

تظاهرات جدید از ریمدلینگ الکتروفیزیولوژیک قلبی در طی فیبریلاسیون دهلیزی در قلب ایزوله سیروتیک موش صحرائی

وحید خوری^۱، علی محمد علیزاده^۲، حمیدرضا مهیمنی^۱، دلارام شکیبیا^۱، شهریار علیزاده^۱، تقی امیریانی^۳، اردشیر بنی کریمی^۱، سروش امین الشریعه نجفی^۱، مهدی زاهدی^۴، محمد هادی ملصقی^۱، احمدرضا دهپور^{۵*}

۱. مرکز تحقیقات اختلالات ایسکمیک، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان
۲. مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
۳. مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان
۴. مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماریهای قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد
۵. گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

پذیرش: ۳ بهمن ۹۱ دریافت: ۳۰ آبان ۹۱

چکیده

مقدمه: مطالعه حاضر جهت تعیین تغییرات ریمدلینگ الکتروفیزیولوژیک در طی فیبریلاسیون دهلیزی آزمایشگاهی در قلب جدا شده موش‌های صحرائی سیروتیک طراحی شده است.

روش‌ها: اثرات سیروز در ایجاد ریمدلینگ الکتروفیزیولوژیک در ۲۴ قلب جدا شده موش با پرفیوژن معکوس در ۲ گروه کنترل و سیروز بررسی شد. مدل سیروز با بستن مجرای صفراوی مشترک به مدت ۶ هفته در موش‌های صحرائی ایجاد شده بود. ثبت میدان پتانسیل خارج سلولی از بالای دهلیز و بطن راست گرفته شد. خواص الکتروفیزیولوژیک گره AV شامل زمان هدایت، تحریک ناپذیری و خواص وابسته به سرعت توسط پروتکل‌های خاص تحریکی مشخص گردید. فیبریلاسیون دهلیزی توسط تحریکات دهلیزی با سرعت بالا و تصادفی از فواصل تحریکی (محدوده ۷۵-۱۲۵ میلی ثانیه) شبیه سازی گردید.

یافته‌ها: هدایت گره ای و شاخص پاسخ بطنی در زمان آریتمی در موش‌های سیروتیک نسبت به گروه کنترل ($78/8 \pm 3/3$ به $95/8 \pm 4/2$ میلی ثانیه) افزایش یافت. نقش محافظتی گره در زمان اجرای فیبریلاسیون دهلیزی با افزایش فاصله R-R، ضربانات پنهان، تحریک ناپذیری بطن و ناحیه پنهان تحت تأثیر سیروز تقویت شد. همچنین سیروز در بطن‌ها موجب کاهش وابسته به سرعت در هدایت بطنی با الگوهای متفاوت در زمان آریتمی گردید.

نتیجه گیری: تغییرات دوباره الگوسازی الکتروفیزیولوژیک تحت تأثیر سیروز در گره دهلیزی - بطنی بصورت افزایش هدایت گره ای و کاهش هدایت بطنی نشان داده شده است. این تغییرات می‌تواند به عنوان یکی از تظاهرات جدید کاردیومیوپاتی سیروتیک در گره دهلیزی بطنی باشد که سبب تغییر ریتم بطنی در طی آریتمی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سیروز، فیبریلاسیون دهلیزی، گره دهلیزی - بطنی

مقدمه

شایع ترین علت غیرنئوپلاستیک مرگ در میان بیماریهای کبدی، صفراوی و گوارشی در دنیاست و تقریباً ۳۰ هزار مرگ در هر سال در اثر سیروز اتفاق می‌افتد [۲۸] اختلالات برجسته در سیستم قلبی عروقی یکی از مشخصات سیروز است [۳۶]. اختلالات الکتروفیزیولوژیک به عنوان یکی از مهم ترین تظاهرات کاردیومیوپاتی سیروتیک شناخته شده

سیروز یکی از بزرگترین علل مرگ و میر بیماری‌ها و

vaph99@yahoo.com

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

کانال‌های یونی به علت افزایش اسیدهای صفراوی در کاردیومیوپاتی بطنی سیروزی، تاکنون کمتر مطالعه‌ای در ارتباط با تغییرات الکتروفیزیولوژیک طولانی مدت در دهلیزها و گره دهلیزی- بطنی و ارتباط آن با تاکی کاردی چرخشی در موش‌های سیروتیک انجام شده است. همچنین علیرغم اثبات اختلالات الکتروفیزیولوژیک بطنی در بیماران سیروتیک، نقش دوباره الگوسازی الکتروفیزیولوژیک در دهلیزها و گره دهلیزی بطنی و تأثیر آن در کنترل ضربانات بطن‌ها به عنوان یکی از تظاهرات پنهان کاردیومیوپاتی در بیماران سیروتیک و ارتباط احتمالی آن با کاهش مرگ ناگهانی در کمتر مطالعه‌ای بررسی شده است بنابراین مطالعه حاضر با هدف تأثیر سیروز در دوباره الگوسازی الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی- بطنی و دهلیزها در مدل فیبریلاسیون دهلیزی قلب جدا شده موش‌های صحرایی سیروتیک طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به صورت تجربی- پژوهشی در مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی گلستان از شهریورماه سال ۱۳۹۰ تا اسفندماه سال ۱۳۹۰ انجام گرفت. کلیه آزمایشات در ۲ گروه (۲۴ نمونه) موش صحرایی نر (۲۵۰-۳۰۰ گرم) انجام گردید. تمام حیوانات قبل از آزمایش، در قفس‌های مخصوص با رعایت چرخه نور/تاریکی (۱۲/۱۲) و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. شاخص‌های پایه الکتروفیزیولوژی در هر گروه قبل و بعد از القاء سیروز اندازه گیری گردید، همچنین کلیه نمونه‌ها بعد از جداسازی قلب در مدل پرفیوژن لانگندروف تغذیه شده و پروتکل‌های اختصاصی اجرا و توسط نرم افزار lab chart pro 7 اندازه گیری شد. کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی گلستان رعایت شد.

ایجاد مدل سیروز: سیروز کبدی با استفاده از بستن مجرای صفراوی مشترک توسط جراحی به مدت ۶ هفته در موش‌های صحرایی ایجاد گردید. از کلیه حیوانات قبل و بعد از ۶ هفته جراحی، نمونه خونی اخذ و ثبت نوار قلبی توسط دستگاه پاورلب مدل (ML780) به عمل آمد. نقطه پایانی سیروز، اندازه گیری فعالیت آنزیم‌های کبدی شامل

است ولی مکانیسم‌هایی که سبب بروز این اختلالات می‌شوند به طور کامل شناخته نشده‌اند. افزایش فاصله QT به طور گسترده ای در اکثر بیماران سیروتیک دیده شده است [۳۵] تأثیر افزایش اسیدهای صفراوی در زمان سیروز در دوباره الگوسازی کانال‌های یونی در بطن‌ها می‌تواند در ۳۰ تا ۶۰ درصد بیماران افزایش در فاصله QT را ایجاد کند. مکانیسم‌هایی که باعث ایجاد اختلال طولانی شدن QT می‌شوند بطور کامل شناخته نشدند [۲۷].

