Physiology and Pharmacology, 16 (1), 21-32
Spring 2012 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Frequency-dependent electrophysiological properties of concealed slow pathway of isolated rabbit atrioventricular node preparation after fast pathway ablation in a functional model

Vahid Khori[1], Samaneh Naeimipour[2], Ali Mohammad Alizadeh[3], Ali Haeri Rouhani[2], Mona Pourabouk[1], Fakhri Badaghabadi[1], Maryam Rajaei[1], Sepideh Shariatnezhad[1], Hamidreza Moheimani[1], Saeed saleki[1], Mohammad Ali Zeyghami[1], Mohsen Nayebpour[4*]

1. Golestan Cardiovascular Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
2. Dept. Biology, Science and research branch, Islamic azad university, Tehran, Iran
3. Cancer Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Dept. Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 28 Nov 2011 **Accepted: 16 Jan 2012**

Abstract

Introduction: Intranodal pathways of atrioventricular (AV) node play a vital role in the delay of conduction time in response to various atrial inputs. The present study was aimed to determine the frequency-dependent electrophysiological properties of concealed slow pathway according to a functional model of isolated rabbit atrioventricular node preparation after fast pathway ablation.

Methods: Experiments were carried out in rabbit isolated heart AV-nodal preparations (N=8) by superfused/perfused mode. Extracellular recording was carried out from transitional cells of posterior and anterior extension of AV-node and upper part of atrium and its bundle. Unipolar silver electrode (100 μm) and direct voltage (100-110 V) was applied to create AV-nodal fast pathway ablation.

Results: Minimum conduction time (AHmin) was significantly increased after fast pathway ablation ($p<0.05$). Fast pathway ablation had no significant impact on fatigue phenomenon but significantly reduced facilitation value ($p<0.05$). Rate-dependency properties of concealed slow pathway were explained according to functional nodal model.

Conclusion: The mathematical functional model accurately simulated frequency-dependent electrophysiological properties of concealed slow pathway after fast pathway ablation, but some modifications are necessary for accurate prediction of nodal behavior in various cycle lengths and in arrhythmia. Concealed slow pathway may be considered as a potential electrophysiological substrate of fatigue and facilitation phenomenon.

Key words: Mathematical analysis, concealed slow pathway, fast pathway, ablation atrioventricular node

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

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۶ (۱)، ۲۱ – ۳۲
بهار ۱۳۹۱

فیزیولوژی و فارماکولوژی

خواص الکتروفیزیولوژیک وابسته به سرعت مسیر آهسته پنهان گستره گره دهلیزی–بطنی جدا شده خرگوش بعد از سوزاندن مسیر سریع مطابق با مدل کارکردی

وحید خوری[۱]، سمانه نعیمی پور[۲]، علی محمد علیزاده[۳]، علی حائری روحانی[۲]، منا پورابوک[۱]، فخری بداغ آبادی[۱]، مریم رجایی[۱]، سپیده شریعت نژاد[۱]، حمیدرضا مهیمنی[۱]، سعید سالکی[۱]، محمدعلی ضیغمی[۱]، محسن نایب پور[۴*]

۱. مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان
۲. گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران
۳. مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
۴. گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

دریافت: ۷ آذر ۹۰ پذیرش: ۲۶ دی ۹۰

چکیده

مقدمه: مسیرهای داخل گره ای گره دهلیزی–بطنی، نقش حیاتی در تأخیر گره ای در پاسخ به ورودی‌های مختلف دهلیز را دارد. هدف تحقیق حاضر با هدف بررسی خواص الکتروفیزیولوژیک وابسته به سرعت مسیر آهسته پنهان مطابق با مدل کارکردی گستره گره دهلیزی–بطنی جدا شده خرگوش بعد از سوزاندن مسیر سریع طراحی شده است.

روش ها: آزمایشات در گستره های گره دهلیزی–بطنی جدا شده قلب خرگوش (n=۸) با تکنیک پرفیوژن/ سوپرفیوژن انجام گرفته است. ثبت خارج سلولی از سلولهای ترانزیشنال زائده خلفی و قدامی گره دهلیزی–بطنی و قسمت‌های بالایی دهلیز و دسته هیس انجام گرفت. الکترود نقره تک قطبی (۱۰۰ میکرومتر) و ولتاژ مستقیم (۱۱۰–۱۰۰ ولت) جهت ایجاد سوزاندن مسیر سریع گره دهلیزی– بطنی بکار گرفته شد.

یافته ها: هدایت حداقل بعد از سوزاندن مسیر سریع به طور معنی دار افزایش پیدا کرد (p<۰/۰۵). سوزاندن مسیر سریع تأثیری بر پدیده خستگی نداشته ولی میزان تسهیل را به طور معنی دار کاهش داد (p<۰/۰۵). خواص وابسته به سرعت در مسیر آهسته پنهان، (مطابق با مدل کارکردی) نشان داده شد.

نتیجه گیری: مدل ریاضی کارکردی خواص الکتروفیزیولوژیک وابسته به سرعت مسیر آهسته پنهان را بعد از سوزاندن مسیر سریع به درستی شبیه سازی کرد ولی اصلاحاتی برای پیش بینی صحیح از رفتار گره در سرعتهای مختلف تحریکی و آریتمی لازم می‌باشد. مسیر آهسته پنهان ممکن است به عنوان بستر الکتروفیزیولوژیک پدیده های خستگی و تسهیل (در سرعت‌های تحریکی پایین) در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: تحلیل ریاضی، مسیر آهسته پنهان، مسیر سریع، سوزاندن، گره دهلیزی– بطنی

مقدمه

یک قرن بعد از کشف گره دهلیزی–بطنی[1] قلب توسط تاوارو، گره هنوز مانند یک جعبه سیاه، دارای خواص ناشناخته زیادی می‌باشد [۱۴]. یکی از مهم‌ترین خواص گره دهلیزی–بطنی تأخیر در هدایت امواج از دهلیز به بطنها می‌باشد. گره دهلیزی–بطنی قادر است با توجه به سرعت ضربانات ورودی و خواص ذاتی خود، شدت تأخیر در هدایت امواج را تنظیم کند. مدل ریاضی کارکردی می‌تواند سرعت ضربانات دهلیزها و گره

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: vaph99@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj
1. Atrial Ventricular Node

دهلیزی- بطنی را در هنگام وقوع آریتمی بر اساس سه پدیده ذاتی گره توضیح دهد [۱۸] خواص ذاتی گره مطابق با مدل کارکرد[1] تحت تأثیر سه شاخص ریکاوری[2]، تسهیل[3] و خستگی[4] قرار می‌گیرد [۱۲]. مدل ریاضی تایید می‌کند که جمع جبری سه پدیده ذاتی وابسته به سرعت گره دهلیزی-بطنی، در هر لحظه و در زمانهای طولانی می‌تواند رفتار الکتروفیزیولوژی گره را (به صورت تأخیر) تعیین کند ($AH_{tota} = AH_{recoveri} + AH_{facilitation} + AH_{fatigue}$) [۱۲].

مکانیسم سلولی و بستر تشریحی داخل گره‌ای این سه پدیده و مکانیسم ارتباط بین خواص هدایتی و تحریک ناپذیری گره و مدل کارکردی به ویژه با توجه به وجود مسیرهای دوگانه، همچنان ناشناخته باقی مانده است [۱۲]. بنابراین انجام تحقیقی که ارتباط بین مسیر های داخل گره‌ای و مدل ریاضی را مشخص سازد ضروری است.

بعد از کشف مسیرهای دوگانه آهسته و سریع توسط مو و همکاران، تاکنون مطالعات مختلفی جهت شناخت ماهیت آناتومی و نقش کارکردی و الکتروفیزیولوژیک این مسیرها در ضربانات طبیعی و زمان آریتمی های فوق بطنی انجام گرفته است [۱۴].

