

سنکرون سازی یک زوج پیس میکر بر اساس منحنی پاسخ فاز (PRC)

حسین قلی زاده، اسد عازمی، وحیدرضا سبزواری، مرتضی خادمی، مسعود کریمی، زینب دستغیب، مهناز اروانه،
مهنوش شجیعی

دانشگاه فردوسی مشهد، دانشگاه پنسیلوانیا امریکا، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، دانشگاه فردوسی مشهد، دانشگاه صنعتی
شریف و دانشگاه فردوسی مشهد

E-mail: h_gholizade@yahoo.com

* حسین قلی زاده

چکیده

در این مقاله، سنکرون سازی دو پیس میکر قلب به نمایندگی از دو گره SA و AV بر اساس منحنی پاسخ فاز (PRC) مطالعه شده است. ابتدا شرایط لازم و کافی برای سنکرون شدن بدست آمده است. از آنجائی که این شرایط وابسته به زمانند، شرایط کافی برای سنکرون شدن که وابسته به زمان نیستند، جایگزین شرایط لازم و کافی شده اند. سپس با فرض دسترسی داشتن به گره AV معادلات دینامیکی حاکم بر دو پیس میکر تزویج شده بدست آمده است. همچنین بررسی پایداری سیستم دینامیکی تأخیر زمانی بین دشارژ دو پیس میکر انجام شده و نقطه ثابت (نقطه تعادل) آن در صورت سنکرون شدن محاسبه شده است. با استفاده از معادلات دینامیکی حاکم و شرایط کافی سنکرون شدن، تعداد پالس تحریک لازم و محدوده زمانی اعمال آنها به پیس میکر AV بدست آمده و با شبیه سازی چند مثال، صحت روابط و شرایط بدست آمده تصدیق شده است.

واژه‌های کلیدی: سنکرون سازی، پیس میکر، PRC ، معادلات دینامیکی، تحریک

مقدمه

ساز خودبخودی میوسیت قلب جوجه، بعضی از سلولها در فرکانس بالاتر از بالاترین فرکانس و بعضی در فرکانس پایینتر از پایینترین فرکانس موجود و بقیه در فرکانسی بین دو کران فرکانسی سنکرون شدند. Sano et al. [۶]، تاثیر الکترونیکی بین عصبی را در نرخ ضربان گره سینوسی خرگوش بررسی کردند و منحنی پاسخ فاز (PRC^1) را بدست آوردند. این نتایج نشان دادند که سنکرون شدن پیس میکرها نقش اساسی را در تولید ریتم سینوسی بازی

گره سینوسی مرکز فعالیت قلب می باشد و فرمانهای انقباض را صادر می کند ولی مکانیسمی که ریتم سینوسی را ایجاد می کند کاملاً روشن نشده است [۱]. اکثر افراد بخصوص پزشکان عقیده دارند سلولی که بالاترین فرکانس را دارد، بقیه سلولها را تحریک می کند و عملاً نبض قلب را در دست می گیرد [۲-۴]. اگر چه Dehaan et al. [۵] اظهار کردند که در تماس و تعامل زوج هایی از سلولهای ضربان

¹ Phase Response Curve

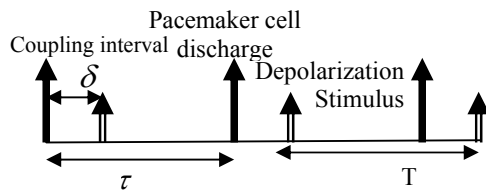
PRC، که چگونگی پاسخ سلول به تحریک خارجی را تعیین می کند.

هدف این تحقیق، بررسی شرایط سنکرون شدن یک زوج پیس میکر می باشد که با هم تزویج شده اند. با بررسی این شرایط بصورت off-line و خیلی سریع می توان دریافت که آیا دو سلول تزویج شده سنکرون خواهند شد یا نه؟ در صورتیکه شرایط سنکرون شدن برقرار نباشد، تحریک خارجی در چه زمانی و به چه تعدادی باید به پیس میکر اعمال شود تا بتواند دو پیس میکر را سنکرون کند.

این مقاله بصورت زیر پیکره بندی شده است: ابتدا در بخش ۱ مقدمه ای در مورد پیس میکرهای قلب، اثرات تحریک خارجی بر آنها و سنکرون کردن آنها بیان می شود. در بخش ۲ تعریف PRC می آید. در بخش ۳ مسأله مورد نظر بیان می شود. در بخش ۴ ابتدا شرایط سنکرون شدن خودبخودی بررسی شده سپس با فرض دسترسی به گره AV، روش پیشنهادی جهت سنکرون کردن دو گره ذکر می گردد. در بخش ۵ نتایج شبیه سازیهای انجام شده در تأیید روش پیشنهادی برای سنکرون سازی ارائه می گردد و در بخش ۶ بحث در مورد روش ارائه شده و پیشنهادات برای ادامه تحقیق بیان می شود.

۲- تعریف PRC

PRC، منحنی است که مقدار شیفیت فاز دشارژ سلول پیس میکر را در اثر اعمال تحریک خارجی مشخص می کند. فرض کنید τ طول سیکل ذاتی پیس میکر (ms)، T ، طول سیکل پالس دپلاریزه (تحریک ورودی) (ms)، d ، پارامتر بدون واحد نشان دهنده تأخیر فاز بصورت درصد سیکل ذاتی، a ، پارامتر بدون واحد نشان دهنده شتاب فاز بصورت درصد سیکل ذاتی، w ، نقطه تقاطع منحنی با محور افقی، δ ، فاصله زمانی از ضربان قبلی پیس میکر تا لحظه ورود تحریک خارجی (ms) باشند.