با وجود این مطالعات مختلف نشان داده‌اند که ارتباط با ضریب همبستگی بالا بین افزایش فاصله QT و افزایش شدت بیماری در سیروز وجود دارد. با توجه به آنکه طولانی شدن QT می‌تواند آریتمی‌های بطنی از جمله آریتمی بطنی تورداس دی پوینت (Torsades de Point) را ایجاد کند ولی در افراد سیروتیک مرگ ناگهانی قلبی به دلیل آریتمی‌های بطنی ناشی از طولانی شدن QT کمتر از افراد نرمال دیده می‌شود [۲۸] دلایل مختلفی جهت این تناقض ذکر شده است، افزایش سیستم نیتریک اکساید افزایش ترکیبات درونزاد اندروفین و تأثیر آن بر روی خواص الکتروفیزیولوژیک قلب- تغییر فعالیت G پروتئین‌ها و آدنیلات سیکلاز- کاهش دانسیته و فعالیت کانال‌های کلسیم نوع L و وجود یک ترکیب کاردیوتوکسین در قلب از قبیل اینترلوکین ۶ و α TNF می‌تواند به عنوان دلایل این تغییرات ذکر شود [۲۳، ۳۳، ۳۴].

گره دهلیزی- بطنی به عنوان مکان طبیعی ایجاد و کنترل آریتمی‌های فوق بطنی و کنترل ضربانات بطنی در زمان فیبریلاسیون دهلیزی مطرح می‌باشد. سرعت ضربانات نامنظم بطن‌ها در طی فیبریلاسیون دهلیزی، توسط مکانیسم‌های حفاظتی الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی بطنی مشخص می‌گردد [۹، ۲۲] دو مکانیسم عمده حفاظتی گره دهلیزی بطنی در کنترل سرعت بطن‌ها پدیده هدایت پنهان و الگوی تحریک ناپذیری در گره دهلیزی بطنی می‌باشد. هدایت پنهان و تحریک ناپذیری به عنوان مهم‌ترین شاخص‌های حفاظتی الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی بطنی در طی فیبریلاسیون دهلیزی و آریتمی‌های چرخشی مطرح می‌شوند [۹، ۱۷] با وجود مطالعه فراوان در ارتباط با تأثیر ترکیبات درونزاد در تغییر خواص الکتروفیزیولوژی گره دهلیزی بطنی [۲۹، ۳۰] و نیز نقش آنها و تغییرات بیوالکتریکی در

مرتب در طول آزمایش این پروتکل تکرار می‌شد و نوسانات ۵ میلی ثانیه کمتر یا بیشتر طبیعی تلقی شده و در صورت نوسانات بیشتر، نمونه از مطالعه حذف می‌گردید. همچنین نمونه‌های با ونکه باخ بالاتر از ۱۷۰ و هدایت گره دهلیزی-بطنی بزرگتر از ۸۰ میلی ثانیه غیرقابل قبول در نظر گرفته شد. جهت پایداری بافت بعد از اجرای هر پروتکل، حداقل ۳ دقیقه (ریکاوری) و حداکثر ۷ دقیقه (خستگی) بافت در شرایط ضربانات پایه برای حداقل ۳۰ دقیقه تحریک می‌گردد [۱۵].

ریکاوری: در طی این پروتکل بعد از ۱۰ تحریک پایه، یک تحریک تأخیری (Premature) به بافت اعمال شده و پاسخ آخرین تحریک پایه نسبت به تحریک تأخیری به صورت فاصله زمان هدایت) علیه زمان ریکاوری رسم می‌شود. هنگامی که یک تحریک تأخیری به گره دهلیزی-بطنی وارد می‌شود، گره دهلیزی بطنی تحریک فوق را حس کرده و بصورت افزایش در زمان هدایت و کاهش در زمان ریکاوری جواب می‌دهد. بتدریج با پیشرفت پروتکل و کاهش هر چه بیشتر در فرکانس تحریک تأخیری، زمان هدایت طولانی‌تر شده تا در نهایت گره دهلیزی-بطنی از هدایت موج تحریکی ناتوان شده و متعاقب تحریک دهلیزی، ثبت از هیس مشاهده نمی‌شود. مطابق تعریف فوق شاخص‌های تحریک ناپذیری موثر و کارکردی از پروتکل ریکاوری قابل استخراج می‌باشد. تحریک ناپذیری موثر عبارتند از طولانی‌ترین فاصله دو ثبت متوالی از دهلیزها قبل از آنکه به بِلوک دهلیزی-گره ای برسیم و تحریک ناپذیری کارکردی عبارتند از کوتاه‌ترین فاصله دو ثبت متوالی از هیس که در طی یک پروتکل تحریکی بدست می‌آید [۱۲، ۲۱]

فیبریلاسیون دهلیزی: از پروتکل تحریک تصادفی با سرعت بالا جهت ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی توسط رایانه استفاده گردید. حداقل و حداکثر فاصله بین تحریکات ۷۵ تا ۱۲۵ میلی ثانیه و کل زمان اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی ۱۵۰۰ تحریک در دوره زمانی ۵ دقیقه بوده است [۱۴].

هدایت پنهان: عبارت است از نفوذ نسبی یک ایمپالس

(ST.ALT, ALT/AST.PT, Total bilirubin) و طولانی شدن قطعه QT و تشخیص نهایی با رنگ آمیزی پاتولوژی نمونه‌های بافت‌های کبدی مشخص گردید [۳۶].

جراحی قلب: پس از اطمینان از ایجاد موش‌های سیروتیک، کلیه حیوانات هیارین را به عنوان ضد انعقاد (۵ UI, IV) و سدیم پنتوباریتال (۳۵ mg/kg, IV) را جهت بیهوشی دریافت نمودند [۱] بعد از بازکردن قفسه سینه، قلب حیوانات جدا شده و گستره بافتی شامل نواحی از قسمت-های بالایی دهلیز راست، گره دهلیزی-بطنی، سپتوم بین دهلیزی و بین بطنی جدا شده و داخل مخزن حاوی محلول کربس-هنسلیت با استفاده از پین‌های مناسب ثابت گردید. سپس بافت توسط این محلول به طور پیوسته و با سرعت ۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه توسط پمپ پرستالیتیک تغذیه می‌گردید. همچنین با استفاده از یک کانول مناسب، پرفیوژن کرونر به صورت معکوس با استفاده از پمپ پرستالیتیک برقرار می‌گردید. فشار لازم برای پرفیوژن کرونر ۶۰ تا ۸۰ میلی متر جیوه بود که در تمام طول آزمایش ثابت نگه داشته شده است [۲۰].

