

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 عزیززاده^۳، علی حائری روحانی^۴، 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.

روش‌ها: آزمایشات در گستره های گره دهلیزی-بطنی جدا شده قلب خرگوش ($n=8$) 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. الکتروند نقره تک قطبی (۱۰۰ میکرومتر) و ولتاژ مستقیم (۱۱۰-۱۰۰ ولت) جهت ایجاد سوزاندن مسیر سریع گره دهلیزی-بطنی بکار گرفته شد.

یافته‌ها: هدایت حداقل بعد از سوزاندن مسیر سریع به طور معنی دار افزایش پیدا کرد ($p<0.05$). سوزاندن مسیر سریع تأثیری بر پدیده خستگی نداشته ولی میزان تسهیل را به طور معنی دار کاهش داد ($p<0.05$). 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

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

یک قرن بعد از کشف گره دهلیزی-بطنی^۱ قلب توسط

vaph99@yahoo.com

www.phypha.ir/ppj

1. Atrial Ventricular Node

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

دهلیزی-بطنی را در هنگام وقوع آریتمی بر اساس سه پدیده ذاتی گره توضیح دهد [۱۸] خواص ذاتی گره مطابق با مدل کارکرد^۱ تحت تأثیر سه شاخص ریکاوری^۲، تسهیل^۳ و خستگی^۴ 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

$$(AH_{\text{total}} = AH_{\text{recovery}} + AH_{\text{facilitation}} + AH_{\text{fatigue}}) [12].$$

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 مسیرهای 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 آریتمی‌های فوق بطنی انجام گرفته است [۱۴].

مواد و روش‌ها

دانش حال حاضر ما از آریتمی‌های فوق بطنی بر اساس مدل مسیرهای دوگانه، آناتومی 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 [۱۴۶]. 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 گره‌ای دارا می‌باشد.

درحالیکه مسیر آهسته سیگنال‌هایی با سرعت زیاد را از خود عبور داده و به عنوان مهمترین عامل موثر در تحریک ناپذیری گره‌ای قسمت با شیب تند منحنی ریکاوری را می‌سازد [۲۲، ۸۴]. با وجود تحقیقات زیاد در ارتباط با نقش مسیرهای مختلف گره‌ای و مکانیسم خواص الکتروفیزیولوژیک و تأثیر عوامل درون زاد (سیستم سمپاتیک، پاراسمپاتیک، کولینرژیک و

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)، کریستالترمینالیس، سپتوم بین دهلیزی و دسته هیس ثبت خارج سلولی تک قطبی پتانسیل میدانی با استفاده از الکتروود 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

دانش حال حاضر ما از آریتمی‌های فوق بطنی بر اساس مدل مسیرهای دوگانه، آناتومی 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 [۱۴۶]. 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 گره‌ای دارا می‌باشد.

درحالیکه مسیر آهسته سیگنال‌هایی با سرعت زیاد را از خود عبور داده و به عنوان مهمترین عامل موثر در تحریک ناپذیری گره‌ای قسمت با شیب تند منحنی ریکاوری را می‌سازد [۲۲، ۸۴]. با وجود تحقیقات زیاد در ارتباط با نقش مسیرهای مختلف گره‌ای و مکانیسم خواص الکتروفیزیولوژیک و تأثیر عوامل درون زاد (سیستم سمپاتیک، پاراسمپاتیک، کولینرژیک و

دانش حال حاضر ما از آریتمی‌های فوق بطنی بر اساس مدل مسیرهای دوگانه، آناتومی 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 [۱۴۶]. 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 گره‌ای دارا می‌باشد.

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

تسهیل (Facilitation): از کاهش در زمان هدایت (انحراف به سمت چپ) در منحنی ریکواری پس از تحریک در سرعت‌های مختلف (۶۰، ۸۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰، ۳۰۰) بر مبنای تفاوت FRP پروتکل ریکواری 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 ولتاژ ۹۰ تا ۱۱۰ ولت به مدت ۳۰ ثانیه در آن ایجاد شد و با استفاده از تغییرات الکتروفیزیولوژیک در منحنی ریکواری 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 ریکواری بدون تأثیر در قسمت با شیب تند ایجاد شود. متوسط تعداد سوزاندن در مسیر سریع $0.5 \pm$ برای حذف کامل انتقال در مسیر سریع مورد نیاز بود. تأیید 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 (ریکواری، تسهیل و خستگی) با سرعت‌های مختلف اجرا شده و در هر سرعت ضرایب

شده است. سپس به کمک الکتروود 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-گره ای 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 ریکواری به دست می‌آید.