شکل ۱: قطار پالس سیکل ذاتی و تحریک خارجی

می کند. همچنین مطالعات فیزیولوژیستها نشان داده است که فعالیت سلولهای خودکار قلب مانند گره SA، شبکه پورکنژ، میوکاردیوم دهلیز و بطن با اعمال پالس تحریک جریان خارجی مدوله می شوند [۸-۶]. این اثرات تحریک خارجی روی فرکانس اسپلاتورهای زیستی با منحنی پاسخ فاز (PRC) توصیف گردید [۹-۷]. برای اینکار، پیس میکر در فازهای مختلف از سیکل ذاتی اش تحریک شد و شکل PRC بدست آمد.

تاکنون مدلسازیهای مختلفی با استفاده از PRC بر روی قلب انجام شده است. Okazaki et al. [۱۰]، قلب را بصورت سه بعدی بر اساس PRC مدل کرده و آریتمی های تری ژمینه، quadrigeminy، بلاکینگ ۵:۱ و فیبریلاسیون را با استفاده از آن شبیه سازی کرد. ۴ سال بعد خود او [۱۱]، مدل کامپیوتری قلب را با M سلول، شبیه سازی کرده و ترتیب تحریک قلب را در آریتمی Torsade de point بدست آورد. در این مقاله، شروع، انتشار و اتمام این آریتمی شبیه سازی شده است. اثرات اعصاب خودکار سمپاتیک و پاراسمپاتیک در Abramovich et al. [۱۲]، با مدلی بر اساس PRC بررسی گردیده است. در این مقاله همچنین تاثیر قطار پالس بر سلول پیس میکر مطالعه شده و نواحی سنکرون شدن پیس میکر با پالس ورودی با نسبت M:N، بدست آمده است. در مقاله Abramovich et al. [۱۳]، کل دهلیز بصورت یک استوانه ای در نظر گرفته شده که از سلولهای SA، مرز و عضله قلبی تشکیل شده است. در این مقاله، حالت نرمال دهلیز و گذر آن از آریتمی های مختلف به فیبریلاسیون دهلیزی مورد مطالعه قرار گرفت است. گره SA در مقاله Abramovich et al. [۱۴]، بصورت یک آرایه ۱۵*۱۵ سلول مدل شده و نحوه تولید ایمپالس آن در قلب بررسی شده است. پاسخ دینامیکی گره SA به تحریک خارجی با دامنه های مختلف و مدت کوتاه بر روی مدل سلولی در دو مقاله Zhang et al. [۱۵ و ۱۶]، بررسی شده و منحنی PRC و PTC بدست آمده است.

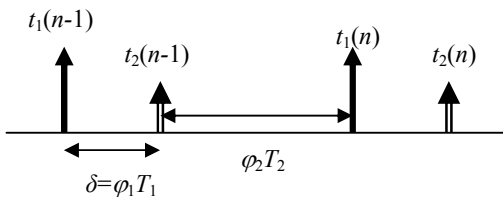
برای شبیه سازی فعالیت پیس میکرهای قلب با استفاده از روش PRC، نیازی به حل معادلات دیفرانسیل نمی باشد. با ثابت فرض کردن دامنه تحریک، برای هر سلول پیس میکر، دانستن دو ویژگی لازم است: ۱- سیکل ذاتی، که پریرود ضربان سلول در حالت بدون تحریک خارجی می باشد ۲-

۴- شرایط کافی برای سنکرون شدن خودبخودی و روش پیشنهادی

وقتی دو اسیلاتور تزویجی در کنار هم کار می کنند، بسته به قدرت تزویج بین آنها، میتوانند سنکرون عمل کرده یا هر کدام با فرکانس مجزایی نوسان کنند. در اینجا، ابتدا شرایط کافی برای سنکرون شدن خودبخودی را بدست می آوریم. در صورت عدم سنکرون بودن دو اسیلاتور، با فرض دسترسی به گره AV برای اعمال سیگنال سنکرون کننده، تعداد و زمان اعمال پالس سنکرون کننده را در روش پیشنهادی ارائه می کنیم.

۴-۱- شرایط کافی برای سنکرون شدن خودبخودی

فرض کنید دو پیس میکر بدون تحریک خارجی سنکرون فرکانسی باشند. با توجه به آن که سرعت ضربان ذاتی گره SA بیشتر از سرعت ضربان ذاتی گره AV می باشد، بنابراین دشارژ SA باید در فازی اتفاق بیفتد که باعث تسریع دشارژ AV گردد و دشارژ AV در فازی اتفاق بیفتد که باعث تأخیر دشارژ SA شود. به عبارت دیگر، تأثیر گره AV بر گره SA باید باعث کند شدن آن گردد و بالعکس. عمل تسریع گره AV و تأخیر گره SA آنقدر ادامه می یابد تا در یک تأخیر زمانی ثابت (δ^F) دو پیس میکر سنکرون شوند.



