

New model of computer analysis for assessment of the effects of lesions induced by direct voltage current in isolated AV-node of rabbit

Vahid Khorī¹, Mohsen Nayeypour^{2*}, Jafar Golalipour³, SMP Firouzabadi⁴

1. Cardiovascular Research Center, School of Medicine, Gorgan Medical Sciences University, Gorgan, Iran

2. Dept. Pharmacology, School of Pharmacy, Tehran University, Tehran, Iran

3. Dept. Anatomy, School of Medicine, Gorgan Medical Sciences University, Gorgan, Iran

4. Dept. Medical Physics, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 24 Apr 2008

Revised: 25 Aug 2008

Accepted: 15 Oct 2008

Abstract

Introduction: The ablation technique is one of the important therapeutic interventions for treatment of AV Nodal tachyarrhythmia. Different animal models have been developed to study the effects of ablation on the functional interanodal structure. The aim of the present study was to develop a new model of computer analysis to produce lesions by using direct voltage in isolated perfused rabbit AV-Node.

Methods: The model of Superfused-perfused isolated AV-Node of rabbit was used in our study. Posterior nodal extension (slow pathway) and anterior nodal approaches (fast pathway) were ablated by using direct voltage (100-110 V) in 30 sec. All stimulation protocols and computer analysis were performed by the custom made software that has been developed in the Electrophysiology laboratory of Golestan Cardiovascular Research Center. All protocols were applied to 2 groups (5 rabbits in each group).

Results: His deflection was detected by software (AV-Node pack) and nodal recovery curved was constructed on line. By using specific electrophysiological criteria, we could precisely predict the place of nodal ablation. Slow pathway ablation caused significant ERP and AHmax prolongation and fast pathway ablation caused significant AHmin prolongation. Histology examination confirmed the ablation results.

Conclusion: Computer analysis of nodal ablation is a new method to induce specific lesions in AV-nodal pathways. Changing dynamic electrophysiological behavior of AV-node after ablation is an important index for predication of outcome of ablations.

Keywords: Computer analysis; Ablation; AV-node; Double perfused model; Rabbit.

* Corresponding author e- mail: vaph99@yahoo.com
Available online @: www.phypha.ir/ppj

مدل جدید استفاده از تحلیل رایانه‌ای جهت ارزیابی اثرات ضایعات ایجاد شده توسط ولتاژ مستقیم در گره دهلیزی-بطنی خرگوش

وحید خوری^۱، محسن نایب‌پور^{۲*}، محمدجعفر گلعلی‌پور^۳، سید محمد پور میرجعفری فیروزآبادی^۴
۱. مرکز تحقیقات قلب و عروق گلستان، دانشکده پزشکی فلسفی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان
۲. گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
۳. گروه آناتومی دانشکده پزشکی فلسفی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان
۴. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران
دریافت: ۵ اردیبهشت ۸۷ بازبینی: ۴ شهریور ۸۷ پذیرش: ۲۴ شهریور ۸۷

چکیده

مقدمه: مدل سوزاندن به عنوان یکی از مهمترین راهکارهای درمانی در آریتمی‌های چرخشی گره‌ای مطرح است. مدل‌های مختلف حیوانی جهت بررسی اثرات سوزاندن در عملکرد مسیرهای داخل گره‌ای طراحی شده است. هدف تحقیق حاضر جدید تحلیل رایانه‌ای یک روش جدید برای بررسی ضایعات ایجاد شده توسط جریان مستقیم در گره دهلیزی - بطنی در آزمایشگاه می‌باشد.

روش‌ها: در این روش از تکنیک گره دهلیزی - بطنی جدا شده خرگوش و سیستم تغذیه سطحی و کرونر استفاده گردید. سوزاندن با کمک ولتاژ مستقیم (۱۱۰-۱۰۰ ولت) به مدت ۳۰ ثانیه در زائده خلفی (مسیر آهسته) و قدامی (مسیر سریع) انجام گرفت. کلیه پروتکل‌های تحریکی و تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم افزار نوشته شده در آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق گلستان انجام گرفت. کلیه آزمایشات در ۲ گروه ۵ تایی از خرگوش‌های نر نیوزلندی انجام گرفت که در گروه اول سوزاندن مسیر آهسته و در گروه دوم سوزاندن مسیر سریع انجام شد. تمام نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد نشان داده شده‌است.

یافته‌ها: تشخیص دسته هیس توسط نرم افزار انجام و منحنی هدایتی ریکاوری گره به صورت همزمان رسم شد. با استفاده از این منحنی‌ها توانستیم به صورت دقیق مکان سوزاندن را پیش‌گویی کنیم. سوزاندن مسیر آهسته توانست سبب افزایش زمان تحریک‌ناپذیری موثر و زمان هدایت ماکزیمم و سوزاندن مسیر سریع سبب طولانی شدن زمان هدایت حداقل گردد همچنین آزمایشات هیستولوژیک نتایج سوزاندن را تایید نمود.

نتیجه‌گیری: تحلیل رایانه‌ای سوزاندن گره‌ای، یک مدل جدید برای ایجاد ضایعات اختصاصی در مسیرهای گره دهلیزی - بطنی می‌باشد. تغییر خواص الکتروفیزیولوژی گره بعد از سوزاندن می‌تواند به عنوان یک شاخص مهم جهت پیش‌بینی نتایج سوزاندن محسوب شود.

واژه‌های کلیدی: مدل جدید تحلیل رایانه‌ای، سوزاندن با ولتاژ مستقیم، گره دهلیزی - بطنی.

مقدمه

یک راه جایگزین کنترل سرعت بطن‌ها در آریتمی‌های فوق‌بطنی در بیمارانی که نسبت به داروها مقاوم بوده و یا داروها را تحمل نمی‌کنند مورد استفاده قرار می‌گیرد. اولین موارد سوزاندن گره دهلیزی-بطنی توسط شوک‌های جریانی مستقیم در بیماران مقاوم به دارو مورد استفاده قرار گرفت، ولی این

سوزاندن و یا تغییر هدایت گره دهلیزی-بطنی به عنوان

m-nayeb-2000@yahoo.com

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

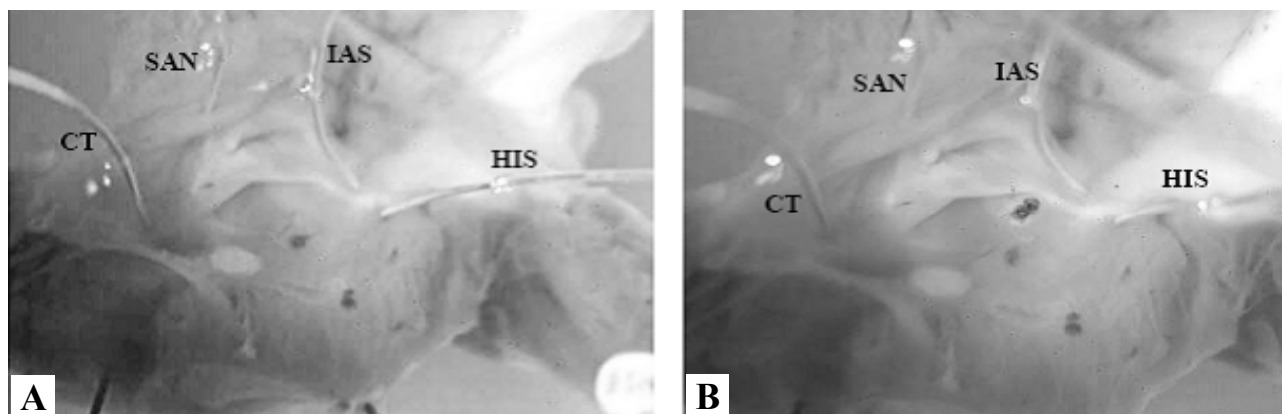
وبگاه مجله:

تکنیک سریعا در اواخر ۱۹۸۰ با تکنیک استفاده از جریان رادیوفرکانسی جایگزین شد [۲۱]. روش‌های مختلفی جهت تعیین اثرات سوزاندن بر روی خصوصیات الکترو فیزیولوژیک و مرفولوژیک بافت‌های قلبی در آزمایشگاه طراحی و ساخته شده است. منابع مورد استفاده جهت سوزاندن در این مدل‌ها می‌تواند جریان رادیو فرکانسی، برش‌های مینیاتوری بافت و استفاده از جریان مستقیم باشند [۱، ۲۳]. با وجود استفاده از روش‌های متفاوت سوزاندن بافتی جهت بررسی خواص الکتروفیزیولوژیک قلب در آزمایشگاه، تاکنون یک روش موثر و دقیق در سوزاندن بافتی در خارج از بدن که به کمک آن بتوان علاوه بر ایجاد ضایعه سوختگی اثرات سوختگی را سریعا مورد بررسی قرار دهد طراحی نشده است.

در مدل‌های حیوانی ایجاد ضایعه سوختگی در آزمایشگاه یکی از مهمترین نقاط ضعف، عدم وجود همزمان پرفیوژن کرونر و پرفیوژن سطحی قلب می‌باشد. اهمیت پرفیوژن بافتی بر روی درجه حرارت ایجاد شده در محل سوزاندن در مطالعات مختلف نشان داده شده است. در واقع انتقال حرارت در محل ایجاد ضایعه سوزاندن به پارامترهای مختلفی از قبیل: دانسیته بافتی، ظرفیت گرمایی بافت، ضریب گرمایی هدایتی بافتی، درجه حرارت، زمان، ظرفیت حرارتی خون، دانسیته خون، سرعت خون‌رسانی بافتی، سرعت تولید حرارت توسط الکترو، سرعت تولید حرارت توسط متابولیسم بافتی بستگی دارد. تغذیه بافتی به عنوان یکی از مهمترین فاکتورهای موثر در ایجاد حرارت در محل ضایعه شناخته می‌شود در صورتی که جریان خون قطع شود از دست دادن گرما در محل سوزاندن تنها توسط ضریب هدایت گرمایی بافتی انجام می‌شود [۵۴].

همچنین سرعت سرد شدن به جریان خون بافتی بستگی دارد، با تغذیه طبیعی ۹۰ درصد سرعت سرد شدن بافت بعد از ایجاد ضایعه سریعتر می‌باشد [۵]. اگرچه در محل ایجاد ضایعه به علت انعقاد بافتی خون‌رسانی وجود ندارد ولی به علت خون‌رسانی بافت‌های اطراف، انتشار حرارت سریعتر بوده و سرعت سرد شدن سریعتر می‌باشد [۵]. بنابراین خون‌رسانی می‌تواند نقش مهمی در ایجاد ضایعه، نوع ضایعه و وسعت ضایعه داشته باشد و انسداد جریان خون بافتی می‌تواند سبب ایجاد ضایعات بزرگتر شود [۵۴]. اهمیت پرفیوژن بافتی در مطالعات بالینی بیماران که بر روی آنها سوزاندن بافتی به کار رفته است نیز نشان داده شده است

که می‌تواند در بیماران مختلف به صورت عود مجدد آریتمی و یا بلوک کامل گره‌ای بعد از سوزاندن بافتی ظاهر شود [۱۵ و ۷]. این تغییرات را می‌توان به علت نوع سیستم تغذیه بافتی در محل سوزاندن دانست، [۲۰]. همچنین اهمیت سیستم پرفیوژن در مطالعات حیوانی نیز نشان داده شده است. آقای وود در سال ۲۰۰۲ در یک مطالعه با استفاده از تکنیک سوزاندن در خرگوش با استفاده از سیستم لانگهندرف و منبع انرژی رادیوفرکانسی نشان داد که تغییرات حاد و مزمن در محل ایجاد ضایعه رادیوفرکانسی با تحقیقات قبلی با استفاده از مدل قلب با تغذیه سطحی متفاوت است [۱۸]. اندازه ضایعه در قلب با تغذیه کرونری کوچکتر بوده و ایشان چنین نتیجه‌گیری کردند که این کوچکی می‌تواند به علت نقش تغذیه بافتی در اندازه ضایعه باشد. عدم وجود تغذیه بافتی می‌تواند درجه حرارت را تا حدود ۶۵-۶۰ درجه سانتیگراد در محل قرار دادن الکترو رادیوفرکانسی افزایش دهد [۱۸]. هرچه میزان تغذیه بافتی کمتر باشد سرد شدن بافت بعد از اعمال انرژی دیرتر انجام شده در نتیجه اندازه ضایعه بزرگتر می‌شود. تحقیقات مشابه توسط آقای چانگ نشان داد که انسداد جریان خون در محل ضایعه رادیو فرکانسی در کلیه می‌تواند سبب ایجاد ضایعه بزرگتر گردد. بنابراین وسعت ضایعه در مدل سوزاندن تناسب مستقیمی با نوع تغذیه بافتی دارد. فقدان تغذیه بافتی زمان لازم برای هدایت گرما را در نزدیک بافت در محل الکترو طولانی می‌کند و زمان لازم برای پایداری ضایعه یا نکروز بافتی طولانی می‌شود در صورتی که در بافت‌های با تغذیه طبیعی ضایعه سوزاندن در کمتر از ۲ دقیقه پایدار می‌شود [۵]. بنابراین طراحی تحقیقی که بتواند توسط یک مدل دینامیک با استفاده از خواص الکتریکی قلب به صورت دقیق اثرات سوزاندن را بر روی مسیرهای مختلف گره دهلیزی - بطنی در هنگام سوزاندن بررسی کند تاکنون در کمتر تحقیقی انجام شده است. بعلاوه، مطالعه رفتار الکتروفیزیولوژیک بافت قلب بعد از پرفیوژن کرونر و پرفیوژن سطحی و بعد از سوزاندن توسط جریان مستقیم و آنالیز رایانه‌ای کارکردی در کمتر مطالعه ای مورد بررسی قرار گرفته است. بنا بر این تحقیق حاضر با هدف طراحی و اجرای مدل جدید سوزاندن اختصاصی و دقیق دینامیک مسیرهای آهسته و سریع گره دهلیزی - بطنی در گره دهلیزی بطنی ایزوله با تغذیه کرونر و تغذیه سطحی و مطالعه اثرات سوزاندن با استفاده از منحنی‌های رایانه‌ای و متدهای هیستولوژیک انجام شده است.



شکل ۱- مدل سوزاندن مسیر سریع گره دهلیزی - بطنی. یک نمونه از تصویر گره دهلیزی - بطنی در بساط گره دهلیزی - بطنی با پرفیوژن دوگانه. اثرات سوزاندن به صورت کاملاً مشخص در حاشیه تحتانی تاندون تودارو دیده می‌شود. A: قبل از سوزاندن B: بعد از سوزاندن SAN: گره سینوسی دهلیزی CT: کریستاتر مینالیس IAS: سپتوم بین دهلیزی HIS: دسته هیس

بود که به تدریج تحریک زود رس در یک مدل پیش رونده با فواصل تحریکی کوچکتر اعمال می‌شد تا به بلوک گره‌ای برسیم.