همچنین پروتکل تحریکی وابسته به سرعت مشابه مطالعات گذشته انجام گرفت [۲، ۲۸] (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 الکتروود تحریکی قرار گرفته شده در بالای دهلیز به بافت وارد می‌شود. با این روش می‌توان برداشت صحیحی از رفتار گره در زمان آریتمی‌های 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 ریکواری (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 ریکواری) رسم می‌گردید.

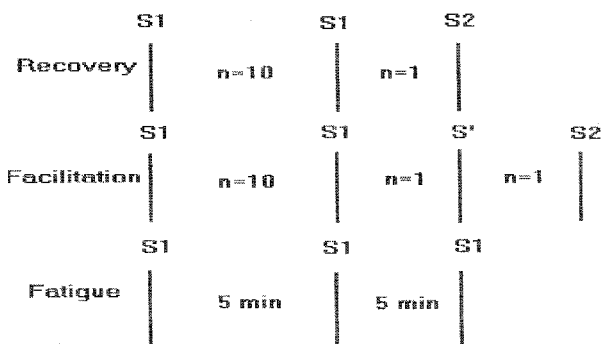
ضریب ثابت که عبارتست از زمان هدایت حداقل گره ای در کمترین سرعت ضربانات تحریکی (AH min)، حداکثر سرعت هدایت در سریع ترین ضربانات تحریکی (B) و شیب خط که سرعت افزایش هدایت در بازه زمانی (C) می باشد استخراج شده و بعد از قرار دادن در بسته از پیش طراحی شده مدل ریاضی (مطابق با فرض آنکه مجموع سه پروتکل گره در هر تحریک با سرعت های 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 (جدول ۱، شکل ۲) که سبب افزایش معنی دار میزان هدایت حداقل شد بدون اینکه اثری بر روی شاخصهای تحریک ناپذیری (ERP;FRP;WBCL) و هدایت ماکزیمم داشته باشد و (۳) در بررسی های بافت شناسی و برش بافتی آسیب به قسمت قدامی سلولهای فشرده با رنگ آمیزی بافتی مشخص گردید (شکل ۳).