شکل ۴: زمانهای دشارژ گره های SA و AV

معادلات دینامیکی زمانهای دشارژ گره SA و AV و تأخیر زمانی بین آنها بصورت زیر است:

$$t_1(n) = t_1(n-1) + T_1 + \Delta\phi_1 T_1 \quad (4)$$

$$t_2(n) = t_2(n-1) + T_2 + \Delta\phi_2 T_2 \quad (5)$$

$$\phi_1(n) = \frac{t_2(n-1) - t_1(n-1)}{T_1}, \quad \phi_2(n) = \frac{t_1(n) - t_2(n-1)}{T_2} \quad (6)$$

$$0 < \phi_1(n) < w_1 \quad (7)$$

$$w_2 < \phi_2(n) < 1 \quad (8)$$

$$\Delta\phi_1 = \frac{d_1}{w_1} \phi_1, \quad \Delta\phi_2 = \frac{a_2}{1-w_2} (\phi_2 - 1) \quad (9)$$

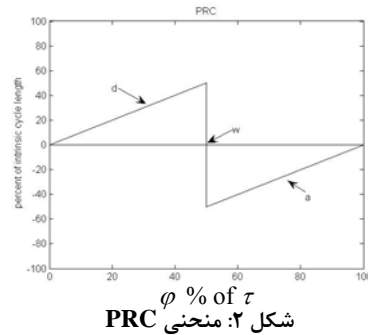
که در آنها، $t_1(\cdot)$ زمانهای دشارژ گره SA، $t_2(\cdot)$ زمانهای دشارژ گره AV، $\phi_1(n)$ فاز تأثیر گره AV بر گره SA و

ϕ ، فازی که در آن تحریک به سلول پیس میکر وارد شده، برابر است با:

$$\phi = \delta / \tau \quad (1)$$

که بصورت درصد بر حسب طول سیکل ذاتی بدست می آید. $\Delta\phi$ ، شیفت فاز سیکل بعدی از روی منحنی PRC و روابط زیر بدست می آید:

$$PRC \equiv \Delta\phi = \begin{cases} (d/w) \cdot \phi & (0 \leq \phi < w) \\ [a/(1-w)] \cdot (\phi - 1) & (w \leq \phi \leq 1) \end{cases} \quad (2)$$

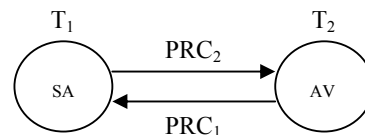


$$\tau_{new} = \tau_{intrinsic} + \Delta\phi \cdot \tau_{intrinsic} \quad (3)$$

که در آنها، ϕ_{new} فاز جدید، ϕ_{old} فاز قبلی، $\Delta\phi$ شیفت فاز، τ_{new} طول سیکل جدید و $\tau_{intrinsic}$ طول سیکل ذاتی می باشد.

۳- بیان مسأله

یک زوج پیس میکر به عنوان نماینده گره SA و گره AV مفروضند. سیکل ذاتی گره SA را T_1 و PRC مربوط به آن را $PRC_1 = [d_1 \ a_1 \ w_1]$ در نظر بگیرید. همچنین، سیکل ذاتی پیس میکر گره AV را T_2 و PRC آن را $PRC_2 = [d_2 \ a_2 \ w_2]$ فرض کنید. با فرض $T_2 > T_1$ (که در عمل فرض درستی است)، شرایط کافی برای سنکرون شدن آنها را بیابید. (منظور از سنکرون شدن در این تحقیق سنکرون شدن فرکانسی است یعنی دو پیس میکر می توانند با هم اختلاف فاز داشته باشند ولی فرکانس آنها باید یکسان باشد.)



شکل ۳: پیس میکرهای SA و AV با مشخصات به ترتیب، T_1 ، PRC_1 و T_2 ، PRC_2

از طرف دیگر اگر $\delta_0 = \delta(1) > 0$ و
 $(1 - \frac{a_2}{1-w_2})\Delta T \ll 1 \Rightarrow \delta(2) \approx (1 + \frac{a_2}{1-w_2}(\frac{d_1}{w_1} - 1) - \frac{d_1}{w_1})\delta(1)$
 برای آنکه $\delta(2) > 0$ باید داشته باشیم:

$$-1 < \frac{a_2}{1-w_2}(\frac{d_1}{w_1} - 1) - \frac{d_1}{w_1} \quad (13)$$

در رابطه (۱۱)، صورت کسر طبق رابطه (۱۲) بزرگتر از صفر است، بنابراین باید:

$$\frac{a_2}{1-w_2}(\frac{d_1}{w_1} - 1) - \frac{d_1}{w_1} < 0 \quad (14)$$

با توجه به روابط (۱۳) و (۱۴) داریم:

$$-1 < \frac{a_2}{1-w_2}(\frac{d_1}{w_1} - 1) - \frac{d_1}{w_1} < 0 \quad (15)$$

طبق شرط (۱۵) و رابطه (۱۰)، منحنی $\delta(n)$ صعودی است و بیشترین مقدار آن برابر δ^F می باشد. بنابراین شرط (۶) که وابسته به زمان است به شرط غیر وابسته به زمان زیر تبدیل می شود.

