

بررسی اثرات گیاه سرخاب کولی بر روی خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی - بطنی قلب جدا شده موش صحرائی نر

دکتر وحید خوری* - دکتر سیدمحسن نایب پور*** - دکتر یونس اشرفیان***

دکتر عباس حاجی آخوندی****

چکیده:

گیاهان دارویی، به دلیل سهولت دسترسی، کاهش عوارض جانبی و قیمت مناسب، به عنوان جایگزین های شایسته داروهای شیمیایی، همواره مورد توجه بوده اند؛ از طرفی تاکنون داروی ایده آل در درمان طیف وسیع تاکی آریتمی های فوق بطنی تعریف نشده است. تدابیر دارویی به دلیل وجود عوارض جانبی و احتمال تشدید آریتمی همواره با عدم کارایی در درمان این نوع آریتمی ها روبرو شده اند. با توجه به گزارش های در منابع مختلفی که در مورد اثرات قلبی و عروقی گیاه سرخاب کولی فارموکولوژیک و (Phytolacca Decandra) طب سنتی دیده می شود، تصمیم گرفته شد که با کمک مدل تجربی قلب ایزوله موش اثرات غلظت های صحرائی الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی - (Langandrof) مختلف عصاره متانولی این گیاه بر روی خواص بطنی مورد مطالعه قرار گیرد. نتایج این تحقیق بیانگر این مسئله می باشند که عصاره متانولی گیاه سرخاب کولی در یک مدل وابسته به غلظت سبب تقویت پارامترهای الکتروفیزیولوژیک پایه گره دهلیزی - بطنی شده و با مکانیسم احتمالی شبه پاراسمپاتیکی، می تواند نقش ضد آریتمی فوق بطنی این گیاه را مطرح کند.

واژه های کلیدی: آریتمی، مدل لانگندروف، گره دهلیزی - بطنی، الکتروفیزیولوژی، سرخاب کولی

* - استادیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

** - استادیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** - دکترای داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

**** - استادیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه:

سالانه حدود ۱/۵۰۰/۰۰۰ نفر در ایالات متحده به علت مرگ ناگهانی قلبی، از بین می‌روند که علت بیشتر از ۸۰٪ این مرگ‌ها، آریتمی قلبی می‌باشد (۱).

یکی از انواع مهم آریتمی قلبی، تاکی آریتمی های فوق بطنی می‌باشد که با توجه به دامنه وسیع شدت وقوع حملات و میانگین پائین سن افراد مبتلا، نیاز به یافتن دارویی با کارایی بالا و سمیت حداقل را آشکار می‌سازد؛ داروهای موجود در درمان تاکی آریتمی های فوق بطنی، به علت وجود عوارض جانبی، مخصوصاً عوارض آریتمی‌زا، نتوانسته‌اند به عنوان داروی ایده‌ال در درمان آریتمی های فوق مطرح شوند (۲). با توجه به سابقه‌ای طولانی استفاده از ترکیبات گیاهی در درمان تاکی آریتمی های فوق بطنی (اثرات دیژیتال در خاتمه فیبریلاسیون دهلیزی حاد)، تحقیقات گسترده‌ای در جستجوی داروی گیاهی ایده‌ال در درمان طیف وسیع تاکی آریتمی های فوق بطنی شروع شده است و تاکنون نیز ادامه دارد (۲).

سرخاب کولی (*Phtolacca Decandra*) از شاخه دانه دارها، رده دولپه‌ای‌ها، تیره فیتولاکاسه می‌باشد. این گیاه علفی چند ساله، دارای ریشه ضخیم، ساقه‌ای منشعب و گوشت دار است (۳). از ترکیبات گلکوزیدی این گیاه می‌توان به فیتولاکسین

اشاره کرد؛ همچنین فیتولاکازید A و B، کاتشین، فلاونوئید، آسپاراژین، اسیدفیتولاکسیک و فیتولاکانین نیز در این گیاه شناسایی و جدا شده است (۴).