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



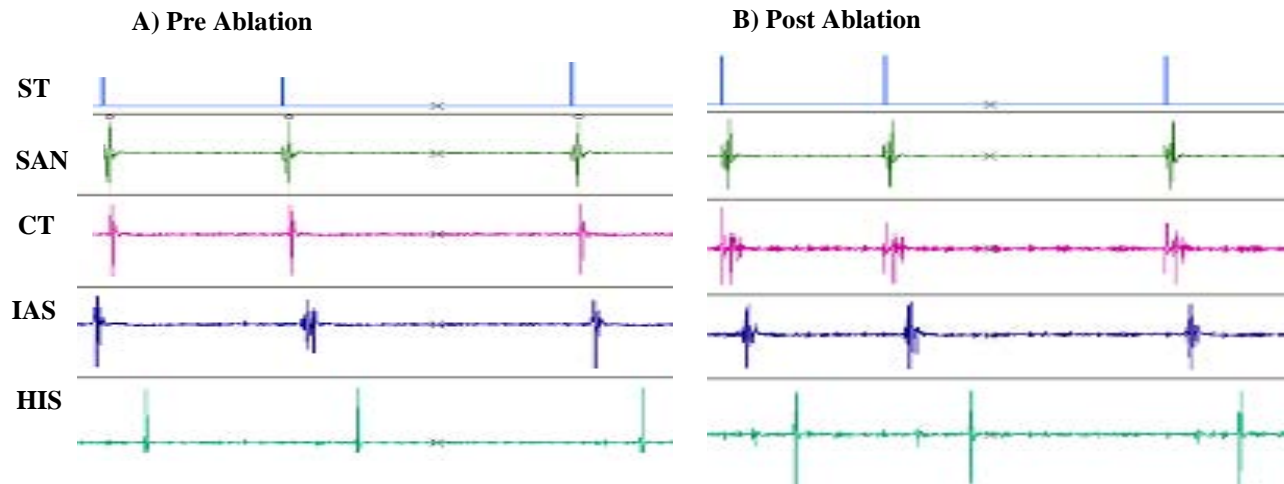
شکل ۱- پروتکل های تحریکی وابسته به سرعت

منحنی های 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 می توان 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 قسمت های قلب جدا شده و در فرمالدئید بافر ۴ درصد فیکس گردیدند و پس از طی مراحل پاساژ بافتی اتوماتیک شامل آبگیری با اتانول ۷۰، ۸۰، ۹۶ و ۱۰۰ درصد، شفاف سازی با زایلول و قرارگیری در پارافین مایع در بلوک های پارافین قالب گیری شدند. از هر بلوک برش های 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 تحقیقاتی BX-51T-32E01 متصل به دوربین (DP12) با قدرت تفکیک ۳/۳۴ میلیون پیکسل و نرم افزار Olysia (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 آزمون ها به صورت دو طرفه ارزیابی گردید. آنالیز منحنی های تک توانی غیر خطی با استفاده از نرم افزار Graph pad prism 5 و روش Marquardt انجام شد. کلیه داده ها به صورت میانگین و خطای استاندارد (Mean \pm SE) گزارش شد. سطح معنی دار در حد ($p < 0.05$) انتخاب گردید.

مدل ریاضی خواص کارکردی گره دهلیزی-بطنی: در این مدل پروتکل های ریکاوری، تسهیل و خستگی گره ای در سرعت های مختلف تحریکی تکرار شده و در هر بار آنالیز ریاضی منحنی از طریق فرمول ذیل $AH = \beta * \ln(x/c) + AH_{min}$ ، سه

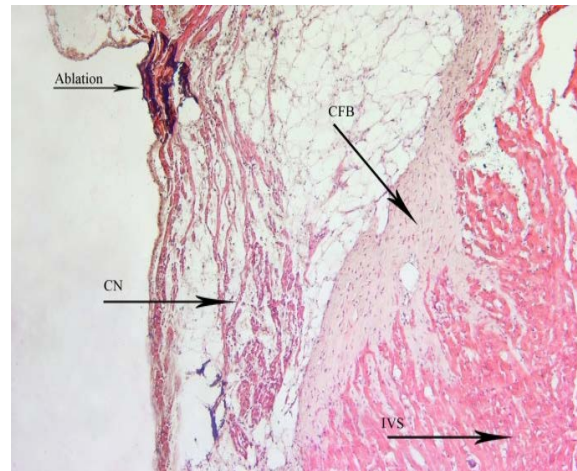
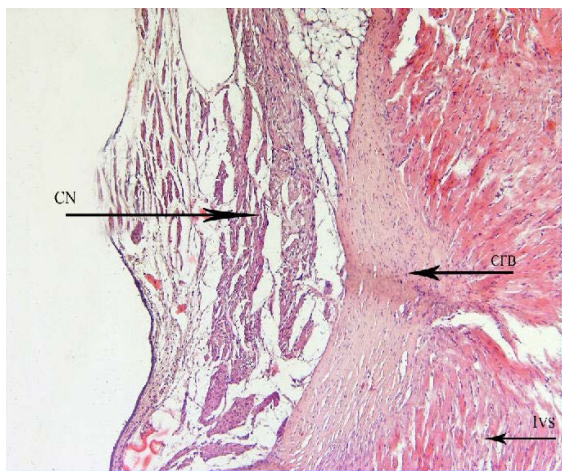


شکل ۲- یک نمونه از ثبت خارج سلولی از نواحی مختلف دهلیزی و دسته هیس در یک پروتکل ریکاوری در سرعت ثابت قبل و بعد از سوزاندن مسیر سریع افزایش معنی دار زمان هدایت (A-H) بعد از سوزاندن مسیر سریع مشاهده می شود. ST: سیگنال تحریک، SAN: سیگنال دهلیزی، CT: سیگنال، کریستاترینالیس، IAS: سیگنال سپتوم بین دهلیزی،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