$$0 < \delta^F < w_1 T_1 \quad (16)$$

رابطه (۱۰)، معادله دینامیکی یک سیستم گسسته درجه ۱ می باشد. شرط آن که این سیستم پایدار مجانبی باشد آن است که قدر مطلق مقدار ویژه آن کوچکتر از ۱ باشد:

$$\left| \frac{a_2}{1-w_2}(\frac{d_1}{w_1} - 1) - \frac{d_1}{w_1} + 1 \right| < 1 \Rightarrow \quad (17)$$

$$-2 < \frac{a_2}{1-w_2}(\frac{d_1}{w_1} - 1) - \frac{d_1}{w_1} < 0$$

اگر شرط (۱۵) برقرار باشد، با توجه به رابطه (۱۷)، معادله دینامیکی پایدار است و نیازی به بررسی آن نیست. با استفاده از رابطه (۹) برای شرط (۷) داریم:

$$w_2 < \frac{T_1 - (\frac{d_1}{w_1} - 1)\delta(n-1)}{T_2} < 1 \quad (18)$$

شرط کافی برای برقراری رابطه (۱۸) آن است که:

$$w_2 T_2 < \min_n (T_1 - (\frac{d_1}{w_1} - 1)\delta(n-1)) \quad (19)$$

$$= \begin{cases} T_1 & \text{if } \frac{d_1}{w_1} > 1 \\ T_1 + (\frac{d_1}{w_1} - 1)\delta^F & \text{if } \frac{d_1}{w_1} < 1 \end{cases}$$

$\varphi_2(n)$ فاز تاثیر گره SA بر گره AV می باشد. شرایط (۷و۶) شرط لازم و کافی برای سنکرون شدن خودبخودی می باشند. همانطور که در روابط (۶) و (۷) مشاهده می شود، این شرایط وابسته به زمانند و باید در تمام زمانها آزمایش شوند تا مشخص شود که آیا دو پیس میکر سنکرون می شوند یا خیر. بنابراین شرایطی را بدست می آوریم که وابسته به زمان نباشند.

فرض کنید $\delta(n) = t_2(n) - t_1(n)$. بنابراین رابطه (۵) به شکل رابطه (۹) تغییر می کند.

$$t_1(n) = t_1(n-1) + T_1 + \frac{d_1}{w_1} \delta(n-1)$$

$$t_2(n) = t_2(n-1) + T_2 \quad (9)$$

$$+ \frac{a_2}{1-w_2} (T_1 + (\frac{d_1}{w_1} - 1)\delta(n-1) - T_2)$$

$$\delta(n) = (1 + \frac{a_2}{1-w_2}(\frac{d_1}{w_1} - 1) - \frac{d_1}{w_1})\delta(n-1) + (1 - \frac{a_2}{1-w_2})\Delta T \quad (10)$$

$$\Delta T = T_2 - T_1$$

رابطه (۱۰) معادله دینامیکی تأخیر دشارژ گره AV نسبت را به دشارژ گره SA نشان می دهد. در صورت سنکرون شدن این دو پیس میکر، باید $\delta(\cdot)$ به نقطه ثابت (نقطه تعادل) همگرا شود. نقطه ثابت بصورت زیر بدست می آید.

$$\delta(n) = \delta(n-1) = \delta^F \Rightarrow \quad (11)$$

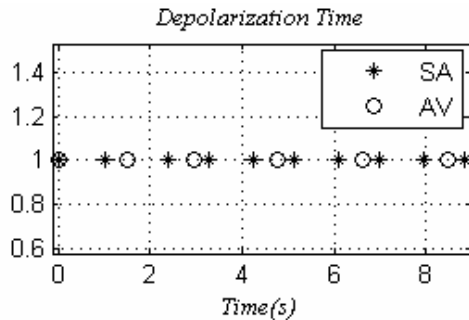
$$\delta^F = -\frac{(1 - \frac{a_2}{1-w_2})\Delta T}{\frac{a_2}{1-w_2}(\frac{d_1}{w_1} - 1) - \frac{d_1}{w_1}}$$

$$\varphi_1^F = \frac{\delta^F}{T_1}, \varphi_2^F = \frac{T_1 + (\frac{d_1}{w_1} - 1)\delta^F}{T_2}$$

اکنون سعی می کنیم شرایط نامتغیر با زمان را برای سنکرون شدن بدست آوریم. برای این منظور، رابطه (۱۰) را در نظر بگیرید. برای آن که شرط (۶) برقرار باشد باید $0 < \delta(n) < w_1 T_1$ فرض کنید مقدار اولیه $\delta(n)$ برابر صفر باشد. $(\delta_0 = \delta(1) = 0)$ ، بنابراین

$$\begin{cases} \delta(2) = (1 - \frac{a_2}{1-w_2})\Delta T > 0 \\ \Delta T > 0 \end{cases} \Rightarrow \frac{a_2}{1-w_2} < 1 \quad (12)$$

هر دو بار دشارژ شدن گره SA یک بار گره AV دشارژ می شود (بلاکینگ ۱:۲)



شکل ۶: بلاکینگ ۲:۱ (SA:AV) در نتیجه عدم سنکرون شدن دو پیس میکر

در قسمت بعد، هدف این است که اگر شرایط سنکرون شدن برقرار نبودند، چطور می توان با اعمال پالس تحریک خارجی به گره AV، دو پیس میکر را سنکرون کرد.