سرخاب کولی دارای اثر مسهل و قی آور می‌باشد. در طب سنتی از آن به عنوان درمان روماتیسم مزمن، اسکوریت، سوءهاضمه و اختلالات گوارشی از آن نام برده شده است (۳). مصرف مقادیر کم این گیاه، ایجاد اختلالات گوارشی و التهاب دستگاه گوارش و کندی تنفس کرده و حرکات قلب را به تدریج کم می‌کند (۵، ۳). عصاره این گیاه خاصیت سرطان‌زایی دارد (۳). مواد محلول در آب این گیاه محرک و مواد محلول در الکل آن، سبب کاهش فعالیت محور مغزی - نخاعی می‌شود (۶). تزریق کم عصاره فیتولاکا، به گربه، سبب دپرسیون تنفسی و گردش خون حیوان می‌شود (۷). تخریب لوکوسیت‌ها و اریتروسیت‌های انسانی از دیگر اثرات کاربرد عصاره گیاه سرخاب کولی می‌باشد (۴).

در این مطالعه، اثرات غلظت‌های مختلف عصاره متانولی سرخاب کولی، در آزمایش‌های جداگانه، بر روی خواص الکتروفیزیولوژیک پایه و کارکردی گره دهلیزی - بطنی، مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه می‌تواند به طور دقیق، رفتار ضد آریتمی یا آریتمی‌زای

استفاده بر حسب گرم در لیتر شامل
D - Glucose (1), NaHCO₃ (0.05), CaCl₂
(0.1), KCL (0.075), NaCL (8)

بوده است، که با فشار ثابت می باشد با 68 ± 2 میلی لیتر جیوه از طریق سیستم پرفیوژن معکوس رگ های کرونر را تغذیه می کرد.

درجه حرارت محلول، همواره در محدوده $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ و PH آن در حدود 7.5 ± 0.5 ثابت نگهداشته می شد و پیوسته توسط گاز کاربوژن (CO_2) 95% ، 5% گازدهی می گردید. تحت فشار فوق، جریان مایع خروجی از قلب، همواره بین $12-9$ میلی لیتر در دقیقه در نظر گرفته شد، که در صورت تغییر در جریان خروجی در حین آزمایش، قلب مورد نظر، کنار گذاشته می شد.

الکتروگرام های موضعی، از طریق دو الکتروود دو قطبی از جنس نقره با پوشش تفلون (قطر 0.25 میلی متر) که یکی در دهلیز راست و دیگری در بطن راست در مجاورت سپتوم بین بطنی قرار می گرفت، ثبت می شد. الکتروود تحریکی از جنس استیل زنگ نزن در کریستاترمینالیس در دهلیز راست در مجاورت گره سینوسی دهلیزی قرار می گرفت. تحریکات به کار رفته در این مدل، تک فازی، مربعی شکل، با دوره زمانی 4 میلی ثانیه و ولتاژ 2 برابر آستانه تحریک بود که از طریق رایانه (IBM Pc/2 Compatible) ایجاد می شد. جهت تقویت و فیلتر و ثبت امواج از دستگاه فیزیوگراف ۸ کاناله (Narco Bioscience) استفاده گردید؛ کلیه

سرخاب کولی را، مستقل از عوامل مداخله گر و زمینه ای (اثرات بر روی CNS، بر روی عروق و ...) بر ما آشکار سازد.

