

Izoliuoto prieširdžio histerezinio intervalo ribų paieška valdant ritmą uždelstu grįžtamoju ryšiu

I. Grigaliūnienė, M. Skučas, A. Kirmonas

Kauno medicinos universiteto Kardiologijos institutas,

Sukilėlių pr. 17, LT-5009 Kaunas, Lietuva, tel. +370 37 302894, el. p. aritmiki@kmu.lt

Tobulėjant širdies ritmo valdymo priemonėms, atsiranda didesnės galimybės padėti tiems ligoniams, kuriems konservatyvus medikamentinis gydymas nebeįtampa. Kasmet pasaulyje implantuojama apie 300 tūkstančių, o Lietuvoje – apie 800 širdies stimuliatorių [1].

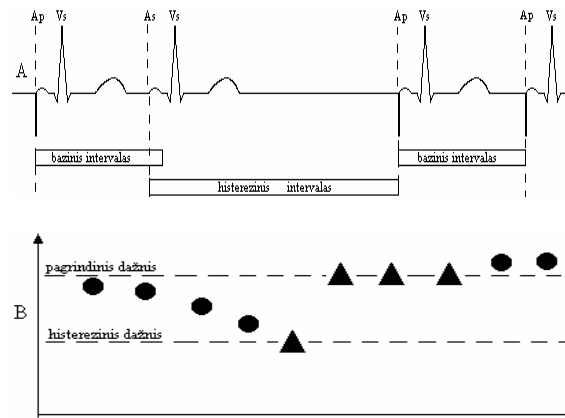
Širdies ritmo valdymo uždelstu grįžtamoju ryšiu svarbiausias pranašumas tas, kad čia nereikalinga valdomos sistemos (šiuo atveju širdies) išankstinė analizė, nes ritmas atkuriamas ir toliau adaptyviai palaikomas nuolat gaunant informaciją apie paskutinius širdies susitraukimo periodus. Ši valdymo metodą išbandėme eksperimentais [2] įvairių aritmijų fone, 40–90 k/min susitraukinėjimų dažnio diapazone.

Palyginti su ritmo valdymo metodu, taikančiu uždelstą grįžtamąjį ryšį, šiuolaikiniai širdies „demand“ tipo elektrostimuliatoriai yra ne tokie adaptyvūs, nes širdies ritmą jie valdo pastoviu, pasirinktu (baziniu) dažniu [3]. Tik kas 3–5 min eilinis stimulus suvėlinamas iš anksto nustatytą laiką (20–30 ms) ir palaukiama, ar neatsiras pačios širdies spontaninių impulsų. Toks prailgintas laikotarpis tarp gretimų stimulų laikomas pasirinktu histereziniu intervalu (1 pav.). Kartais stimuliatoriais automatiškai nustatomas histerezinis intervalas, jei spontaninis elektrokardiogramos QRS kompleksas užfiksuojamas anksčiau, negu baigiasi bazinis intervalas [4].

Mūsų sukurto širdies ritmo valdymo uždelstu grįžtamoju ryšiu metu stimulai duodami apskaičiuotu momentu. Šiuo atveju histerezinis intervalas nėra nustatytos pastovios trukmės, o yra prisitaikantis prie širdies darbo sąlygų (adaptyvus). Aritmijos nutraukiamos, išlyginant trukmes tarp susitraukimų, kad jų skirtumai neviršytų normalaus kintamumo ribų. Tačiau, taikant šį metodą, išlieka tos pačios problemos – spontaninės širdies veiklos išsaugojimas leistinose fiziologinėse ribose ir stimulų skaičiaus mažinimas.

Darbo tikslas

Darbo tikslas buvo nustatyti histerezinio intervalo ribų paieškos tikslingumą izoliuoto prieširdžio ritmo valdymo uždelstu grįžtamoju ryšiu metu, palaikant leistinose ribose prieširdžio susitraukinėjimų dažnį ir kartu siekiant mažinti duodamų stimulų skaičių.