۲-۴-۲ روش پیشنهادی

در صورت عدم برقراری شرایط سنکرون شدن خودبخودی، برای سنکرون کردن دو پیس میکر، باید پالس تحریک خارجی به پیس میکرها اعمال کرد. با فرض دسترسی تنها به گره AV، سعی می کنیم شرایط کافی برای سنکرون شدن را بدست آوریم. در صورت دسترسی به گره SA نیز همین مراحل طی می شود.

۲-۴-۱- سنکرون سازی با دسترسی به گره AV

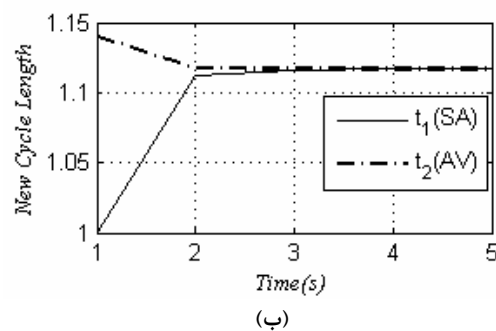
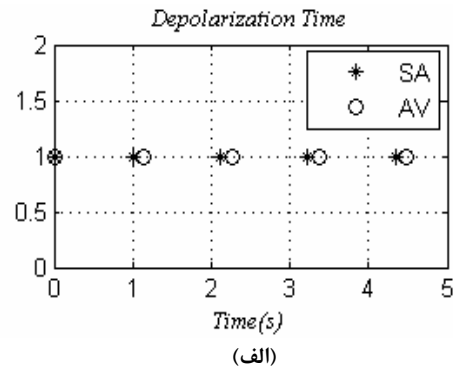
آریتمی های بلاکینگ قلبی بدلیل سنکرون نبودن دو گره SA و AV ایجاد می شوند. یک نوع از این آریتمی ها بصورت افزایش δ رخ می دهد (درجه ۲ نوع ۱ یا موبیتز^۲ ۱ یا ونکباخ^۳)، بطوریکه δ آنقدر افزایش می یابد تا اینکه یکی از ایمپالسهای گره SA به بطن نمی رسد. سنکرون نشدن دو پیس میکر به دو دلیل عمده رخ می دهد. اول، زیاد بودن فاصله زمانی بین سیکل ذاتی دو پیس میکر و دوم، کم بودن a_2 و d_1 که نشانه تاثیر کم دو پیس میکر بر هم یا به عبارت دیگر، تزویج ضعیف بین دو گره است. برای جلوگیری از آریتمی بلاکینگ، پالس تحریک باید به گونه ای به گره AV اعمال شود که باعث افزایش سرعت ضربان آن و در نتیجه کاهش δ شود. با فرض اعمال یک پالس

$$\max_n (T_1 - \frac{d_1}{w_1} - 1) \delta (n-1) = \begin{cases} T_1 & \text{if } \frac{d_1}{w_1} \leq 1 \\ T_1 + (\frac{d_1}{w_1} - 1) \delta^F & \text{if } \frac{d_1}{w_1} > 1 \end{cases} < T_2 \quad (20)$$

شرط (۱۶) شرط لازم و شرایط (۱۲)، (۱۵)، (۱۹) و (۲۰) شرایط کافی برای سنکرون شدن می باشند. همانطور که از رابطه این شرایط مشهود است، هیچ کدام از آنها به زمان وابسته نیستند و می توانند بطور Off-line بررسی شوند.

مثال ۱) فرض کنید برای گره SA، $T_1=1s$ و $PRC_1=[d_1, a_1, w_1]=[0.4, 0.4, 0.5]$ و برای گره AV، $PRC_2=[d_2, a_2, w_2]=[0.4, 0.4, 0.5]$ و $T_2=1.7s$

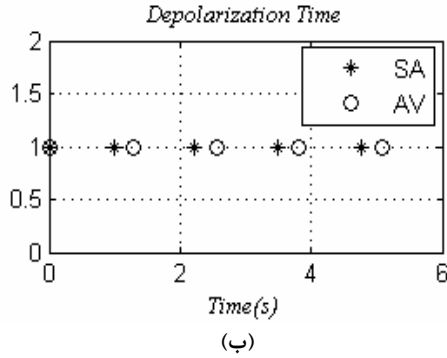
بررسی شرایط کافی برای سنکرون شدن نشان می دهد که این شرایط برقرارند بنابراین انتظار داریم که دو پیس میکر بدون نیاز به پالس تحریک سنکرون کننده، سنکرون شوند. شکل (۵ الف و ب) صحت مطالب فوق را تأیید می کند.



شکل ۵: سنکرون شدن خودبخودی دو پیس میکر (الف) زمانهای دشارژ دو پیس میکر (ب) همگرا شدن سیکل دشارژ دو پیس میکر به یک سیکل واحد.