دانش حال حاضر ما از آریتمی های فوق بطنی بر اساس مدل مسیرهای دوگانه، آناتومیک و کارکردی بنا شده است. در این مدل مسیر سریع و مسیر آهسته جزء قدامی و خلفی سلولهای ترانزیشنال در مجاورت سلولهای فشرده گره می‌باشند [۱۴،۶]. مسیر سریع سیگنال‌هایی با سرعت آهسته را از خود عبور داده و با بوجود آوردن قسمت صاف منحنی ریکاوری نقش اصلی را در هدایت حداقل گره ای دارا می‌باشد. درحالیکه مسیر آهسته سیگنال‌هایی با سرعت زیاد را از خود عبور داده و به عنوان مهمترین عامل موثر در تحریک ناپذیری گره ای قسمت با شیب تند منحنی ریکاوری را می‌سازد [۲۲،۸،۴]. با وجود تحقیقات زیاد در ارتباط با نقش مسیرهای مختلف گره ای و مکانیسم خواص الکتروفیزیولوژیک و تأثیر عوامل درون زاد (سیستم سمپاتیک، پاراسمپاتیک، کولینرژیک و سروتونرژیک) و برون زاد (آجملین) بر روی این خواص ذاتی [۱۲،۸،۳]، تاکنون در کمتر مطالعه ای ارتباط بین خواص کارکردی گره و مسیرهای داخل گره ای نشان داده شده است. مطالعه قبلی [۱۳] در ارتباط با تعیین اثرات سوزاندن مسیر سریع گره بر روی خواص وابسته به سرعت در قلب خرگوش نشان داد که مسیر آهسته پنهان، نقش اصلی را در پدیده خستگی گره ای ایفا می‌کند ولی ارتباط دینامیک دو مسیر گره ای در ایجاد پدیده تسهیل و رفتار وابسته به سرعت مسیر آهسته (ریکاوری، تسهیل و خستگی)، در فرکانس‌های مختلف تحریکی در مدل ریاضی کارکردی در مطالعه فوق بررسی نگردید.

با توجه به اهمیت مسیرهای داخل گره ای در ایجاد آریتمی های قلبی و ناشناخته بودن سوبسترای آناتومی خواص الکتروفیزیولوژیک ذاتی گره، تحقیق حاضر با هدف بررسی خواص وابسته به سرعت مسیر آهسته گره دهلیزی-بطنی در فرکانسهای مختلف تحریکی و قابلیت پیش بینی این خواص توسط مدل ریاضی کارکردی بعد از سوزاندن مینیاتوری مسیر سریع انجام شده است.

مواد و روش ها

در مطالعه حاضر از خرگوش‌های نر نژاد نیوزلندی (۱/۵ تا ۲/۵ کیلوگرم خریداری شده از موسسه پاستور) استفاده شد. کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان رعایت گردید.

نگهداری حیوانات، تغذیه، بیهوشی، جراحی، نحوه جدا کردن بافت مورد نظر، قرار دادن نمونه در محفظه و پرفیوژن نمونه بافتی مطابق مطالعات گذشته انجام گرفته است [۱۲]. بطور خلاصه بعد از قرار دادن نمونه در محفظه از نواحی بالای دهلیز (گره سینوسی-دهلیزی)، کریستاترمینالیس، سپتوم بین دهلیزی و دسته هیس ثبت خارج سلولی تک قطبی پتانسیل میدانی با استفاده از الکترود تک قطبی نقره پوشش دار تفلونی با قطر ۱۰۰ میکرون و با فیلترهای گذر بالا و پایین (۰/۱-۱۰۰ کیلوهرتز) و تقویت تا حد ۱۰ هزار برابر با استفاده از آمپلی‌فایر (ISODAM6, WPI. Co) سرعت ضربانات پایه قلب ثبت

1. Functional Model
2. Recovery
3. Facilitation
4. Fatigue

شده است. سپس به کمک الکترود تحریکی دو قطبی پلاتینیوم-ایریدیوم (ISODAM6, AMI. Co) با قطر ۱۰۰ میکرون که در حاشیه گره سینوسی–دهلیزی در دهلیز راست قرار می‌گرفت، گستره‌ی بافتی را با سرعتی بالاتر از سرعت پایه ضربانات قلب تحریک و پروتکل‌های تحریکی اجرا می‌گردید. پروتکل‌های تحریکی پایه با توجه به مطالعات گذشته انجام شده است [۲۰، ۱۲] ولی به اختصار شامل موارد زیر بودند:

شاخص ونکباخ (WBCL): بلوک درجه سوم دهلیزی–گره‌ای ناشی از افزایش در سرعت تحریک دهلیزها اطلاق شده و شروع بلوک به عنوان زمان ونکباخ ثبت گردید.

زمان تحریک ناپذیری موثر (ERP): طولانی‌ترین فاصله دو ثبت متوالی از دهلیزها (A1A2) قبل از آن که به بلوک دهلیزی–گره ای برسد.

زمان تحریک ناپذیری کارکردی (FRP): کوتاه‌ترین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس (H1H2) که در طی یک پروتکل تحریکی ریکاوری به دست می‌آید.

همچنین پروتکل تحریکی وابسته به سرعت مشابه مطالعات گذشته انجام گرفت [۲۸،۲] (شکل ۱). در تحقیق حاضر کلیه تحریکات از طریق نرم افزار طراحی شده به صورت فاصله ضربه شرطی (HS) ثابت انجام شد. بدین معنی که سیگنال H توسط نرم افزار تشخیص داده شده و سپس در فاصله معین تحریک از طریق الکترود تحریکی قرار گرفته شده در بالای دهلیز به بافت وارد می‌شود. با این روش می‌توان برداشت صحیحی از رفتار گره در زمان آریتمی های فوق بطنی داشت [۲].

پروتکل وابسته به سرعت (Rate Dependency): در طی این پروتکل، ۱۰ تحریک متوالی با سرعت پایه با مقادیر فاصله ثابت (HS) مشخص که به تدریج این سرعت افزایش می‌یابد (۶۰، ۸۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰، ۳۰۰) به بافت اعمال می‌شود.

پروتکل ریکاوری (Recovery): افزایش هدایت گره ای در طی تحریکات متوالی و با سرعت زیاد تحریک دهلیزی. در طی این پروتکل بعد از ۱۰ تحریک پایه، یک تحریک زودرس به بافت اعمال می‌شد و پاسخ آخرین تحریک پایه نسبت به تحریک تأخیری، به صورت فاصله A2H2 (زمان هدایت) در برابر H1A2 (زمان ریکاوری) رسم می‌گردید.

تسهیل (Facilitation): از کاهش در زمان هدایت (انحراف به سمت چپ) در منحنی ریکاوری پس از تحریک در سرعتهای مختلف (۶۰، ۸۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰، ۳۰۰) بر مبنای تفاوت FRP پروتکل ریکاوری و تسهیل گزارش گردید.

خستگی (Fatigue): به طولانی شدن وابسته به زمان هدایت در طی تاکی کاردی‌های پیوسته با سرعت‌های مختلف تحریکی (۶۰، ۸۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰، ۳۰۰) اطلاق می‌شود. ΔAH حداکثر مقدار خستگی که وابسته به زمان و سرعت تاکی کاردی تعریف می‌گردد.

مدل سوزاندن مسیر سریع گره دهلیزی-بطنی:

بعد از مشخص شدن زائده قدامی جلویی سلولهای فشرده در مجاورت حاشیه مرکزی گره ضایعاتی با استفاده از ولتاژ۹۰ تا ۱۱۰ ولت به مدت ۳۰ ثانیه در آن 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 مشخص گردید و آنقدر ادامه پیدا کرد که یک افزایش معنی دار در هدایت در قسمت صاف منحنی ریکاوری بدون تأثیر در قسمت با شیب تند ایجاد شود. متوسط تعداد سوزاندن در مسیر سریع ۰/۵ ± ۳/۲ برای حذف کامل انتقال در مسیر سریع مورد نیاز بود. تایید نهایی سوزاندن توسط روش‌های رنگ آمیزی سلولهای فشرده و سلولهای ترانزیشنال قسمت قدامی گره دهلیزی – بطنی مشخص گردید [۱۳].

