

## گزارش فنی

## معرفی چند مدل آزمایشگاهی ایجاد آریتمی بطنی در قلب جدا شده موش صحرایی و ارزیابی مدل سوزاندن هوشمند بطن چپ جهت مهار آریتمی

دلارام شکبیا، حمیدرضا مهیمنی، وحید خوری\*، منا پورابوک، مریم رجائی، محمدعلی ضیغمی، شبنو بهرامیان

مرکز تحقیقات اختلالات ایسکمیک، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان

پذیرش: ۸ شهریور ۹۴

دریافت: ۲۵ خرداد ۹۴

## چکیده

**مقدمه:** فیبریلاسیون بطنی یکی از دلایل مرگ ناگهانی می باشد. جهت بررسی کارایی و مکانیسم اثر داروهای ضدآریتمی بطنی مدل های مختلف آزمایشگاهی توسعه یافته اند. هدف از تحقیق حاضر طراحی و راه اندازی چند مدل آریتمی بطنی در قلب مجزای موش صحرایی و بررسی کارایی سوزاندن الکتریکی (ablation) و هوشمند بطن چپ جهت کنترل آریتمی بطنی می باشد.

**روش ها:** در تحقیق حاضر از پنج گروه پنج تایی موش صحرایی استفاده شد. در گروه اول (ایجاد آریتمی با جریان الکتریکی)، قلب مجزا تحت تاثیر افزایش تدریجی تحریک الکتریکی (جریان ۵-۰ میلی آمپر) قرار داده شد. در گروه دوم (فیبریلاسیون بطنی کششی)، آریتمی بطنی توسط افزایش گام به گام فشار پایان دیاستولی (۲۵ تا ۱۰۰ میلی متر جیوه) ایجاد شد. در گروه سوم (فیبریلاسیون بطنی نرم افزاری)، برنامه فیبریلاسیون بطنی شبیه سازی شده در طی ۲ ثانیه در محدوده تحریکی ۱۲۵-۲۵ میلی ثانیه بوسیله نرم افزار AV node pack ایجاد شد. در گروه چهارم (فیبریلاسیون بطنی ناشی از هیپوکالمی)، آریتمی بطنی با استفاده از محلول کربس هنسلیت حاوی پتاسیم ۲/۹-۲/۵ میکرو مولار القا شد. همان گروه سوم بودند که سوزاندن هوشمند بطن چپ توسط بکاربردن الکترود نقره با ولتاژ ۱۱۰ ولت مستقیم انجام شد.

**یافته ها:** در چهار گروه اول ضربانات نابجای بطنی، تکیکاردی بطنی و فیبریلاسیون بطنی با موفقیت ایجاد شد. حداقل آستانه آریتمی در گروه ۲  $0.7 \pm 0.1$  میلی آمپر) و حداکثر آستانه آریتمی در گروه ۳  $0.5 \pm 1.2$  میلی آمپر) مشاهده شد. از نظر طول مدت، آریتمی ناشی از هیپوکالمی طولانی ترین ( $45 \pm 240$  ثانیه) و آریتمی ناشی از جریان الکتریکی کوتاه ترین مدت را دارا بودند ( $4 \pm 10$  ثانیه). بیشترین فرکانس غالب مربوط به آریتمی کششی ( $1.2 \pm 14.9$  هرتز) و کمترین فرکانس غالب مربوط به آریتمی ناشی از تحریک الکتریکی ( $0.6 \pm 7.1$  هرتز) بود. میانگین تعداد سوزاندن هوشمند بطن چپ  $3 \pm 20$  و درصد موفقیت در خاتمه دادن به فیبریلاسیون بطنی، ۱۰٪ بود.

**نتیجه گیری:** با هر چهار روش می توان آریتمی از نوع فیبریلاسیون بطنی در قلب جدا شده موش صحرایی ایجاد نمود. کارایی روش مکانیکی و هیپوکالمی بهتر از جریان الکتریکی است. روش سوزاندن بطن چپ با ولتاژ مستقیم و نرم افزار AV node pack مدل مناسبی جهت کنترل و درمان آریتمی های بطنی می باشد.

**واژه های کلیدی:** سوزاندن رایانه ای هوشمند، قلب جدا شده موش صحرایی، مدل های آزمایشگاهی فیبریلاسیون بطنی

## مقدمه

تاکیکاردی بطنی و فیبریلاسیون بطنی جزء مهمترین عوامل مرگ ناگهانی قلبی می باشند. با این حال، با وجود ۱۱۵ سال تحقیق هنوز درمانهای ایده آل جهت کنترل فیبریلاسیون

بطنی مشخص نشده است [۱-۳]. مدل های مختلف آزمایشگاهی فیبریلاسیون بطنی توسعه پیدا کرده اند که از مهمترین آنها می توان به مدل های الکتریکی [۴، ۵]، شیمیایی [۳، ۶، ۷]، کششی [۹، ۱۰] و استفاده از عوامل شیمیایی مانند اوآبائین اشاره کرد. هریک از مدل های فوق دارای مزایا و معایبی می باشند. مدل تحریک الکتریکی با استفاده از افزایش جریان ورودی از ۲ تا ۱۰ میلی آمپر ایجاد فیبریلاسیون بطنی (VF) موقتی و گذرا می کند که مکانیسم

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

vaph99@yahoo.com

http://ijpp.phypha.ir

ijpp@phypha.ir

وبگاه مجله:

پست الکترونیکی:

قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی گلستان در اسفند ماه سال ۹۳ انجام گرفت. کلیه آزمایشات در پنج گروه موش صحرایی نژاد ویستار (۵ موش در هر گروه) در محدوده وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم انجام شد. تمامی حیوانات قبل از آزمایش در قفس های مخصوص با رعایت چرخه نور تاریکی ۱۲ ساعت با دسترسی کافی به نور، آب و هوا نگهداری شدند. ملاحظات اخلاقی مطابق اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه گلستان رعایت شد. شاخص های پایه الکتروفیزیولوژی در هر گروه قبل و بعد مداخله توسط نرم افزار Vchart و Lab ChartPro اندازه گیری و ثبت شد.