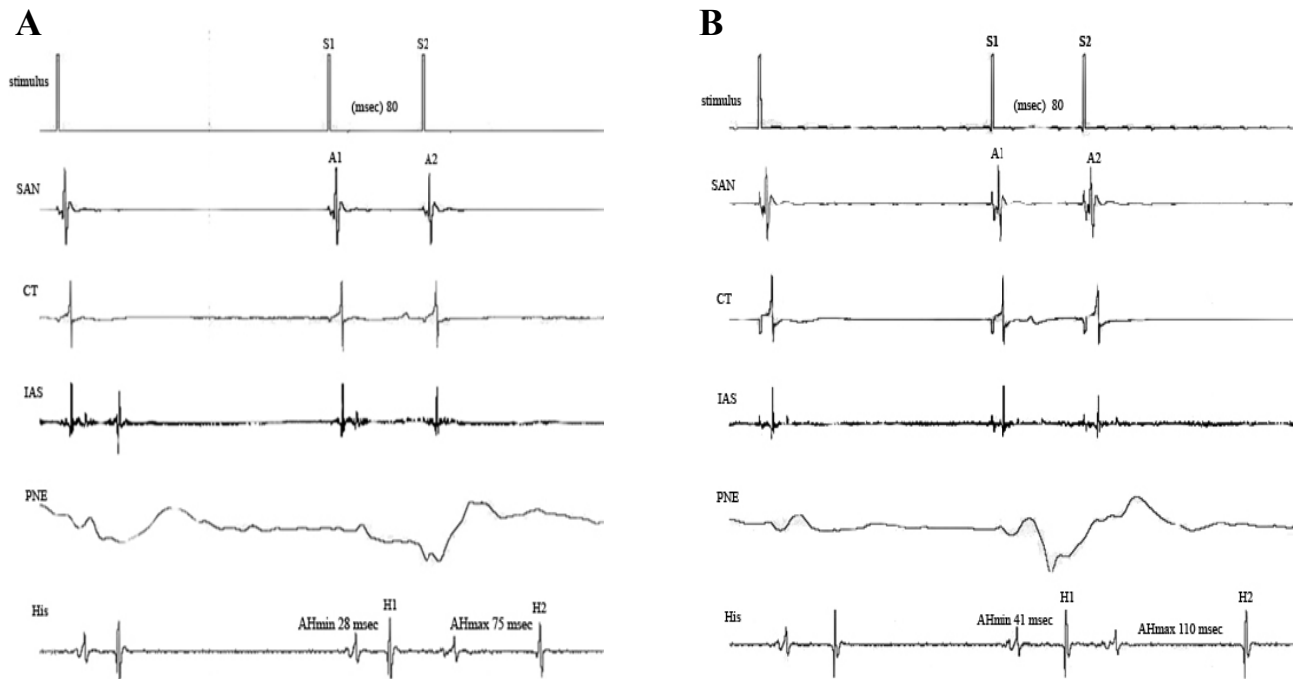
محلول تیروید اکسیژنه شده توسط اکسیژن (۹۵٪) و دی اکسید کربن (۵٪) با درجه حرارت 37 ± 0.1 درجه سانتیگراد و $pH = 7.4 \pm 0.1$ با حجم ۶ لیتر در یک مدار بسته توسط پمپ پرستالتیک بطور پیوسته بافت را تغذیه می‌کرد. محتوای محلول بر حسب میلی مولار شامل: (mm/L):

$NaCl(128)$ ، $KCl(4/7)$ ، $CaCl_2(2)$ ، $MgCl_2(1)$ ، $Dextrose(11/1)$ ، $NaH_2PO_4(1/7)$ ، $NaHCO_3(25)$

در بخش سوزاندن زائده قدامی گره دهلیزی - بطنی (مسیر سریع)، جهت تشخیص مسیر قدامی گره دهلیزی - بطنی از ۲ روش استفاده شد: ۱- شاخص‌های آناتومیک: حد فاصل قسمت پایینی تاندون تودارو و قسمت قدامی سلول‌های فشرده در $1/3$ ابتدایی مثلث کخ به عنوان ناحیه با بیشترین احتمال وجود مسیر سریع انتخاب گردید. ۲- تعیین نقشه گره دهلیزی - بطنی با استفاده از تحریکات متوالی با شدت کم: مطابق روش مزگالو و همکاران [۱۹] در ناحیه سلول‌های فشرده تجمع زیادی از گانگلیون‌های پاراسمپاتیک وجود دارد که می‌تواند مقادیر زیادی استیل کولین آزاد کند. استیل کولین آزاد شده سبب طولانی کردن هدایت به صورت برگشت‌پذیر در سلول‌های فشرده می‌شود. جهت اجرای این روش از دسته امواج با آمپلیتود ۲۰۰ تا ۲۰۰۰ میکروآمپر، فرکانس ۱۵۰ هرتز که طول دوره هر سیگنال ۱ میلی‌ثانیه است استفاده شد. این دسته سیگنال‌ها به مدت ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی‌ثانیه (تقریباً ۱۶ موج متوالی) توسط الکترود ظریفی با قطر 0.25 میلی متر مربع و جنس پلاتینیوم

مواد و روش‌ها

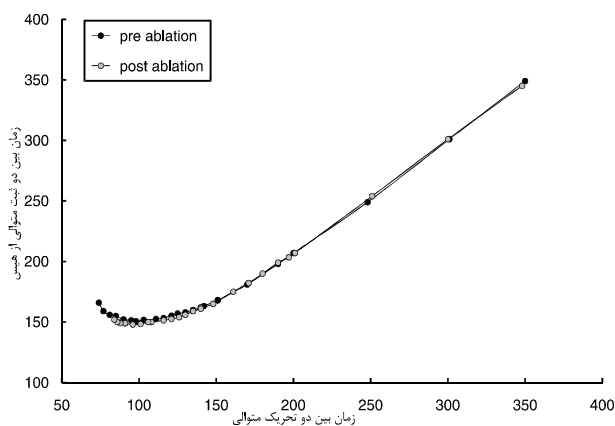
در آزمایش‌های انجام شده از خرگوش‌های نر نژاد نیوزلندی در محدوده وزنی $1/5 - 2$ کیلوگرم استفاده شد. کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی گلستان انجام گرفت. بعد از پیش درمانی با هپارین ($5mg/kg/IV$) و پنتوباریتال سدیم ($35mg/kg/IV$) حیوان توسط ضربه‌ای به پشت سر کشته شده و بعد از باز کردن قفسه سینه، قلب جدا شده و گستره بافتی شامل دهلیز راست نواحی گره دهلیزی - بطنی و سپتوم بین بطنی را از آن جدا کرده و به کمک سوزن‌هایی بر روی یک توری داخل تیروید، در مدار داخلی ثابت و توسط محلول تیروید به طور پیوسته توسط پمپ پرستالتیک با سرعت ۲۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه به صورت سطحی تغذیه کردیم، همچون تغذیه کروئری با استفاده از تکنیک پرفیوژن معکوس با فشار ثابت ۶۰-۴۰ میلی‌متر جیوه و با استفاده از یک پروپ مخصوص و پمپ پرستالتیک ایجاد گردید. سپس توسط الکترود دو قطبی از نواحی ترانزیشنال زائده خلفی، قدامی و قسمت‌های بالایی دهلیز و دسته هیس ثبت گرفته شد و سپس به کمک الکترود تحریکی که در حاشیه گره سینوسی دهلیزی در دهلیز راست قرار می‌گیرد، قلب را با سرعتی بالاتر از سرعت پایه ضربانات قلب تحریک کرده و پروتکل تحریکی ریکاوری اجرا گردید. اثرات سوزاندن مسیر آهسته و سریع بر روی منحنی ریکاوری در ۲ گروه و در هر گروه در ۵ نمونه مورد بررسی قرار گرفت. هر پروتکل ریکاوری شامل ۱۵ تحریک با سرعت پایه و یک تحریک زودرس