با استفاده از الکتروود تک قطبی، از نواحی گره سینوسی-دهلیزی، کریستاتریمینالیس، سپتوم بین دهلیزی و دسته هیس ثبت گرفته شد و سرعت ضربانات پایه قلب مشخص گردید. سپس به کمک الکتروود تحریکی که در حاشیه گره سینوسی دهلیزی در دهلیز راست قرار گرفت، قلب با سرعتی بالاتر از سرعت پایه ضربانات قلب تحریک و پروتکل‌های تحریکی اجرا گردید. محلول کربس-هنسلیت توسط اکسیژن (۹۵ درصد) و دی اکسید کربن (۵ درصد) فوق اشباع شده و با درجه حرارت 37 ± 1 سانتی‌گراد، $pH = 7.4$ و حجم ۶ لیتر به طور پیوسته بافت را تغذیه می‌نمود [۱۹] محتوای محلول بر حسب میلی مولار در لیتر شامل مواد ذیل می‌باشد:

NaCl (128), KCl (4.7), CaCl₂ (2), MgCl₂ (1)
NaHCO₃ (25), NaH₂PO₄ (0.7), Dextrose (11.1)
پروتکل‌های تحریکی: پروتکل‌های تحریکی پایه در مطالعه حاضر شامل شاخص‌های ونکه باخ، ریکاوری، زمان تحریک ناپذیری مؤثر و زمان تحریک ناپذیری کارکردی می‌باشند [۱۱].

پروتکل ونکه باخ: جهت پایداری بافت بطور

جدول ۱- مقایسه‌ی پارامترهای ECG در موش‌های سیروتیک با گروه کنترل

شاخص	گروه‌ها	سیروز	کنترل
HR		251.6±7.06	239.9±10.5
QT		0.09±0.003*	0.06±0.004
QT _C		0.18±0.007*	0.12±0.006
QRS		0.3±0.0001*	0.02±0.0003

*: معنی داری $P \leq 0.05$; HR: تعداد ضربانات قلبی در دقیقه، QT: فاصله‌ی میان شروع موج QRS و پایان موج T، QRR: فاصله‌ی دو دوره‌ی انقباض بطنی متوالی، QRS: فاصله بین شروع موج Q تا انتهای موج S، داده‌ها به صورت $Mean \pm SE$ بیان شده‌اند.

پارامترهای QT، QTC و QRS در موش‌های سیروتیک نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری داشته است (جدول ۱).

یکی از تظاهرات کاردیومیوپاتی سیروتیک در تحقیق حاضر در گره دهلیزی-بطنی به صورت عدم تغییر در منحنی ریکاوری بطنی در مدل سیروتیک بوده است (شکل ۱). مطابق جدول ۲ و شکل ۲، اثرات سیروز در شرایط فیبریلاسیون دهلیزی نشان دهنده آهسته شدن

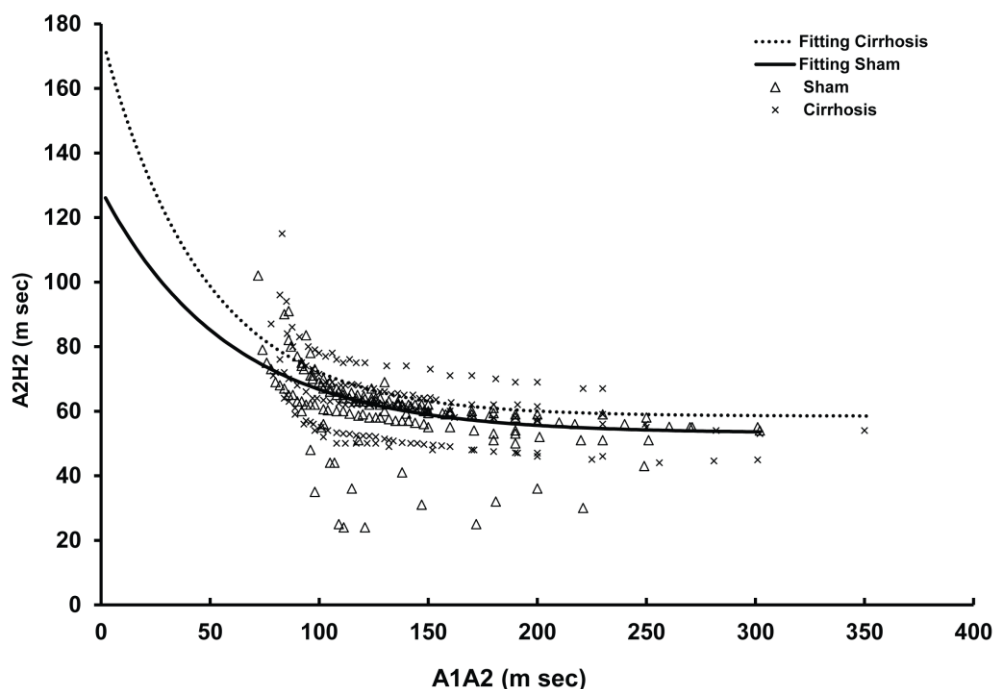
به سیستم هدایتی گره دهلیزی-بطنی که می‌تواند بر روی هدایت و یا تشکیل ضربه بعدی موثر باشد.

ناحیه پنهان: اجرای چند پروتکل ریکاوری در سرعت پایه متفاوت که در هر بار ناحیه پنهان از طریق تفاضل بین زمان تحریک ناپذیری دهلیزی و زمان تحریک ناپذیری گره ای مشخص می‌گردد [۱۸].

جهت آنالیز آماری داده‌ها از SPSS ویراست ۱۶ استفاده گردید. مقایسه بین دو گروه با Unpaired t-test و من ویتنی انجام گردید. تمام نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد نشان داده شده است و $p < 0.05$ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد. نرم افزار استفاده شده جهت قسمت های آماری Graph pad prism 5 بوده است.

یافته ها

ایجاد مدل سیروز، توسط بستن مجرای مشترک صفراوی و تجمع صفرا در کبد به مدت ۶ هفته در موش صحرایی ایجاد گردید و در کلیه آزمایش‌ها تغییرات پاتولوژیک در بافت مجاری هپاتوسلولار و تغییر رنگ نمونه به عنوان شاخص ایجاد سیروز در نظر گرفته شد.

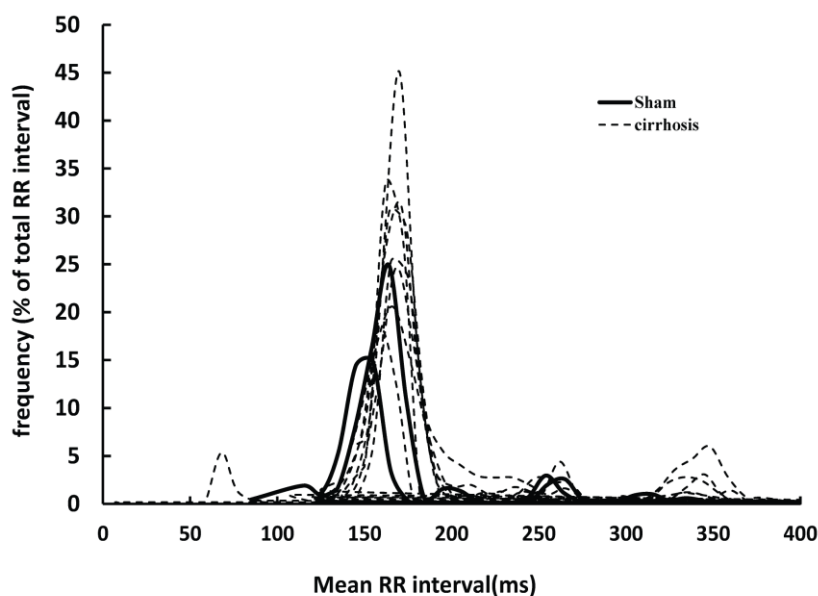


شکل ۱- اثرات سیروز بر منحنی ریکاوری گره ای ناشی از پروتکل ضربانات منفرد. افزایش هدایت در سرعت‌های بالای تحریکی دیده می‌شود. A1A2: فاصله‌ی بین دو ثبت متوالی از دهلیز (زمان ریکاوری)، A2V2: (زمان هدایت بطنی). سیروز سبب طولانی شدن هدایت و افزایش معنی دار آن در تحریکات سریع شده است (جدول ۳).