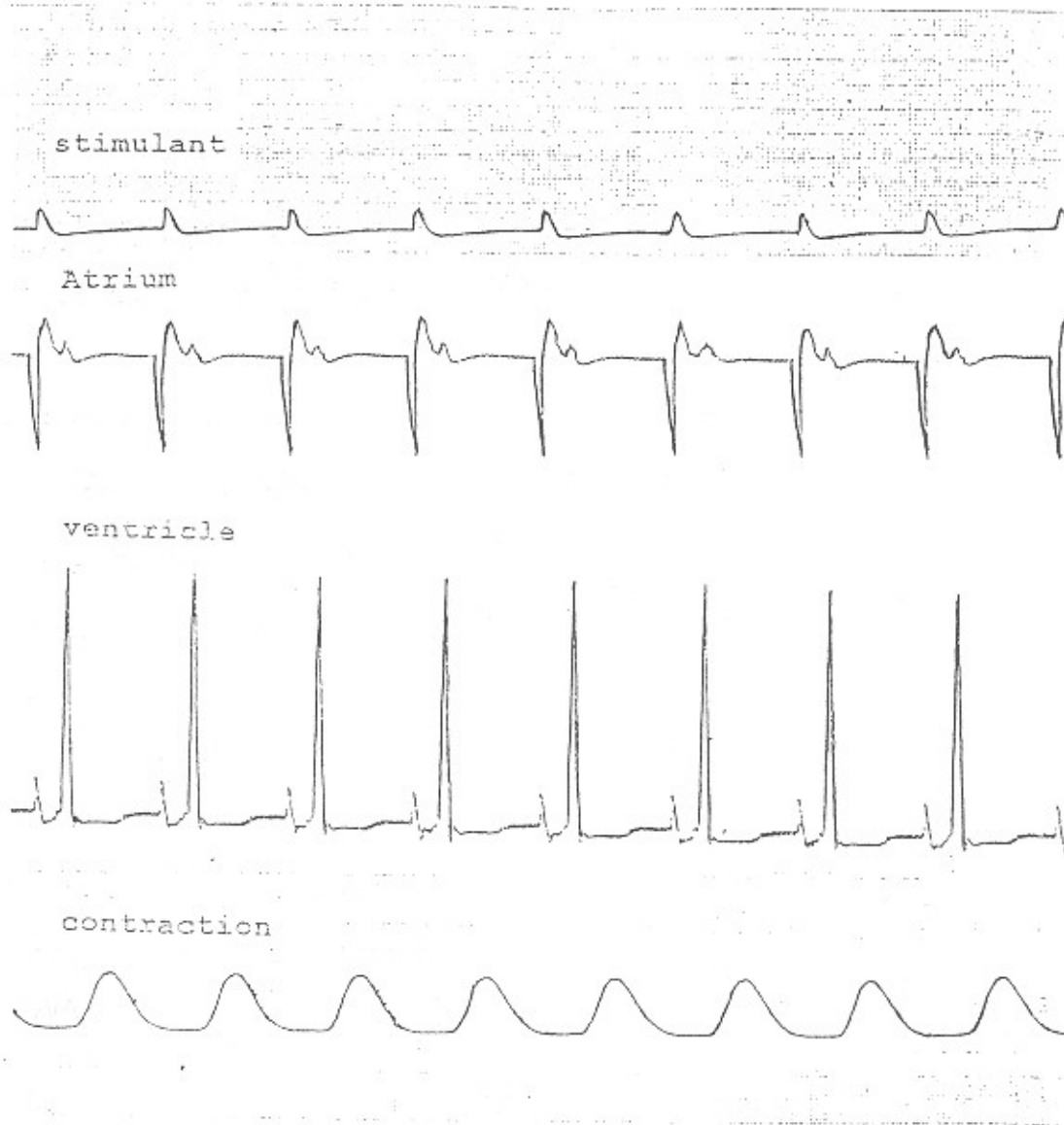
مواد و روشها:

تهیه نمونه:

گیاه سرخاب کولی مورد استفاده در این آزمایش، از منطقه محمودآباد، جمع آوری شد؛ گیاهان جمع آوری شده پس از خشک کردن توسط دستگاه سوکسله، با کمک حلال متانول، عصاره گیری شد؛ پس از تغلیظ، درصد آلکالوئید، فلائوئید، ساپونین و تانن موجود در عصاره توسط متدهای فیتوشیمیایی مشخص گردید.

تهیه قلب ایزوله در مدل لانگندروف:

در تمامی آزمایش ها از موش های صحرایی نژاد Sprague-Dewley در محدوده وزن $250-350$ گرم - که از حیوان خانه گروه فارماکولوژی دانشگاه شهید بهشتی تهیه شده بود - استفاده شد. ابتدا حیوانات توسط تزریق پنتوباریتال سدیم (Sigma) به صورت داخل صفاقی (40 mg.kg) بیهوش شدند سپس هپارین (Leo) با دوز 500 lu.100 gram به آن ها تزریق گردید، بعد از بیهوشی کامل از طریق بازکردن نای و لوله گذاری، تحت کنترل ونتیلاتور (Narco-Bioscience) قرار گرفتند، آنگاه با بازکردن قفسه سینه و قراردادن یک کانول در آئورت قلب، سریعاً به سیستم پرفیوژن لانگندروف متصل گردیدند. محلول تیروید مورد



شکل ۱: نمونه‌ای از ثبت پارامترهای قلبی در حین اجرای آزمایش در مدل قلب ایزوله موش صحرائی نر با کمک مدل لانگندروف

و فاصله مورد نظر طبق تعریف بالا اندازه گیری می شود.