شکل ۲- دو نمونه سیگنال ثبت شده در طول اجرای پروتکل ریکاوری قبل و بعد از سوزاندن مسیر سریع که بعد از سوزاندن مسیر سریع میزان AHmin افزایش و میزان AHmax تغییر چندانی نداشت. شکل A: قبل از سوزاندن، شکل B: بعد از سوزاندن SAN: ثبت از گره سینوسی دهلیزی CT: ثبت از کریستاتر مینالپس، IAS: ثبت از سپتوم دهلیزی PNE: ثبت از زائده خلفی کامپکت نود، AH min: حداقل هدایت گره‌ای سرعت‌های پایین تحریک، AH max: حداکثر هدایت گره‌ای در سرعت‌های بالای تحریک

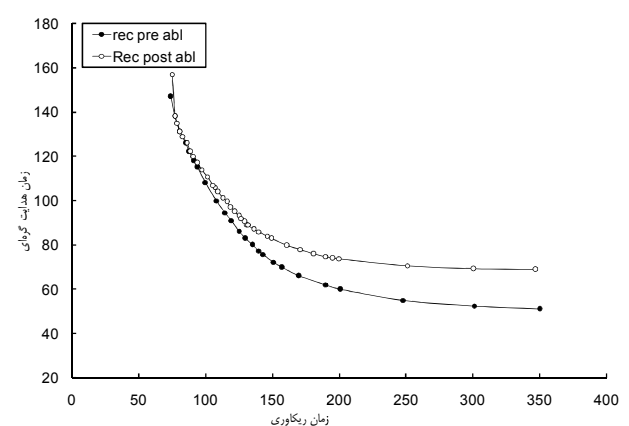
مشخص گردید و آنقدر ادامه پیدا کرد که یک افزایش هدایت زیاد در قسمت صاف منحنی ریکاوری بدون تاثیر در قسمت با شیب تند ایجاد شود. متوسط تعداد سوزاندن در مسیر سریع $0.5 \pm$ شیب تند ایجاد شود. متوسط تعداد سوزاندن در مسیر سریع $0.5 \pm$ برای حذف کامل انتقال در مسیر سریع مورد نیاز بود. تایید نهایی سوزاندن توسط متدهای رنگ آمیزی سلول‌های فشرده و سلول‌های ترانزیشنال قسمت قدامی گره دهلیزی - بطنی مشخص گردید (منحنی ۱ و ۲) (شکل ۱ و ۳).

در سوزاندن مسیر خلفی (آهسته) گره دهلیزی - بطنی، ۱-



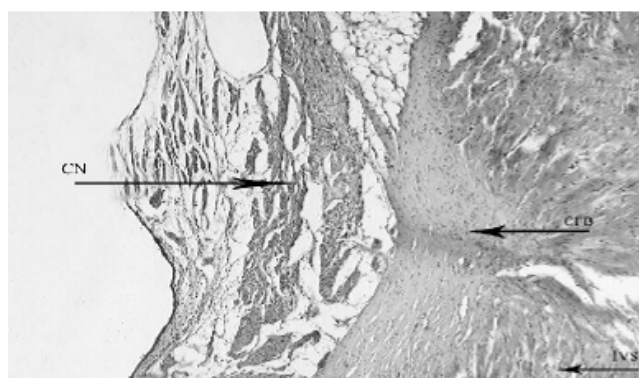
منحنی ۲- اثرات سوزاندن مسیر سریع گره دهلیزی - بطنی بر روی منحنی تحریک ناپذیری. Pre ablation: قبل از سوزاندن (کنترل)، Post ablation: بعد از سوزاندن

ایریدیوم در نواحی مرکزی مثلث کخ تحریک شد و با اعمال تحریکات متوالی محل سلول‌های کامپکت نود مشخص گردید [۱۹]. بعد از مشخص شدن کامپکت نود قسمت بالایی در مجاورت حاشیه مرکزی گره توسط ضایعاتی با استفاده از ولتاژ ۱۰۰ تا ۱۱۰ ولت به مدت ۳۰ ثانیه ایجاد شد و با استفاده از تغییرات الکتروفیزیولوژیک در منحنی ریکاوری که تقریباً ۱۵ دقیقه بعد از ایجاد هر ضایعه رسم گردید کارایی سوزاندن مورد بررسی قرار گرفت، تعداد سوزاندن توسط روش آزمون و خطا

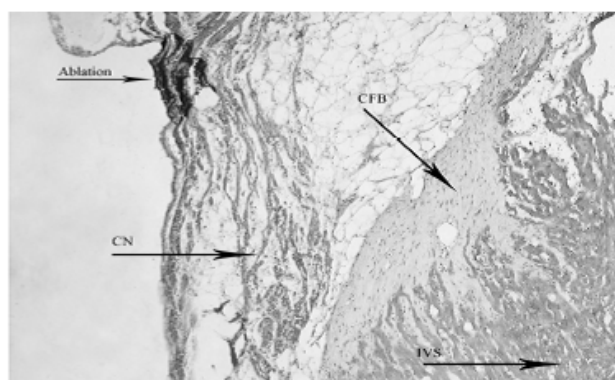


منحنی ۱- اثرات سوزاندن بر روی مسیر سریع گره دهلیزی - بطنی در تحقیق حاضر و مقایسه آن با نتایج سوزاندن مسیر سریع در تحقیقات مشابه در پروتکل ریکاوری. Pre ablation: قبل از سوزاندن (کنترل)، Post ablation: بعد از سوزاندن

Pre ablation



Post ablation



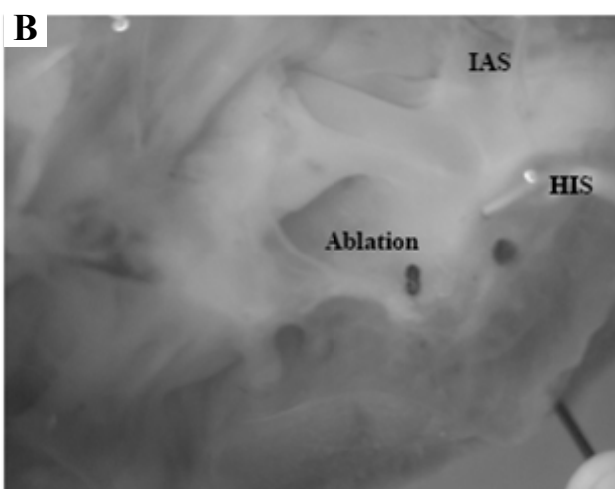
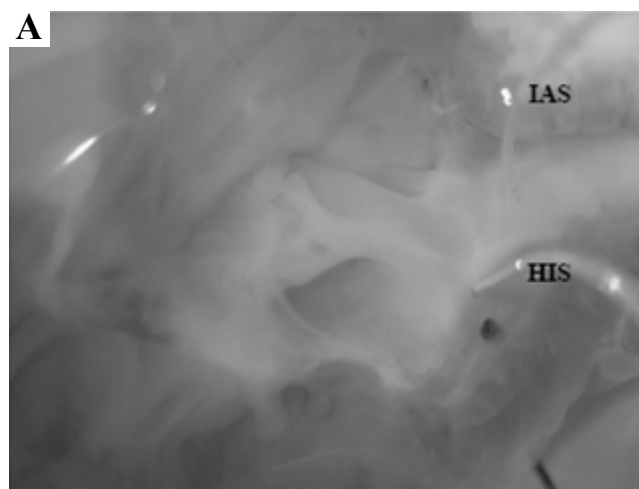
شکل ۳- نمونه مقطع برش عمودی از ناحیه قدامی کامپکت نود: قبل و بعد از سوزاندن مسیر سریع. گستره خلفی سلولهای فشرده با ضایعه دقیق از بین رفته است.
 Intra ventricular Septum :IVS, Central fibrous body :CFB, Compact Node :CN

قسمت صاف منحنی اطلاق می‌شد، متوسط تعداد سوزاندن در این آزمایشات $3 \pm 7/1$ بار سوزاندن بود که بعد از سوزاندن کامل باید فاصله (Gap) بوجود آمده در منحنی ریکاوری در حالت کنترل و همچنین ضربانات نارس با هدایت معکوس (Echo) کاملاً از بین می‌رفت (منحنی ۳ و ۴) (شکل ۲ و ۶).