صحت سوزاندن مسیر سریع از طریق سه روش اثبات می‌گردد: ۱) از نظر آناتومیک: سوزاندن قسمت قدامی سلولهای فشرده گره، مسیر سریع را از بین می‌برد ۲) سوزاندن موجب تغییر شاخصهای الکتروفیزیولوژیک از جمله سبب افزایش معنی دار میزان هدایت حداقل می‌شود بدون اینکه اثری بر شاخصهای تحریک ناپذیری و هدایت ماکزیمم داشته باشد و ۳) شاخصهای بافت شناسی: در بررسی‌های بافت شناسی و برش بافتی آسیب به قسمت قدامی سلولهای فشرده با رنگ آمیزی بافتی مشخص می‌گردد [۱۳،۱۲،۸،۴].

جهت تعیین خواص وابسته به سرعت مسیر آهسته بعد از سوزاندن مسیر سریع، پروتکلهای تحریکی (ریکاوری، تسهیل و خستگی) با سرعتهای مختلف اجرا شده و در هر سرعت ضرایب

منحنی‌های حاصل با استفاده از مدل ریاضی تحلیل غیرخطی بدست آمد. بعد از به دست آوردن ضرایب فوق با جاگذاری آن در مدل کارکردی وابسته به سرعت می‌توان توانایی مدل در تحلیل خواص وابسته به سرعت گره را ارزیابی نمود. از طریق رسم خواص وابسته به سرعت هدایتی برونده مدل و انطباق آن با نتایج بدست آمده قبل و بعد از سوزاندن مسیر سریع، صحت و دقت مدل و نقش مسیر سریع در کل خواص الکتروفیزیولوژیک گره مشخص خواهد شد.

مطالعه میکروسکوپی بافت: نمونه های بافتی قلب در محل الکترودها از سایر قسمت‌های قلب جدا شده و در فرمالدئید بافر ۴ درصد فیکس گردیدند و پس از طی مراحل پاساژ بافتی اتوماتیک شامل آبگیری با اتانول۷۰، ۸۰، ۹۶ و۱۰۰ درصد، شفاف سازی با زایلول و قرارگیری در پارافین مایع در بلوک‌های پارافین قالب گیری 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 (Bancroft and Gamble, 1990) رنگ آمیزی شدند. سپس اسلاید های میکروسکوپی آماده با استفاده از میکروسکوپ تحقیقاتیBX-51T-32E01 متصل به دوربین (DP12) با قدرت تفکیک ۳/۳۴ میلیون پیکسل و نرم افزارOlysia (Olympus Optical Co. LTD, Tokyo-Japan) مورد بررسی قرار گرفتند.

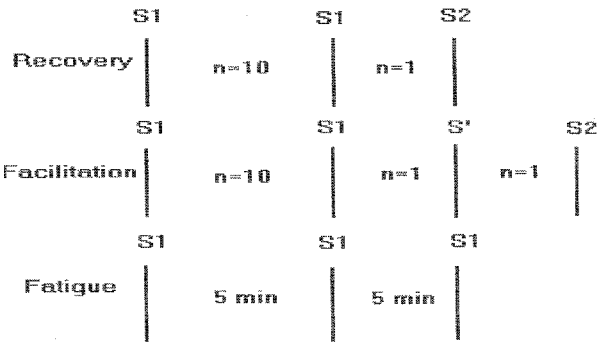
آزمونهای آماری: بعد از تعیین توزیع نرمال و غیر نرمال داده مقایسه بین میانگین دو گروه با توزیع نرمال با تست تی زوج (Paired t-test) و با توزیع غیر نرمال با تست انجام شد و به عنوان حد معنی دار و کلیه آزمون‌ها به صورت دو طرفه ارزیابی گردید. آنالیز منحنی‌های تک توانی غیر خطی با استفاده از نرم افزار Graph pad prism 5 و روش Marquardt انجام شد. کلیه داده‌ها به صورت میانگین و خطای استاندارد (Mean ± SE) گزارش شد. سطح معنی دار در حد (p <۰/۰۵) انتخاب گردید.

مدل ریاضی خواص کارکردی گره دهلیزی-بطنی: در این مدل پروتکل‌های ریکاوری، تسهیل و خستگی گره ای در سرعتهای مختلف تحریکی تکرار شده و در هر بار آنالیز ریاضی منحنی از طریق فرمول ذیل $AH=\beta*\ln(x/c)+AH_{min}$، سه ضریب ثابت که عبارتست از زمان هدایت حداقل گره‌ای در کمترین سرعت ضربانات تحریکی (AH min)، حداکثر سرعت هدایت در سریع‌ترین ضربانات تحریکی (β) و شیب خط که سرعت افزایش هدایت در بازه زمانی (c) می‌باشد استخراج شده و بعد از قرار دادن در بسته از پیش طراحی شده مدل ریاضی (مطابق با فرض آنکه مجموع سه پروتکل گره در هر تحریک با سرعتهای مختلف، برابر است با فاصله هدایت گره ای ثبت شده از دسته هیس) رفتار گره، قبل و بعد از سوزاندن مسیر سریع مشخص گردید [۲۰،۱۸،۱۳]

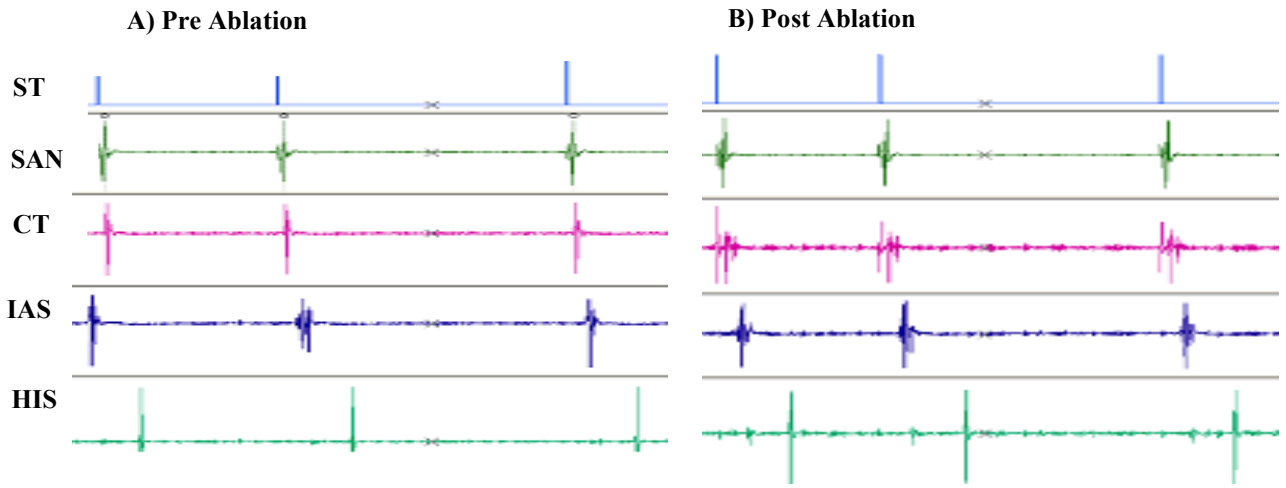
یافته ها

اثبات مدل سوزاندن مسیر سریع گره دهلیزی- بطنی: اثرات سوزاندن مسیر سریع بر روی منحنی ریکاوری در ۱ گروه و در ۸ نمونه مورد بررسی قرار گرفت. صحت سوزاندن مسیر سریع از طریق سه روش ثابت شد: ۱) از نظر آناتومیک: سوزاندن قسمت قدامی سلولهای فشرده گره، مسیر سریع را از بین برد. ۲) سوزاندن موجب تغییر شاخصهای الکتروفیزیولوژیک مطابق (جدول۱، شکل۲) که سبب افزایش معنی دار میزان هدایت حداقل شد بدون اینکه اثری برروی شاخصهای تحریک ناپذیری (ERP;FRP;WBCL) و هدایت ماکزیمم داشته باشد و ۳) در بررسی‌های بافت شناسی و برش بافتی آسیب به قسمت قدامی سلولهای فشرده با رنگ آمیزی بافتی مشخص گردید (شکل۳).