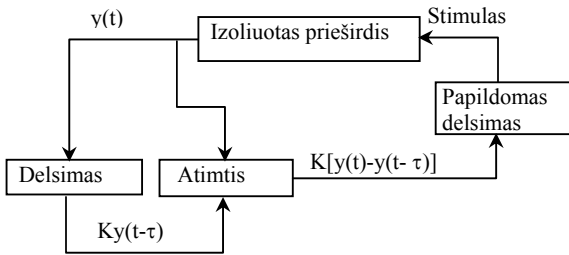


1 pav. Stimuliatoriuje histerezinis intervalas bus išlaukiamas neduodant stimulo (Ap), jei spontaninis prieširdžio P dantelis (As) atsiras anksčiau, negu baigsis bazinis intervalas. Vs – spontaniniai skilvelių QRS kompleksai. Rutuliukai žymi spontaninius VP, trikampėliai – stimulų sukeltus VP. Schema sudaryta pagal „Biotronik“ firmos instrukciją

Tyrimo objektas ir metodas

Tyrimo objektas buvo izoliuoti penkių triušių dešinieji prieširdžiai. Eksperimento metu jie buvo perfuzuojami oksigenuotu 37 °C Tyrode modifikacijos maitinamuoju tirpalu (pH 7,4). Ritmo valdymo eigą stebėjome su mūsų sukurta kompiuterine sistema, nepertraukiamai registruodami prieširdžio intraląstelines veikimo potencialus (VP). Valdymo uždelstu grįžtamoju ryšiu schema pateikta 2 pav.

Prieširdis buvo stimuliuojamas viršslenkstinais, t. y. 0,5 V didesnės amplitudės, impulsais, negu nustatytas stimuliavimo slenkstis. Gavus informaciją apie buvusių VP periodų trukmes, pagal algoritmą buvo apskaičiuojamas stimulo davimo momentas. Stimulus būdavo duodamas, kai algoritmas raskavo didesnę negu leidžiama skirtumą tarp dviejų paskutinių VP periodų. Įvairūs valdymo režimai tirti ne tik atsiradus prieširdyje spontaninėms aritmijoms, bet ir jas sukeltiant, palaipsniui mažinant maitinamajame tirpale NaCl koncentraciją.



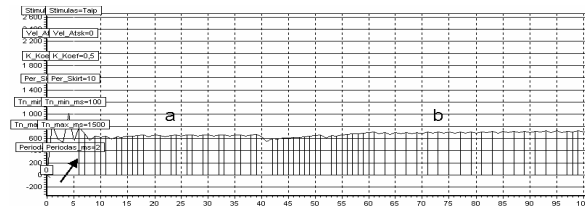
2 pav. Izoliuoto prieširdžio valdymo uždelstu grįžtamoju ryšiu struktūrinė schema

Parinkus grįžtamojo ryšio koeficiento K vertę tarp 0 ir +1 ir nustatius bazines (maksimalaus ir minimalaus) stimuliavimo dažnio ribas, kompiuterinės sistemos algoritmas, kuris nepertraukiamai įvertindavo paskutinio ir priešpaskutinio VP periodų trukmes, pagal parinktą papildomo delsimo t_{dels} teigiamą ar neigiamą reikšmę galėjo keisti VP periodų trukmę, palaikant stimuliavimo dažnį bazinėse stimuliavimo dažnių ribose.

Paties prieširdžio histerezinio intervalo paieška buvo atliekama valdymo pradžioje, o prareikęs ir valdymo metu, palaipsniui ilginant VP periodus, kol atsiradavo spontaniniai VP. Algoritmas tuomet įvertindavo, ar nustatytas histerezinis intervalas telpa leistinose prieširdžio bazinių susitraukinėjimo dažnių ribose. Toliau nustatoma, kokiam VP periodų lygiui esant reikia mažiausiai stimulų. Tačiau jei nustatytas pačio prieširdžio histerezinis intervalas viršija leistinas normas ir per šį laiką spontaninių VP neatsiranda, stimulų skaičių lemia leistina VP periodų kitimo viršutinė riba, parodyta 6 pav. schemoje.