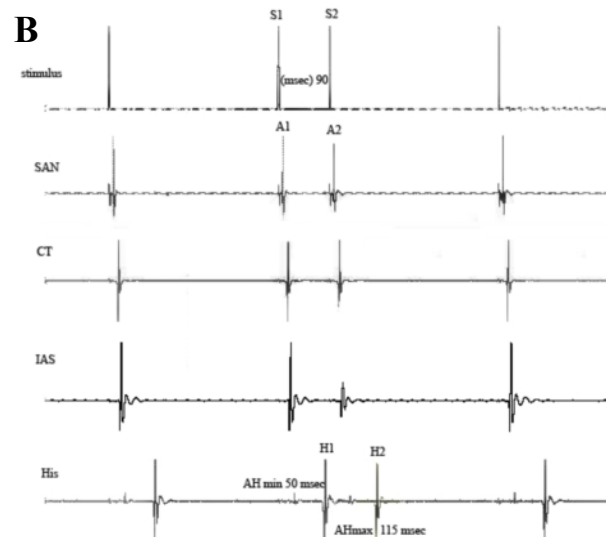
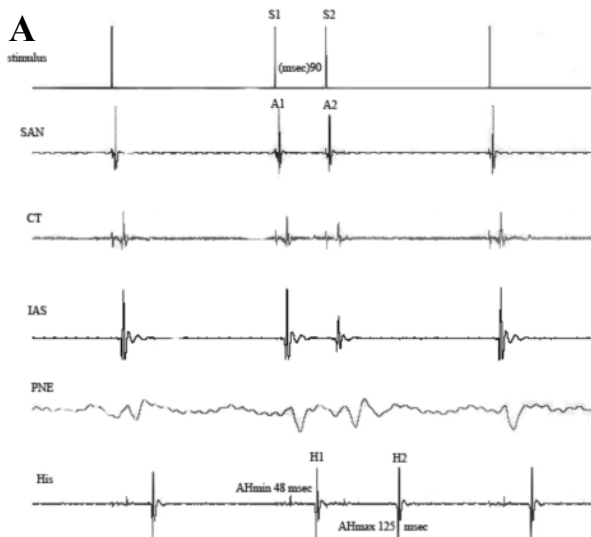
نمونه‌های بافتی قلب در محل آزمایش و قرارگیری الکترودها از سایر قسمت‌های قلب جدا شده و در فرمالدئید بافر ۴ درصد فیکس گردیدند و پس از طی مراحل پاستاژ بافتی اتوماتیک شامل آبگیری با اتانول ۷۰، ۸۰، ۹۶ و ۱۰۰ درصد، شفاف‌سازی با زایلول و قرارگیری در پارافین مایع در بلوک‌های پارافین قالب‌گیری شدند. از هر بلوک برش‌های متوالی با ضخامت ۹ میکرومتر عمود بر اندوکارد در طول محور گره دهلیزی-بطنی از سینوس کرونری به سمت دسته هیس جدا گردیدند و با روش هماتوکسیلین-ائوزین

شاخص آناتومیک حد فاصل قسمت پایینی سینوس کرونری و قسمت خلفی سلول‌های فشرده در $1/3$ انتهایی مثلث کخ بیشترین احتمال وجود دسته خلفی گره دهلیزی بطنی (PNE) وجود دارد.

- شاخص الکتروفیزیولوژی: ثبت پتانسیل عمل زائده خلفی کامپکت نود و مشخص کردن این پتانسیل و قرار گرفتن آن در نزدیک ثبت پتانسیل سلول‌های دسته هیس می‌تواند به عنوان یک شاخص الکتروفیزیولوژیک مسیر آهسته باشد سپس با بکار بردن ولتاژ مستقیم (۱۰۰-۱۱۰ ولت) به مدت ۳۰ ثانیه از سمت خلفی زائده PNE به سمت قدامی زائده PNE سوزاندن انجام شد و با استفاده از تغییرات الکتروفیزیولوژیک در منحنی ریکاوری که تقریباً ۱۵ دقیقه بعد از ایجاد هر ضایعه رسم شد، کارایی سوزاندن مورد بررسی قرار گرفت. سوزاندن کامل مسیر آهسته به از بین رفتن دائمی قسمت با شیب تند منحنی ریکاوری و بدون تغییر در



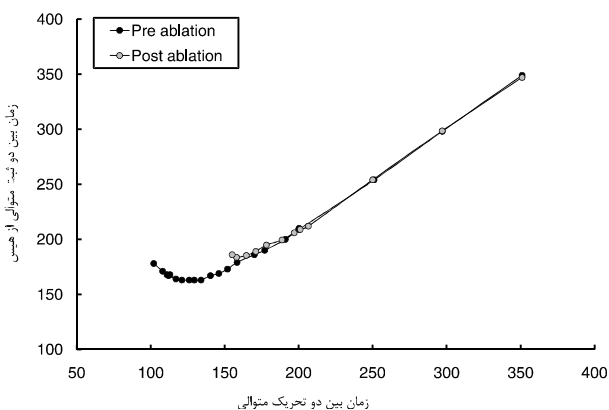
شکل ۴- مدل سوزاندن مسیر آهسته گره دهلیزی-بطنی. یک نمونه از تصویر گره دهلیزی-بطنی با پرفیوژن دوگانه. اثرات سوزاندن به صورت کاملاً مشخص در تصویر دیده می‌شود. A: شکل قبل از سوزاندن، B: شکل بعد از سوزاندن، HIS: ثبت از دسته هیس، IAS: سپتوم بین دهلیزی، Ablation: محل ایجاد ضایعه حاصل از سوزاندن.



شکل ۵- دو نمونه سیگنال ثبت شده در طول اجرای پروتکل ریکاوری قبل و بعد از سوزاندن مسیر آهسته که بعد از سوزاندن مسیر آهسته میزان AHmax کاهش و میزان AHmin تغییر چندانی نداشت. شکل A: قبل از سوزاندن، شکل B: بعد از سوزاندن. SAN: ثبت از گره سینوسی دهلیزی CT: ثبت از کریستاتریمینالیس، IAS: ثبت از سپتوم دهلیزی PNE: ثبت از زائده خلفی کامپکت نود، AH min: حداقل هدایت گره‌ای سرعت‌های پایین تحریک، AH max: حداکثر هدایت گره‌ای در سرعت‌های بالای تحریک

ونکباخ ثبت می‌شود.