رفتار وابسته به سرعت گره مطابق با مدل کارکردی با سه پروتکل تحریکی اختصاصی قبل و بعد از سوزاندن گره بررسی شد. نتایج اجرای پروتکل تسهیل نشان داد که با افزایش سرعت تحریک ضربه شرطی میزان تسهیل به صورت اختلاف



شکل ۱- پروتکل‌های تحریکی وابسته به سرعت

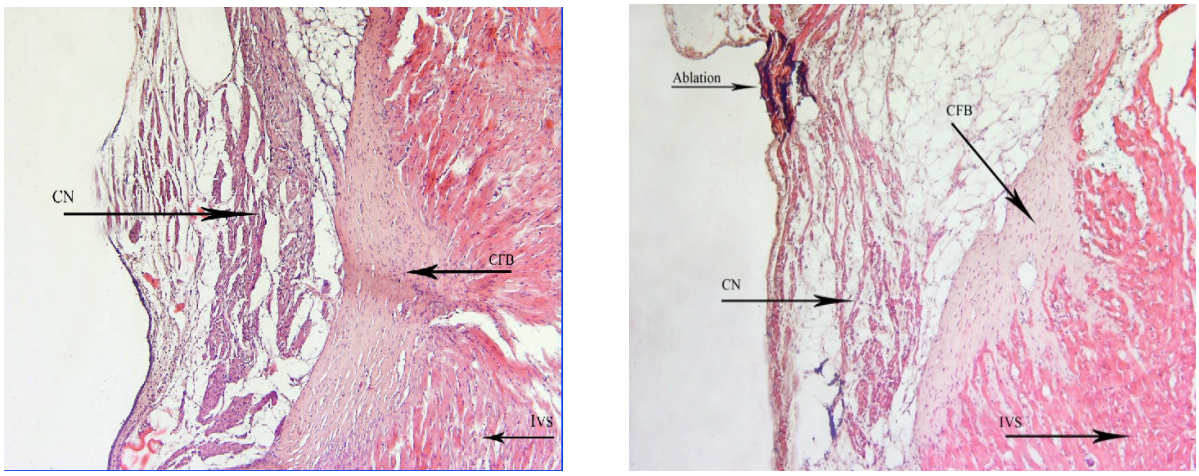


شکل ۲- یک نمونه از ثبت خارج سلولی از نواحی مختلف دهلیزی و دسته هیس در یک پروتکل ریکاوری در سرعت ثابت قبل و بعد از سوزاندن مسیر سریع افزایش معنی دار زمان هدایت(A-H) بعد از سوزاندن مسیر سریع مشاهده می‌شود. ST: سیگنال تحریک، SAN: سیگنال دهلیز، CT: سیگنال، کریستاترمینالیس، IAS: سیگنال سپتوم بین دهلیزی، HIS: سیگنال هیس

جدول ۱- اثرات سوزاندن مسیر سریع بر روی پارامترهای الکتروفیزیولوژیک پایه گره دهلیزی- بطنی

	AH_{min}	AH_{max}	ERP	FRP	Wbcl
Pre Ablation	71.17±2.3	133.30±12.7	109.5±13.31	163.7±4.32	147.5±6.80
Post Ablation	80.16±3.5 *	140.7±8.31	108.7±9.31	166.8±4.27	155.8±6.5

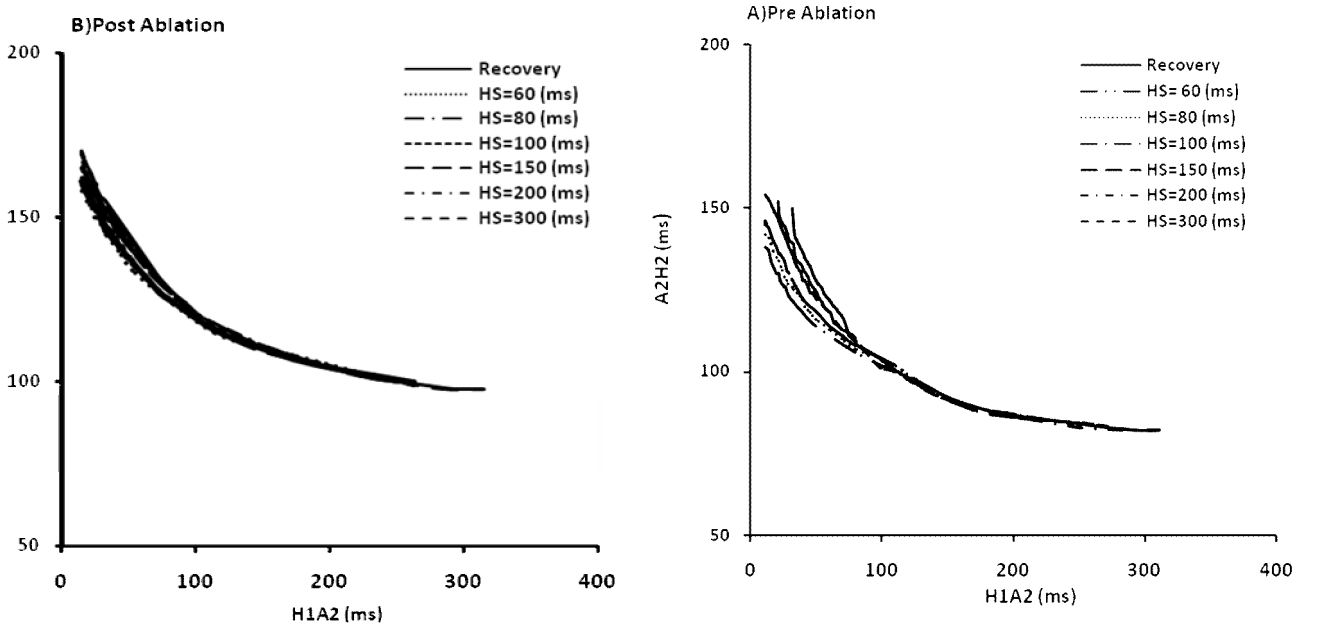
AH_{min}: زمان هدایت مینیمم، AH_{max}: زمان هدایت ماکزیمم، ERP: زمان تحریک ناپذیری موثر (دهلیزی)، FRP: زمان تحریک ناپذیری عملکردی (بطنی)، Wbcl: زمان شروع بلوک۲:۱ دهلیزی-بطنی در طول اجرای پروتکل، Pre Ablation: قبل از سوزاندن مسیر سریع، Post Ablation: بعد از سوزاندن مسیر سریع، تست آماری مورد استفاده : Paired t-test two-tail p value , *P<0.05 (n=8).



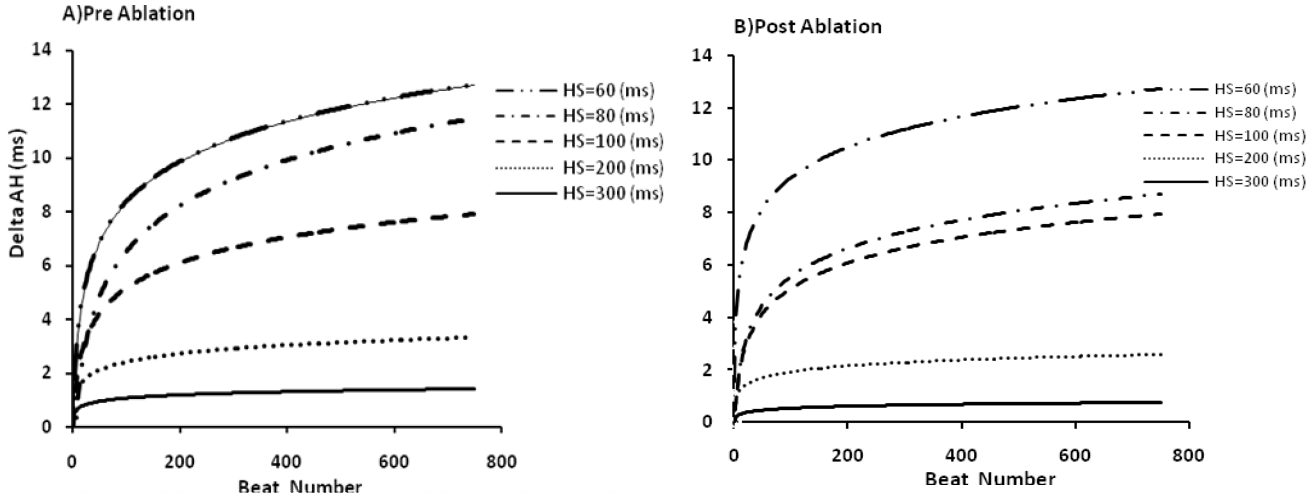
شکل ۳- عکس هیستولوژی قبل و بعد از سوزاندن مسیر سریع، CN(Compact Node): سلولهای فشرده، CFB (Central Fibrous Body): جسم فیبری مرکزی، IVS (Intra ventricular septum): سپتوم بین دهلیزی

بین مقدار عددی FRP قبل و بعد از وارد کردن ضربه شرطی به صورت وابسته به سرعت در سه مقطع سرعت آهسته، متوسط و سریع افزایش یافت ($p<۰/۰۵$) (شکل۴، جدول۲).