جدول ۲- اثرات سیروز بر خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی و بطن‌ها در طول فیبریلاسیون دهلیزی

RR (ms)	CB (ms)	Max RR (ms)	VERP (ms)	VFRP (ms)	
142.8±7.5	414.9±34.2	308.1±21.6	77.1±0.9	97.8±5.5	کنترل
150.7±8.5	485.3±53.8	404.4±43	75±2.4	93.4±2.8	سیروز

max R-R: طولانی‌ترین فاصله دو ثبت متوالی از بطن‌ها، Mean R-R: میانگین فاصله دو ثبت متوالی از بطن‌ها، (CB=Concealed Beats): تعداد حذف بطنی (بالاک) در زمان آیتمی AF، VERP: زمان تحریک ناپذیری موثر بطنی، FRP: زمان تحریک ناپذیری عملکردی بطنی



شکل ۲- مقایسه درصد وقوع فاصله دو ثبت متوالی بطن‌ها در طی فیبریلاسیون دهلیزی به عنوان شاخص سرعت ضربانات بطن‌ها در آریتمی در فاصله ۴۰۰ میلی ثانیه. در یک نمونه از منحنی میانگین تعداد ضربانات بطن‌ها (حداقل فاصله بین دو ثبت متوالی از بطن‌ها) در طول اجرای پروتکل‌های فیبریلاسیون دهلیزی افزایش فاصله میانگین RR بیانگر کاهش تعداد ضربانات پنهان تحت تأثیر سیروز در شکل دیده می‌شود.

جدول ۳- مقایسه تغییرات دینامیک در سرعت‌های مختلف تاقیکاردی بطنی (خستگی) در حین پروتکل خستگی در موش‌های سالم و سیروتیک

Rapid CL(ms)		Slow CL(ms)		control		ms
sham	cirrhosis	sham	cirrhosis	sham	cirrhosis	
121.9±7.9	121.6±9.5	109.6±7.7	88.34±7.2*	128±7.2*	177±8.4*	Y ₀
52.28±2.3	51.44±5.5	44.49±0.9	50.3±4.8	53.17±1.1	58.47±4.2	plateau
84±9.2	97.36±12.4*	115.2±13.0	138±9.9*	58.31±8.5	463±9.5*	τ(1/Slop)
69.6	70.1	65.1	38*	75.43	118.5*	RD(Y ₀ -Plateau)

*p<0.05 در مقایسه با شم. Y₀: حداکثر هدایت بطنی در آریتمی. τ(1/Slop): عکس شیب منحنی ۱ و ۳ و بیانگر سرعت ثابت افزایش هدایت در اثر تغییر سرعت.

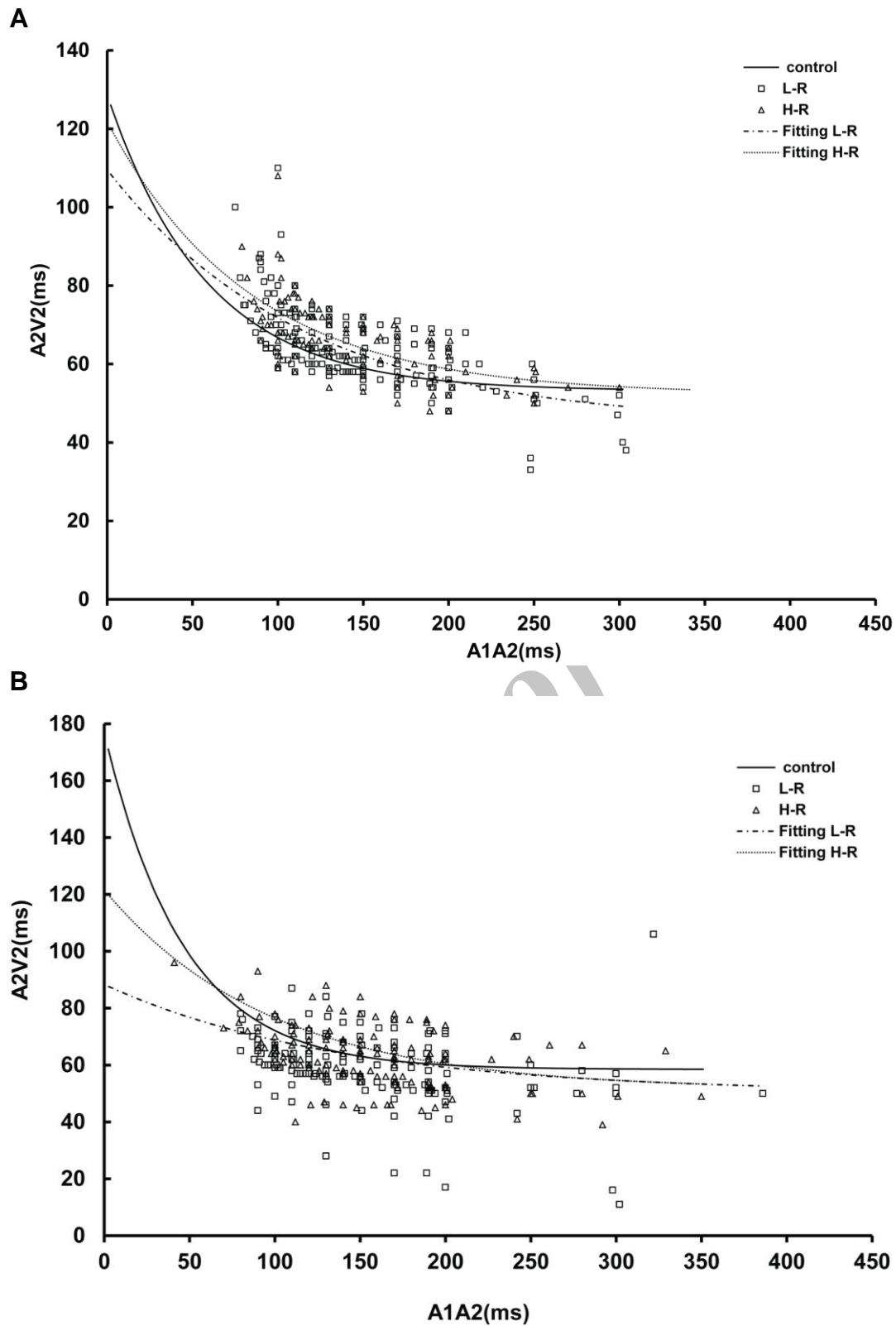
Plateau: حداقل هدایت بطنی در آریتمی. CL: طول دوره آریتمی. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از منحنی تک توانی نزولی و فرمول