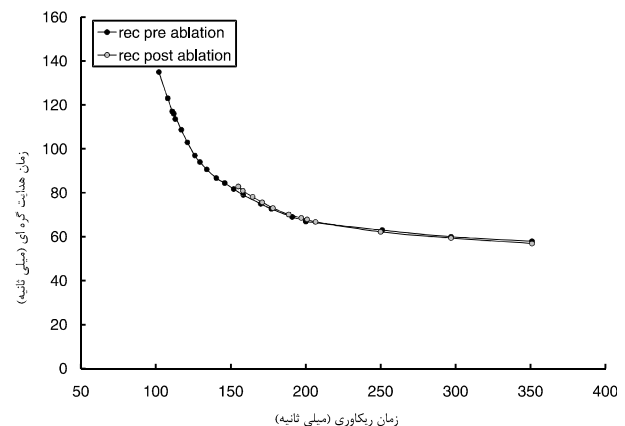
پروتکل ریکاوری (Recovery): در طی این پروتکل بعد از ۱۵ تحریک پایه یک تحریک نارس به بافت اعمال شده و پاسخ آخرین تحریک پایه نسبت به تحریک تأخیری - به صورت فاصله A2H2 (زمان هدایت) در برابر A1A2 (زمان ریکاوری) رسم می‌شود. زمان تحریک ناپذیری موثر (ERP): مطابق با مطالعات گذشته عبارت است از طولانی‌ترین فاصله دو ثبت متوالی از دهلیزها (A1A2) قبل از آنکه به بلوک دهلیزی - گره‌ای برسیم. زمان تحریک ناپذیری کارکردی (FRP): عبارت است از کوتاه‌ترین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس (H1H2) که در طی یک پروتکل تحریکی به دست می‌آید.



منحنی ۴- اثرات سوزاندن بر روی مسیر آهسته گره دهلیزی - بطنی در منحنی تحریک ناپذیری. Pre ablation: قبل از سوزاندن (کنترل)، Post ablation: بعد از سوزاندن

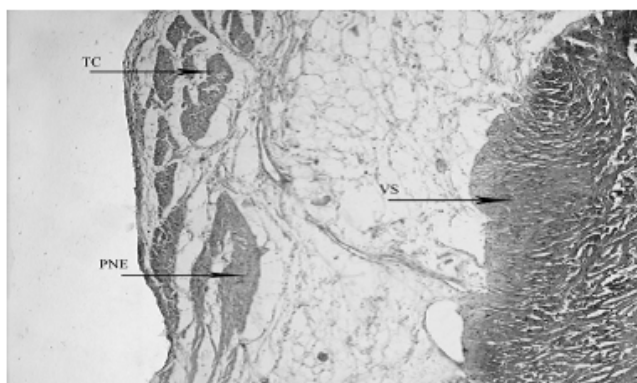
رنگ‌آمیزی شدند. سپس اسلایدهای میکروسکوپی آماده با استفاده از میکروسکوپ تحقیقاتی BX-51T-32E01 متصل به دوربین DP12 با قدرت تفکیک ۳/۳۴ میلی‌متر و پیکسل و نرم افزار Olysia (Olympus Optical Co. LTD, Tokyo-Japan) مورد بررسی قرار گرفته و عکس‌ها در بزرگنمایی ۴۰X و ۱۰۰X آماده گردیدند.

کلیه پروتکل‌های تحریکی مطابق با تحقیقات مشابه قبلی انجام گرفت [۱۸]. شاخص ونکباخ (WBCL): بنا به تعریف به بلوک درجه سوم دهلیزی - گره‌ای ناشی از افزایش در سرعت تحریک دهلیزها اطلاق شده و شروع بلوک به عنوان زمان

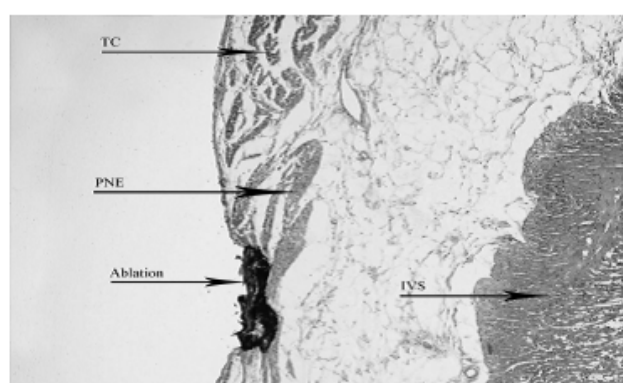


منحنی ۳- اثرات سوزاندن بر روی مسیر آهسته گره دهلیزی - بطنی و مقایسه آن با نتایج تحقیقات مشابه در پروتکل ریکاوری. Pre ablation: قبل از سوزاندن (کنترل)، Post ablation: بعد از سوزاندن

Pre ablation



Post ablation



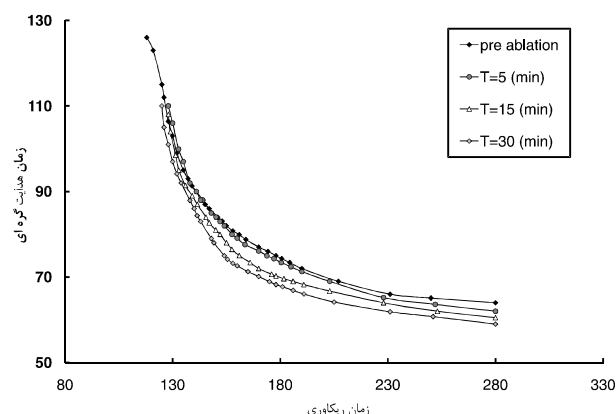
شکل ۶- نمونه مقطع برش عمودی از ناحیه خلفی کامپکت نود: قبل و بعد از سوزاندن مسیر آهسته. گستره خلفی سلول‌های فشرده با ضایعه دقیق از بین رفته است.

Intra ventricular Septum :IVS, TC: Transitional cell, PNE: Posterior Nodal extension

(منحنی ۱ و ۲) (شکل ۱) نتایج این تحقیق بیانگر عدم تاثیر سوزاندن مسیر سریع بر روی سایر پارامترهای گره (FRP, ERP, AH max) بود.

همچنین سوزاندن مسیر آهسته بدون تاثیر بر روی زمان هدایت حداقل (AH min) و میزان تحریک ناپذیری کارکردی (FRP)، سبب کاهش زمان هدایت حداکثر از $۱۳۸/۷ \pm ۶/۸$ میلی ثانیه به $۱۰۱/۴ \pm ۵$ میلی ثانیه گردید. تحریک ناپذیری موثر (ERP) از $۹۵/۷ \pm ۷$ میلی ثانیه به $۱۳۹/۵ \pm ۵/۳$ میلی ثانیه و ونکباخ از $۱۴۹ \pm ۴/۹$ میلی ثانیه به $۱۶۵/۶ \pm ۴/۲$ میلی ثانیه افزایش معنی‌دار یافت (منحنی ۳ و ۴) (شکل ۴).