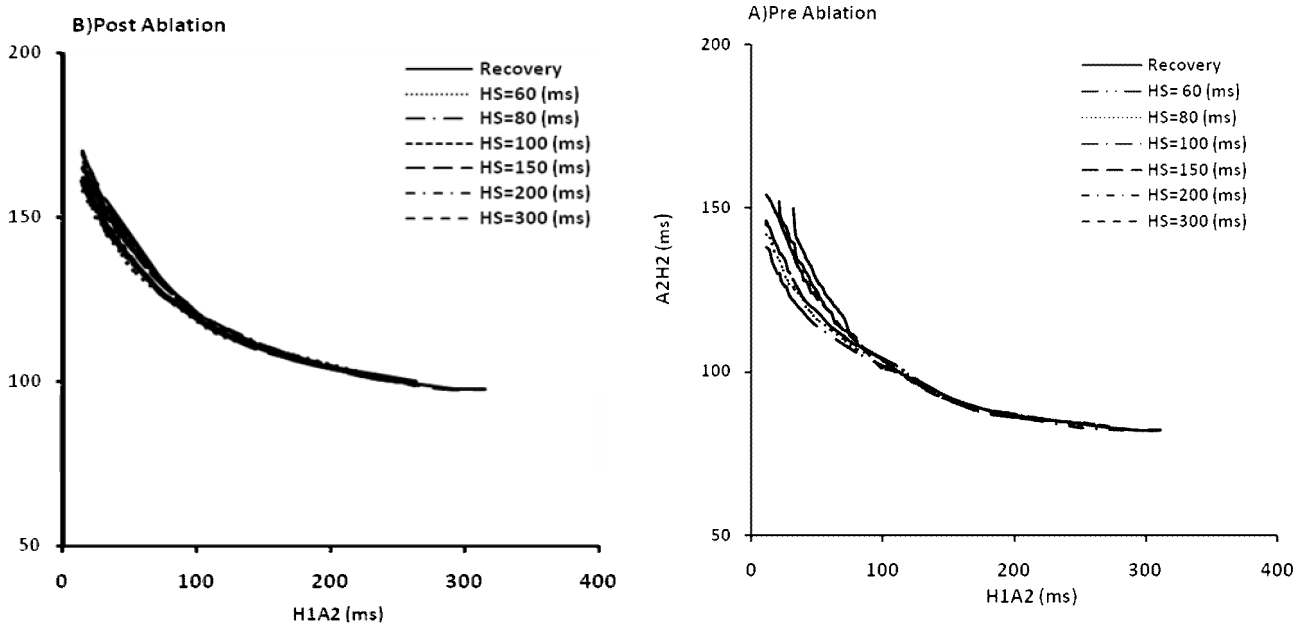
AH_{min}: زمان هدایت مینیمم، AH_{max}: زمان هدایت ماکزیمم، ERP: زمان تحریک ناپذیری موثر (دهلیزی)، FRP: زمان تحریک ناپذیری عملکردی (بطنی)، Wbcl: زمان شروع بلوک ۱:۲ دهلیزی-بطنی در طول اجرای پروتکل، Pre Ablation: قبل از سوزاندن مسیر سریع، Post Ablation: بعد از سوزاندن مسیر سریع، تست آماری مورد استفاده: Paired t-test two-tail p value, *P<0.05, (n=8).



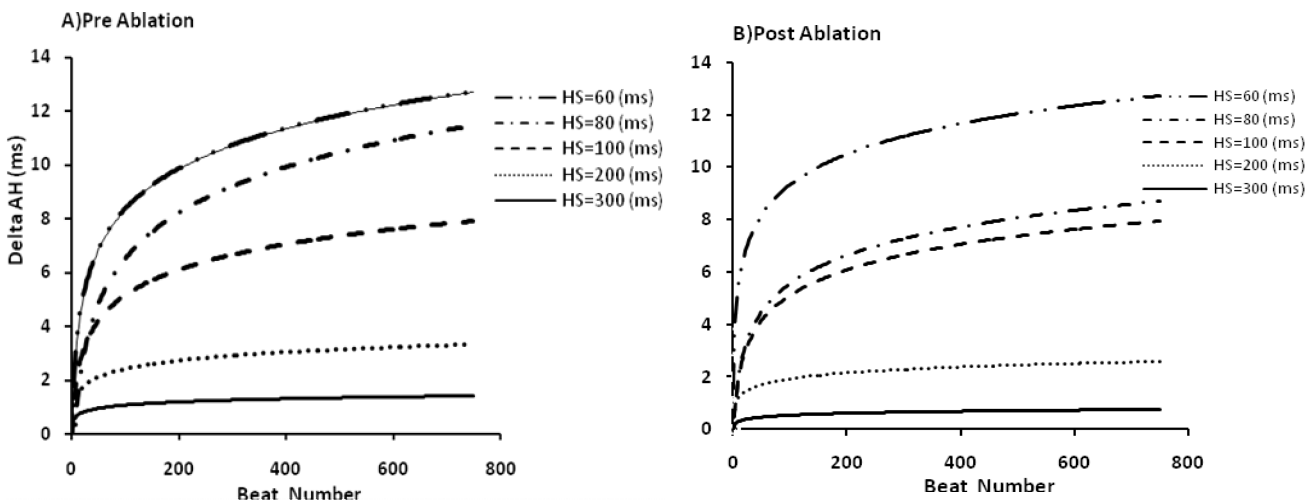
شکل ۳- عکس هیستولوژی قبل و بعد از سوزاندن مسیر سریع، CN (Compact Node): سلولهای فشرده، CFB (Central Fibrous Body): جسم فیبری مرکزی، IVS (Intra ventricular septum): سپتوم بین دهلیزی