$$A2V2 = Plateau + Y_0 \cdot \exp(-A1A2/\tau)$$

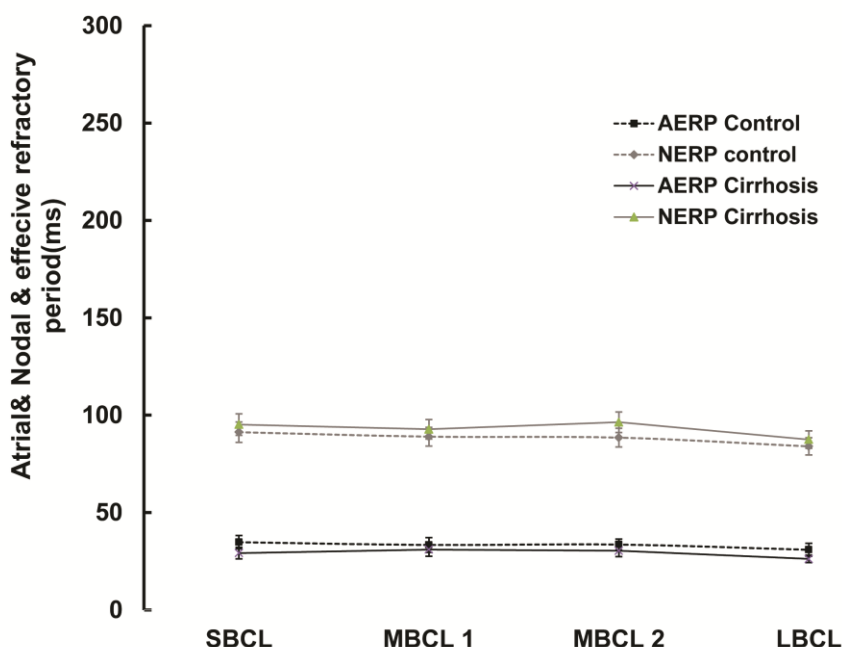
مربوط به شکل ۱ و ۳ محاسبه گردید. RD=Rate-dependency شاخص وابستگی به سرعت

فرمول $A2V2 = Plateau + Y_0 \cdot \exp(-A1A2/\tau)$ استفاده شد و مقادیر ثابت امتداد منحنی با محور عمودی به صورت ضرایب ثابت Y₀ و τ، plateau استخراج شد. (جدول ۳)، نتایج نشان داد که در حضور سیروز افزایش معنی داری در هدایت

غیرمعنی دار سرعت ضربانات بطن‌ها (R-R) در زمان فیبریلاسیون دهلیزی می‌باشد (جدول ۲ و شکل ۲). جهت مشخص شدن اثرات سیروز بر منحنی هدایت از مدل آنالیز غیر خطی توانی نزولی از



شکل ۳- مقایسه سرعت هدایت بطنی در هنگام تاکی آریتمی بطنی در سرعت‌های مختلف آریتمی در سیروز نسبت به هدایت بطنی در حالت کنترل. مقایسه نشان می‌دهد که در سیروز رابطه وابسته به سرعت مخصوصاً در آریتمی‌های با ریتم آهسته در سمت چپ منحنی کاملاً از بین رفته و شیب منحنی کاملاً صاف می‌شود. A: کنترل B: سیروز
 گره‌ای در سرعت بالا (y_0) ایجاد می‌شود این در حالی است
 که شیب منحنی به علت سیروز در پروتکل ریکاوری با تعداد
 تحریکات منفرد و محدود افزایش می‌یابد (جدول ۳). همچنین
 در حضور سیروز مخصوصاً در سرعت‌های پایین آریتمی



شکل ۴- مقایسه تغییر ناحیه‌ی پنهان در موش‌های سیروتیک در سرعت‌های مختلف تحریکی. ناحیه پنهان از طریق تقاضای بین تحریک ناپذیری موثر و کارکردی در سرعت‌های مختلف محاسبه شده است. VERP: تحریک ناپذیری موثر بطنی، AERP: تحریک ناپذیری موثر دهلیزی، LBCL: تحریک پایه با سرعت کم، MBCL1,2 = تحریک پایه متوسط ۱,۲، SBCL = تحریک پایه با سرعت زیاد.

قطعه QT در موش‌های سیروتیک، بیانگر ایجاد کاردیومیوپاتی بطنی سیروتیک، در زمان فیبریلاسیون دهلیزی تغییراتی در مکانیسم‌های دفاعی گره دهلیزه- بطنی به صورت کاهش سرعت ضربانات بطنی و تغییر الگوی هدایت بطنی ناشی از افزایش زمان هدایت گره‌ای مشاهده شده است. نتایج بیانگر اثرات متناقض سیروز در مسیرهای هدایتی بطنی و گره دهلیزی- بطنی می‌باشد.

در مطالعه حاضر خواص الکتروفیزیولوژیک دهلیزها و گره دهلیزی- بطنی در سرعت‌های پایه تحریکی تقریباً ثابت بوده، در صورتیکه در پروتکل‌های وابسته به سرعت تظاهرات اختصاصی مستقیم سیروز بصورت مهار وابسته به سرعت در زمان هدایت گره‌ای در سرعت‌های بالای تحریکی در قسمت با شیب تند منحنی ریکاوری دیده شده است. مطالعات مختلف هدایت امواج در مسیر آهسته گره‌ای را مسئول تشکیل شیب تند منحنی ریکاوری بیان کردند [۸، ۱۲] همچنین نقش کانال‌های کلسیم، پتاسیم و ارتباط‌های داخل سلولی (کانکسین‌ها) را در شکل‌گیری خواص منحصر به فرد مسیر آهسته مؤثر می‌دانند [۸] کاهش سرعت هدایت در قسمت با شیب تند منحنی ریکاوری در مطالعه حاضر می‌تواند بیانگر اثرات سیروز در آهسته کردن هدایت در گره دهلیزی- بطنی و

دهلیزی (AF) منحنی هدایت بطنی به سمت پایین منتقل شده و رابطه وابسته به سرعت مخصوصاً در سرعت‌های پایین کاهش می‌یابد و شیب منحنی به صورت معنی داری کاهش یافته و مسطح می‌شود (جدول ۳). توزیع پراکندگی هدایت گره‌ای در زمان فیبریلاسیون دهلیزی در گروه سیروتیک، بیانگر این مطلب است که سیروز توانست افزایش غیر معنی داری در میانگین سرعت ضربانات بطنی و الگوی توزیع پراکندگی هدایتی بطنی ایجاد کند (شکل ۲). افزایش غیرمعنی دار در میانگین فاصله ضربانات بطنی‌ها در طول دوره فیبریلاسیون دهلیزی در گروه سیروز احتمالاً بیانگر اثرات ریمدلینگ یونی سیروز در گره دهلیزی بطنی می‌باشد (شکل ۲). همچنین میانگین ضربانات بطنی‌ها در گروه سیروز به صورت غیرمعنی دار به سمت راست انتقال پیدا کرده است (شکل ۳). ناحیه پنهان در سرعت‌های مختلف (تفاضل تحریک ناپذیری دهلیزی و بطنی در گروه‌های کنترل و سیروز) تغییر چندانی نداشته است (شکل ۴).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هم زمان با طولانی شدن

می‌تواند بیانگر مسیر آهسته پنهان باشد [۱۵]. بنابراین در تایید یافته‌های تحقیق حاضر سیروز توانست تفاوت رفتار گره دهلیزی بطنی در پروتکل‌های مختلف تحریکی را در زمان تحریکات منفرد و کمپلکس نشان دهد [۱۳، ۱۷] بنابراین حداقل می‌توان احتمال این یافته را مطرح کرد که سیروز می‌تواند از طریق ایجاد ریمدلینگ الکتریکی تأثیرات متفاوتی بر مسیرهای مختلف گره ای داشته و شدت این تأثیرات بستگی به بیان عملکردی هر مسیر در زمان آریتمی دارد.