WBCL (Wenchebach cycle length):

افزایش تدریجی در سرعت تحریک دهلیزها است؛ به طوری که بعد از مدتی بلوک دو به یک دهلیزی - گره ای ختم می شود؛ جهت اجرای پروتکل فوق، قلب را با سرعت BCL تحریک کرده و هر ۱۰ ضربه، سرعت تحریک را افزایش می دهیم تا بلوک دو به یک دیده شود.

Recovery: بازیابی مجدد قابلیت تحریک پذیری در گره متعاقب اعمال یک تحریک تاخیری است که با افزایش AVCT همراه می باشد؛ جهت اجرای آن، بعد از ۵ دقیقه تحریک پایه، ۱۰ تحریک LC و سپس یک تحریک PC به بافت وارد می کنیم و بتدریج فرکانس تحریک تاخیری را کمتر می کنیم، تا حدی که گره قادر به عبور ایмпالس وارده از دهلیزها نباشد؛ با رسم فاصله زمانی V_1A_2 (ریکاوری) در مقابل A_2V_2 (هدایت موج) منحنی تک توان نزولی به دست می آید که شیب منحنی (Trec)، محل برخورد با محور عمودی (AVCO) و محل تلاقی با محور افقی (B) پارامترهای قابل گزارش پروتکل فوق می باشند. (شکل ۳)

ERP (زمان تحریک ناپذیری موثر):

طولانی ترین فاصله دو ثبت متوالی دهلیزی است که متعاقب آن بلوک دو به یک دهلیزی - گره ای رخ دهد.

ترکیبات متشکله تیرویداز شرکت Merck تامین گردید؛ بجز دکستروز که از شرکت Fluka تهیه شد.

پروتکل های تحریکی:

مفاهیم پایه مورد استفاده در پروتکل های تحریکی عبارتند از:

BCL (Basic cycle Length): طولانی ترین فاصله دو تحریک متوالی است که در طول آزمایش به نمونه مورد نظر وارد می شود و معمولاً ۳۰ تا ۵۰ ثانیه سریع تر از سرعت ضربانات خودبخودی قلب مورد آزمایش انتخاب می گردد.

LC (Long cycle): همان BCL است که در طول پروتکل های تحریکی به منظور رهایی از اثرات فشار وارده به بافت، بطور متناوب به نمونه وارد می شود.

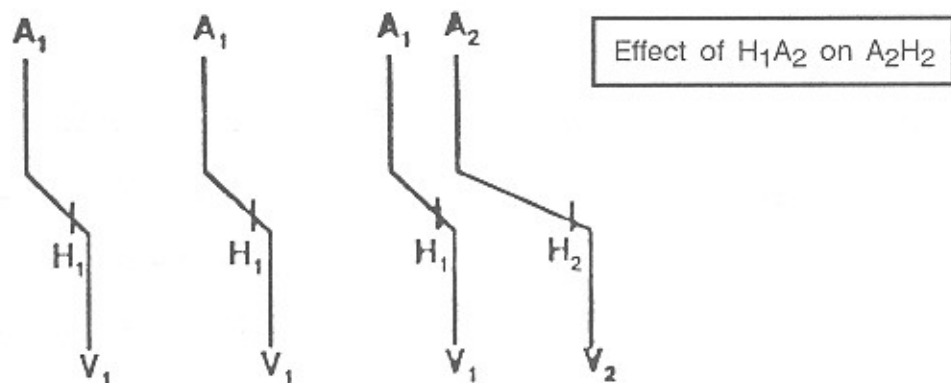
PC (Premature cycle): ضرباتی است که در هر لحظه از زمان، وضعیت گره نسبت به آن، ارزیابی می شود و می تواند از مقادیر خیلی زیاد (BCL) تا مقادیر خیلی کم (ERP) در نوسان باشد.