همانطوریکه در (شکل ۴) نشان داده شده میزان تسهیل بعد از سوزاندن مسیر سریع مانند قبل از سوزاندن مسیر سریع همچنان با بالا رفتن سرعت، افزایش پیدا کرد ($p < 0.05$). بعد

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 ($p < 0.05$) (شکل ۴، جدول ۲).



شکل ۴- 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 ۵- 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 پروتکل خستگی، HS: سرعت تحریک، Pre Ablation: قبل از سوزاندن مسیر سریع، Post Ablation: بعد از سوزاندن مسیر سریع

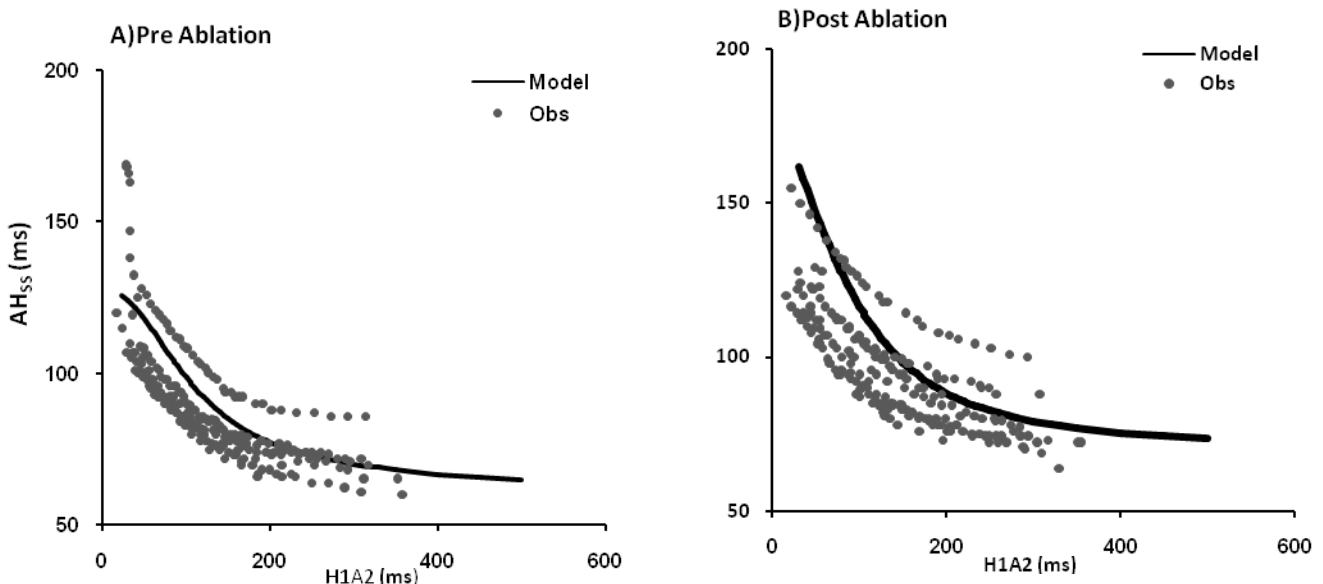
از سوزاندن مسیر سریع، میزان تسهیل در سرعت‌های بالای تحریکی کاهش معنی دار پیدا کرد ($p < 0.05$) در صورتی که هر چه سرعت ضربه شرطی کمتر می‌شد تغییری در میزان تسهیل مشاهده نمی‌شد (جدول ۲). همچنین در (شکل ۵) نشان داده شده روند افزایش خستگی نیز بعد از سوزاندن مسیر سریع مانند قبل از سوزاندن همچنان با بالا رفتن سرعت دیده می‌شود و مقدار عددی آن بعد از سوزاندن مسیر سریع در