از طرف دیگر عدم تغییر در ناحیه پنهان در سرعت‌های مختلف تحریکی نشان دهنده عدم تغییر الگوی الکتروفیزیولوژیک گره در افزایش خواص تحریک ناپذیری گره ای و نقش غالب تغییرات الکتروفیزیولوژیک در افزایش هدایت گره دهلیزی - بطنی می‌باشد. بنابراین می‌توان نتیجه گیری کرد که تغییر الگوی الکتروفیزیولوژیک هدایت گره ای - بطنی بعد از سیروز ناشی از افزایش هدایت گره ای به صورت همزمان با عدم تغییر و یا تغییرات جزئی در تحریک ناپذیری گره ای می‌باشد. بنابراین می‌توان این احتمال را مطرح کرد که با توجه به افزایش هدایت گره‌ای در حالت سیروز، کاهش در سرعت هدایت بطنی مسئول کاهش هدایت دیده شده در مدل سیروز می‌باشد. مطالعات قبلی نشان داده اند که افزایش سرعت ضربانات قلبی می‌تواند از طریق ایجاد رادیکال آزاد و پروتئین‌های استرس گرمایی (HSP) درجات مختلفی از غیرفعال سازی کانال‌های یونی و افزایش نمایان شدن سایر کانال‌ها را نشان دهد [۸، ۳۲] با توجه به اثرات غالب استرس‌های اکسیداتیو در اتصالات بین سلولی و یا کانکسین‌ها [۸] نسبت به کانال‌های یونی می‌توان این احتمال را در نظر گرفت که سیروز از طریق تأثیر غالب بر کانکسین، الگو سازی مجدد دیده شده در مدل فوق را ایجاد می‌کند و سبب تأثیر بر هدایت بدون تأثیر مشخص در تحریک ناپذیری می‌شود. در هر حال مطالعات بیشتری در ارتباط با مکانیسم سیروز در کاردیومیوپاتی سلول‌های بطنی نیاز می‌باشد. در توجیه مکانیسم تأثیرات سیروز در قلب می‌توان به نقش اسیدهای صفراوی هیدروفوبیک به عنوان عوامل آزاد کننده رادیکال اکسیژن، تخریب اکسیداتیو میتوکندری، باز کردن منافذ غشایی افزاینده

یا کاهش سرعت هدایت در بافت هدایتی بطن‌ها باشد. از طرفی در تحقیق حاضر با وجود آهسته شدن سرعت ضربانات بطن‌ها در زمان فیبریلاسیون دهلیزی الگوی هدایتی بطن‌ها در زمان آریتمی نیز تغییر کرد که می‌تواند ریمدلینگ بیوالکتریکی تحت تأثیر سیروز باشد. با توجه به طولانی شدن زمان هدایت بطنی در سرعت‌های بالای تحریکی در پروتکل ریکاوری، تأکید بطنی منظم در سرعت‌های مختلف با هدف تعیین دوباره الگوسازی بطنی در شرایط بمباران بافتی شبیه پاتولوژی آریتمی‌های بطنی بعد از ایسکمی در آزمایش حاضر انجام شد. تناقض دیده شده در دو شکل ۱ و ۳ که بیانگر کاهش سرعت هدایت بطنی (شکل ۱) و افزایش آن در سیروز (شکل ۳A) را، می‌توان به نوع مسیرهای گره‌ای درگیر در تحریکات مختلف مرتبط دانست: بدین صورت که در شکل ۱ هدایت بطنی در حضور تحریک منفرد (تک ضربه ای) منعکس کننده خواص الکتروفیزیولوژیک مسیر آهسته و سریع گره دهلیزی بطنی می‌باشد [۹، ۱۳] این نتایج از طریق افزایش معنی دار سرعت هدایت و افزایش شیب منحنی ریکاوری در موش‌های سیروتیک نسبت به گروه کنترل در پروتکل تحریکی تک ضربه ای در مطالعه حاضر ثابت می‌شود. در صورتیکه در شکل ۳A منحنی هدایت بطنی در حالت بمباران دهلیزی بیانگر اشباع خاصیت تحریک ناپذیری مسیر آهسته و سریع و آشکار شدن مسیرهای آهسته بینابینی و هدایت سیگنال‌ها در مسیرهای بطنی و در نهایت احتمالاً بیانگر تغییر رفتار الکتروفیزیولوژیک مسیرهای هدایتی فرعی گره‌ای در سیروز است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که جواب گره دهلیزی بطنی به تحریکات منفرد و کمپلکس مخصوصاً در زمان فیبریلاسیون دهلیزی متفاوت است [۱۷]. جواب بالینی بطن‌ها در فیبریلاسیون دهلیزی مشخصاً به صورت فواصل نامنظم بطنی ظاهر می‌شود اگر چه دلیل اصلی این آشوب مشخص نیست ولی دو مکانیسم در ایجاد آن موثر است: ۱- پدیده هدایت پنهان و ناحیه پنهان در گره دهلیزی - بطنی ۲- زمان تحریک ناپذیری گره ای [۳۷]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تغییر الگوی الکتروفیزیولوژیک در زمان آریتمی‌های فوق بطنی منجر به آشکار شدن مسیرهای پنهان در گره با خصوصیات متفاوت می‌شوند که این خصوصیات

افزایش سرعت ضربانات قلبی می‌تواند از طریق ایجاد رادیکال آزاد و پروتئین‌های استرس گرمایی، درجات مختلفی از غیرفعال سازی کانال‌های یونی را نشان دهد [۳۲] با توجه به اثرات غالب استرس‌های اکسیداتیو در اتصالات بین سلولی و یا کانکسین‌ها [۴] نسبت به کانال‌های یونی می‌توان این احتمال را در نظر گرفت که سیروز از طریق تأثیر غالب بر کانکسین، الگوسازی مجدد دیده شده در مدل فوق را مطرح می‌کند در هر حال مطالعات بیشتری در ارتباط با مکانیسم سیروز در کاردیومیوپاتی سلول‌های بطنی نیاز می‌باشد.

