

طراحی، ساخت و تحلیل مدار شبیه ساز فعالیت الکتریکی قلبی با بکارگیری اسیلاتورهای الکترونیکی توصیف کننده مدل سلول قلبی

** سامان پروانه

* داروین باران نژاد

* دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشکده مهندسی پزشکی

** باشگاه پژوهشگران جوان

*Email : DARVIN_BARAN@YAHOO.COM

چکیده - در این مقاله با استفاده از اسیلاتورهای مدل کننده سلول قلبی، فرآیند تولید پتانسیل عمل سلول را از طریق مدلسازی دقیق جریان‌های یکسوسده یونی بررسی کردیم و توانستیم پارامترهای موثر بر فرآیند تولید پتانسیل عمل سلول قلبی را محاسبه و ارزیابی نمائیم. برای تولید سیگنال *ECG* از مکانیزم تولید این سیگنال در بدن استفاده شده است به این صورت که گره‌های سینوسی-دهلیزی (*SA*)، دهلیزی-بطنی (*AV*) و شبکه انتقال سیگنال بین دو گره مدل شدند. بدین‌گونه توانستیم با تغییر کانال‌های یونی در مدل سلول قلبی به سیگنال *ECG* مطلوب و مورد نظر دست بیابیم. با بکارگیری مدار الکترونیکی حاصل از این مقاله می‌توان بیماری‌های مختلف قلبی و همچنین نحوه ایجاد آنها را بررسی نمود. همچنین با توجه به اختلاف‌هایی که در عمل و در محیط شبیه‌سازی وجود دارد، علاوه بر طراحی در نرم افزار شبیه ساز *ORCAD*، مدار واقعی بگونه‌ای ساخته شد که بتوان تک‌تک پارامترها را توسط آن کنترل نمود. در انتها نیز شکل موجهای واقعی با شبیه سازی شده آن مقایسه شدند که تغییر کیفی پارامترها حاصل از آنها در پایان مقاله آورده شده است.

کلید واژه- اسیلاتور، شبیه ساز، مدل سلول قلبی، پتانسیل عمل، جریانهای یکسوسده یونی

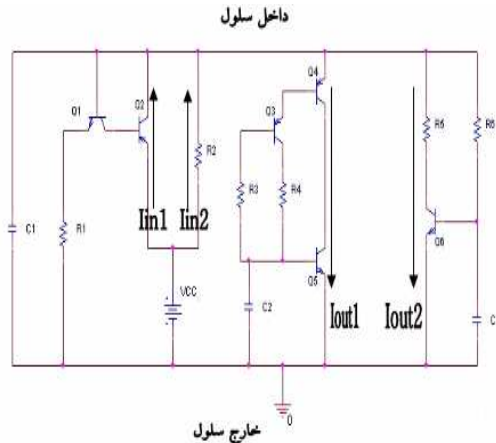
۱- مقدمه

بهبود دادیم تا در نهایت بتوانیم پارامترهای بیشتری را تحت کنترل داشته باشیم. همچنین با تحلیل کیفی و کمی این مدل و بررسی تک تک پارامترهای آن توانستیم تمام ویژگی‌های سلول واقعی را مدل کنیم تا دقت بالایی را در پردازش و تولید سیگنال *ECG* (همانطور که در ادامه تشریح خواهد شد)، داشته و از آن طریق تاثیر این پارامترها را روی سیگنال شبیه‌سازی شده بررسی نمائیم. تحلیل‌ها ابتدا در نسخه 10/5 نرم افزار *ORCAD* شبیه سازی و سپس در مدار واقعی ساخته شده، آزمایش شدند.