همانطوریکه در (شکل۴) نشان داده شده میزان تسهیل بعد از سوزاندن مسیر سریع مانند قبل از سوزاندن مسیر سریع همچنان با بالا رفتن سرعت، افزایش پیدا کرد ($p<۰/۰۵$). بعد



شکل ٤- اثرات سوزاندن مسیر سریع گره دهلیزی-بطنی بر روی منحنی تسهیل در سرعتهای مختلف تحریک که نشان دهنده کاهش معنی دار میزان تسهیل (سمت چپ محور افقی) در سرعتهای زیاد (HS=60,80) می‌باشد در حالیکه در سرعتهای آهسته (HS=200,300) تغییری در میزان تسهیل مشاهده نشد. H1A2: زمان ریکاوری، A2H2: زمان هدایت، HS interval: سرعت ضربه شرطی، Pre Ablation: قبل از سوزاندن مسیر سریع، Post Ablation: بعد از سوزاندن مسیر سریع



شکل ٥- اثر سوزاندن مسیر سریع گره دهلیزی-بطنی بر روی منحنی خستگی در سرعتهای مختلف تحریک که نشان دهنده کاهش غیر معنی دار میزان خستگی در سرعتهای مختلف می‌باشد. Beat Number: تعداد ضربات، Delta AH: اختلاف زمان هدایت در طول پرتوکل خستگی، HS: سرعت تحریک، Pre Ablation: قبل از سوزاندن مسیر سریع، Post Ablation: بعد از سوزاندن مسیر سریع

از سوزاندن مسیر سریع، میزان تسهیل در سرعتهای بالای تحریکی کاهش معنی دار پیدا کرد ($p<0/05$) در صورتی که هر چه سرعت ضربه شرطی کمتر می‌شد تغییری در میزان تسهیل مشاهده نمی‌شد (جدول ۲). همچنین در (شکل ۵) نشان داده شده روند افزایش خستگی نیز بعد از سوزاندن مسیر سریع مانند قبل از سوزاندن همچنان با بالا رفتن سرعت دیده می‌شود و مقدار عددی آن بعد از سوزاندن مسیر سریع در سرعتهای مختلف تغییر معنی داری پیدا نکرده است (جدول ۲).

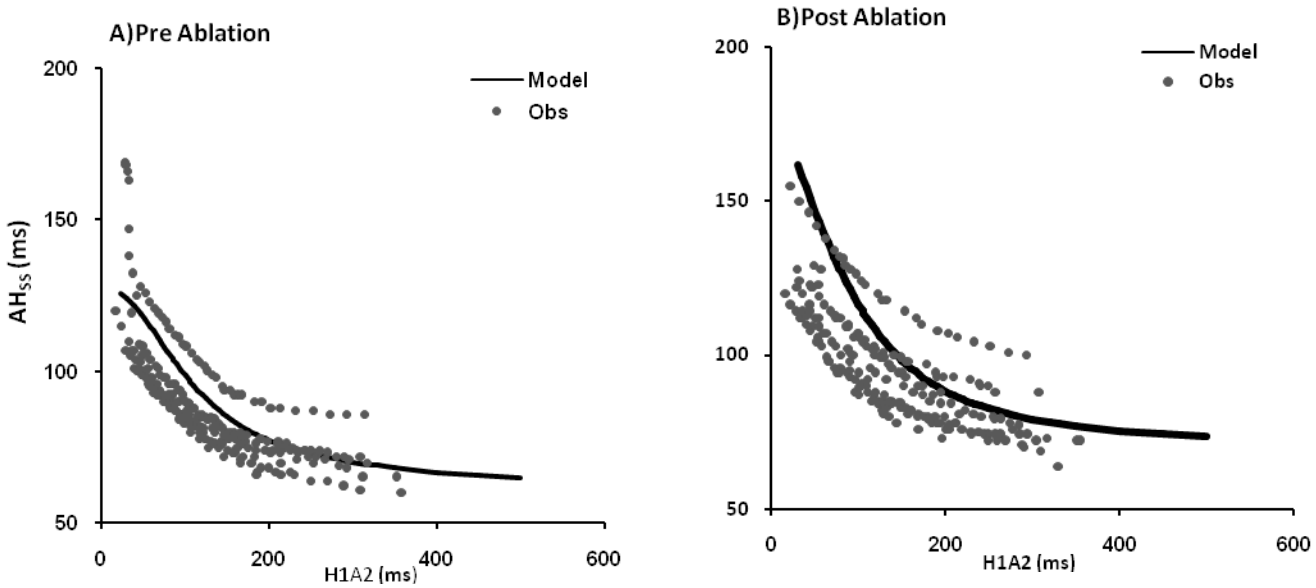
نتایج تحقیق با توجه به (شکل۶) نشان داد که برونده مدل و منحنی بدست آمده در آزمایش حاضر در سرعتهای مختلف با یکدیگر همپوشی داشته و مدل کارکردی قادر به تحلیل مشاهدات در طی پروتکل‌های وابسته به سرعت می‌باشد و همچنان رفتار وابسته به سرعت در مسیر آهسته پنهان دیده می‌شود. اما بعد از سوزاندن مسیر سریع، خروجی مدل کارکردی

جدول ۲- مقایسه اثرات سوزاندن مسیر سریع گره دهلیزی- بطنی بر روی میزان پدیده های تسهیل و خستگی

	Facilitation (ms)			Fatigue (ms)		
	Short Test	Mid Test	Long Test	Fast	Middle	Slow
Pre Ablation	19.82±1.67	14.94±1.99	1.67±0.29	14.37±0.37	11.62±0.57	1.66±0.63
Post Ablation	7.17±2.23*	6.56±1.16	1.49±0.58	13.41±0.60	9.06±0.63	1.64±0.65

نتایج نشان داد بعد از سوزاندن مسیر سریع میزان تسهیل در سرعتهای بالای تحریکی کاهش معنی دار پیدا کرد در صورتیکه هر چه سرعت ضربه شرطی کمتر شد تغییری در میزان تسهیل مشاهده نگردید، میزان خستگی بعد از سوزاندن مسیر سریع در سرعتهای مختلف تغییر معنی داری نکرد

Facilitation: میزان تسهیل، Fatigue: میزان خستگی، Short Test: ضربه شرطی کوتاه (سرعت سریع (HS=60,80))، Mid Test: ضربه شرطی متوسط (سرعت متوسط (HS=100,150))، Long Test: ضربه شرطی طولانی (سرعت آهسته (HS=200,300))، Pre Ablation: قبل از سوزاندن مسیر سریع، Post Ablation: بعد از سوزاندن مسیر سریع، تست آماری مورد استفاده: Paired t-test two-tail p value , *P<0.05, (n=8).