گروه اول (آریتمی بطنی الکتریکی): افزایش تدریجی جریان ورودی (۵-۰) میلی آمپر در بازه زمانی مشخص تا ایجاد آریتمی. گروه دوم: افزایش فشار پایان دیاستول در محدوده ۱۰۰-۲۵ میلی متر جیوه تا ایجاد فیبریلاسیون بطنی و یا کاهش آستانه تحریک ناپذیری بطنی. گروه سوم: اجرای پروتکل شبیه سازی الکتریکی فیبریلاسیون بطنی توسط نرم افزار V pack در طول بازه ۱۵۰۰ تحریک و در دامنه ۱۲۵-۷۵ میلی ثانیه. گروه چهارم: ایجاد فیبریلاسیون بطنی با کاهش غلظت پتاسیم به ۲/۵-۲/۹ میکرومولار تا شروع ضربانات نابجا و یا ایجاد آریتمی بطنی. گروه پنجم: ایجاد پروتکل آریتمی بطنی همانند گروه سوم و به کار بردن ولتاژ ۱۱۰ ولت جهت خاتمه آریتمی بطنی.

### جراحی قلب

کلیه حیوانات هپارین به عنوان ضد انعقاد (۵ واحد هپارین) و سدیم پنتوباریتال (وریدی ۳۵ mg/kg) جهت بیهوشی دریافت نمودند. بعد از بیهوش شدن از طریق قرار دادن یک لوله تراشه به ونتیلاتور متصل شده سپس دنده ها از اطراف باز شده و گستره ریه و قلب آشکار می شود. سپس از طریق یک کانول آئورت جدا شده و با تیروید سرد حاوی هپارین پرفیوژ می شود. سپس آئورت جدا و قلب در تیروید سرد غوطه ور شده و سریعاً به بساط لانگهندروف متصل می شود. از طریق یک گیره نوک قلب تحت کشش قرار گرفته و به یک پاد اندازه گیری فشار متصل می شود. با استفاده از یک بالن از قبل ساخته شده فشار پایان دیاستول از طریق قرار دادن بالن در بطن چپ و تنظیم فشار دیاستول بین ۵-۰ اندازه گیری می شود. جریان کرونر به صورت دستی بین ۱۲-۹ میلی لیتر در دقیقه ثابت نگه داشته

آن را از طریق ایجاد امواج چرخشی و ایجاد جبهه چرخش چندگانه (multiple wavelet reentry) می دانند. درصد موفقیت ایجاد آریتمی در مدل جریان الکتریکی به عوامل مختلفی مانند نحوه قرارگیری و نوع الکتروود تحریکی، شکل سه بعدی قلب و نوع جریان الکتریکی و سرعت ضربان قلب در حین اجرای پروتکل بستگی دارد [۴، ۵، ۸]. افزایش فشار پایان دیاستول از طریق فعال کردن کانال های کلسیم سبب کاهش تحریک ناپذیری بطن (VERP) شده و می تواند آریتمی های بطنی ایجاد نماید [۹]. در مدل های مختلف حیوانی مانند سگ و خوک و خرگوش و موش صحرایی قرار دادن بالن در بطن چپ در ایجاد آریتمی های بطنی موفق بوده است. مکانیسم آریتمی بطنی را تحریک رستورهای کششی و بسته شدن کانال های پتاسیم و فعال شدن جریان های سدیمی-کلسیمی و جریان  $f$  (IF) و افزایش فسفریلاسیون connexin 43 و کاهش سرعت هدایت و کاهش ERP می دانند [۹، ۱۰]. عوامل مختلفی مانند تغییرات یونی محلول تغذیه کننده قلب در زمان ایجاد VF، شکل سه بعدی قلب، سرعت ضربانات قلبی، pH و درجه حرارت در آستانه ایجاد VF موثر می باشد [۲، ۸]. هاپیوکالمی در مطالعات مختلف به عنوان مدل ایجادکننده VF استفاده شده است [۶، ۷]. گستره اثر هاپیوکالمی در محدوده غلظت ۱ تا ۴ میکرومولار در تغییر است. آستانه ایجاد VF بستگی به نوع گونه و تون سیستم اتونوم در هنگام کاهش غلظت پتاسیم دارد [۸، ۱۰]. سوزاندن الکتریکی با استفاده از جریان مستقیم و متناوب در مدل های مختلف حیوانی جهت درمان آریتمی های فوق بطنی، فیبریلاسیون دهلیزی و فیبریلاسیون بطنی به تنهایی و یا با استفاده از دارو به کار رفته است. میزان موفقیت سوزاندن در فیبریلاسیون دهلیزی به محل قراردادن الکتروود، شدت ولتاژ وارد شده، میزان گرمای ایجاد شده در نوک الکتروود و عوامل مختلف دیگر وابسته است. هدف تحقیق حاضر مقایسه بین روش های مختلف ایجاد آریتمی بطنی در آزمایشگاه با استفاده از جریان الکتریکی، افزایش فشار پایان دیاستولی، هاپیوکالمی و شبیه سازی نرم افزار رایانه ای و بررسی تأثیر کارایی هوشمند سوزاندن بطن چپ می باشد.