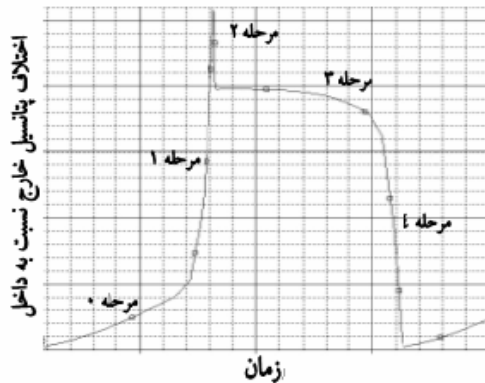
۲- معرفی پتانسیل عمل سلول قلبی [6]

در عضله قلبی سه نوع مختلف از کانال‌های یونی غشاء نقش مهمی در ایجاد تغییرات ولتاژی پتانسیل عمل دارند که عبارتند از: (۱) کانالهای سدیمی سریع، (۲) کانالهای کلسیمی-سدیمی آهسته و (۳) کانالهای پتاسیمی. در شکل ۲ پتانسیل عمل سلول قلبی به همراه مراحل مختلف آن نشان داده شده است. به طور کلی غشاء سلول

هدف از این مقاله، ارائه سیستم عملی است به طوری که بتوان تغییرات در شکل پتانسیل عمل سلول قلبی و به دنبال آن تغییرات شکل موج *ECG* را به منظور توجیه و تفسیر شبکه الکتریکی قلب مدلسازی کرد. پدیده‌های الکتریکی قابل تحریک و نوسان کننده بوسیله نرون‌ها و بسیاری از سلول‌های دیگر توسط معادلات دیفرانسیل غیرخطی مدل می‌شوند. تاکنون تحقیقات زیادی بر روی این مدل‌ها انجام شده است [۱] که از جمله این مدل‌ها می‌توان به مدل معادلات HODKING-HUXLEY(HH) (۱۹۵۲) و FITZHUNG-NAGUMO(FHN) (۱۹۶۱) که دینامیک سیستم‌های بیولوژیکی را توصیف می‌کنند، اشاره کرد [2]. HOSHIMIYA و همکارانش (۱۹۷۹) دینامیک یک غشاء نوسانی و قابل تحریک را توسط شبکه سخت افزاری مدل کردند [3]. ما نیز در این تحقیق، مدل سخت افزاری را به منظور بررسی دقیق‌تر و مدلسازی سیگنال الکتریکی قلب



شکل ۱: شبکه مدلسازی شده یک سلول قلبی



شکل ۲: خروجی حاصل از مدل سلول قلبی

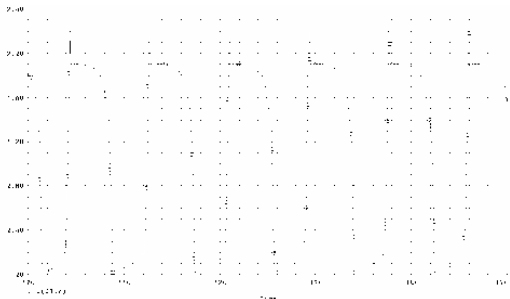
I_{in1} نماینده جریان وابسته به ولتاژ است که جریان سدیمی را مدل می‌کند و I_{in2} نشان‌دهنده جریان سدیمی کوچک می‌باشد. I_{out1} نیز جریان پتاسیمی لحظه‌ای و I_{out2} ، جریان پتاسیم تاخیریافته می‌باشد. مدت زمان بخش مسطح توسط جریان‌های I_{in1} و I_{out1} که در خلاف جهت هم هستند، ایجاد می‌شود. دامنه پتانسیل بخش مسطح توسط بایاس سری اتصال بیس-امیتر ترانزیستورهای Q_3 و Q_4 ایجاد می‌شود. جریان I_{in1} ، جریان ضربان‌ساز نام دارد و پتانسیل عمل را از رپولاریزاسیون خارج می‌کند [4]، جریان باقی مانده I_{out2} ، زمان انتهای بخش مسطح را تعیین می‌کند. به طور کلی پتانسیل‌های عمل بین ۰ تا V_{CC} مشاهده می‌شوند. با فرض اولیه ولتاژ اولیه صفر خازن C_1 و همچنین قطع Q_1 و Q_2 ، C_4 خود را از طریق R_3 و V_{CC} شارژ می‌کند و مرحله ۰ را تشکیل می‌دهد، بنابراین کاهش ولتاژ R_2 باعث