شکل ٦- مقایسه اثر سوزاندن مسیر سریع گره دهلیزی-بطنی بر تغییرات زمان هدایت گره ای در حالت اشباع در مقابل زمان ریکاوری در سرعتهای مختلف تحریکی با منحنی ریاضی آن با استفاده از مدل کارکردی مطابق فرمول ذیل

$$AH_{SS}=AH_{Rec}+AH_{Fat}-AH_{Fcl}$$

که نشان می‌دهد مدل کارکردی قادر به تحلیل مشاهدات در طی پروتوکل های وابسته به سرعت می‌باشد. اما بعد از سوزاندن مسیر سریع خروجی مدل کارکردی تطابق چندانی با منحنی بدست آمده نداشته و انحرافی را در سرعتهای بالا نشان می‌دهد. AH_{SS}: زمان هدایت گره ای در حالت اشباع، H1A2: زمان ریکاوری، AH_{Rec}: زمان هدایت ریکاوری، AH_{Fat}: زمان هدایت خستگی، AH_{Fcl}: زمان هدایت تسهیل، Model: مدل کارکردی، Obs: مشاهدات

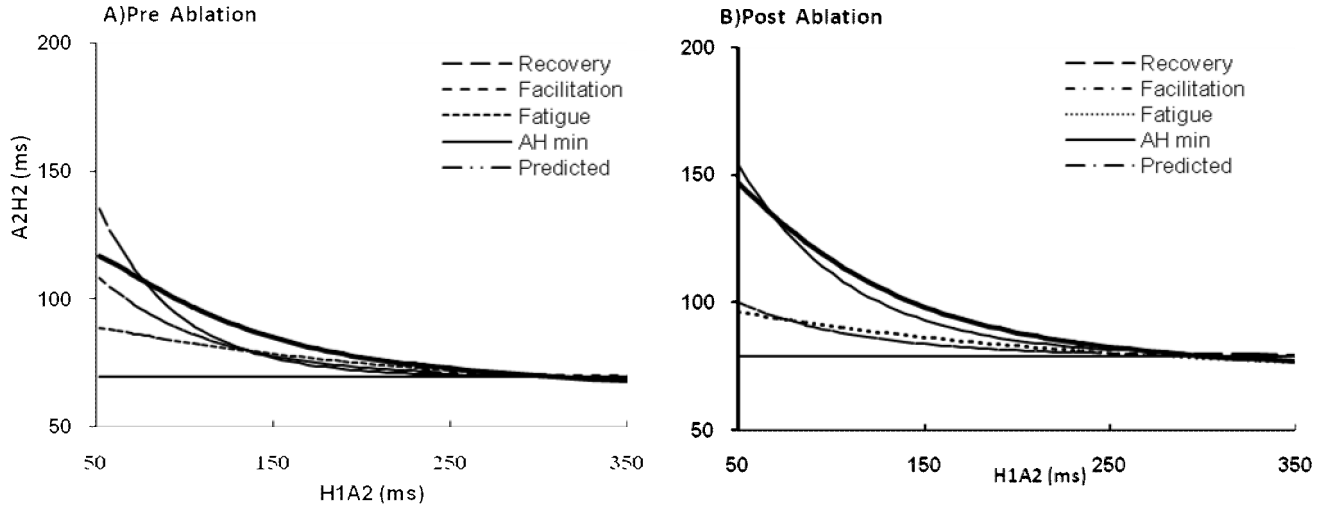
که بیانگر تظاهرات الکتروفیزیولوژیک مسیر آهسته پنهان است، تطابق چندانی با منحنی بدست آمده در آزمایش حاضر در سرعتهای بالای تحریک نشان نمی‌دهد. همچنین با توجه به (شکل۷) نشان داده شده است که سه پدیده ریکاوری، تسهیل و خستگی بعد از سوزاندن مسیر سریع (نمایان شدن مسیر آهسته پنهان) همچنان وجود دارد ولی نسبت سهم هر پدیده در سرعتهای مختلف و همچنین قبل و بعد از سوزاندن مسیر سریع متفاوت می‌باشد.

مطابق با جدول ۳، در سرعتهای مختلف نقش پدیده تسهیل کاهش پیدا کرده است ($p<۰/۰۵$) و این کاهش در سرعتهای زیاد بیشتر شده است ($p<۰/۰۵$) و بیانگر آن است که پدیده تسهیل در یک مدل وابسته به سرعت وجود داشته ولی نقش آن در تعیین میزان هدایت گره ای کاهش می‌یابد. این در حالی است که پدیده خستگی گره‌ای روند وابسته به سرعت خود را نشان داده و نسبت نقش آن بعد از سوزاندن مسیر سریع ثابت باقی می‌ماند.

جدول ۳- پیش بینی درصد سهم هر یک از خواص وابسته به سرعت و خواص ذاتی توسط مدل کارکردی

	AH_{min}			Recovery			Facilitation			Fatigue		
	Slow	Middle	Fast	Slow	Middle	Fast	Short Test	Middle Test	Long Test	Slow	Middle	Fast
Pre Ablation	99.73	82.55	66.1	0.51	10.23	36.32	1.64	11.71	25.64	0.27	9.56	13.62
Post Ablation	100.14	79.58	61.68	1.53	14.05	34.11	0.67	4.73	10.16 *	0.01	7.8	11.26

نتایج نشان‌دهنده کاهش معنی دار درصد تسهیل در سرعتهای بالا بعد از سوزاندن مسیر سریع می‌باشد در حالیکه سوزاندن مسیر سریع تأثیری بـر روی پدیـده هـای دیگـر نـدارد. AH min: زمان هدایت مینیمم، Recovery: ریکاوری، Facilitation: تسهیل، Fatigue: خستگی، خواص وابسته به سرعت: (ریکـاوری، تسـهیل، خسـتگی)، خـواص ذاتـی (هدایت حداقل)، slow: سرعت آهسته (HS=200,300)؛ (Middle): سـرعت متوسـط (HS=100,150)؛ Fast سـرعت سـریع (HS=60,80)؛ Pre Ablation: قبـل از سوزاندن مسیر سریع ; Post Ablation: بعد از سوزاندن مسیر سریع; (تست آماری مورد استفاده: Paired t-test two-tail p value , *P<0.05, (n=8)



شکل ۷- بررسی پیش بینی نسبت سهم خواص وابسته به سرعت و خواص ذاتی در کارکرد گره دهلیزی- بطنی توسط مدل کارکردی

pre ablation: قبل از سوزاندن مسیر سریع، post ablation: بعد از سوزاندن مسیر سریع، A2H2: زمان هدایت، H1A2: سرعت ضربانات بطنـی، Recovery: ریکـاوری، Facilitation: تسهیل، Fatigue: خستگی، AH min: زمان هدایت مینیمم، Predicted: میزان پیش بینی شده توسط مدل کارکردی، خواص وابسته به سـرعت: (ریکـاوری تسهیل و خستگی)، خواص ذاتی: (هدایت مینیمم)

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که بعد از سوزاندن مسـیر سریع، تظاهرات الکتروفیزیولوژیک مسیر آهسته پنهان نیـز بـه تنهایی برای هدایت امواج در سرعتهای مختلف تحریکی از سه پدیده ریکاوری، تسهیل و خستگی استفاده می‌کند اما سهم هـر کدام از سه پدیده در تأخیر گره ای، بعد از سوزاندن مسیر سریع متفاوت است به صورتی که میزان پدیده تسهیل کـاهش، ولـی میزان پدیده خستگی گره‌ای و هدایت حداقل ثابت بـاقی مانـد که بیانگر آن است که تسـهیل در سـرعتهای آهسـته از بسـتر الکتروفیزیولوژیک هر دو مسیر آهسته و سـریع و در سـرعتهای سریع، در مسیر سـریع رخ مـی‌دهـد و احتمـالاً مسـیر آهسـته، مکانیسم الکتروفیزیولوژیک ایجاد خستگی گـره ای مـی‌باشـد. مطالعات ژانگ و اینادا [۲۵،۸] در ارتباط با سوزاندن مسیر سریع با استفاده از ولتاژ مستقیم، در تاییـد تحقیـق حاضـر بیـانگر آن است که سوزاندن مسیر سریع بـه صـورت مـوثر و اختصاصـی انجام شده است زیرا تنها هدایت حداقل افـزایش پیـدا کـرده و سایر شاخصهای الکتروفیزیولوژیک ثابت باقی مانده است. مدل ریاضی کارکردی بـر اسـاس سـه پدیـده ریکـاوری، تسـهیل و خستگی از سال ۱۹۹۱ ابداع شده است، اساس تئوری این مدل بر مبنای گره دهلیزی- بطنی متشـکل از دو پدیـده هـدایت و تحریک ناپذیری و بر مبنای یک مسیر واحـد مـی‌باشـد [۳، ۹،