AVCT:

(Atrio-ventricular conduction time)

فاصله زمانی بین ظهور اولین انحراف در الکتروکاردیوگرام ثبت دهلیزی تا اولین انحراف در الکتروکاردیوگرام ثبت بطن ها می باشد و مقادیر بین ۶۰-۱۲۰ میلی ثانیه را در بر می گیرد؛ برای اندازه گیری آن، قلب، با سرعت BCL تحریک شده

A.AV nodal recovery



شکل ۳

شرح تجربیات:

به مدار اضافه گردید که به مدت حداقل ۱۰ دقیقه در تماس با قلب بوده است؛ آنگاه پروتکل‌های تحریکی بار دیگر تکرار شد.

جهت رقیق کردن عصاره متانولی گیاه سرخاب کولی از حلال تیروید استفاده شد و بر اساس آزمایش‌های مقدماتی - که در طی آن، اثرات عصاره گیاه بر روی قابلیت انقباضی و تعداد ضربانات قلب، مورد ارزیابی قرار گرفت - غلظت‌های W/V 1×10^{-7} و 2×10^{-7} و 5×10^{-7} از گیاه سرخاب کولی جهت آزمایش‌های الکتروفیزیولوژیک انتخاب گردید.

تمام نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد نشان داده شده است؛ جهت مشخص کردن توزیع نرمال - غیرنرمال داده‌ها، از آزمون بارتلت و نرم‌افزار SAS استفاده شد و جهت مقایسه بین گروه کنترل و دارو، از آزمون paired - test

قبل از شروع آزمایش، قلب‌های مورد نظر باید حداقل بمدت ۳۰ دقیقه از نظر قابلیت انقباضی، جریان عروق کرونر، زمان AVCT و WBCL، پایدار باشند؛ در صورت تغییر مشخص هر یک از پارامترهای فوق، قلب مورد نظر کنار گذاشته می‌شود.

پروتکل WBCL به عنوان ایندکس پایداری الکتروفیزیولوژیک قلب در طول آزمایش در نظر گرفته می‌شود؛ این پروتکل، قبل و بعد از اضافه کردن دارو و در انتهای آزمایش، بعد از شستشوی قلب اجراء می‌شود و میانگین تغییرات حاصل نباید از $4 \pm 5/4$ میلی‌ثانیه تجاوز کند.

طراحی آزمایش شامل مراحل کنترل و دارو بوده است؛ در مرحله کنترل، پروتکل‌های تحریکی در حضور تیروید انجام گرفت؛ سپس عصاره متانولی

افزایش یکسان در پارامتر فوق گردید و غلظت 1×10^{-7} تغییرات معنی داری را در پارامتر فوق ایجاد نکرد (شکل ۲).

در مورد پارامتر AVCT غلظت 2×10^{-7} و 5×10^{-7} سبب ایجاد حداکثر تغییر معنی دار در افزایش زمان هدایت دهلیزی - گره ای AVCT شد؛ در مورد غلظت 1×10^{-7} تغییرات معنی داری نسبت به گروه کنترل دیده نشد (شکل ۲).

مطابق جدول ۲ پارامترهای حاصل از اجرای پروتکل ریکاوری، تحت تأثیر غلظت های مختلف سرخاب کولی، تغییرات معنی داری در پارامتر $AV\infty$ و B نشان دادند (حداکثر تغییرات در مورد $AV\infty$ در غلظت 2×10^{-7} و حداکثر تغییرات در مورد ثابت B در غلظت 5×10^{-7} بدست آمد)؛ ولی ثابت زمانی شروع ریکاوری (Trec) تغییر معنی داری را در هیچ یک از غلظت های فوق نشان نداد (جدول ۲).

استفاده گردید؛ آنالیز منحنی های غیرخطی نیز با کمک نرم افزار Statgraph و تکنیک Marquardt انجام گرفت.