در ارتباط با اهمیت بالینی تحقیق حاضر می‌توان چنین پیش‌بینی کرد که کاهش هدایت بطنی و افزایش هدایت گره‌ای در سرعت‌های مختلف، می‌تواند با تنظیم سرعت ضربانات بطن‌ها در زمان آریتمی‌های فوق بطنی دامنه جواب بطن‌ها به تغییرات سرعت را گسترده‌تر ساخته و در نتیجه می‌تواند احتمال ایجاد فیبریلاسیون بطنی و مرگ ناگهانی بطنی را کاهش دهد همچنین از بین رفتن خاصیت وابسته به سرعت هدایت گره‌ای در سیروز همزمان با کاهش هدایت گره‌ای در زمان آریتمی و کاهش شیب منحنی به صورت معنی‌دار می‌تواند جواب بالینی بطن‌ها را در زمان آریتمی‌های دهلیزی در بیماران سیروزی پیچیده‌تر سازد. مطالعات بعدی با استفاده از مدل الترن و محاسبه شیب باریابی بطنی لازم است تا الگوی الکتروفیزیولوژی بطنی تحت تأثیر سیروز را نشان داد. تغییرات ریمدلینگ الکتروفیزیولوژیک مزمن تحت تأثیر سیروز در قلب بصورت اثرات متغیر بر هدایت گره‌ای و بطنی و بدون تأثیر بر روی تحریک ناپذیری در سرعت‌های بالای تحریکی دیده شد. این تغییرات می‌تواند به عنوان یکی از تظاهرات جدید ریمدلینگ الکتروفیزیولوژیک در قلب موش‌های سیروتیک به حساب آید و نقش سیروز در ایجاد آریتمی‌های بطنی را تفسیر کند.

سپاسگزاری

از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان جهت تصویب و در اختیار قرار دادن اعتبار جهت انجام طرح، همچنین از کارشناسان مرکز تحقیقات اختلالات ایسکمیک جهت انجام آزمایشات تشکر و قدردانی می‌گردد.

نفوذپذیری و شروع مرگ برنامه ریزی شده سلولی و متعاقب آن تغییرات در بیان رسپتورها، تخریب غشاء، ایجاد فیروز و نکروز در کبد و در نهایت ایجاد کاردیومیوپاتی اشاره کرد [۲۵]، [۳۱] آنالوگ اسیدهای صفراوی می‌تواند از طریق کاهش سرعت هدایت بطنی و ایجاد پتانسیل‌های بعد از دپولاریزاسیون آریتمی‌های بطنی ایجاد کنند [۵، ۲۶] آریتمی و هایپوکسی جنینی و مرگ جنین به علت کلتاز داخل کبدی در حین بارداری را ناشی از اثرات آریتمی‌زایی اسیدهای صفراوی در کاردیومیوسیت‌های بطنی جنین می‌داند [۲۶] نتایج تحقیق حاضر برخلاف نتایج ذکر شده بیانگر ایجاد الگوی الکتروفیزیولوژیک جدید در سیروز جهت جلوگیری از شروع فیبریلاسیون بطنی با کاهش سرعت هدایت بطنی می‌باشد. در توجیه علت این اختلاف می‌توان به نوع مدل به کار رفته در آزمایش حاضر با مطالعات قلبی [۷] و یا افزایش غلظت سایر ترکیبات اندوژن در زمان گسترش سیروز (اندورفین، NO، اندوتلین، کاردیوتوکسین، نوسانات سیستم اتونوم) نسبت به مطالعات قلبی اشاره کرد [۲] مطالعات بعدی جهت مشخص شدن نقش سیروز در ناپایداری ریپلاریزاسیون بطنی و پدیده آلترن و همچنین تعیین ارتباط نقش مزمن اسیدهای صفراوی در تغییرات الگوی الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی- بطنی لازم است.

مطالعات قلبی تولید رادیکال آزاد در میتوکندری را در ایجاد تغییرات الکتروفیزیولوژیک در دهلیزها بصورت کاهش زمان تحریک ناپذیری دهلیزی و اختلال در تعادل کلسیم در میتوکندری و شبکه رتیکولوم اندوپلاسمی به علت افزایش ترکیبات درونزا مانند پپتیدهای اندورفین نشان داده‌اند [۳، ۲۴] با توجه به آنکه در سیروز غلظت پپتیدهای اندوژن افزایش می‌یابد [۲] می‌توان تغییرات الکتروفیزیولوژیک را در مطالعه حاضر بدلیل افزایش غلظت این ترکیبات که در زمان سیروز افزایش می‌یابد دانست. بعلاوه تغییر غلظت نیتریک اکساید درونزا سبب تغییر خواص الکتروفیزیولوژیک گره می‌شود [۱۰]، [۱۵] همچنین مطالعات قلبی نشان داده‌اند که تغییر در بیان ژن‌های تولیدکننده آنزیم سازنده نیتریک اکساید [۱۰، ۱۵] و متعاقب آن تغییر در تولید و از طرفی اختلال در تولید نیتریک اکساید که می‌تواند توجیه کننده دوباره الگوسازی دیده شده در مطالعه حاضر باشد. همچنین مطالعات قلبی نشان داده‌اند که