بعد از سوزاندن مسیر آهسته در مدل تغذیه سطحی با توجه به محل سوزاندن (قسمت خلفی، میانه یا قدامی زائده خلفی (PNE) گره دهلیزی بطنی) رفتار دینامیک گره به صورت انتقال به سمت بالای منحنی ریکاوری و قطع شیب تند منحنی دیده

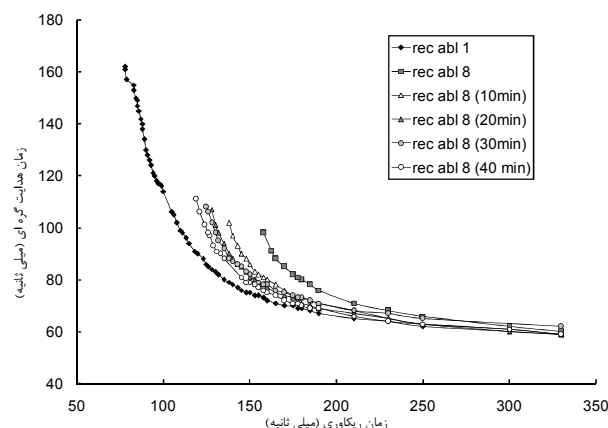


منحنی ۶- منحنی سوزاندن مسیر آهسته در مدل تغذیه کرونر در طول زمانه‌ای مختلف. Pre ablation: قبل از سوزاندن (کنترل). T= زمانهای مختلف منحنی سوزاندن

نرمال بودن داده‌ها توسط تست KS (کروموگروف-اسپیرونوف) انجام شد و سپس مقایسه بین دو گروه با تست مقایسه جفتی (Paired t-test two-tail p value) انجام شد و مقایسه بین چند گروه به وسیله تست آنالیز واریانس دو طرفه انجام گرفت کلیه داده‌ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SE}$ گزارش شد، $P < 0.05$ به عنوان شاخص معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از سوزاندن مسیر سریع نشان می‌دهد که سوزاندن مسیر سریع بدون تاثیر بر روی زمان ونکباخ، زمان تحریک ناپذیری موثر (ERP) و زمان تحریک ناپذیری کارکردی (FRP) سبب افزایش زمان هدایت مینیمم (AH min) از $۵۳/۲ \pm ۳/۵$ به $۶۳/۴ \pm ۴$ میلی ثانیه گردید



منحنی ۵- منحنی سوزاندن مسیر آهسته در مدل تغذیه سطحی در طول زمانه‌ای مختلف بعد از سوزاندن. Pre ablation: قبل از سوزاندن (کنترل). T= زمانهای مختلف منحنی سوزاندن

می‌شد. بسته به نزدیکی و دوری به سلول‌های گره دهلیزی - بطنی تعداد سوزاندن متفاوت بود به طوریکه در قسمت‌های قدامی زائده خلفی گره تعداد سوزاندن کمتری برای ایجاد برای از بین بردن کامل مسیر آهسته مورد نیاز بود و هرچه به سمت قسمت‌های خلفی، زائده خلفی نزدیک‌تر می‌شدیم تعداد سوزاندن کمتری مورد نیاز بود. بعد از سوزاندن مسیر آهسته بسته به تعداد و محل سوزاندن در یک مدل وابسته به زمان یک بازایی مجدد عملکرد گره در طول زمان حدود ۲۰ تا ۴۰ دقیقه مشاهده می‌شد. این بازایی فعالیت به صورت انتقال به چپ منحنی ریکاوری و نزدیک شدن آن به منحنی کنترل دیده می‌شد (منحنی ۵).

همزمان با انتقال منحنی ریکاوری به سمت چپ کاهش زمان تحریک ناپذیری کارکردی و ونکباز و زمان تحریک ناپذیری موثر دیده می‌شد که بیانگر بازایی عملکرد گره در طول بازه زمانی است.

در صورتیکه در آزمایشات با تغذیه کرونر علاوه بر آنکه در بعضی از آزمایشات، رفتار اشاره شده در ارتباط با تغذیه سطحی دیده شد در سه نمونه سوزاندن مسیر آهسته سبب انتقال منحنی ریکاوری به سمت پایین و چپ گردید بدین معنی که زمان هدایت حداقل کاهش یافته و زمان تحریک ناپذیری موثر نیز کاهش یافت و به تدریج در طول بازه زمانی این انتقال تغییر یافت (منحنی ۶).

بحث

بطور کلی نتایج این تحقیق نشان داد که استفاده از پتانسیل عمل‌های ثبت شده در نواحی مختلف گره دهلیزی - بطنی با استفاده از پروتکل‌های تحریکی ریکاوری و آنالیز همزمان آن توسط نرم افزار می‌تواند به عنوان یک مدل دقیق و انتخابی جهت سوزاندن قسمت‌های مختلف گره دهلیزی - بطنی مورد استفاده قرار گیرد.

یکی از مهمترین تازه‌های مدل فوق استفاده از نرم افزار AV-node Pack جهت تعیین کارایی و هدف سوزاندن سلول‌های قلبی است. در این نرم افزار سیگنال‌های قلبی به صورت همزمان با عمل سوزاندن با دقتی بیشتر از ۱ میلی ثانیه تشخیص و اندازه‌گیری شده و رفتار دینامیک منحنی هدایتی

گره به صورت همزمان رسم می‌شود و با مقایسه این منحنی با منحنی کنترل (قبل از سوزاندن) می‌توان صحت سوزاندن و مکان سوزاندن را مشخص نمود. نتایج سوزاندن تحقیق حاضر بر روی پارامترهای الکتروفیزیولوژیک و هیستولوژیک با نتایج تحقیقات مشابه انجام شده، [۲۲،۲۰،۱۶،۵۶] تقریباً یکسان بوده و بیانگر تکرارپذیری و صحت آزمایشات مدل حاضر می‌باشد. علاوه بر رسم منحنی ریکاوری گره‌ای در هنگام سوزاندن بافتی در مدل ما این امکان را به محقق می‌دهد که اثرات سوزاندن را در کمترین زمان ممکن مشخص کرده و در صورت بازایی فعالیت مجدد گره‌ای بعد از ایجاد ضایعه موضعی و یا اشتباه بودن مکان آن، سوزاندن بافتی تا دستیابی به شاخص‌های یک ضایعه کامل ادامه پیدا کند. مدل حاضر امتیاز مهمی نسبت به مدل‌های تحقیقات اشاره شده دارد و آن، استفاده از خون رسانی کرونر و سطحی در نمونه‌های بافتی بکار برده شده می‌باشد. در صورتی که در تحقیقات انجام شده با استفاده از جریان مستقیم [۱۶] و یا استفاده از برش‌های ایجاد شده توسط الکتروکوتر [۲۰،۲۲،۵۶] از تکنیک تغذیه سطحی جهت تغذیه استفاده می‌کردند. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سیستم تغذیه کرونر بعد از سوزاندن مسیر آهسته به مطالعات انسانی نزدیکتر است زیرا در مطالعات انسانی کاهش زمان تحریک ناپذیری مسیر سریع بعد از سوزاندن مسیر آهسته در مطالعات مختلفی گزارش شده است که بیانگر رفتار مشابه مدل حاضر می‌باشد [۱۱].

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که برای کاهش زمان تحریک ناپذیری و زمان هدایت حداقل مانند قلب طبیعی سیستم تغذیه عروق کرونر لازم می‌باشد. در دو نمونه بعد از سوزاندن کامل مسیر آهسته در طول بازه زمانی حدود ۴۰ تا ۶۰ دقیقه بلوک کامل گره مشاهده گردید در صورتیکه در مطالعات تغذیه سطحی در این آزمایشگاه و در مطالعات قبلی [۲۰ و ۱۶] اشاره‌ای به افزایش اثرات سوزاندن در طول زمان نشده بود در حالیکه در مطالعات انسانی مختلف بلوک کامل گره دهلیزی - بطنی بعد از سوزاندن موفق و کامل گره نشان داده شد [۱۲،۱۷،۱۹].