Rezultatai

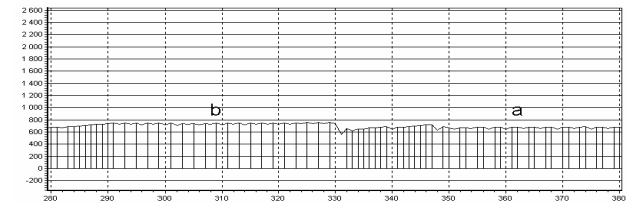
Eksperimentai parodė, kad nutraukus aritmiją ir toliau uždelsto grįžtamojo ryšio būdu palaikant atkurtą ritmiškumą, tinkamai parinktas ritmo valdymo režimas tiesiogiai valdymo metu gali gerokai sumažinti valdymo stimulų skaičių. 3 pav. pateikta VP periodų ritmograma iliustruoja, kad, įjungus valdymo algoritmą, iškart nutraukiama buvusi aritmija (įjungimo momentas parodytas rodykle). Šio eksperimento atveju prieširdžio ritmiškus susitraukinėjimus palaikant 660 ms VP periodų lygyje (3 pav., a), reikėjo duoti apie 30 % mažiau valdymo stimulų, negu palaikant 630 ms VP periodų lygyje (3 pav., b).



3 pav. Valdymo stimulų skaičius skirtinguose prieširdžio VP periodų lygiuose (a ir b). Rodykle pažymėta valdymo pradžia

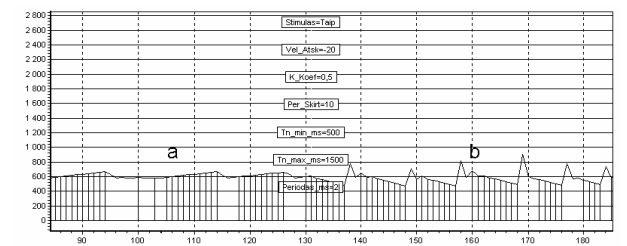
4 pav. ritmogramos a dalis rodo prieširdžio VP periodų lygio grįžimą į anksčiau ritmo valdymo metu pasiektą 630 ms VP periodų lygį (3 pav., a) su lygiai tokiu

pačių duodamų stimulų skaičiumi. Abi ritmogramos iliustruoja nevienodą valdymo stimulų skaičių net esant nedideliems VP periodų trukmių skirtumams. Šio eksperimento metu pačios širdies histerezinis intervalas, kuriame galimi spontaniniai VP, buvo 150 ms trukmės (600–750 ms). Todėl ribojant stimulų dažnius, tikslinga būtų laikytis šio intervalo ribų. Mažiau stimulų reikia, kai VP periodai yra 750 ms. Duoti stimulus dažniau negu kas 600 ms yra netikslinga. Eksperimentas parodo galimybę minimizuoti stimulų skaičių, aktyviai ieškant tokių VP periodų trukmių ritmo valdymo metu.



4 pav. Grįžimas į 3 pav. parodytus prieširdžio VP periodų lygius a ir b, esant tam pačiam stimulų skaičiui

Iš 5 pav. matyti, kad mūsų metodas įgalina derinti valdymo stimulų davimo delsimą su spartinančio stimuliavimo epizodais, kartu įvertinant netolimoje praityje duotų stimulų skaičių. Jei duodamų stimulų skaičius mažėja, pagal nustatytą algoritmą suvėlinamas ar paspartinamas valdymo stimulų davimas. Sumažėjus duotų valdymo stimulų skaičiui daroma išvada, kad stimuliavimo režimas prieširdžiui palankus, jei susitraukinėjimo dažnis palaikomas tinkamo lygio. Pavyzdžiui, 5 pav. ritmogramos a dalis parodo histerezinio intervalo ribas nuo 600 ms iki 680 ms, tuomet histerezinis intervalas yra 80 ms, nes valdymo su teigiama t_{dels} verte metu, palaipsniui pailginus VP intervalus iki 680 ms, prieš eilinių stimulų sulaukiama spontaninių VP. Jeigu panaudojama neigiama t_{dels} vertė ir valdymo metu VP intervalai yra trumpinami iki nustatytos 500 ms ribos, spontaniniai VP atsiranda po kompensacinės pauzės, kuri trunka iki 800–850 ms. Kompensacinė pauzė taip pat turi būti įskaityta kaip histerezinė prieširdžio savybė ritmo padažninimo atveju, ir tada pastaroji histerezinio intervalo riba dėl kompensacinės pauzės būtų 250 ms.