قلبی دارای نشتی جریان سدیمی می‌باشد که جهت این نشتی جریان که به سمت داخل سلول می‌باشد، باعث افزایش تدریجی میزان پتانسیل عمل می‌شود. این افزایش تدریجی در شکل ۲ با نام مرحله صفر معرفی شده است. باز شدن کانال‌های سدیمی سریع به مدت چند ده هزارم ثانیه با هجوم سریع یونهای مثبت سدیم به داخل غشاء همراه است، این امر باعث ایجاد شاخه بالارونده نیزه‌ای در پتانسیل عمل سلول قلبی می‌شود و مرحله ۱ را تولید می‌کند. باز شدن آهسته کانال‌های کلسیمی-سدیمی موجب کاهش پتانسیل غشاء شده و رپولاریزاسیون گذرا را تولید می‌کند و مرحله ۲ را تولید می‌کند. با ادامه ورود آهسته یون کلسیم، مرحله ۳ در پتانسیل عمل تشکیل می‌شود. این مرحله، بخش مسطح (PLATEAU) نام دارد. این مرحله حدود ۰/۳ ثانیه طول می‌کشد. سرانجام، باز شدن بیشتر کانال‌های پتاسیمی موجب انتشار مقادیر زیاد یونهای مثبت پتاسیم به سوی خارج از داخل غشاء شده و پتانسیل غشاء را به حد استراحت آن باز می‌گرداند و مرحله ۴ را تولید می‌کند.

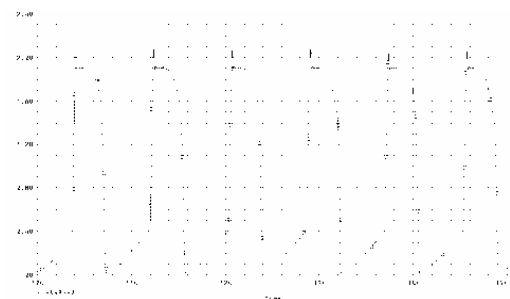
۳- مواد و روشها

در شبکه الکترونیکی نشان داده شده در شکل ۱، یک اسیلاتور الکترونیکی توصیف کننده مدل سلول قلبی نشان داده شده است که به صورت خود تحریک عمل می‌کند. این فرآیند، شامل فعل و انفعالات یک سری از جریان‌های سدیمی و پتاسیمی تحت عنوان جریان یکسوشده می‌باشد. در شکل ۱، شبکه مدلسازی شده یک سلول قلبی نشان داده شده است. ولتاژ دو سر مدار به عنوان پتانسیل بین داخل و خارج غشاء سلول اندازه‌گیری می‌شود، درحالی که سطح خارجی آن را زمین کرده‌ایم و در شکل ۲ ولتاژ خروجی از دو سر آن را نشان داده‌ایم (همه ولتاژها نسبت به سمت خارج سلول سنجیده می‌شود).

شکل پتانسیل عمل در سلول دهلیزی و بطنی متفاوت است به طوری که زمان بخش مسطح در سلول دهلیزی از سلول بطنی کمتر است. شکل‌های ۳ و ۴، خروجی مدل ما را نشان می‌دهند.



شکل ۳: خروجی سلول بطنی



شکل ۴: خروجی سلول دهلیزی

تحلیل عملکرد مراحل پنج گانه پتانسیل عمل سلول قلبی، این توانایی را به ما می‌دهد که بتوانیم شکل موج پتانسیل عمل را به خوبی و با دقت بالا تغییر دهیم. اهمیت ارزیابی این تغییرات در بخش‌های بعدی به خوبی مشخص می‌شود.

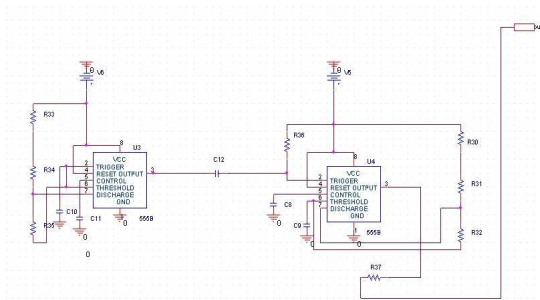
تاکنون روش‌های زیادی به منظور شبیه‌سازی سیگنال ECG چه در محیط نرم‌افزاری و چه سخت‌افزاری ارائه شده است. روش ارائه شده در این مقاله، به این دلیل که ما از مکانیسم طبیعی و واقعی تولید سیگنال در بدن بهره گرفتیم، علاوه بر کارایی شبیه‌سازهای قبلی، این قابلیت را دارا است که روند تاثیر پتانسیل عمل بر ECG و همچنین اشکال مختلف ECG به راحتی مدل می‌شوند.