در ارتباط با تاثیر تغذیه بافتی و تغذیه کرونر بر روی عمق و وسعت ناحیه سوزاندن مطالعات قبلی [۶،۱۸،۱۹] بیانگر تاثیر قابل توجه تغذیه بافتی می‌باشد که عدم وجود تغذیه می‌تواند سبب افزایش وسعت ناحیه نکروز بافتی و وسعت ناحیه سوخته شده شود که نتایج تحقیق حاضر نیز تفاوت دو سیستم تغذیه را نشان

- (1997) 47-61.
- [2] Blanck Z, Dhala AA, Sra J, Deshpande SS, Anderson AJ, Akhta M Jazayeri MR. Characterization of atrioventricular nodal behavior and ventricular response during atrial fibrillation before and after a selective slow-pathway ablation. *Circulation* 91 (1995) 1086-94.
 - [3] Boriani G, Biffi M, Diemberger I, Martignani C, Branzi A. Rate control in atrial fibrillation: choice of treatment and assessment of efficacy. *Drugs* 63 (2003) 1489-509.
 - [4] Chang IA, Nguyen UD. Thermal modeling of lesion growth with radiofrequency ablation devices. *Biomed Eng Online* 6 (2004):27.
 - [5] Chang I, Mikityansky I, Wray-Cahen D, Pritchard WF, Karanian JW, Wood BJ. Effects of perfusion on radiofrequency ablation in swine kidneys. *Radiology* 231 (2004) 500-5.
 - [6] Chen SA, Chiang CE, Tai CT, Lee SH, Chiou CW, Ueng KC, Wen ZC, Chang MS. Transient complete atrioventricular block during radiofrequency ablation of slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol* 77 (1996) 1367-70.
 - [7] Gupta D, Al-Lamee RK, Earley MJ, Kistler P, Harris SJ, Nathan AW, Sporton SC, Schilling RJ. Cryoablation compared with radiofrequency ablation for atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: analysis of factors contributing to acute and follow-up outcome. *Europace* 8 (2006) 1022-6.
 - [8] Langberg JJ, Borganelli SM, Kalbfleisch SJ, Strickberger SA, Calkins H, Morady F. Delayed effects of radiofrequency energy on accessory atrioventricular connections. *Pacing Clin Electrophysiol* 16 (1993) 1001-5.
 - [9] Lin LJ, Billette J, Medkour D, Reid MC, Tremblay M, Khalife K. Properties and substrate of slow pathway exposed with a compact node targeted fast pathway ablation in rabbit atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* (2001) 12 479-86.
 - [10] Miyazaki A, Blaufox AD, Fairbrother DL, Saul JP. Prolongation of the fast pathway effective refractory period during cryoablation in children: a marker of slow pathway modification. *Heart Rhythm* 2 (2005) 1179-85.
 - [11] Nayeypour M, Naseri M, Khor V. Effects of ajmaline on rate-dependent atrioventricular node properties. Potential role in experimental atrioventricular re-entrant tachycardia. *Eur J Pharmacol* 412 (2001) 77-89.
 - [12] Pasquié JL, Scalzi J, Macia JC, Leclercq F, Grolleau-

داد. در هر حال یافته‌های این تحقیق در مطالعات انسانی نیز گزارش شده است [۸،۱۲،۱۷] و بیانگر آن است که سوزاندن بافت گره‌ای باید در شرایط تغذیه کرونر که شبیه قلب طبیعی انسان است انجام شود و تحقیق حاضر می‌تواند به عنوان یک مدل کامل و دقیق مطالعه اثرات سوزاندن در آزمایشگاه در نظر گرفته شود.

بنابراین طراحی و ساخت مدل ایجاد ضایعات بافتی در شرایط تغذیه طبیعی بافت می‌تواند ویژگی‌های زیر را داشته باشد:

- ۱- سوزاندن دقیق و غیر قابل برگشت، ۲- قابل تکرار، ۳- با سطح سوزاندن کوچک (۱ تا ۲ میلیمتر)، ۴- با کارایی بالا در جهت ایجاد ضایعه (و قطع مسیر هدایتی)، ۵- شباهت الکتروفیزیولوژیک و کارکردی با قلب انسان در بدن، ۶- از این مدل می‌توان در مطالعه فیزیولوژیک و فارماکولوژیک، اثرات داروهای مختلف بر روی مسیرهای مختلف گره دهلیزی - بطنی و همچنین بررسی نقش عوامل فیزیولوژیک، مداخله کننده در تاثیر سوزاندن در قسمت‌های مختلف قلب استفاده کرد، ۷- کلیه اجزای مدل فوق کاملاً در ایران ساخته شده و نرم افزارهای آن در ایران طراحی گردیده و از نظر قیمت بسیار ارزان تر از مدل‌های مشابه خارجی می‌باشد.

سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی استان گلستان و تهران جهت تصویب و در اختیار گذاشتن اعتبار جهت انجام طرح، از کارشناسان آزمایشگاه الکتروفیزیولوژی مرکز تحقیقات قلب و عروق گلستان خانم پورابوک و خانم نظری جهت انجام آزمایشات و تجزیه و تحلیل اطلاعات و از خانم غفاری جهت انجام آزمایشات هیستولوژیک تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

- [1] Antz M, Scherlag BJ, Patterson E, Otomo K, Tondo C, Pitha J, Gonzalez MD, Jackman WM, Lazzara R. Electrophysiology of the right anterior approach to the atrioventricular node: studies in vivo and in the isolated perfused dog heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 8

- [18] Wood MA, Fuller IA. Acute and chronic electrophysiologic changes surrounding radiofrequency lesions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13 (2002) 56-61.
- [19] Wu CC, Fasciano RW 2nd, Calkins H, Tung L. Sequential change in action potential of rabbit epicardium during and following radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10 (1999) 1252-61.
- [20] Zhang Y, Bharati S, Mowrey KA, Mazgalev TN. His electrogram alternans reveal dual atrioventricular nodal pathway conduction during atrial fibrillation: the role of slow-pathway modification. *Circulation* 107 (2003) 1059-65.
- [21] Zhang Y, Mazgalev TN. Ventricular rate control during atrial fibrillation and AV node modifications: past, present, and future. *Pacing Clin Electrophysiol* 27 (2004):382-93.
- [22] Zhang Y, Bharati S, Mowrey KA, Zhuang S, Tchou PJ, Mazgalev TN. His electrogram alternans reveal dual-wavefront inputs into and longitudinal dissociation within the bundle of His. *Circulation* 104 (2001) 832-8.
- [23] Zhang Y, Bharati S, Sulayman R, Mowrey KA, Tchou PJ, Mazgalev TN. Atrioventricular nodal fast pathway modification: mechanism for lack of ventricular rate slowing in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 61(2004) 45-55.
- Raoux R. Long-term safety and efficacy of slow pathway ablation in patients with atrioventricular nodal re-entrant tachycardia and pre-existing prolonged PR interval. *Europace* 8 (2006) 129-33.
- [13] Patterson E, Scherlag BJ. Anatomic and functional fast atrioventricular conduction pathway. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13 (2002) 945-9.
- [14] Patterson E, Scherlag BJ. Functional anatomy of AV conduction: changing concepts in the ablation era. *J Electrocardiol* 34 (2001) Suppl:135-41.
- [15] Posa E, Gula LJ, Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Petrellis B, Redfearn DP, Mohamed U, Gould PA, Klein GJ. Characteristics of slow pathway conduction after successful AVNRT ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17 (2006) 847-51.
- [16] Reid MC, Billette J, Khalife K, Tadros R. Role of compact node and posterior extension in direction-dependent changes in atrioventricular nodal function in rabbit. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14 (2003) 1342-50.
- [17] Reithmann C, Remp T, Oversohl N, Steinbeck G. Ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia with a prolonged PR interval during sinus rhythm: the risk of delayed higher-degree atrioventricular block. *J Cardiovasc Electrophysiol* (2006) 17 973-9.