نتایج تحقیق با توجه به (شکل ۶) 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 سرعت های 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 سرعت های 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))، 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 ۶- مقایسه اثر سوزاندن مسیر سریع گره دهلیزی-بطنی بر تغییرات زمان هدایت گره ای در حالت اشباع در مقابل زمان ریکاوری در سرعت های مختلف تحریکی با منحنی ریاضی آن با استفاده از مدل کارکردی مطابق فرمول ذیل

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

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

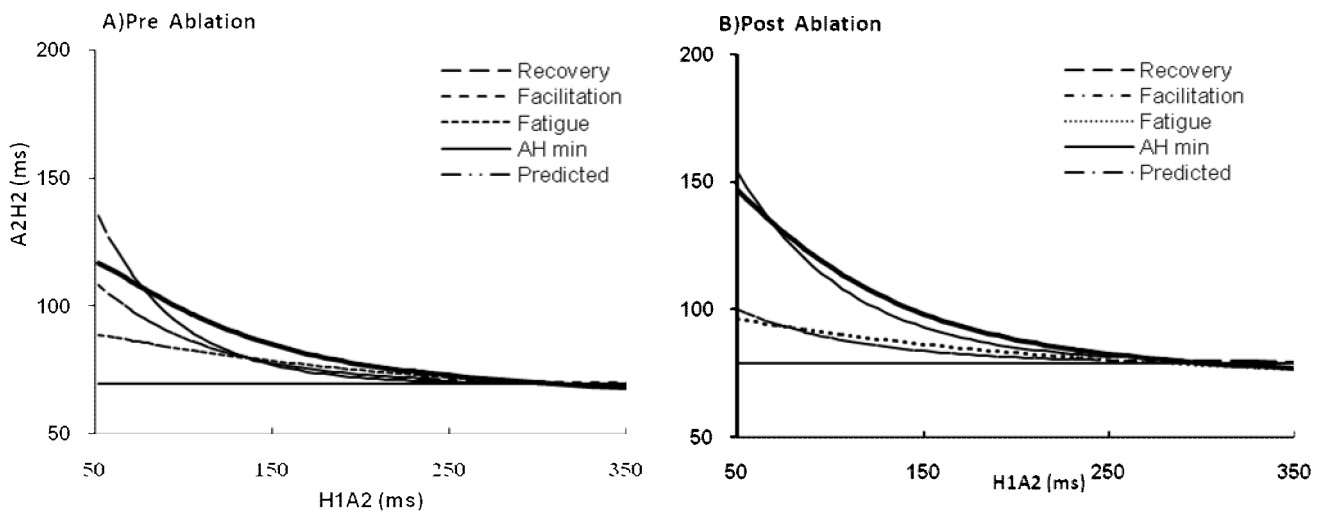
مطابق با جدول ۳، در سرعت های مختلف نقش پدیده تسهیل کاهش پیدا کرده است ($p < 0.05$) و این کاهش در سرعت های زیاد بیشتر شده است ($p < 0.05$) و بیانگر آن است که پدیده تسهیل در یک مدل وابسته به سرعت وجود داشته ولی نقش آن در تعیین میزان هدایت گره ای کاهش می یابد. این در حالی است که پدیده خستگی گره ای روند وابسته به سرعت خود را نشان داده و نسبت نقش آن بعد از سوزاندن مسیر سریع ثابت باقی می ماند.

که بیانگر تظاهرات الکتروفیزیولوژیک مسیر آهسته پنهان است، تطابق چندانی با منحنی بدست آمده در آزمایش حاضر در سرعت های بالای تحریک نشان نمی دهد. همچنین با توجه به (شکل ۷) 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 سرعت های مختلف و همچنین قبل و بعد از سوزاندن مسیر سریع متفاوت می باشد.