5 pav. Prieširdžio VP periodų ritmograma, rodanti valdymo uždelstu grįžtamoju ryšiu galimybes: a – VP periodų ilginimo uždelstu grįžtamoju ryšiu epizodai, iki pirmiau už valdymo stimulą atsiranda spontaniniai VP; b –VP periodų sutrumpinimas spartinančiuoju stimuliavimu iki nusistatytos minimalios 500 ms ribos, po kurių eina kompensacinės pauzės

Apibendrinimas

Daugelis širdyje vykstančių elektrofiziologinių pokyčių gali būti paaiškinami, traktuojant širdį kaip netiesinės dinamikos sistemą. Tai liečia ir širdies histerezines savybes kaip dinamikos netiesiškumo pasireiškimą. Širdies histerezines savybes – įvairių širdies parametrų kitimo atsilikimą nuo adekvataus juos keičiančių tolygiai kintančių priežasčių, aprašė keletas autorių [5–8]. A. Patwardhan, S. Moghe [5] nustatė, kad tolygiai dažnėjantis stimuliavimas grįžtamoju ryšiu gali parodyti širdies VP periodų trukmės atsikūrimo histerezę.

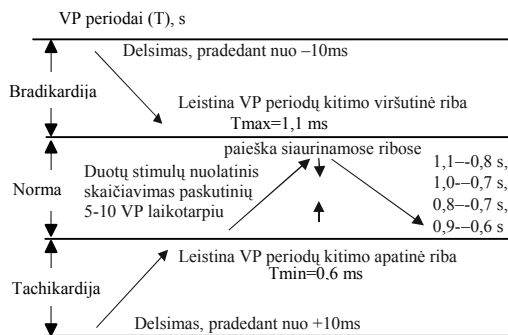
Autorių nuomone, VP periodų trukmės netiesiniai histereziniai pokyčiai gali turėti įtakos skilvelių išsivirpėjimui, ypač kai bradikardija eina iškart po tachikardijos epizodų. J. Martinez Sancher ir bendr. [6] nurodo, kad pacientams su implantuotais defibriliatoriais antibradikardinio stimuliavimo metu 5 % pastebėtos atsiradusios skilvelių aritmijos, t.y. širdies susitraukinėjimo dažnis tarsi nukrypsta nuo tolygiai kintančio vedančio stimuliavimo dažnio. M. Boucher, ir bendr. [7] pastebėjo šunų prieširdžių refrakteriškumo kitimo histerezę dėl antiaritmikų guanidino, verapamilo ir nifedipino poveikio. Pasak C. Barnay ir bendr. [8], A-V intervalo histerezė pastebima antitachikardinio prieširdžių stimuliavimo metu, kintant stimuliavimo dažniui.

1 pav. paaiškino histerezinio intervalo įvedimo reikšmę „demand“ tipo stimulatoriuose. Be to, dabartiniai stimulatoriai turi savybę nustatyti kardiogramos P ar R dantelių atsiradimą, sinchronizuoti stimulų davimą priklausomai nuo šių dantelių atsiradimo ir taip prisitaikyti prie savaiminio širdies ritmo, nesukeldami spontaninių impulsų ir stimulų konkurencijos. Tai pasiekama nustatant šiuose stimulatoriuose aparato refrakterinį laikotarpį – po širdies atsako per šį laikotarpį (paprastai jis pasirenkamas 250–400 ms) aparatas nereaguoja į jokių signalus ir stimulų nesiučia. Nors pasitaiko susiliejančių stimulo ir spontaninių impulsų kompleksų, tai nėra laikoma stimuliavimo minusu. Širdies ritmą šiuo būdu įvaldyti (perimti) nesunku, jeigu impulsų dažnis 10–15 % didesnis už savaiminį spontaninį širdies susitraukinėjimų dažnį.