مدار شبیه‌ساز به سه بخش اصلی تقسیم می‌شود:

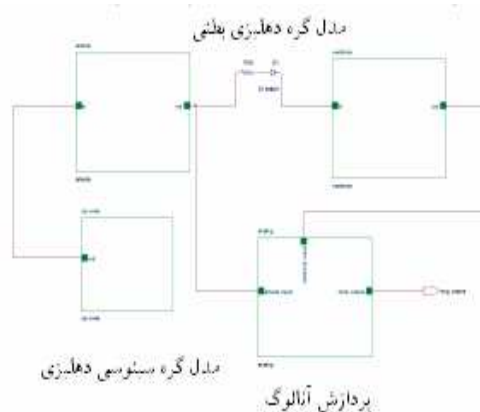
- ۱- مدل گره سینوسی-دهلیزی (SA)
- ۲- مدل گره دهلیزی-بطنی (AV)
- ۳- قسمت پردازش آنالوگ

در شکل ۵ بلوک دیاگرام سیستم نشان داده شده است.

افزایش نشتی اولیه جریان سدیمی شده و این امر سبب شارژ سریع خازن C_1 می‌شود. افزایش ولتاژ خازن، معادل با کاهش ولتاژ EC دو سر Q_2 می‌باشد که این امر، مقدمات اشباع Q_2 را فراهم می‌کند. با اشباع ترانزیستور Q_2 ، روند شارژ C_1 شکل تازه‌ای به خود می‌گیرد و تحت تاثیر مقاومت کوچک EC ترانزیستور Q_2 ، با یک ثابت زمانی خیلی کم شارژ می‌شود و به این شکل، از مرحله ۰ وارد مرحله 1 می‌شویم. با شارژ سریع خازن C_1 ، دیود بیس-امیتر در Q_4 و Q_5 شروع به بایاس شدن می‌کنند که با توجه به ولتاژ EC و CE در Q_4 و Q_5 ، این امر سبب وصل شدن این ترانزیستورها می‌شود. اما با توجه به ساختار cascode این دو ترانزیستور و وجود C_2 ، Q_4 به اشباع رفته و موجب اشباع Q_4 و Q_5 می‌شود. در حقیقت افزایش ولتاژ C_2 با افزایش ولتاژ کلکتور در Q_4 همراه است و با توجه به بایاس EB این ترانزیستور، اشباع Q_4 را داریم و به دلیل اتصال خاص Q_3 و Q_5 ، Q_5 نیز به اشباع می‌رود. با تولید جریان پتانسیمی سری، مدار وارد مرحله‌ای می‌شود که جریان‌های خروجی (پتانسیمی) با جریان‌های ورودی (سدیمی)، برابری می‌کنند و ولتاژ خازن (ولتاژ پتانسیل عمل)، به مقدار ثابتی می‌رسد. این همان دوره بخش مسطح است و مرحله ۳ را تولید می‌کند. با افزایش جریان و اشباع در Q_4 و Q_5 و کاهش ولتاژ خروجی، خازن C_3 از طریق مقاومت R_6 در مسیر $EC_4 - R_6 - C_3$ شروع به شارژ می‌کند و سپس به دلیل ثابت بودن جریان I_{out2} و همچنین جریان‌های سدیمی (در این حالت بنا به استدلال‌های گذشته بدیهی است که این جریان‌ها ثابت‌اند)، خازن تحت ولتاژی ثابت قرار می‌گیرد و طبق قانون مدار می‌خواهد خود را تا حد بخش مسطح شارژ کند، پس برای اینکه KCL را ارضاء کند، مجبور به تزریق جریان به امیتر ترانزیستور ۶ می‌شود، در طی این فرآیند خازن شروع به شارژ در مسیر $CE_6 - R_6$ می‌کند، به محض اینکه به ولتاژ آستانه روشن شدن (Cut In) رسید، به دلیل افزایش جریان امیتر ناشی از افزایش ولتاژ و امیتر Q_6 ولتاژ کلکتور-امیتر Q_6 کاهش می‌یابد و این امر سبب دشارژ کامل خازن C_1 می‌شود، و به این ترتیب مرحله ۴ نیز انجام می‌شود. جریان حاصل در امیتر Q_6 در حقیقت همان جریان پتانسیمی تاخیر یافته است که I_{out1} نام دارد.