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 بر روی پدیده‌های دیگر ندارد. AH min: زمان هدایت مینیمم، Recovery: ریکاوری، Facilitation: تسهیل، Fatigue: خستگی، خواص وابسته به سرعت: (ریکاوری، تسهیل، خستگی)، خواص ذاتی (هدایت حداقل)، slow: سرعت آهسته (HS=200,300); (Middle): سرعت متوسط (HS=100,150); Fast: سرعت سریع (HS=60,80); 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 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 بطنی، Recovery: ریکاوری، Facilitation: تسهیل، Fatigue: خستگی، AH min: زمان هدایت مینیمم، Predicted: میزان پیش بینی شده توسط مدل کارکردی، خواص وابسته به سرعت: (ریکاوری تسهیل و خستگی)، خواص ذاتی: (هدایت مینیمم)

بحث

سریع، در مسیر سریع رخ می‌دهد و احتمالاً مسیر آهسته، مکانیسم الکتروفیزیولوژیک ایجاد خستگی گره ای می‌باشد. مطالعات ژانگ و اینادا [۲۵،۸] در ارتباط با سوزاندن مسیر سریع با استفاده از ولتاژ مستقیم، در تایید تحقیق حاضر بیانگر آن است که سوزاندن مسیر سریع به صورت موثر و اختصاصی انجام شده است زیرا تنها هدایت حداقل افزایش پیدا کرده و سایر شاخصهای الکتروفیزیولوژیک ثابت باقی مانده است. مدل ریاضی کارکردی بر اساس سه پدیده ریکاوری، تسهیل و خستگی از سال ۱۹۹۱ ابداع شده است، اساس تئوری این مدل بر مبنای گره دهلیزی- بطنی متشکل از دو پدیده هدایت و تحریک ناپذیری و بر مبنای یک مسیر واحد می‌باشد [۳، ۹،

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که بعد از سوزاندن مسیر سریع، تظاهرات الکتروفیزیولوژیک مسیر آهسته پنهان نیز به تنهایی برای هدایت امواج در سرعت‌های مختلف تحریکی از سه پدیده ریکاوری، تسهیل و خستگی استفاده می‌کند اما سهم هر کدام از سه پدیده در تأخیر گره ای، بعد از سوزاندن مسیر سریع متفاوت است به صورتی که میزان پدیده تسهیل کاهش، ولی میزان پدیده خستگی گره‌ای و هدایت حداقل ثابت باقی ماند که بیانگر آن است که تسهیل در سرعت‌های آهسته از بستر الکتروفیزیولوژیک هر دو مسیر آهسته و سریع و در سرعت‌های

بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که احتمالاً تداخل بین مسیر آهسته و سریع می‌تواند پدیده تسهیل گره‌ای 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 آریتمی‌های گره‌ای [۵، ۱۶] تحقیق حاضر توانست برای اولین بار نقش هر دو مسیر گره‌ای 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 گره‌ای را در خواص وابسته به سرعت گره مشخص سازد. از طرفی دیگر مکانیسم خستگی گره‌ای تاکنون ناشناخته باقی مانده است [۱۲، ۱۷، ۱۸]. در تحقیق حاضر با سوزاندن مسیر سریع میزان خستگی گره‌ای 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 گره‌ای 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 گره‌ای 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 آریتمی‌های گره‌ای می‌شود [۹، ۱۰، ۱۴] و نتیجه‌گیری شده است که هدایت امواج و کنترل آریتمی‌های بطنی عمده‌تاً 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

[۱۸] و بعد از آن کارایی مدل، در مطالعات مختلف در اثرات داروها در جلوگیری از آریتمی‌های 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 آریتمی‌های گره‌ای ثابت شده است [۷، ۱۱، ۱۲، ۱۴، ۱۵، ۲۱، ۲۳، ۲۲]. با توسعه تکنیک‌های سوزاندن گره‌ای و تأثیر آن در درمان انواع آریتمی‌های دهلیزی و فوق بطنی در انسان اهمیت مسیرهای داخل گره‌ای برای فهم مکانیسم‌های الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی در کنترل ضربانات بطن‌ها در طی آریتمی‌های فوق بطنی بیشتر شد ولی ارتباط بین این مسیرها و خواص ذاتی گره در سرعت‌های مختلف تحریکی در کمتر مطالعه‌ای 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 مطالعه‌ای 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.

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 گره ای 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.

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 توجه 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 گره ای ماهیت واحد داشته و نقش مساوی در عملکرد گره (تاخیر در هدایت) دارند [۳]. در صورتیکه هم اکنون منشأ دوگانه برای این دو پدیده فوق در مسیرهای گره ای 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

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, Krum 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, Nayeypour 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, Nayeypour 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 atrioventricular 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] Nayeypour 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] Nayeypour, M; Talajic, M; Nattel, S. Quantitation of dynamic AV nodal properties and application to predict rate-dependent AV conduction. *Am. J. Physiol.* 1991, 261:H292-H300.
- [19] Nayeypour 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] Nayeypour 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.