Mūsų eksperimentai parodė, kad izoliuoto prieširdžio ritmo valdymo uždelstu grįžtamoju ryšiu būdas yra adaptyviai prisitaikantis prie širdies dinamikos ir leidžia mažais pokyčiais kreipti prieširdžio susitraukinėjimus link pageidaujamo dažnių. Jis pasižymi ir kitu privalumu – nereikalauja iš anksto analizuoti prieširdžio funkcinės būklės, nes valdymui užtenka tik ritmo netolimos praeities dinamikos įvertinimo. Šis metodas netrukdo leisti pasireikšti ir spontaninei širdies veiklai, jei ji kiekvienu konkrečiu atveju būtų naudinga. Spontaninei širdies veiklai miokardui energijos atžvilgiu labiau tinkama, nes sinusinis ritmas turi daugiau hemodinaminių privalumų negu priverstinis. Be to, taip taupomos stimuliatorių baterijos.

Nustatėme, kad palaikant ritmiškumą skirtinguose VP periodų trukmių lygiuose reikia duoti nevienodą valdymo impulsų skaičių, taigi daugeliu atveju turėtų būti įmanoma minimizuoti stimulų skaičių. Tačiau ar šitaip randama stimuliavimo būseną yra visada palanki širdies darbiui, galutinai galima įvertinti tik klinikiniais stebėjimais.

6 pav. schema rodo, kaip ritmo valdymo metu papildomu delsimu t_{dels} galima ilginti ar trumpinti VP periodus.



6 pav. Ritmo valdymo leistinose susitraukinėjimo dažnių ribose, naudojant histerezinio intervalo paiešką, schema

Be abejo, su pasiūlytu algoritmu valdymo metu VP periodai nepertraukiamai išlyginami leistinose kintamumo ribose nepriklausomai nuo to, ar bus naudojamas papildomas t_{dels} . Bet ne visada taip išlyginti VP periodai sieks pageidaujamas vertes, todėl kartu svarbu yra riboti bazinius susitraukinėjimo dažnius. Kadangi stimulų skaičiaus mažinimas susiejamas tik su spontaninių VP kilimu, valdymo metu tikslinga nusistatyti galimas širdžiai leistinas histerezinio intervalo ribas. Tačiau jei histerezinio intervalo ribos išeina iš 6 pav. parodytų bazinių susitraukinėjimų dažnio ribų, tai minimizuoti stimulų skaičiaus nepavyks. Histerezinio intervalo ilgį t_H galima išreikšti formule

$$t_H = f(T_n + t_{dels}), \quad (1)$$

kur T_n – apskaičiuotas stimulo davimo momentas, t_{dels} – pastovi papildomo delsimo vertė, kuri pasirenkama, nusistatant pageidaujama ritmo atkūrimo greitį (pavyzdžiui, nuo –20 ms iki +20 ms).

Nagrinėjamu atveju

$$t_H = T_{n-1} - K(T_{n-1} - T_{n-2}) + \tau + t_{dels}, \quad (2)$$

kur T_{n-1} – paskutinio, o T_{n-2} – priešpaskutinio VP periodų trukmės, K – grįžtamojo ryšio koeficientas, τ – savas prieširdžio delsimas nuo stimulo davimo iki atsako į jį, priklausantis nuo prieširdžio morfologinių ir biocheminių ypatumų. Paprastai jo pokyčiai nėra tokie dideli, kad juos būtų būtina įskaityti.

Mūsų sukurto ritmo valdymo atveju t_H yra netolygiai kintantis dydis ir jis priklauso nuo apskaičiuoto laiko tarpo T_n , praėjusio nuo buvusio paskutinio VP atsako į stimulą iki būsimo stimulo davimo momento. Kol $T_n - T_{n-1}$ didėja ir jei tuo pat metu t_H netampa didesnis už ilgiausio periodo vertę, tada t_H leidžiama laisvai didėti.