### مواد و روش ها

مطالعه حاضر به صورت تجربی پژوهشی در مرکز تحقیقات

می شود. بعد از باز کردن قفسه سینه، قلب حیوانات جدا شده و برادیکاردی بطنی توسط تخریب گره دهلیزی بطنی و بافت اطراف آن با استفاده از قیچی جراحی انجام شد. الکتروود تحریکی دوقطبی در ناحیه هدایتی هیس جهت تحریک الکتریکی بطن قرار گرفت. قلب در داخل مخزن حاوی محلول کربس هنسلیت با استفاده از پین های مناسب ثابت گردید.

سپس بافت با سرعت ثابت ۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه توسط پمپ پرستالتیک تغذیه گردید. همچنین با استفاده از یک کانول مناسب، پرفیوژن کرونر به صورت معکوس با استفاده از پمپ پرستالتیک برقرار گردید. فشار لازم برای پرفیوژن کرونر ۶۰ تا ۸۰ میلی متر جیوه بود که در تمام طول آزمایش ثابت نگه داشته شد. میانگین سرعت ضربانات بطنی بعد از تخریب گره دهلیزی-بطنی  $42 \pm 953/4$  میلی ثانیه بود.

با استفاده از الکتروود تک قطبی و ثبت پتانسیل عمل تک فازی (AMP) از اپیکارد بطن چپ ثبت الکتریکی انجام شد. همچنین ثبت الکتریکی تک قطبی با استفاده از الکتروود نقره به قطر  $100 \mu m$  (ISODAM6, AMI. Co) از نواحی مختلف نوک قلب و دهلیز چپ و بطن چپ انجام شد (شکل ۱). در گروه هایوکالمی از محلول کربس هنسلیت حاوی پتاسیم  $2/9-2/5$  میلی مولار استفاده شد. سایر موارد مشابه گروه های قبلی بوده است.

پروتکل های تحریکی به اختصار شامل پروتکل بازبایی بطنی، پروتکل آستانه فیبریلاسیون بطنی (VFT) و پروتکل فیبریلاسیون بطنی (VF) می باشد. در پروتکل بازبایی بطنی رابطه بین APD (طول دوره پتانسیل عمل) و فاصله دیاستولی (DI) با استفاده از پروتکل تحریکی برنامه ریزی شده انجام می شود بدین صورت که در فاصله بین هر بیست ضربه پایه (BCL) یک تحریک تست انجام شده و کاهش طول دوره پتانسیل عمل (APD) به صورت منحنی تک توانی نزولی همزمان، افزایش سرعت تحریک محاسبه می شود. پارامترهای اندازه گیری شده در این پروتکل شامل حداکثر شیب منحنی بازتوانی (Restitution-slop Max)، زمان تحریک ناپذیری بطنی (ERP)، و شیب منحنی بازتوانی بطنی-Restitution (slop) می باشد [۶].

پروتکل آستانه فیبریلاسیون بطنی شامل پروتکل بازبایی بطنی، پروتکل آستانه فیبریلاسیون بطنی (VFT) و پروتکل فیبریلاسیون بطنی (VF) می باشد. در پروتکل بازبایی بطنی رابطه بین APD (طول دوره پتانسیل عمل) و فاصله دیاستولی (DI) با استفاده از پروتکل تحریکی برنامه ریزی شده انجام می شود بدین صورت که در فاصله بین هر بیست ضربه پایه (BCL) یک تحریک تست انجام شده و کاهش طول دوره پتانسیل عمل (APD) به صورت منحنی تک توانی نزولی همزمان، افزایش سرعت تحریک محاسبه می شود. پارامترهای اندازه گیری شده در این پروتکل شامل حداکثر شیب منحنی بازتوانی (Restitution-slop Max)، زمان تحریک ناپذیری بطنی (ERP)، و شیب منحنی بازتوانی بطنی-Restitution (slop) می باشد [۶].

پروتکل آستانه فیبریلاسیون بطنی شامل افزایش تدریجی جریان وارد شده به قلب بر حسب میلی آمپر با فرکانس ۳۰ تا ۵۰ هرتز در طول دوره تحریکی ۵ تا ۱۰ ثانیه در دامنه ۵-۰ می باشد [۶].

پروتکل آستانه فیبریلاسیون بطنی شامل افزایش تدریجی جریان وارد شده به قلب بر حسب میلی آمپر با فرکانس ۳۰ تا ۵۰ هرتز در طول دوره تحریکی ۵ تا ۱۰ ثانیه در دامنه ۵-۰ می باشد [۶].

### شاخص های خروج از مطالعه

کلیه نمونه های دارای PVC قبل از ایجاد مدل VF از مطالعه خارج گردید. همچنین نمونه های با VERP بیشتر از ۲۳۰ میلی ثانیه و طول دوره پتانسیل عمل بالاتر از ۲۵۰ میلی ثانیه به عنوان شاخص های خروج از مطالعه انتخاب شد [۵].

آریتمی قلبی از طریق مشاهده ضربانات نابجا (PVC)، ضربانات دو تایی، سه تایی (سالو) و VT (حداقل ۴-۵ ضربه نابجا متوالی) و فیبریلاسیون بطنی، اندازه گیری و رتبه بندی شد. آریتمی ها شامل ضربانات نابجای بطنی (VEBs)، تکیکاردی بطنی (VT) و فیبریلاسیون بطنی (VF) در طی اعمال استرس های مختلف مورد بررسی قرار گرفت. در بررسی شدت آریتمی از سیستم امتیاز دهی تصحیح شده سیستم امتیاز بندی lambeth استفاده شد (جدول ۱).