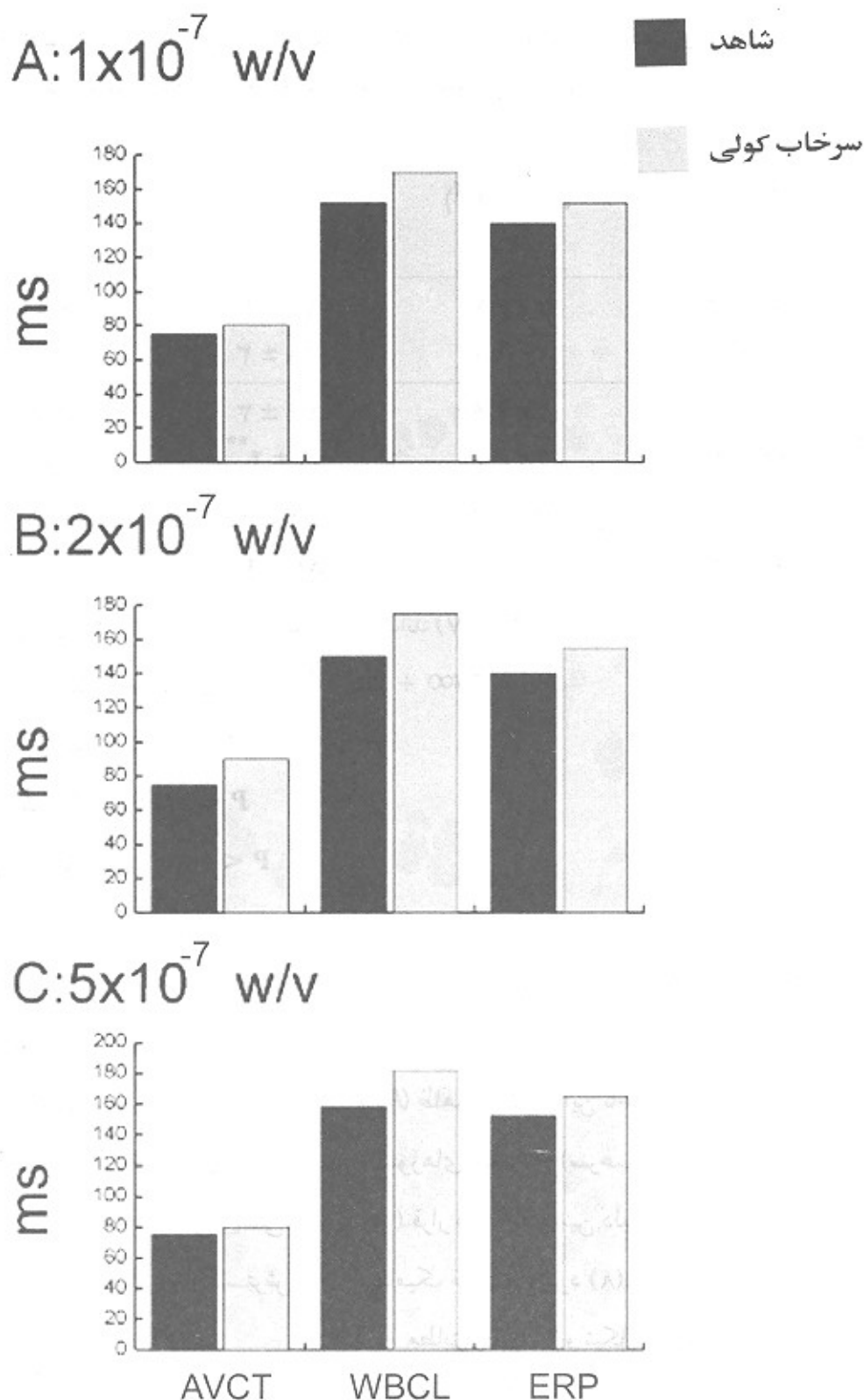
یافته ها:

مقایسه میزان ترکیبات گیاه سرخاب کولی (جدول ۱)، بیانگر این نکته می باشد که آکالوئیدها و ساپونین ها بیشترین مقدار و فلاونوئیدها کمترین مقدار اجزاء تشکیل دهنده عصاره چای را تشکیل می دهند.