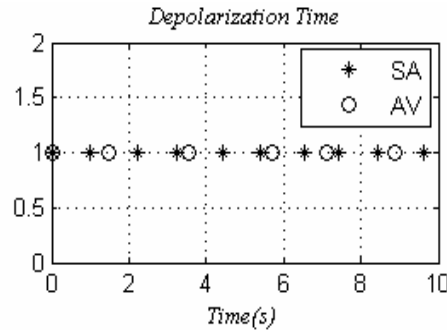
حال فرض کنید $a_2=0.15$ و بقیه پارامترها بدون تغییر باشند. در این حالت $\delta^F=0.56977$ بدست می آید که ناقص شرط لازم است. شکل (۶) نشان می دهد که بعد از

² Mobitz I
³ Wenkebach



شکل ۷: سنکرون سازی دو پیس میکر با اعمال پالس تحریک به گره AV الف) همگرایی سیکل ضربان دو پیس میکر SA و AV ب) زمانهای دشارژ دو گره SA و AV

مثال ۳) در مثال ۲ اگر پارامتر d_1 به 0.25 تغییر کند شرط لازم نقض می شود. بنابراین انتظار داریم که دو پیس میکر سنکرون نشوند. شبیه سازی، توقع ما را تأیید می کند.



شکل ۸: زمانهای دشارژ دو گره SA و AV. سنکرون نبودن دو پیس میکر کاملاً مشهود است.

اگر با اعمال یک پالس تحریک، امکان سنکرون سازی وجود نداشته باشد با اعمال چندین پالس در ناحیه تسریع گره AV، می توان دو پیس میکر را سنکرون کرد. فرض کنید k پالس تحریک در ناحیه تسریع به گره AV اعمال شوند.

معادله دینامیکی تأخیر به صورت زیر تغییر می کند:

$$\delta(n) = \left(1 + \frac{a_2}{1-w_2} \left(\frac{d_1}{w_1} - 1\right) - \frac{d_1}{w_1}\right) \delta(n-1) + \left(1 - \frac{a_2}{1-w_2}\right) \Delta T + \frac{a_2}{1-w_2} (STAV_1 + STAV_2 + \dots + STAV_k - kT_2) \quad (24)$$

که در آن $STAV_i$ ($i=1,2,\dots,k$) فاصله زمانی پالسهای تحریک از $t_2(n)$ می باشند و داریم:

$$w_2 T_2 < STAV_1 < STAV_2 < \dots < STAV_k < T_2 \quad (25)$$

با توجه به معادلات جدید، نقطه ثابت δ^F (فاصله زمانی بین دشارژ دو گره SA و AV) برابر است با:

تحریک در هر سیکل به گره AV روابط (۹) و (۱۰) بصورت زیر تغییر می کنند:

$$t_2(n) = t_2(n-1) + T_2 + \frac{a_2}{1-w_2} \left(T_1 + \left(\frac{d_1}{w_1} - 1\right) \delta(n-1) - T_2\right) + \frac{a_2}{1-w_2} (STAV - T_2) \quad (21)$$

$$\delta(n) = \left(1 + \frac{a_2}{1-w_2} \left(\frac{d_1}{w_1} - 1\right) - \frac{d_1}{w_1}\right) \delta(n-1) + \left(1 - \frac{a_2}{1-w_2}\right) \Delta T + \frac{a_2}{1-w_2} (STAV - T_2)$$

که در آن $STAV$ فاصله زمانی بین تحریک خارجی $u(n)$ از $t_2(n)$ است.

$$STAV = u(n) - t_2(n), \quad w_2 T_2 < STAV < T_2 \quad (22)$$

با توجه به تغییرات انجام شده، نقطه ثابت δ^F بصورت زیر در می آید:

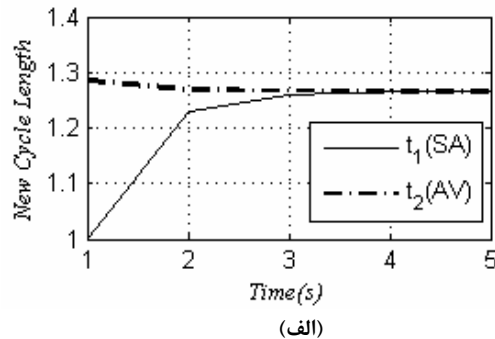
$$\delta^F = - \frac{\left(1 - \frac{a_2}{1-w_2}\right) \Delta T + \frac{a_2}{1-w_2} (STAV - T_2)}{\frac{a_2}{1-w_2} \left(\frac{d_1}{w_1} - 1\right) - \frac{d_1}{w_1}} \quad (23)$$

شرایط سنکرون شدن در حالت جدید همان شرایط (۱۲، ۱۵، ۱۶، ۱۹ و ۲۰) ولی با معادلات تغییر یافته جدید می باشند. با توجه به این شرایط و رابطه (۲۳)، در صورت امکان سنکرون سازی با یک پالس تحریک، می توان محدوده اعمال پالس تحریک را پیدا کرد.

مثال ۲) قسمت آخر مثال ۱ را در نظر بگیرید. مشاهده شد که دو پیس میکر بدون اعمال پالس سنکرون ساز نمی توانند سنکرون شوند. در اینجا می خواهیم با اعمال یک پالس سنکرون در زمان مناسب به گره AV، دو پیس میکر را سنکرون کنیم. با توجه به شرایط بیان شده داریم:

$$0.85 < STAV < 1.1302 \rightarrow STAV = 0.6T_2 = 1.02$$

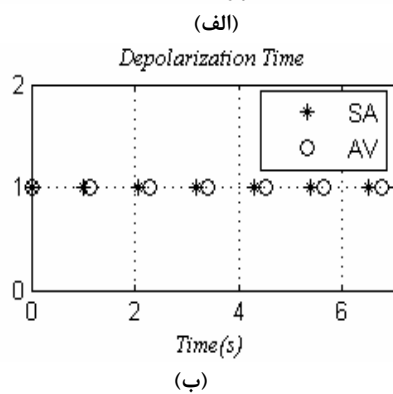
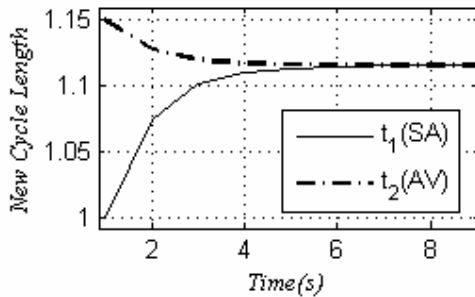
$$\delta^F = 0.33256$$