شکل ۶: مدل مداری گره SA



شکل ۵: بلوک دیاگرام سیستم

• مدل مداری گره AV

بعد از طراحی SA به سراغ طراحی گره AV رفتیم. ساخت این قسمت را با استفاده از کوپلینگ سری دو شبکه ترانزیستوری مدل سلول قلبی انجام دادیم. شکل موجهای آن بررسی شد. با تغییر پارامترهای طراحی بر روی مدار آنالوگ و همچنین مدل سلول قلبی، شکل موج مناسب بدست آمد. فاکتورهای مهم در تعیین و انتخاب شکل موج مورد نظر عبارتند از: میزان دامنه و تیزی مرحله ۱، شیب کاهش و انتقال از مرحله ۱ به مرحله ۲، میزان زمان بخش مسطح و میزان شیب مرحله ۳.

از آنجا که هدف ما تحریک گره AV توسط گره SA بود، آنها را به طور سری با هم کوپل کردیم. اما مشکلی وجود داشت و آن هم جریان برگشتی فیدبک ناشی از اتصال شبکه SA به AV بود که این مشکل را از طریق اتصال یک دیود 1N4001 در مسیر اتصال دوطبقه به هم حل کردیم.

• پردازش آنالوگ:

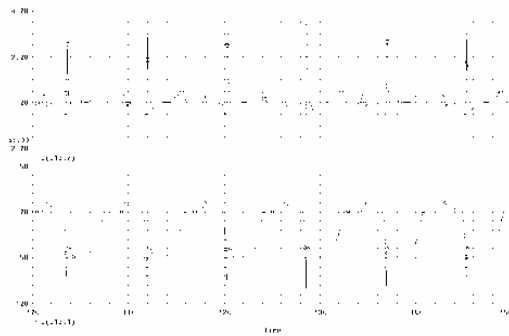
در این قسمت، هدف گرفتن سیگنالهای خروجی از سلولهای قلبی مدل شده و اعمال پردازشهایی به منظور نائل شدن به شکلی شبیه ECG است. این پردازشها شامل معکوس کننده، جمع کننده و مشتق گیر می باشد. نحوه عملکرد به این صورت است که خروجی گره اول معکوس شده و به جمع کننده می رسد، از طرف دیگر خروجی گره دوم مسقیماً به جمع کننده می رسد.

دو سیگنال ورودی به جمع کننده، با بهره های متفاوتی با هم جمع می شوند. در حقیقت گره اول با بهره کمتری نسبت به گره دوم جمع می شود. دلیل این امر این است که از گره اول به عنوان سازنده موج P و از گره دوم به عنوان سازنده کمپکس QRS استفاده می کنیم. بنابراین بدیهی است که سلول اول با گین کمتری نسبت به سلول دوم جمع شود. مدار مشتق گیر نیز شامل یک مدار RC ساده