مطابق شکل ۲، گیاه سرخاب کولی در یک مدل وابسته به غلظت سبب افزایش میزان پارامترهای الکتروفیزیولوژیک پایه (WBCL, ERP, AVCT) شد که از پارامترهای فوق WBCL حساسترین و ERP مقاوم ترین بوده است؛ حداکثر تغییرات در WBCL در غلظت 5×10^{-7} و حداقل آن، در غلظت 1×10^{-7} بدست آمد؛ در حالی که در مورد ERP غلظت 2×10^{-7} و 5×10^{-7} سبب ایجاد

جدول ۱: مقایسه میزان ترکیبات موجود در گیاه سرخاب کولی جمع آوری شده از ناحیه محمود آباد مازندران

نام گیاه	الکالوئید	ساپونین	تانن	فلاونوئید
سرخاب کولی	+۲	+۲	-	+۱



شکل ۲: اثرات غلظت‌های مختلف عصاره گیاه سرخاب کولی (1×10^{-7} و 2×10^{-7} و 5×10^{-7} W/V) بر روی زمان هدایت گره‌ای (AVCT) زمان Wenckebach و زمان تحریک ناپذیری مؤثر (ERP) قلب جدا شده موش صحرائی نر ($n=7$) تمام نتایج به صورت

میانگین \pm خطای استاندارد گزارش شده است.

* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل $P < 0.05$

** تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل $P < 0.01$

*** تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل $P < 0.001$

جدول ۲: مقادیر به دست آمده از اجرای پروتکل تحریکی recovery در حضور تیروید و در حضور غلظت‌های مختلف عصاره گیاه سرخاب کولی

B (ms)	τ_{rec} (ms ⁻¹)	AV ∞ (ms)	غلظت	
			پارامتر	
۲۶۶ ± ۱۴	۳۹ ± ۳	۷۶ ± ۴	شاهد	۱ × ۱۰ ^{-۷} W/V
۴۱۵ ± ۱۸*	۴۰ ± ۴	۸۸ ± ۳	دارو	
۱۹۵ ± ۱۲	۵۴ ± ۶	۷۲ ± ۳	شاهد	۲ × ۱۰ ^{-۷} W/V
۳۴۳ ± ۲۰*	۴۸ ± ۶	۸۹ ± ۴**	دارو	
۳۱۷ ± ۱۸	۳۶ ± ۴	۷۴ ± ۴	شاهد	۵ × ۱۰ ^{-۷} W/V
۵۴۰ ± ۱۳***	۴۰ ± ۵	۸۴ ± ۲*	دارو	

تمام نتایج به صورت میانگین ± خطای استاندارد گزارش شده‌اند (n = ۷)

AV_t = AV ∞ + B.e^{-tVA} و B ضرایب ثابت معادله مقابل می‌باشند.

* تفاوت معنی دار با گروه کنترل P < ۰/۰۵

** تفاوت معنی دار با گروه کنترل P < ۰/۰۱

*** تفاوت معنی دار با گروه کنترل P < ۰/۰۰۱

بحث:

گره دهلیزی - بطنی، تأخیر در هدایت امواج است که به صورت فاصله زمانی اشتقاق دهلیزی و بطنی (AV) ظاهر می‌شود؛ این تأخیر تحت تأثیر فاکتورهای متعددی (سرعت ایمپالس، محل ورود، ...) قرار دارد؛ به همین دلیل، رفتار گره به صورت دینامیک ظاهر می‌شود (۸).

مطابق جدول ۲ و شکل ۲، افزایش پارامترهای ERP، AVCT، WBCL توسط عصاره سرخاب کولی، بیانگر نقش شبه پاراسمپاتیکی آن می‌باشد؛ بدین ترتیب که جواب معمول کاهش در سرعت هدایت در گره متعاقب افزایش در سرعت ضربانات

گره دهلیزی - بطنی به عنوان مرکز کنترل طبیعی آریتمی‌های فوق بطنی، با مکانیسم ناشناخته مطرح می‌باشد؛ این مکانیسم‌ها با کنترل ایمپالس‌های ورودی به بطن‌ها، در طی تاکی آریتمی، قادر به حفظ بازده قلبی و جلوگیری از گسترش آریتمی می‌باشند؛

تحت تأثیر قرار گرفتن مکانیسم‌های فوق، توسط ترکیبات مختلف، احتمالاً می‌تواند ما را به سوی داروی ایده‌ال در درمان آریتمی‌های فوق بطنی راهنمایی کند (۸). مهم‌ترین شاخص عملکرد

(افزایش در B و AV ∞) می تواند احتمال نقش عصاره گیاه بر سایر جریان های یونی موجود در گیاه را مطرح کند.