۱۸]، و بعد از آن کارایی مدل، در مطالعات مختلف در اثرات داروها در جلوگیری از آریتمی های فوق بطنی بررسی شد [۱، ۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰]. از طرفی در مطالعات مختلف، ماهیت دوگانه گره دهلیزی-بطنی و نقش مسیرهای آن در ایجاد آریتمی های گره ای ثابت شده است [۷، ۱۱، ۱۲، ۱۴، ۱۵، ۲۱، ۲۲،۲۳]. با توسعه تکنیک‌های سوزاندن گره ای و تأثیر آن در درمان انواع آریتمی های دهلیزی و فوق بطنی در انسان اهمیت مسیرهای داخل گره ای برای فهم مکانیسم‌های الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی در کنترل ضربانات بطن‌ها در طی آریتمی های فوق بطنی بیشتر شد ولی ارتباط بین این مسیرها و خواص ذاتی گره در سرعتهای مختلف تحریکی در کمتر مطالعه ای ارزیابی گردید. تحقیق حاضر نشان داد که مسیر آهسته پنهان بعد از سوزاندن مسیر سریع دارای خواص وابسته به سرعت اختصاصی می‌باشد. خصوصیت الکتروفیزیولوژیک مسیر آهسته پنهان شامل افزایش زمان هدایت حداقل، همزمان با تحریک ناپذیری کارکردی و موثر و زمان هدایت حداکثر یکسان، در مطالعات مختلف پایه، در سگ و خرگوش نشان داده شده است [۴، ۷، ۸، ۱۳، ۲۲، ۲۵]. در صورتی که رفتار وابسته به سرعت این مسیر به تنهایی و نقش آن در ایجاد تسهیل و خستگی گره‌ای در کمتر مطالعه ای مورد توجه قرار گرفته است. در تحقیق حاضر بعد از سوزاندن مسیر سریع، میزان تسهیل به صورت معنی دار کاهش پیدا کرد. این بدان معناست که مسیر سریع به عنوان بستر الکتروفیزیولوژیک یا آناتومیک پدیده تسهیل نقش ایفا می‌کند. پدیده تسهیل به صورت انتقال به سمت چپ منحنی ریکاوری، در یک مدل وابسته به سرعت نمایان شد.

مطالعات قبلی نشان داد که قسمت با شیب تند منحنی ریکاوری، بیانگر هدایت سیگنال‌های سریع از مسیر آهسته می‌باشد و محل ایجاد پدیده تحریک ناپذیری موثر می‌باشد [۸، ۱۲، ۲۲، ۲۵]. در مطالعه حاضر با سوزاندن مسیر سریع، انتقال به سمت چپ منحنی ریکاوری در قسمت شیب تند (مسیر آهسته) کاملاً از بین رفت. این بدان معناست که با وجود سالم بودن مسیر آهسته و با توجه به رخداد تسهیل در سرعتهای سریع در شیب تند منحنی ریکاوری [۱۶]، پدیده تسهیل به شدت کاهش پیدا کرده و این برخلاف فرضیات موجود می‌باشد که تنها نقش مسیر آهسته را در پدیده تسهیل موثر می‌دانند.

بنابراین می‌توان نتیجه گیری کرد که احتمالاً تداخل بین مسیر آهسته و سریع می‌تواند پدیده تسهیل گره ای را ایجاد نماید و در این میان نقش مسیر سریع بیشتر از مسیر آهسته می‌باشد.

مطالعه گذشته [۱۳] نشان داد که سوزاندن مسیر سریع در گره دهلیزی-بطنی ایزوله خرگوش، میزان تسهیل را کاهش می‌دهد ولی نتوانست نقش مسیر آهسته پنهان را در سرعت‌های مختلف تحریکی مشخص سازد. با وجود ناشناخته بودن مکانیسم تسهیل و نقش آن در ایجاد آریتمی های گره ای [۵، ۱۶] تحقیق حاضر توانست برای اولین بار نقش هر دو مسیر گره ای را در مکانیسم تسهیل مشخص سازد. در هر حال مطالعات بعدی با استفاده از حذف مسیر آهسته و بررسی الکتروفیزیولوژیک مسیر سریع با استفاده از مدل کارکردی می‌تواند به صورت قطعی نقش دو مسیر گره ای را در خواص وابسته به سرعت گره مشخص سازد. از طرفی دیگر مکانیسم خستگی گره ای تاکنون ناشناخته باقی مانده است [۱۷،۱۲، ۱۸]. در تحقیق حاضر با سوزاندن مسیر سریع میزان خستگی گره ای ثابت باقی ماند. در صورتیکه میزان هدایت حداقل افزایش پیدا کرد. در مطالعات مختلف به منشأ دوگانه هدایت و تحریک ناپذیری اشاره شده است [۸، ۱۱، ۱۵، ۲۲]. در مطالعه گذشته نشان داده شد که خستگی گره ای می‌تواند در بستر الکتروفیزیولوژیک مسیر آهسته ایجاد شود [۱۳].

نتایج آن در تایید نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که نقش مسیر آهسته پنهان در پیدایش خستگی گره ای نقش انکارناپذیر می‌باشد. در هر حال در تایید نتایج تحقیق حاضر، سوزاندن مسیر سریع و از بین نرفتن هیچ یک از سه خاصیت وابسته به سرعت (ریکاوری، تسهیل و خستگی) و نیز خاصیت تونیک گره، بیانگر آن است که رفتار وابسته به سرعت در مسیر آهسته وجود دارد ولی احتمال وجود خواص وابسته به سرعت در مسیر سریع از نتایج تحقیق حاضر امکان پذیر نمی‌باشد. در مطالعات مختلف بالینی نشان داده شده که سوزاندن مسیر آهسته سبب کاهش ضربانات بطنها و خاتمه آریتمی های گره‌ای می‌شود [۹، ۱۴،۱۰] و نتیجه گیری شده است که هدایت امواج و کنترل آریتمی های بطنی عمدتاً توسط مسیر آهسته انجام می‌شود ولی سوال اینجاست که آیا مسیر سریع در این پدیده‌ها نقشی دارند و تداخل بین دو مسیر در بروز این سه پدیده نقشی ایفا می‌کند؟ برای اثبات کامل این فرضیه مطالعه

دیگری با استفاده از تکنیک سوزاندن مسیر آهسته و آنالیز ریاضی مسیر سریع و استفاده از ثبت داخل سلولی لازم است تا به صورت اختصاصی نقش این دو مسیر در پدیده های وابسته به سرعت گره مشخص گردد. بنابراین سوزاندن مسیر آهسته در تحقیقات بعدی می‌تواند به ما در درک نتایج تحقیق حاضر کمک کند. یکی از نتایج تحقیق حاضر ناتوانی مدل کارکردی در پیش گویی خواص مسیر آهسته پنهان بعد از سوزاندن مسیر سریع می‌باشد. در توجیه این مسئله می‌توان فرضیه ذیل را مطرح نمود که این مدل بر اساس فرض گره دهلیزی-بطنی واحد، پایه گذاری شده است [۱۸]. در این مدل خواص هدایت و تحریک ناپذیری گره‌ای ماهیت واحد داشته و نقش مساوی در عملکرد گره (تأخیر در هدایت) دارند [۳]. در صورتیکه هم اکنون منشأ دوگانه برای این دو پدیده فوق در مسیرهای گره‌ای تعریف شده است [۲۴،۲۳] مدلهای جدید ریاضی گره دهلیزی-بطنی با استفاده از ثبت داخل سلولی و فرض دو مسیر جداگانه (در آینده) توانسته کلیه رفتارهای گره در زمان آریتمی و بعد از سوزاندن مسیر سریع و آهسته را پیش گویی کند [۸].