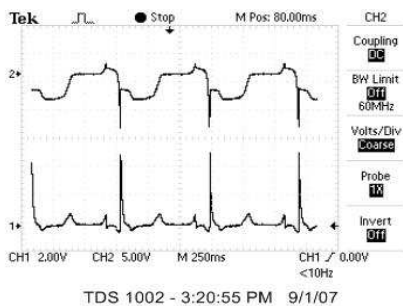
• مدل مداری گره SA

با توجه به اینکه گره سینوسی-دهلیزی، وظیفه زمانبندی و تحریک اولیه را به عهده دارد، از ایده تحریک پالس برای این مدل استفاده کردیم. اما دو مسئله مهم در اینجا مطرح می شود: اول اینکه فرکانس این تحریکات چقدر باشد و دوم این که چرخه کار (Duty Cycle) این تحریکات چقدر باشد. قرار بود که گره SA، سلولهای قلبی را تحریک کند اما در واقع این سلولها خود تحریک هستند و اگر یک پالس با مدت زمان زیادی در حالت یک (High) روی این سلولها بیافتد، آنگاه به اجبار بخش مهمی از رفتار این سلولها تحت تاثیر این پالس بوده و عملکرد مطلوبی نخواهند داشت. در حقیقت یک زمان یک بودن خیلی کم نیاز بود، بنابراین یک پارامتر کنترل روی چرخه کار نیاز داشتیم. از طرف دیگر، گره SA نقش تعیین نرخ ضربان قلب را نیز به عهده دارد که وابسته به فرکانس تحریک گره SA می باشد، بنابراین به دنبال ایده ای برای پیاده سازی این موضوع بودیم. دو موضوع بالا ما را به استفاده از یک تراشه (IC) تایمر رهنمون ساخت. NE555، در واقع یک تراشه تایمر است که در دو حالت آستابل و مونواستابل کار می کند. بنابر این از دو تراشه تایمر استفاده کردیم، اولی را در حالت آستابل قرار دادیم تا اولاً فرکانس کاری سیستم را توسط آن تنظیم کنیم و ثانیاً از آن به عنوان تریگر حالت مونواستابل برای دومین تایمر استفاده کنیم، در شکل ۶ مدل مداری گره SA نشان داده شده است.

طبقه پردازش آنالوگ در محیط ORCAD و همچون در شکل ۱۰ همان خروجیها را از مدار عملی بدست آوردیم.

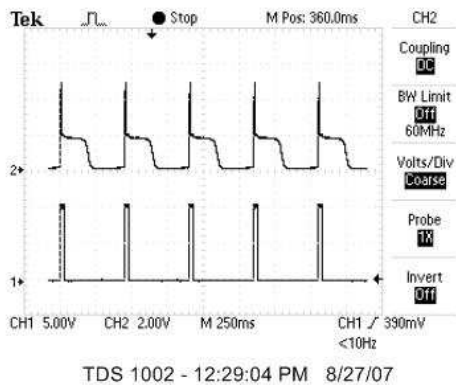


شکل ۹: خروجی های قبل (شکل پایین) و بعد (شکل بالا) از طبقه پردازش آنالوگ، گرفته شده در محیط ORCAD



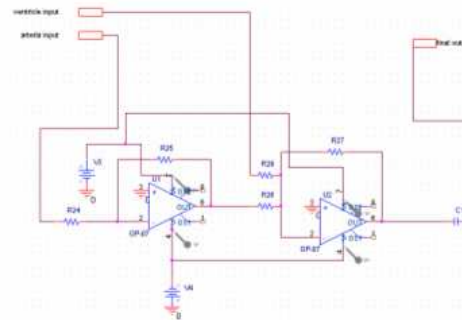
شکل ۱۰: خروجی های قبل (شکل بالا) و بعد (شکل پایین) گرفته شده از طبقه پردازش آنالوگ در مدار واقعی.

در شکل ۱۱، تاثیر تحریک گره SA بر گره AV نشان داده شده است، قسمت پایین شکل خروجی شبکه گره SA می باشد که در واقع پالسهای سنکرون کننده گره AV هستند، خروجی حاصل از گره AV در قسمت بالای شکل نشان داده شده است که خود را با پالسهای SA سنکرون کرده اند.



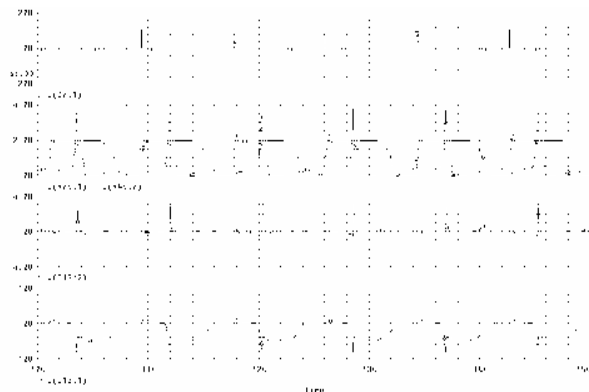
شکل ۱۱: تاثیر گره SA بر AV

است که با توجه به فرکانس کاری مدار، شرط $\omega RC = 1$ را برآورده می کند. شکل ۷ ساختار این شبکه را نشان می دهد.