- ۴- اگر همه شرایط برآورده شد به گام ۶ بروید.
۵- پالس تحریک بعدی را بعد از حداقل زمان لازم در نظر بگیرید و به گام ۴ بروید. (دقت کنید که زمانهای تحریک نباید بیشتر از T_2 شوند).
۶- تعداد پالسهای بدست آمده را در زمانهای مناسب به گره AV اعمال کنید.
۷- پایان

مثال (۴) مثال ۳ را در نظر بگیرید که دو پیس میکر با اعمال یک پالس تحریک سنکرون نمی شوند. با توجه به الگوریتم، تعداد و زمان اعمال پالسهای تحریک برای سنکرون سازی بصورت زیر بدست می آیند:

$$STAV_1 = .65T_2, STAV_2 = .65T_2 + 0.04, \delta^F = 0.23139$$



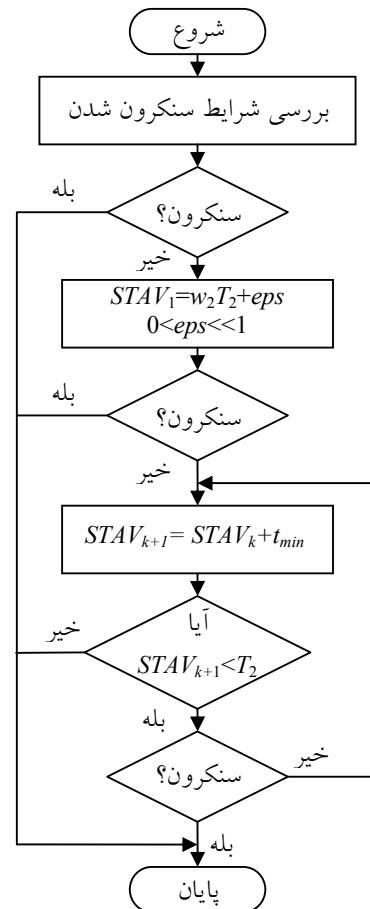
شکل ۱۰: سنکرون سازی دو پیس میکر با اعمال ۲ پالس تحریک به گره AV (الف) همگرایی سیکل ضربان دو پیس میکر SA و AV (ب) زمانهای دشارژ دو گره SA و AV

۵- نتایج

در این تحقیق، سعی بر این بود که شرایط لازم و کافی برای سنکرون شدن دو پیس میکر توزیع شده را در حالت بدون تحریک و با تحریک خارجی بیابیم. از آنجائیکه شرایط لازم و کافی بدست آمده وابسته به زمان بودند، شرایطی را بدست آوردیم که وابسته به زمان نباشند. البته شرایط بدست آمده

$$\delta^F = \frac{(1 - \frac{a_2}{1 - w_2})\Delta T + \frac{a_2}{1 - w_2}(STAV_1 + \dots + STAV_k - kT_2)}{\frac{a_2}{1 - w_2}(\frac{d_1}{w_1} - 1) - \frac{d_1}{w_1}} \quad (26)$$

شرایط سنکرون شدن، همان شرایط ($19, 16, 15, 12$ و 20) می باشند که متغیرهای آن با معادلات جدید بدست می آیند. الگوریتم تعیین تعداد پالسهای تحریک لازم و زمان اعمال آنها به شکل فلوجارت (نمودار گردشی) در شکل (۹) نشان داده شده است:



شکل ۹: فلوجارت تعیین تعداد پالسهای سنکرون کننده لازم و زمان اعمال آنها (t_{min} حداقل زمان لازم بین دو پالس است).

الگوریتم:

- ۱- شروع
- ۲- شرایط سنکرون شدن خودبخودی را بررسی کنید. در صورت برقراری به گام ۶ بروید.
- ۳- زمان اعمال اولین پالس تحریک را برابر $w_2T_2 + eps$ در نظر بگیرید. ($0 < eps << 1$)

پارامترهای گره های SA و AV نیز می تواند مورد توجه قرار گیرد.