داده ها با استفاده از نرم افزار Labchart7 (برای آریتمی ها) و adobe photoshop 7.0 (برای نواحی انفارکت بافت) به صورت الکترونیک و همچنین نرم افزار GraphpadPrism5 و آزمون ANOVA و t-test غیر زوج مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. کلیه داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شد.  $p < 0/05$  به عنوان حد معنی داری تعریف شد.

جدول ۱- نحوه امتیاز بندی شدت آریتمی

| امتیاز | توضیح                                                                      |
|--------|----------------------------------------------------------------------------|
| ۰      | ۱ تا ۳ مورد PVC                                                            |
| ۰/۵    | ۳ تا ۷ مورد PVC                                                            |
| ۱      | ۷ تا ۱۲ مورد PVC یا وجود Couplet/Bigimime/trigimime/triplet                |
| ۲      | بیشتر از ۲۰ مورد PVC یا بیشتر از ۳ مورد Couplet/Bigimime/trigimime/triplet |
| ۳      | ۱-۲ مورد VT یا مدت زمان VT کمتر و یا مساوی ۵ ثانیه                         |
| ۳/۵    | ۲-۵ مورد VT یا مدت زمان VT ۵-۵۰ ثانیه                                      |
| ۴      | ۵-۱۰ مورد VT یا مدت زمان VT ۵۰-۹۵ ثانیه                                    |
| ۴/۵    | ۱۰-۱۵ مورد VT یا مدت زمان VT ۹۵-۱۳۵ ثانیه                                  |
| ۴/۹    | ۱۵-۱۸ مورد VT یا مدت زمان VT ۱۳۵-۱۸۰ ثانیه                                 |
| ۵      | ۱-۱۰ اپیزود VF یا طول مدت کمتر یا مساوی ۵ دقیقه                            |
| ۵/۵    | ۱۵-۲۰ اپیزود VF یا طول مدت بین ۵-۱۵ دقیقه                                  |
| ۶      | بیشتر از ۳۰ اپیزود VF یا طول مدت بیشتر از ۱۵ دقیقه                         |

## یافته‌ها

شکل ۲ الکتروگرام ثبت اپیکارد بطن راست و ثبت پتانسیل عمل تکفازی در مدل های مختلف آریتمی را نشان می‌دهد. همانطور که در نمودار ۱ مشخص است، نتایج حاصل از اجرای پروتکل‌های بازایابی بطنی نشان‌دهنده افزایش شیب منحنی بازایابی بطنی با افزایش سرعت ضربانات است که در زمان فیبریلاسیون بطنی شیب منحنی به شدت افزایش می‌یابد.

در مدل افزایش فشار پایان دیاستولی نتایج بیانگر کاهش معنادر ERP از  $2 \pm 30/1$  به  $22/8 \pm 2/1$  میلی ثانیه همزمان با افزایش پایان دیاستول از ۲۰ به ۱۰۰ میلی‌متر جیوه می‌باشد. آستانه ایجاد فشار لازم برای ایجاد فیبریلاسیون بطنی  $2 \pm 95$  میلی‌متر جیوه و حداکثر طول دوره فیبریلاسیون بطنی  $180 \pm 5$  ثانیه می‌باشد.

همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، هاپیوکالمی ( $2/9$  میلی مولار) می‌تواند آریتمی‌های بطنی به صورت VT و VF به صورت برگشت پذیر و با آستانه  $0/09 \pm 0/7$  ایجاد کند.

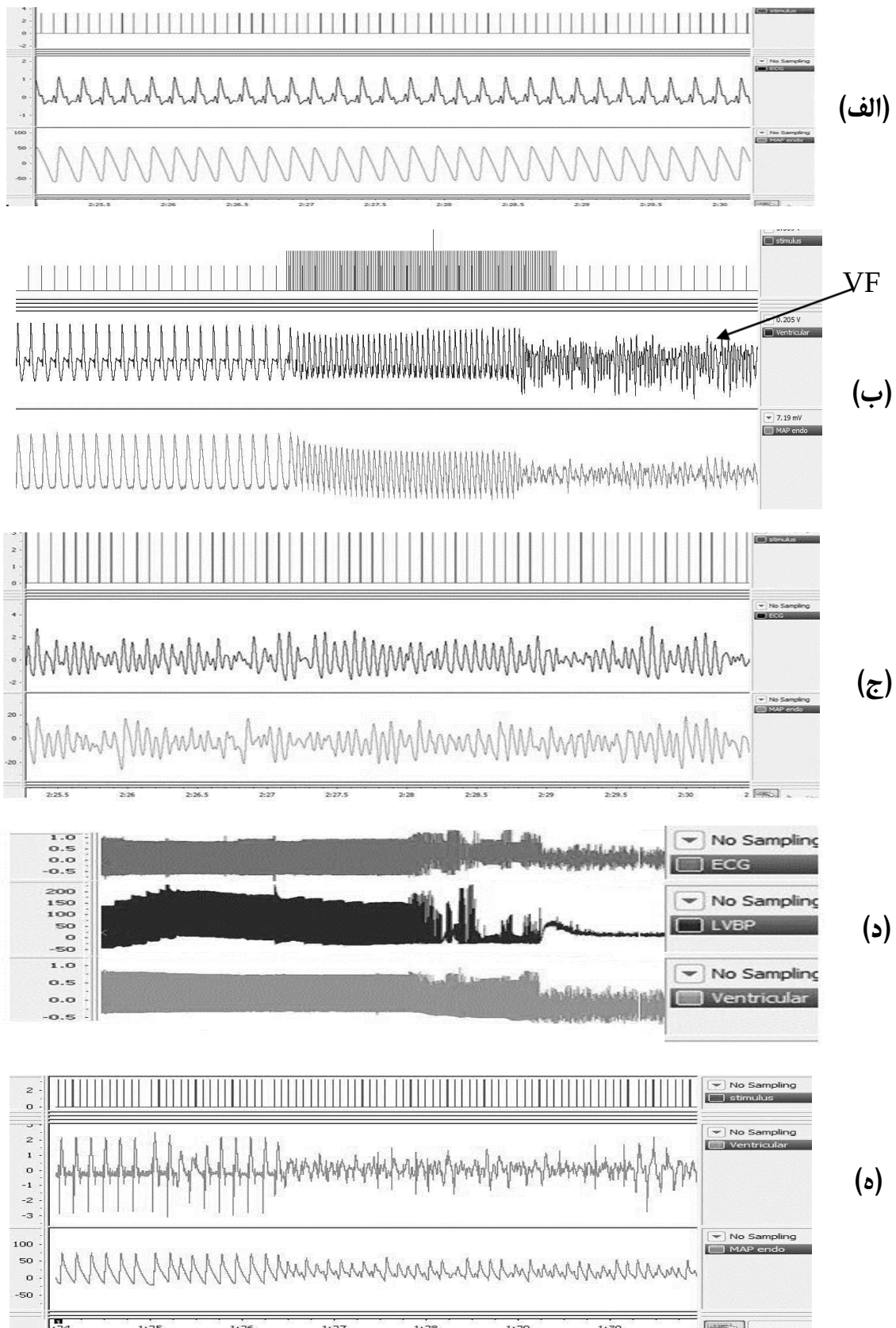
در جدول ۳ تغییرات وابسته به سرعت در متغیرهای پایه الکتروفیزیولوژیک قلبی از قبیل طول دوره پتانسیل عمل و زمان تحریک ناپذیری موثر آمده است.