Minimalus stimulų skaičius, duodant kas antrą spontaninį VP, galimas dviem atvejais – esant tam tikro dažnio bradikardijai ir užslopinus visus papildomo ektopinio židinio impulsus pradiniame bigeminijos fone,

kai funkcionuoja ir sinusinis mazgas. Nutraukiant kito pavidalo aritmijas, galima gauti skirtingus rezultatus.

Išvados:

1. Valdant izoliuoto prieširdžio ritmą uždelstu grįžtamoju ryšiu, aktyvi paties prieširdžio histerezinio intervalo ribų paieška leistinose prieširdžio susitraukinėjimų dažnio ribose gali padėti minimizuoti valdymo stimulų skaičių.
2. Sumažinti stimulų skaičiaus neįmanoma, jei histerezinio intervalo ribos viršija leistinas susitraukinėjimų dažnio ribas. Tokiais atvejais stimulų skaičių lemia pasirinktoji leistinų ilgiausių VP periodų kitimo riba.

Literatūra

1. **Stirbys P.** Elektrinė širdies stimuliacija. Širdies ligos. –Kaunas, 2001.–P. 290–309.
2. **Skučas M., Grigaliūnienė I., Dzenkauskas V., Labrencas R.** Stimulų padavimo vėlinimo reikšmė, valdant širdies ritmą ir tiriant aritmijas uždelstu grįžtamoju ryšiu // Elektronika ir elektrotechnika. – 2002.– 1 (36).–P. 30–33.

3. **Stirbys P.** Širdies elektrostimuliacija optimaliais energiniais parametrais.– Kaunas: KMU, 2003. – P. 15–27.
4. **Gierelak G., Michalkiewicz D., Makowski K., Jacewicz K., Gnilka A., Choleva M., Adamus J.** Permanent heart pacing in treatment of cardioinhibitory vasovagal syncope // Pol. Arch. Med. W. – 2000, Jan-Feb; 103 (1-2) – P. 73–78.
5. **Patwardhan A., Moghe S.** Novel feedback based stimulation protocol shows hysteresis in cardiac action potential duration restitution // Biomed. Sci. Instrum. – 2001, 37. – P. 606–610.
6. **Martinez Sanches J., Garcia Alberol A., Almendral Garrote J. Et al.** Ventricular arrhythmias induced by appropriate antibradycardia pacing in patients with implantable defibrillators. Rev. Esp. Cardiol. – 2001, Jul; 54 (7). – P. 845–850.
7. **Boucher M, Chassaing, Chapuy E., Lorente P.** Effects of quinidine, verapamil, nifedipine and ouabain on hysteresis in atrial refractoriness in the conscious dog: an approach to ionic mechanisms. Gen. Pharmacol. – 1999, Jan; 32 (1). – P. 47–50.
8. **Barnay C., Foltzer E., Tarlet J.M. et al.** Rhythmic pitfalls in cardiac pacing. Arch Mal. Coeur Vaiss. – 1998, Mar; 91 Spec No 1. – P. 61 – 69.

Pateikta spaudai 2005 04 15

I. Grigaliūnienė, M. Skučas, A. Kirmonas. Izoliuoto prieširdžio histerezinio intervalo ribų paieška valdant ritmą uždelstu grįžtamoju ryšiu // Elektronika ir elektrotechnika. – Kaunas: Technologija, 2005. – Nr. 7(63). – P. 62–65.