References

- [1] Alizadeh AM, Faghihi M, Sadeghipour HR, MohammadGhasemi F, Imani A, Houshmand F, Khori V, Oxytocin protects rat heart against ischemia-reperfusion injury via pathway involving mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Peptides* 31 (2010) 1341-5.
- [2] Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS, Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis* 28 (2008) 59-69.
- [3] Bukowska A, Schild L, Keilhoff G, Hirte D, Neumann M, Gardemann A, Neumann KH, Rohl FW, Huth C, Goette A, Lendeckel U, Mitochondrial dysfunction and redox signaling in atrial tachyarrhythmia. *Exp Biol Med (Maywood)* 233 (2008) 558-74.
- [4] Friedrichs K, Klinke A, Baldus S, Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends Mol Med* 17 (2011) 556-63.
- [5] Gorelik J, Harding SE, Shevchuk AI, Korlage D, Lab M, de Swiet M, Korchev Y, Williamson C, Taurocholate induces changes in rat cardiomyocyte contraction and calcium dynamics. *Clin Sci (Lond)* 103 (2002) 191-200.
- [6] Gorelik J, Shevchuk A, de Swiet M, Lab M, Korchev Y, Williamson C, Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG* 111 (2004) 867-70.
- [7] Gorelik J, Shevchuk AI, Diakonov I, de Swiet M, Lab M, Korchev Y, Williamson C, Dexamethasone and ursodeoxycholic acid protect against the arrhythmogenic effect of taurocholate in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG* 110 (2003) 467-74.
- [8] Hucker WJ, McCain ML, Laughner JI, Iaizzo PA, Efimov IR, Connexin 43 expression delineates two discrete pathways in the human atrioventricular junction. *Anat Rec (Hoboken)* 291 (2008) 204-15.
- [9] Khori V, Alizadeh F, Aminosariyeh S, Pourabouk M, Nayebpour M, Salehi A, Shirafkan AA, Saleki S, Badaghabadi F, Davariyan A, Alizadeh AM, Protective effects of simvastatin on atrioventricular node during simulated experimental atrial fibrillation in vitro. *Physiol Pharmacol* 14 (2010) 127-36.
- [10] Khori V, Alizadeh AM, Navaeian A, Nayebpour M, Pourabouk M, Badaghabadi F, Changizi S, Rajaei M, Moheimani H, Yazdi H, Saleki S, Role of nitric oxide on the electrophysiological properties of isolated rabbit atrioventricular node by extracellular field potential during atrial fibrillation. *Physiol Pharmacol* 15 (2011) 295-307.
- [11] Khori V, Alizadeh AM, Niknam M, Moheimani HR, Yazdi HR, pourabouk M, Badaghabadi F, Changizi S, Rajaei M, Nayebpour M, Dynamic age-related changes of extracellular field potential of isolated AV-node of rabbit. *Physiol Pharmacol* 15 (2011) 173-81.
- [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* 26 (2012) 826-32.
- [13] Khori V, Azadbakht M, Nayebpour M, Alizadeh AM, Pourabouk M, Badaghabadi F, Changizi SH, Moheimani HR. Rate-dependent electrophysiological effects of *Crocus sativus* on extracellular field potential of isolated rabbit heart in-vitro. *J Med Plant* 9 (2010) 48-56.
- [14] Khori V, Azadbakht M, Nayebpour M, Jamshidi AH, Pourabouk M, Alizadeh AM, Badaghabadi F, Changizi S, Rajaei M, Frequency-dependent anti arrhythmic effects of *Crataegus monogyna* on the extracellular field potential recordings in the rabbit atrioventricular node, an experimental model of AF. *Physiol Pharmacol* 15 (2011) 36-46.
- [15] Khori V, Davarian A, Nayebpour M, Salaki S, Salehi A, Shirafkan AA, Badaghabadi F, Pourabouk M, Alizadeh AM, Changizi S, Effect of nitric oxide modulation on the basic and rate-dependent electrophysiological properties of AV-node in the isolated heart of rabbit: The role of adrenergic and cholinergic receptors. *Physiol Pharmacol* 14 (2010) 12-22.
- [16] khori V, Naeimipour S, alizadeh A, pourabouk M, Badaghabadi F, Rajaei M, et al, Frequency-dependent electrophysiological properties of concealed slow pathway of isolated rabbit atrioventricular node preparation after fast pathway ablation in a functional model. *Physiol Pharmacol* 16 (2012) 21-32
- [17] Khori V, Najafi SA, Alizadeh AM, Moheimani HR, Shakiba D, Alizadeh F, Nayebpour M, Protective role of simvastatin on isolated rabbit atrioventricular node during experimental atrial fibrillation model: role in rate

- control of ventricular beats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 385 (2012) 697-706.
- [18] Khori V, Najafi SA, Alizadeh F, Pourabouk M, Nayebpour M, Changizi S, Salehi A, Badaghabadi F, Alizadeh AM, Rate-dependent and antiarrhythmic reentrant tachycardia (AVNRT) effects of simvastatin in isolated rabbit atrioventricular nodal model. *JMUMS* 20 (2010) 78-87.
- [19] Khori V, Nejad SS, Alizadeh A-M, Yazdi HR, Pourabouk M, Badaghabadi F, Moheimani HR, Changizi S, Rajaei M, Nayebpour M, Protective role of cyclosporine on the model simulated the rotational nodal arrhythmia (AVNRT) by using extracellular field potential recordings of isolated atrioventricular-node of rabbit. *Physiol Pharmacol* 15 (2011) 249-59.
- [20] Khori V, Saleki S, Salehi A, Alizadeh A-M, Pourabouk M, Badaghabadi F, Changizi S, Nayebpour M, Age-dependent dynamic electrophysiological field potential behavior of atrioventricular node during experimental AF in rabbit. *Physiol Pharmacol* 14 (2010) 199-210.
- [21] Khori V, Shariatnezhad S, Alizadeh AM, Yazdi H, Pourabouk M, Badaghabadi F, Rajaei M, Moheimani H, Saleki S, Nayebpour M, Acute direct effects of cyclosporine on extracellular field potential of isolated rabbit AV node during experimental atrial fibrillation. *Physiol Pharmacol* 15 (2012) 507-16.
- [22] Lee KW, Badhwar N, Scheinman MM, Supraventricular tachycardia--part I. *Curr Probl Cardiol* 33(2008)467-546.
- [23] Lee RF, Glenn TK, Lee SS, Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 21 (2007) 125-40.
- [24] Lendeckel U, Muller C, Rocken C, Laube B, Tager M, Huth C, Klein HU, Goette A, Expression of opioid receptor subtypes and their ligands in fibrillating human atria. *Pacing Clin Electrophysiol* 1 (2005) 275-9.
- [25] Malhi H, Gores GJ, Lemasters JJ, Apoptosis and necrosis in the liver: a tale of two deaths? *Hepatology* 43 (2006) 31-44.
- [26] Miragoli M, Kadir SH, Sheppard MN, Salvarani N, Virta M, Wells S, Lab MJ, Nikolaev VO, Moshkov A, Hague WM, Rohr S, Williamson C, Gorelik J, A protective antiarrhythmic role of ursodeoxycholic acid in an in vitro rat model of the cholestatic fetal heart. *Hepatology* 54 (2011) 1282-92.
- [27] Moezi L, Ejtemaei Mehr SH, Dehpour A, Cardiovascular abnormalities in cirrhosis: the possible mechanisms. *J Teh Univ Heart Car* 4 (2007) 191-200.
- [28] Moller S, Henriksen JH, Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 53 (2010) 179-90.
- [29] 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* 412 (2001) 77-89.
- [30] Reid MC, Billette J, Khalife K, Tadros R, Role of compact node and posterior extension in directiondependent changes in atrioventricular nodal function in rabbit. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14 (2003) 1342-50.
- [31] Rehman H, Ramshesh VK, Theruvath TP, Kim I, Currin RT, Giri S, Lemasters JJ, Zhong Z, NIM811 (N-methyl-4-isoleucine cyclosporine), a mitochondrial permeability transition inhibitor, attenuates cholestatic liver injury but not fibrosis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 327 (2008) 699-706.
- [32] Shiroshita-Takeshita A, Mitamura H, Ogawa S, Nattel S, Rate-dependence of atrial tachycardia effects on atrial refractoriness and atrial fibrillation maintenance. *Cardiovasc Res* 81 (2009) 90-7.
- [33] Tavakoli S, Hajrasouliha AR, Jabejdar-Maralani P, Ebrahimi F, Solhpour A, Sadeghipour H, Ghasemi M, Dehpour AR, Reduced susceptibility to epinephrine-induced arrhythmias in cirrhotic rats: the roles of nitric oxide and endogenous opioid peptides. *J Hepatol* 46 (2007) 432-9.
- [34] Torregrosa M, Aguade S, Dos L, Segura R, Gonzalez A, Evangelista A, Castell J, Margarit C, Esteban R, Guardia J, Genesca J, Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 42 (2005) 68-74.
- [35] Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M, Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 44 (2006) 994-1002
- [36] Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, Afeltra A, Sanyal AJ, Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 56 (2010) 539-49.
- [37] Blanck Z, Dhala AA, Sra J, Deshpande SS, Anderson AJ, Akhtar 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.