اجرای پروتکل‌های فیبریلاسیون بطنی با استفاده از نرم‌افزار Vpack مطابق شکل ۲ و جدول ۳ سبب ایجاد آریتمی‌های توام VT و VF گردید که فرکانس غالب در جدول ۲ آمده است. میانگین VFT،  $0/16 \pm 1/1$  میلی آمپر و میانگین کل طول دوره VF، ۱۰ ثانیه بدست آمد. مقایسه بین گروه‌های آریتمی قبل و بعد از سوزاندن اپیکارد بطن (نمودار

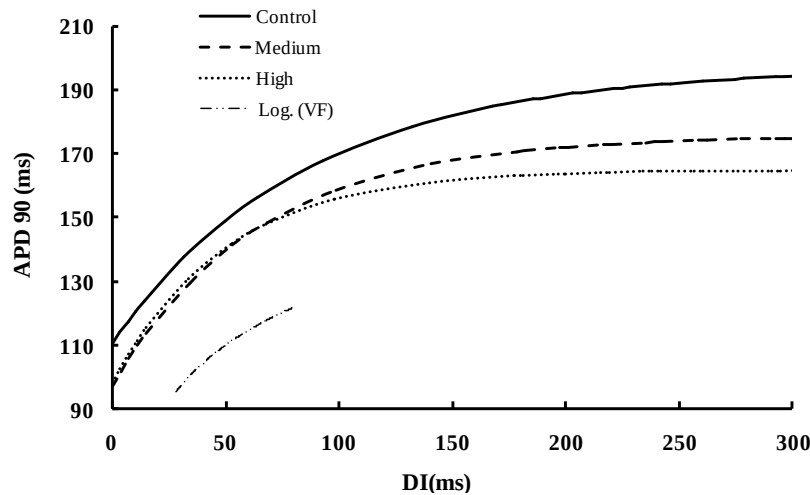
۲) نشان داد که فرکانس غالب آریتمی و آستانه شروع آریتمی (VFT) در گروه ۳ به صورت معنی دار کاهش پیدا کرد با این وجود وقوع آریتمی در گروه های مختلف تغییر معناداری را نشان نداد. این در حالیست که شیب منحنی بازایابی بطنی با افزایش تعداد سوزاندن به صورت معنی داری کاهش پیدا کرد (نمودار ۲).

## بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که با استفاده از استرسهای کششی، الکتریکی، شیمیایی و شبیه سازی رایانه ای می‌توان فیبریلاسیون بطنی ایجاد کرد. همچنین شدت و رخداد آریتمی بطنی در گروه افزایش فشار پایان دیاستولی و هاپیوکالمی بیشتر از سایر گروه ها می‌باشد. سوزاندن هوشمند الکتریکی اپیکارد بطن چپ توانست فرکانس غالب آریتمی و آستانه VFT را افزایش دهد. در مطالعات متعددی مدل های مختلف آریتمی بطنی آزمایش شده است [۸-۵]. برتری نقاط قوت و ضعف هر مدل بسته به هدف از ایجاد آریتمی و نوع داروی مورد مطالعه متفاوت بود. مطالعات قلب جداشده با استفاده از تکنیک پرفیوژن معکوس لانگهندروف به عنوان یک مدل پیشنهادی و برتر در اکثر مطالعات مکانیسم ایجاد آریتمی و داروهای ضد آریتمی کاربرد دارد. در مطالعات گذشته اثرات ضدآریتمی گره ای و فیبریلاسیون دهلیزی در ارتباط با داروهای گیاهی و سیمواستاتین با استفاده از این تکنیک انجام شده است. همچنین از مدل ایسکمی و ریپرفیوژن جهت بررسی اثرات داروهای ضد ایسکمی و ضد آریتمی‌های بطنی در مدل قلب ایزوله لانگهندروف در مدل‌های بیماری‌های مختلف مانند