مراجع

- [1] Noriaki Ikeda, Model of bidirectional interaction myocardial pacemakers based on the phase response curve, Biol. Cybern. 43, 157-167, 1982.
- [2] Goshima, K. :Synchronized beating of and electronic transmission between myocardial cells mediated by heterotypic strain cells in monolayer culture. Exp. Cell. Res. 58,420-426, 1969.
- [3] Harary, I., Farley, B.: In vitro studies on single beating rat heart cells. II. Intracellular communication. Exp. Cell. Res. 29,466-474, 1963.
- [4] Mark, G. E., Strasser, F.F. : Pacemaker activity and mitosis in cultures of newborn rat heart ventricle cells. Exp. Cell. Res. 44, 217-233, 1966.
- [5] Dehaan, R.L., Hirakow, R.: Synchronization of pulsation rates in isolated cardiac myocytes., Exp. Cell. Res. 70,214-220, 1972.
- [6] Sano, T., Sawanobori, T., Adaniya, H.: Mechanism of rhythm determination among pacemaker cells of the mammalian sinus node. Am. J. Physiol. 235, H379-H384, 1978.
- [7] Antzelovich C, Jalife J, Moe GK, Electronic modulation of pacemaker activity. Further biological and mathematical observations on he behavior of modulated parasystole. Circulation 66: 1225-1232, 1982.
- [8] Jalife J, Moe K , Effect of electronic potentials on pacemaker activity of canine purkinje fibers in relation to parasytol. Circ. Res. 39: 801-808, 1976.
- [9] Reiner VS, Antzelovic C, Phase resetting and annihilation in a mathematical model of sinus node. Am J Physiol. 249: H1143-H1153, 1985.
- [10] Osama Okazaki, Daming Wei, Kenichi Harumi, Three dimensional excitation sequence during Torsade de point in the cardiac computer model with M cells, 2nd inter. conf. on bioelectromagnetism, febr. pp. 131-132, 1988.
- [11] Osama Okazaki, Kenichi Harumi, and Toshimitsu Musha, Computer simulation of cardiac Arrhythmias by incorporating phase response curve to a three-dimensional heart model, IEEE pp.327-340, 1992.
- [12] Sarit Abramovich-Sivan and Solang Akselrod, A phase response curve based model: effect of vagal and sympathetic stimulation and interaction on a pacemaker cell, J. Theor. Biol. 192, 567-579, 1998.
- [13] Sarit Abramovich-Sivan and Solang Akselrod, Simulation of atrial activity by a phase response curve based model of a two-dimensional pacemaker cells array: the transition from a normal activation pattern to atrial fibrillation., Biol. Cybern., 80, 141-153, 1999.
- [14] Sarit Abramovich-Sivan and Solang Akselrod, A simulation of the SA node by phase response curve-based model of a two-dimensional pacemaker cells array, IEEE Trans. Bomed. Eng., Vol. 47, NO. 4, 2000.
- [15] D.G. Tsalikakisa, H.G. Zhangb, D.I. Fotiadisa, G.P. Kremmydasa, L.K. Michalis ,Phase response characteristics of sinoatrial node cells, Computers in Biology and Medicine 37, 8 – 20, 2007.
- [16] H. Zhang, A.V. Holden, I. Kodama, H. Honjo, M. Lei, T. Varghese, M.R. Boyett, Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.279 (1) H397–H588, 2000.

فقط شرایط کافی و نه لازم برای سنکرون شدن می باشند. از روی این شرایط تعداد پالسهای تحریک لازم برای سنکرون سازی و زمان اعمال آنها را بدست آوردیم. همچنین عملکرد روش پیشنهادی را برای حالت های مختلف در چهار مثال با شبیه سازی ، را نشان دادیم.

۶- بحث و پیشنهادات

تحلیل سنکرون شدن اسیلاتورهای قلب عموماً به دو روش انجام شده است. روش اول استفاده از اسیلاتورهای غیر خطی مانند HH^6 ، $F-N^5$ ، VDP^4 و ... و روش دوم بر اساس PRC. سنکرون سازی اسیلاتورهای غیرخطی قلب با استفاده از ابزار غیر خطی امکان پذیر است ولی عیب بزرگ آنها، بزرگ بودن دامنه سیگنال کنترل برای سنکرون کردن و نیاز به متغیرهای حالت در تمام زمانها می باشد.

استفاده از روش PRC مزیت های فراوانی دارد از جمله: ۱- نیازی به حل معادلات غیرخطی ندارد. ۲- کفایت فقط لحظات خیزش پتانسیل عمل پیس میکر نمونه برداری شود. ۳- سیگنال کنترل، پالسهای تحریک می باشند که دامنه کمی دارند. ۴- تولید پالسهای تحریک بسیار ساده تر از تولید سیگنال کنترل طراحی شده با ابزار غیرخطی است.

در این مقاله روش دوم برای سنکرون سازی اسیلاتورهای قلب انتخاب شده و روشی برای یافتن تعداد پالسهای تحریک مورد نیاز و زمان مناسب اعمال آنها، پیشنهاد شده است. از مزایای روش پیشنهادی، علاوه بر مزایای استفاده از روش PRC، اعمال کمترین پالس تحریک لازم به گره AV برای سنکرون سازی می باشد که از الگوریتم بیان شده بدست می آید.

از معایب روش پیشنهادی، معلوم فرض کردن پارامترهای گره های SA و AV می باشد که در عمل باید از تخمین آنها استفاده کرد.

در این مقاله، سنکرون سازی با توجه به دسترسی به گره AV بررسی شده است. می توان برای گامهای بعدی تحقیق، دسترسی به گره SA و دسترسی به هر دو گره را مورد بررسی قرار داد. همچنین طراحی تخمین گر برای تخمین

⁴ Van Der Pol

⁵ Fitzhugh-Nagumo

⁶ Hodgkin-Huxley