Tyrimo tikslas buvo nustatyti histerezinio intervalo ribų paieškos tikslingumą izoliuoto prieširdžio ritmo valdymo uždelstu grįžtamoju ryšiu metu, palaikant leistinose ribose prieširdžio susitraukinėjimų dažnį ir siekiant mažinti ritmui palaikyti reikalingų stimulų skaičių. Tyrimas atliktas eksperimentuose su izoliuotais, perfuzuojamais maitinamuoju tirpalu triušių prieširdžiais įvairių aritmijų fone, 40–90 k/min susitraukinėjimų dažnio ruože, valdymui naudojant nuolat gaunamą informaciją apie paskutinius prieširdžio susitraukimo periodus. Prieširdžio histerezinio intervalo paieška atlikta ritmo valdymo elektrostimulais metu, palaipsniui ilginant ląstelių veikimo potencialų (VP) periodus, kol atsiradavo spontaniniai VP. Algoritmu buvo vertinama, ar nustatytas histerezinis intervalas telpa leistinose prieširdžio bazinių susitraukinėjimo dažnių ribose ir kokioms VP periodų vertėms esant galima duoti mažiau stimulų. Histerezinis intervalas apskaičiuotas pagal spontaninių VP dažnį, elektrostimulų padavimo momentus ir papildomo vėlinimo vertę. Nustatyta, kad aktyvi histerezinio intervalo ribų paieška, kartu palaikant leistiną valdymo stimulų padavimo dažnį, gali padėti minimizuoti jų skaičių. Eksperimentų metu palaikant prieširdžio susitraukinėjimų ritmiškumą, esant VP periodų trukmei 660 ms, reikėjo paduoti 30 % mažiau valdymo stimulų, negu esant VP periodų trukmei 630 ms. Nustatyta, kad histerezinio intervalo riboms viršijant leistinas prieširdžio susitraukinėjimų dažnio ribas, sumažinti valdymo stimulų skaičiaus tampa neįmanoma. Il. 6, bibl. 8 (lietuvių kalba; santraukos lietuvių, anglų ir rusų k.).

I. Grigaliūnienė, M. Skučas, A. Kirmonas. Search of the Limits of Hysteresis Interval in Time of Control Rhythm in Isolated Atrium by Delayed Feedback // Electronics and Electrical Engineering. – Kaunas: Technology, 2005. – No. 7(63). – P. 62–65.

The adaptive rhythm control by delayed feedback we tested in rabbits isolated right atria in cases of various arrhythmias, on diapason 40–90 contractions/min, using the continually receiving information about the duration of latest contractions periods of atrium. In time of the descriptive experiment the hysteresis interval we determined using the gradually prolongation of the action potentials (AP) periods of atrium cells to the appearance of the spontaneous AP's and this interval are calculated along the values of the spontaneous AP's and along ruling stimulus serving moment together including and the complementary delay. Were established that the active search of the hysteresis interval in time of rhythm control by delayed feed-back, together with maintenance of the frequency of stimulus in possible limits, can to minimize the number of ruling stimulus. However, if the limits of hysteresis interval exceed the possible limits of the atrium contractions periods, the decreasing of number of stimulus are unsuccessful. Ill. 6, bibl. 8 (in Lithuanian; summaries in Lithuanian, English and Russian).

И. Григалиуниене, М. Скучас, А. Кирмонас. Поиск границ гистерезисного интервала при управлении ритма изолированного предсердия методом задержанной обратной связи // Электроника и электротехника. – Каунас: Технология, 2005. – № 7(63). – С. 62–65.

Адаптивное управление ритма электростимулами с использованием задержанной обратной связи, при восстановлении и поддержке ритма изолированных предсердий кроликов в фоне разных аритмий, при постоянном получении информации о последних периодах сокращения предсердия, проверили во время проведения экспериментов, в диапазоне 40–90 сокращений/мин. Приведен эксперимент, когда гистерезисный интервал установили постепенно удлинняя стимулами периоды потенциалов действия (ПД) клеток предсердия до появления спонтанных ПД. Установлено, что во время управления ритма предсердия активный поиск гистерезисного интервала может сократить число управляющих стимулов, одновременно поддерживая ритм в разрешаемых границах частоты сокращения предсердия. Однако, если границы гистерезисного интервала выходят за разрешаемые границы частот сокращений предсердия, число стимулов уменьшить не удастся. Ил. 6, библи. 8 (на литовском языке; рефераты на литовском, английском и русском яз.).