**شکل ۲-** نمونه ثبت الکتروگرام از نواحی مختلف دهلیز و بطن در قلب ایزوله موش صحرایی قبل و بعد از استرس های مختلف و در حین آریتمی بطنی. الف: قبل از استرس، ب: مدل الکتریکی، ج: مدل هایپوکالمی، د: مدل کششی، ه: مدل شبیه سازی رایانه ای. MAP: پتانسیل عمل تک فاز، LVDP: فشار پایان دیاستولی بطن چپ، VF: فیبریلاسیون بطنی، Stimulus: سرعت ضربانات تحریکی، ECG: ثبت داخل قلبی در مدل قلب جدا شده



**نمودار ۱-** منحنی بازپایی بطنی با سرعت ضربانات مختلف. همزمان با افزایش سرعت ضربانات شیب منحنی افزایش قابل توجهی پیدا می کند. Medium: تحریک پایه با سرعت های بین ۲۵۰-۳۰۰ میلی ثانیه، High: تحریک پایه با سرعت های بین ۱۸۰-۲۲۰ میلی ثانیه، log VF: آنالیز لگاریتمی منحنی APD، VF، پتانسیل عمل دوره ای ۹۰٪، DI: فاصله دیاستولی، ms: میلی ثانیه.

مهمترین فواید مدل های آریتمی ایجاد شده، در تحقیق حاضر افزایش شدت و طول دوره آریتمی، قابلیت تکرارپذیری و انجام آزمایش به صورت گروه های قبل و بعد در یک نمونه، راحتی و ارزانی استرس به کار برده شده و تعداد زیاد متغیرهای قابل اندازه گیری می باشد. یکی از مهمترین مدل های ایجاد آریتمی مدل شبیه سازی ریاضی رایانه ای می باشد. تاکنون در مدل های مختلف آریتمی های فوق بطنی از این روش جهت ایجاد آریتمی استفاده شده است [۵-۸]. در تحقیق حاضر برای اولین بار در ایران با استفاده از برنامه شبیه سازی رایانه ای با استفاده از منطق ریاضی تحریک تصادفی ساده مدل فیبریلاسیون بطنی ایجاد شد. نتایج بدست آمده نشان دهنده آن است که مدل های مختلف آریتمی بطنی عمده تأکید بر تکیه بر بطنی و فیبریلاسیون بطنی توسط این روش ایجاد می شود و تحت تاثیر دارو، الگو، شدت و طول دوره آریتمی تغییر می کند. بنابراین مدل فوق یک مدل معتبر و دقیق و قابل تکرار در بررسی اثرات دارو و ترکیبات طبیعی ضد آریتمی و آریتموژن می باشد.

سیروز استفاده شده است. با این وجود در کمتر مطالعه ای مدل های مختلف ایجاد آریتمی های بطنی در قلب لانگهندروف با یکدیگر مقایسه شده است. در تحقیق حاضر آستانه بروز آریتمی های بطنی و فرکانس غالب و زمان تحریک ناپذیری بطنی در مدل های مختلف آریتمی متفاوت بوده که مطابق با منابع قبلی بیانگر تاثیر بیشتر رسپتورهای کششی و کاهش پتانسیل در آریتمی بطنی می باشد [۱۰-۴]. این نتایج در تایید مطالعات قبلی نشان دهنده تاثیرات معنادار استرس های کششی، الکتریکی، شیمیایی در ایجاد آریتمی های بطنی می باشد [۱۰-۲]. این در حالیکه در مطالعات قبلی اثرات ایسکمی ریپرفیوژن در ایجاد آریتمی های بطنی در مدل قلب ایزوله نشان دهنده ایجاد محدود آریتمی های بطنی بوده که این آریتمی ها در فاز اول ریپرفیوژن حداکثر و تا انتهای ریپرفیوژن به تدریج از بین می رود [۳-۱]. با توجه به متغیر بودن شدت و طول دوره آریتمی های بطنی در مدل ایسکمی و ریپرفیوژن جهت بررسی اثر دارو، نیازمند به افزایش تعداد نمونه و مطالعات با گروه های جداگانه می باشد. از

**جدول ۲-** خصوصیات الکتروفیزیولوژیک مدل های مختلف آریتمی

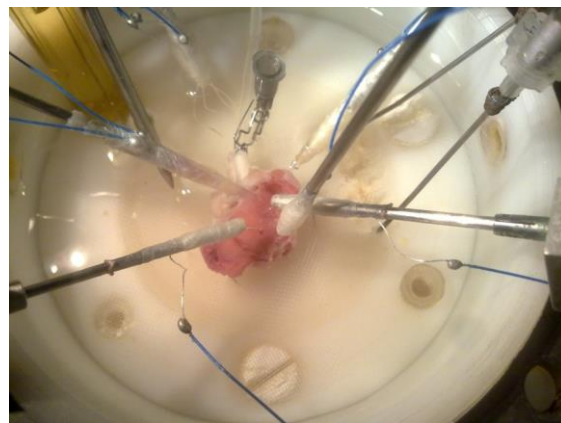
| مدل تحریک الکتریکی        | هایپوکالمی     | کششی           | شبیه سازی رایانه ای |
|---------------------------|----------------|----------------|---------------------|
| آستانه آریتمی (میلی آمپر) | $0.7 \pm 0.9$  | $0.1 \pm 0.7$  | $1.2 \pm 0.5$       |
| طول دوره آریتمی (ثانیه)   | $240 \pm 45$   | $180.5 \pm 34$ | $30.5 \pm 4.1$      |
| فرکانس غالب (هرتز)        | $11.3 \pm 1.3$ | $14.9 \pm 1.2$ | $9.1 \pm 0.7$       |
| درصد رخداد آریتمی (%)     | ۸۳             | ۹۸             | ۹۵                  |

