani N, Sanders KM. Time-dependent changes in Ca^{2+} sensitivity during phasic contraction of canine antral smooth muscle. *J physiol* 1991; 440: 207-224.