شکل ۷: ساختار مدار پردازش آنالوگ

در شکل ۸ خروجی طبقات مختلف در محیط شبیه سازی شده نشان داده شده است، در این شکل به ترتیب از بالا به پایین: خروجی گره SA، خروجی های دهلیز و بطن (بخش بطنی نسبت به دهلیزی تقدم دارد)، خروجی بعد از مشتق گیر در طبقه پردازش آنالوگ و خروجی قبل از مشتق گیر نشان داده شده است.

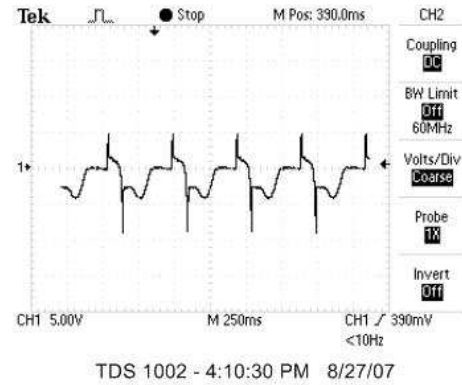


شکل ۸: خروجی طبقات مختلف

۴- بحث و جمع بندی

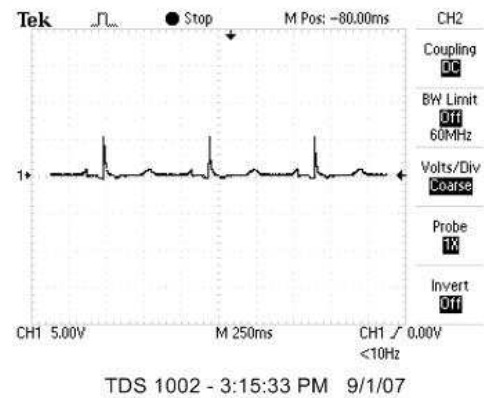
ما با استفاده از طراحی محیط شبیه سازی ORCAD توانستیم شکل موجهای واقعی را از مدار عملی بدست بیاوریم. با توجه به مراجع موجود و مقایسه شکل موجها با شکل موجهای واقعی، به این نتیجه رسیدیم که مدار از صحت و عملکرد خوبی برخوردار است. همچنین با تغییر پارامترها توانستیم به شکل موجهای خروجی مطلوبمان برسیم که در مقایسه شکل موج واقعی حاصل از مدار عملی با شکل حاصل از محیط ORCAD درصد خطای کمتر از ۱٪ مشاهده شد، در شکل ۹ خروجیهای ناشی از قبل و بعد

در شکل ۱۲، خروجی گرفته شده قبل از مدار مشتق‌گیر در طبقه پردازش آنالوگ نشان داده شده است، این خروجی ترکیبی از تحریک گره SA به همراه پاسخ سنکرون شده گره AV می‌باشد.



شکل ۱۲: خروجی مدار مشتق‌گیر

در شکل ۱۳، شکل موج خروجی نهایی شبکه نشان داده شده است این خروجی ناشی از مدار مشتق‌گیر در طبقه پردازش آنالوگ است.



شکل ۱۳: شکل موج خروجی نهایی شبکه

ما در این تحقیق، به طور کیفی مدار سلول قلبی را مورد مطالعه قرار دادیم تا بتوانیم تعیین کنیم چه پارامتری بر چه قسمتی از شکل موج تاثیر می‌گذارد [5].

برای تغییر فرکانس کاری سلول تا جایی که مرحله ۴ و مرحله ۰ را داشته باشیم، می‌توان مقدار مقاومت R_2 را تغییر داد به طوری که با افزایش R_2 ، جریان نشستی اولیه کاهش یافته و فرکانس کاری کم می‌شود و با کاهش آن، فرکانس افزایش می‌یابد. اما فرکانس تا مقدار مینیمم پایین می‌آید. افزایش بیشتر از ۱۰۰۰ کیلو اهم، باعث کاهش فرکانس نمی‌شود (حداقل فرکانس کاری ۰/۵ هرتز حاصل شد) ولی برای فرکانس ماکزیمم محدودیتی نداریم.

همچنین می‌توان با کنترل زمان شارژ سریع خازنی و یا به عبارتی با کنترل زمان سوئیچینگ Q_2 ، مرحله ۱ را کنترل کرد. این کار را با نصب مقاومت R_X روی امپتر Q_2 انجام دادیم یعنی کاهش جریان سدیمی سریع و افزایش زمان قطع تا اشباع Q_2 .