جدول ۳- مقایسه پارامترهای پایه الکتریکی ثبت ECG و سرعت ضربانات بطنی، طول دوره پتانسیل عمل در سرعت‌های مختلف

| Ventricular cycle length(ms) | VFT (mA)       | Tpeak/Tend        | QT interval (ms) | QTC (ms)        | Triangulation (ms) | APD30` (ms)     | BCL |
|------------------------------|----------------|-------------------|------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----|
|                              |                | $0.04 \pm 0.005$  | $201/7 \pm 2/20$ | $36/33 \pm 2/2$ | $60/2 \pm 1/14$    | $82/6 \pm 1/42$ | ۳۰۰ |
|                              |                | $0.034 \pm 0.008$ | $181/5 \pm 8/78$ | $36/83 \pm 1/4$ | $56/3 \pm 1/06$    | $82/3 \pm 1/8$  | ۲۶۰ |
| $1294 \pm 399/5$             | $1/1 \pm 0/16$ | $0.01 \pm 0.001$  | $158/2 \pm 4/04$ | $35/17 \pm 0/7$ | $53/3 \pm 0/92$    | $72/2 \pm 0/9$  | ۲۲۰ |
|                              |                | $0.042 \pm 0/1$   | $152/7 \pm 4/12$ | $36/14 \pm 1/1$ | $57/2 \pm 0/98$    | $66/85 \pm 1/2$ | ۱۷۰ |

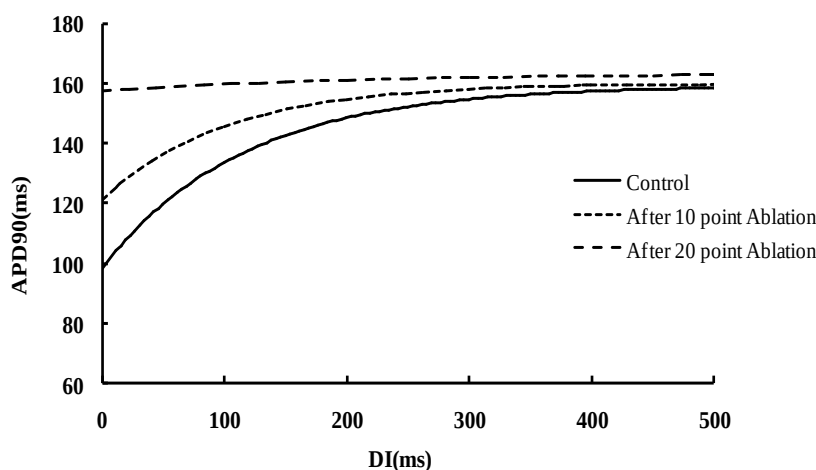
مقایسه بین حداقل و حداکثر پتانسیل عمل در طول پروتکل بازیابی بطنی، Triangulation: فاصله بین فیبریلاسیون ۴۰ و ۹۰٪ در پتانسیل تک فازی بطن راست، QTC: میزان QT اصلاح شده بر اساس سرعت ضربانات قلبی، Tpeak/Tend: فاصله بین حداقل و حداکثر میزان موج Q که بیانگر پراکندگی الکتریکی بطنی می باشد. Ventricular cycle length: طول چرخه فعالیت بطنی.

پروتکل های تحریکی بازیابی بطنی می باشد. در این روش قبل و بعد از سوزاندن، ثبت الکتریکی از نواحی بعد از ضایعه به صورت سیگنال های تک قطبی گرفته شده و منحنی بازیابی بطنی جهت اطمینان از صحت و دقت سوزاندن انجام می شود. همچنین اثرات سوزاندن در خاتمه آریتمی و کاهش فرکانس غالب آریتمی بررسی می شود. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سوزاندن الکتریکی با جریان مستقیم توانست سبب کاهش شیب منحنی بازتوانی بطنی و کاهش فرکانس غالب و تعداد وقایع آریتمی بطنی گردد ولی نتوانست در کاهش خاتمه تعداد رخداد آریتمی موثر باشد.



شکل ۱- قلب ایزوله موش صحرایی به همراه الکترودهای ثبت و تحریک

یکی دیگر از جنبه های منحصر به فرد در تحقیق حاضر استفاده از روش سوزاندن هوشمند اپیکارد بطن و بررسی ضایعات حاصل با استفاده از تکنیک های پاتولوژی و اجرای



نمودار ۲- منحنی بازیابی بطنی قبل و بعد از سوزاندن. APD: پتانسیل عمل دوره ای ۹۰٪، DI: فاصله دیاستولی، ms: میلی ثانیه

می تواند از طریق مکانیسم های الکتریکی، شیمیایی، مکانیکی، کششی و شبیه سازی رایانه ای بوجود آید و شدت بروز آریتمی با توجه به شدت مداخله استرس و غلظت آن متغیر

## نتیجه گیری

آریتمی بطنی در مدل قلب جدا شده موش صحرایی

طرح تشکر و قدردانی می گردد.

## تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

## سهم نویسندگان

د.ش و ح.م: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ و.خ و م.پ: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه و نگارش مقاله؛ م.ر: مشاوره؛ م.ع.ض و ش.ب: اجرای بخشی از مطالعه.