همچنین با استفاده از الگوی تناوبی ارتفاع سیگنالهای خارج سلولی از دسته هیس و ارتباط آن با مسیرهای دوگانه در داخل گره [۴] خواهیم توانست با استفاده از مدل ریاضی نقش مسیرهای دوگانه، در خواص گره را نشان دهیم [۴]. هر دو مدل ریاضی شبیه سازی شده فوق، اگر چه توانستند پیش گویی کاملی از رفتار گره را نشان دهند، ولی نتوانستند این رفتار را با توجه به خواص ذاتی گره در سرعتهای مختلف شبیه سازی کنند. بنابراین انحراف مقادیر بدست آمده از مدل، از مقادیر واقعی با توجه به تئوری دو مسیری قابل پیش بینی بوده و بیانگر عملکرد دو مسیر برای هدایت امواج می‌باشد و با سوزاندن مسیر سریع این تداخل از بین رفته و در نتیجه مدل قادر به پیش گویی تظاهرات مسیر آهسته نمی‌باشد. بنابراین با سوزاندن مسیر آهسته در آینده و بدست آوردن ضرایب وابسته به سرعت مسیر سریع و با اعمال ضرایبی در فرمول می‌توان مشاهدات را بهتر پیش بینی نمود.

نتیجه گیری: گره دهلیزی-بطنی از دو مسیر سریع و آهسته تشکیل شده است که مسیر آهسته پنهان قادر به ایجاد خواص ذاتی گره، در یک مدل وابسته به سرعت می‌باشد. خاستگاه خستگی گره‌ای احتمالاً در مسیر آهسته پنهان بوده در صورتیکه پدیده تسهیل عمدتاً از سیگنالهای عبور کرده در مسیر سریع (سرعتهای پایین) و تداخل آن با امواج وارده از مسیر آهسته بوجود می‌آید. مدل ریاضی کارکردی بر اساس خواص ذاتی گره با تئوری دو مسیری مطابقت داشته ولی اصلاحاتی برای پیش بینی کامل خواص گره در سرعت‌های مختلف تحریکی و در زمان آریتمی لازم دارد.

سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی استان گلستان جهت تصویب و در اختیار گذاشتن اعتبار جهت انجام طرح تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

[1] Billette J, Amellal F: Functional properties of the AV node: Characterization and role in cardiac rhythms. In Mazgalev TN, Tchou PJ, eds: Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium. ***Futura Publishing Co.***, Armonk***, NY***, 2000, pp. 155-173.

[2] Billette J, Tadros R. What does dual pathway wenckebach mean? ***J Cardiovasc Electrophysiol***. 2011; 22 (11):1263-5.

[3] Billette J, Nattel S. Dynamic behavior of the atrioventricular node: a functional model of interaction between recovery, facilitation, and fatigue. ***J Cardiovasc Electrophysiol***. 1994; 5 (1):90-102.

[4] Climent AM, Guillem MS, Zhang Y, Millet J, Mazgalev TN. Functional mathematical model of dual pathway AV nodal conduction. ***Am J Physiol Heart Circ Physiol.*** 2011;300 (4):H1393-401

[5] Fahy GI, Efimov I, Cheng Y, et al. Mechanism of atroventricular nodal facilitation in the rabbit heart: role of distal AV node. ***Am J Physiol*** 1997; 272 (HCP42):H2815-H2825.

[6] Goldberger J, Brooks R, Kadish A. Physiology of "atypical" atrioventricular junctional reentrant tachycardia occurring following radiofrequency catheter

modification of the atrioventricular node. ***Pacing Clin Electrophysiol***. 1992; 15 (12): 2270-82.

[7] Hirao K, Scherlag BJ, Poty H, Otomo K, Tondo C, Antz M, Patterson E, Jackman WM, Lazzara R. Electrophysiology of the atrio-AV nodal inputs and exits in the normal dog heart: radiofrequency ablation using an epicardial approach. ***J Cardiovasc Electrophysiol***. 1997; 8 (8): 904-15.

[8] Inada S, Hancox JC, Zhang H, Boyett MR. One-dimensional mathematical model of the atrioventricular node including atrio-nodal, nodal, and nodal-his cells. ***Biophys J***. 2009; 97 (8):2117-27.

[9] Janse MJ, Anderson RH, McGuire MA, Ho SY. "AV nodal" reentry: Part I: "AV nodal" reentry revisited. ***J Cardiovasc Electrophysiol***. 1993; 4 (5):561-72.

[10] Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, Dhala AA, Blanck Z, Deshpande SS, Avitall B,nKrum DP, Gilbert CJ, Akhtar M. Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. ***Circulation.*** 1992; 85 (4): 1318-28.

[11] Khalife K, Billette J, Medkour D, Martel K, Tremblay M, Wang J, Lin LJ: Role of the compact node and its posterior extension in normal atrioventricular nodal conduction, refractory, and dual pathway properties. ***J Cardiovasc Electrophysiol*** 1999;10:1439-1451

[12] Khori V, Alizadeh AM, Yazdi H, Rakhshan E, Mirabbasi A, Changizi S, Mazandarani M, Nayebpour M. Frequency-dependent Electrophysiological Remodeling of the AV Node by Hydroalcohol Extract of Crocus sativus L. (Saffron) During Experimental Atrial Fibrillation: The Role of Endogenous Nitric Oxide. ***Phytother Res***. 2011; 10: doi: 10.1002/ptr.3643.

[13] Khori V, Nayebpour M, Mirabbasi A, Pourabouk M. Role of slow pathway after nodal fast pathway ablation on the basic and rate-dependent properties of the isolated rabbit atriventricular Node. ***Physiol Pharmacol*** 2009; (13)1:28-30.

[14] Kurian T, Ambrosi C, Hucker W, Fedorov VV, Efimov IR. Anatomy and electrophysiology of the human AV node. ***Pacing Clin Electrophysiol***. 2010 ;33(6):754-62.

[15] 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: 479-486.

[16] Mazgalev T, Mowrey K, Efimov I, et al. Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in rabbit heart: role of proximal AV node. ***Am J Physiol*** 1997; 272 (HCP42): H1658-H1668.

[17] Nayebpour M, Billette J, Amellal F, Nattel S. Effects of adenosine on rate-dependent atrioventricular nodal function. Potential roles in tachycardia termination and physiological regulation.***Circulation***.1993; 88(6):2632-45.

[18] Nayebpour, M; Talajic, M; Nattel, S.Quantitation of dynamic AV nadal properties and application to predict rate-dependent AV conduction. Am***. J.Physiol***, 1991, 261:H292-H300.

[19] Nayebpour M, Talajic M, Nattel S. Effects of beta-adrenergic receptor stimulation and blockade on rate-dependent atrioventricular nodal properties.***Circ Res***. 1992; 70 (5):902-11.

[20] Nayebpour M, Naseri M, Khori V. Effects of ajmaline on rate-dependent atrioventricular node properties. Potential role in experimental atrioventricular re-entrant tachycardia. ***Eur J Pharmacol***. 2001;412(1):77-89.

[21] Patterson E, Scherlag BJ. Longitudinal dissociation within the posterior AV nodal input of the rabbit: a substrate for AV nodal reentry. ***Circulation.***1999; 99 (1):143-55.

[22] 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***. 2003; 14 (12): 1342-50.

[23] Tadros R, Lavallée M, Billette J.Unified rate-dependent atrioventricular nodal function: consistent recovery and fatigue properties revealed with S1S2S3 protocols and different recovery indexes.***Heart Rhythm***. 2006; 3 (8): 959-66.

[24] Xu B, Billette J, Lavallée M. Concealed conduction in nodal dual pathways: depressed conduction, prolonged refractoriness, or reset excitability cycle? ***Heart Rhythm***. 2006; 3 (2): 212-21.

[25] 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***. 2004; 61 (1): 45-55.