با کنترل افت ولتاژ R_4 ، می‌توان جریان پتاسیمی سریع را کنترل کرد. بنابراین با افزایش مقاومت R_4 ، جریان پتاسیمی سریع افزایش می‌یابد و این امر سبب می‌شود که مرحله ۲ بزرگتر شود یعنی اینکه از پیک تا ورود به مرحله بخش مسطح از هم دورتر شود.

کنترل قطع و وصل این ترانزیستور را می‌توان با خازن C_3 تنظیم کرد به طوری که با کاهش C_3 ، مدت زمان بخش مسطح کاهش می‌یابد و این امر باعث افزایش فرکانس کاری سیستم می‌شود. در حقیقت میزان تاخیر در جریان پتاسیمی تاخیر یافته کم می‌شود.

ثابت زمانی دشارژ خازنی حاصل از اشباع Q_6 باعث تولید مرحله ۴ می‌شود و می‌توان از طریق نصب یک مقاومت (R_Y) در کلکتور Q_6 این پارامتر را کنترل نمود.

برای ایجاد تاخیر در دو سلول کوپل شده و تحریک SA، فرکانس کاری هر دو سلول را یکسان می‌گیریم، در این صورت کافی است که فرکانس SA را کمی بیشتر از سلول اول انتخاب کنیم آنگاه با تحریک توسط SA، سلول اول شروع به فعالیت می‌کند و همچنین فرکانس کاری آن افزایش می‌یابد. تحریک از طریق سلول اول به سلول دوم می‌رسد، به منظور کنترل مسیر انتقال سیگنال از سلول اول به سلول دوم، یک عدد دیود 1N4001 بین دو سلول گذاشتیم و همچنین مقاومتی را که نشان دهنده نقش مقاومت غشاء است را بین آن دو قرار دادیم. هر چه مقاومت غشاء (R_Z) را زیادتر کنیم، تحریک با افت بیشتری روی آند دیود می‌افتد و بنابراین دیرتر بایاس می‌شود و فرمان کمی دیرتر به سلول ۲ می‌رسد، همچنین با افزایش R_Z مقدار تاخیر بیشتر می‌شود.

۵- نتیجه گیری

در طی این مقاله یک مدار الکترونیکی که جریانهای یونی سدیمی و پتاسیمی غشاء را مدل می‌نمود، ارائه گردید. در گام بعدی این مدل جایگزین گره‌های سینوسی-دهلیزی و

دهلیزی - بطنی شد و با برآیندگیری و کمی تغییرات از پتانسیل عملهای ایجاد شده توسط این گره شکل موج ECG تولید شد که به خوبی با ECG ثبت شده از بدن تطابق داشت. از این مدار می‌توان به عنوان شبیه ساز ECG استفاده نمود و اثر تغییرات کانالهای یونی را بر شکل موج ECG بررسی نمود. برقرار کردن ارتباط بین کانالهای یونی و این شبیه ساز الکترونیکی از جمله مواردی است که می‌توان آن را در گامهای بعدی مورد توجه قرار داد.

مراجع

- [1] Arnold M.katz, *Physiology of The Heart*. Lippincot William & Wilkins, 2004
- [2] A.Yoshinobu and B.Eigiyagi and C.Hideo Makino, "Synchronization With Low Power Consumption Of Hardware Models Of Cardiac Cells", ELSEVIER Trans.
- [3] Hoshimiya, N., Yoshida, S., Shogen, K., Matsuo, T. "Two-terminal electronic circuit neuron model with excitable membrane $V-I-T$ characteristics". Biol. Cybern. 35, 125-130, 1979
- [4] A.Anumonwo JM and B. Delmar. M and C. Vinet.A, ET AL, "Phase Rsetting and entrainment of pace maker activity in single sinus nodal cells", Circ Res, pp.1138-1153, 1991
- [5] A.Antzelevith C and B. Sicouri S, "Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by after depolarizations", J Am Coll Cardiol, pp.259-277, 1994
- [6] پروفیسور آرتور گایتون، پروفیسور جان هال، فیزیولوژی پزشکی، ترجمه دکتر فرخ شادان، تجدید نظر نهم، سال ۲۰۰۰