## فهرست منابع

- [1] Qu Z, Weiss JN, Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. *Annu Rev Physiol* 77 (2015) 29-55.
- [2] Clayton RH, Bernus O, Cherry EM, Dierckx H, Fenton FH, Mirabella L, Panfilov AV, Sachse FB, Seemann G, Zhang H, Models of cardiac tissue electrophysiology: progress, challenges and open questions. *Prog Biophys Mol Biol* 104 (2011) 22-48.
- [3] Xie Y, Grandi E, Bers DM, Sato D, How does  $\beta$ -adrenergic signalling affect the transitions from ventricular tachycardia to ventricular fibrillation? *Europace* 16 (2014) 452-457.
- [4] Jin Q, Zhou J, Zhang N, Lin C, Pang Y, Xin Y, Pan J, Gu G, Shen W, Wu L, Defibrillation threshold varies during different stages of ventricular fibrillation in canine hearts. *Heart Lung Circ* 22 (2013) 133-40.
- [5] Moore EN, Spear JF, Ventricular fibrillation threshold; its physiological and pharmacological importance. *Arch Intern Med* 135 (1975) 446-453.
- [6] Osadchii OE, Larsen AP, Olesen SP, Predictive value of electrical restitution in hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298 (2010) H210-220.
- [7] Sidorov VY, Uzelac I, Wikswo JP, Regional increase of extracellular potassium leads to electrical instability and reentry occurrence through the spatial heterogeneity of APD restitution. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301 (2011) H209-H220.
- [8] Filippi S, Gizzi A, Cherubini C, Luther S, Fenton FH, Mechanistic insights into hypothermic ventricular fibrillation: the role of temperature and tissue size. *Europace* 16 (2014) 424-434.
- [9] Barrabés JA, Inserte J, Agulló L, Rodríguez-Sinovas A, Albuquerque-Béjar JJ, García-Dorado D, Effects of the selective stretch-activated channel blocker GsMtx4 on stretch-induced changes in refractoriness in isolated rat hearts and on ventricular premature beats and arrhythmias after coronary occlusion in swine. *PLoS One* 10 (2015) e 0125753.
- [10] Bode F, Franz MR, Wilke I, Bonnemeier H, Schunkert H, Wiegand UK, Ventricular fibrillation induced by stretch pulse: implications for sudden death due to commotio cordis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17 (2006) 1011-1017.

می باشد. این روش به عنوان یک روش معتبر و دقیق و قابل تکرار در بررسی اثرات آریتمی زایی و آنتی آریتمیک داروها و ترکیبات طبیعی می تواند مورد استفاده قرار گیرد. همچنین مدل سوزاندن الکتریکی بطن به صورت کاملاً هوشمند با استفاده از بررسی سیگنال های الکتریکی و آنالیز غیر همزمان آن می تواند به عنوان یک مدل الکتریکی در کنترل و درمان آریتمی های بطنی استفاده شود.

## سپاسگزاری

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان جهت تصویب و در اختیار گذاشتن اعتبار جهت انجام



## Technical report

## Introducing some experimental models of ventricular arrhythmia in rat isolated heart and efficacy of a left ventricular smart ablation protocol in control of arrhythmia

Delaram Shakiba, Hamid Reza Moheimani, Vahid Khoori\*, Mona Pourabouk, Maryam Rajaei, Mohammad Ali Zeyghami, Shabboo Bahramian

*Ischemic Disorders Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran*

Received: 15 June 2015

Accepted: 31 August 2015

### Abstract

**Introduction:** Ventricular fibrillation is one of the main causes of sudden death. In order to evaluate the efficacy and mechanism of anti-arrhythmic drugs, various experimental models of arrhythmia have been developed. In the present study some in vitro models of ventricular arrhythmia in rat isolated heart are presented. Furthermore, efficacy of a smart ablation protocol to suppress ventricular rate is examined.

**Methods:** Five groups of 5 Wistar rats were used in this study. In group I, ventricular fibrillation (VF) was induced in the isolated heart by stepwise increased electrical stimulation (0-5 mA). In group II, VF was induced by stepwise increase in end diastolic pressure (25-100 mmHg). Group III (computerized VF model), computerized electrical stimulation was executed during 2 s in the range of 25-125 ms by AV node pack software. Group IV (hypokalemia-induced VF), VF was induced by diminution of potassium to 2.5-2.9mM in Krebs Henseleit solution. Group V, it was same as group III but smart ablation of the left ventricle was carried out by 110 volt DC power to terminate the VF.

**Results:** Premature ventricular beat, ventricular tachycardia and VF were successfully induced in the first 4 groups. The minimum and maximum threshold of arrhythmia was observed in groups II ( $0.1 \pm 0.07$  mA) and III ( $1.2 \pm 0.05$  mA), respectively. The longest duration of arrhythmia induced by hypokalemia ( $240 \pm 45$  s), while the shortest one provoked by electrical stimulation ( $10 \pm 4$  s). The maximum dominant frequency of arrhythmia was observed in group III ( $14.9 \pm 1.2$  Hz), while the lowest dominant frequency was related to group I ( $7.1 \pm 1.6$ ). The mean number of ablation was  $20 \pm 3$  and VF terminated in 10% of all arrhythmias.

**Conclusion:** Experimental arrhythmia can be induced in rat isolated heart by the all 4 protocols. However, increasing end diastolic pressure and hypokalemia are the most efficient methods for induction of ventricular arrhythmia. Left ventricular ablation by using DC voltage and AV node pack software is a useful method to terminate ventricular arrhythmias.

**Keywords:** Experimental Ventricular fibrillation models, Rat isolated heart, Smart ablation

**Please cite this article as follows:**

Shakiba D, Moheimani HR, Khoori V, Pourabouk M, Rajaei M, Zeyghami MA, Bahramian S, Introducing some experimental models of ventricular arrhythmia in rat isolated heart and efficacy of a left ventricular smart ablation protocol in control of arrhythmia. *Iran J Physiol Pharmacol* 1 (2017) 139-147.

\*Corresponding author e-mail: vaph99@yahoo.com  
Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>  
E-mail: [ijpp@phypha.ir](mailto:ijpp@phypha.ir)