مطابق جدول ۲، عصاره متانولی گیاه سرخاب کولی سبب افزایش معنی دار پارامترهای $ERP, AVCT$ می شود؛ مکانیسم تأخیر در گره و ایجاد تحریک ناپذیری در سلول های گره، تاکنون به درستی مشخص نشده است؛ تئوری های مختلفی در این زمینه ارائه شده است که در هر کدام از آنها، دسته سلول های خاصی، یا جریان یونی مشخصی، در توجیه پدیده های فوق، مسئول دانسته شده اند (۱۰).

در هر حال تعیین دقیق مکانیسم اثرات عصاره سرخاب کولی بر روی $ERP, AVCT$ ، احتیاج به بررسی همزمان نقش سیستم های سمپاتیک، پاراسمپاتیک و آدنوزین و همچنین استفاده از تکنیک های دقیق ثبت جریان های یونی غشائی ($patch\ clamp, voltage\ clamp$) دارد؛ با این وجود، این مطالعه توانست برای اولین بار نقش احتمالی گیاه سرخاب کولی را در جلوگیری از بروز و یا خاتمه آریتمی های فوق بطنی مطرح کند.

مکانیسم اثرات این گیاه و احتمال ایجاد اثرات مفید، در صورت مصرف بالینی در انسان، از دیگر مواردی است که لزوم تحقیقات و بررسی های بیشتری را در این زمینه آشکار می سازد.

قلبی تقویت شده و از طرفی با افزایش ERP مکانیسم های حفاظتی گره از سمت دهلیزها را تقویت کرده و در این شرایط گره قادر به هدایت ایмпالسهای با سرعت بالا به بطن ها نمی باشد؛ از طرفی با افزایش $WBCL$ حتی در سرعت های پائین، تحریک قلبی بلوک $WBCL$ دیده می شود که تمامی شرایط فوق، بیانگر اثرات ضدآریتمی گیاه سرخاب کولی می باشد. اثرات نسبتاً کمتر عصاره گیاه بر روی ERP در مقایسه با ($AVCT, WBCL$) بیانگر نقش کمتر گیاه در دپرس کردن فعالیت سلول های قسمت پروگزیمال گره دهلیزی - بطنی است.

مطابق جدول ۲، اثرات سرخاب کولی به صورت تغییر مکان به سمت بالا و راست منحنی ریکآوری ظاهر می شود؛ در نتیجه افزایش معنی دار در پارامتر B و AV ∞ ایجاد می گردد؛ در صورتی که شیب منحنی ($Trec$) تغییر معنی داری را در هیچ یک از غلظت های به کار رفته نشان نمی دهد. ثابت زمانی شروع ریکآوری ($Trec$) را در ارتباط با کینتیک غیرفعال شدن کانال های کلسیم نوع L در ناحیه سلول های N و NH گره دهلیزی - بطنی می دانند (۹).

نتایج این مطالعه می تواند بیانگر عدم تاثیر عصاره گیاه چای، بر کینتیک کانال های کلسیم باشد؛ در این صورت، دپرسیون نسبی سلول های گره که در غلظت های به کار رفته دیده شده است،

REFERENCES:

- 1-Tamargo J, Valenzuela C, Delpon E. New insights into the pharmacology of sodium channel blockers. *Eur Heart J.* 1992 ; 13 (suppl F):2-13.
- 2-Cobbe SM. Drug therapy of supraventricular tachyarrhythmias based on efficacy or futility ? *Eur Heart J.* 1994 ; 15 (suppl A):22-60.
- ۳ - زرگری.ع. گیاهان دارویی. جلد اول. تهران انتشارات دانشگاه تهران؛ ۱۳۷۱.
- ۴ - اشرفیان. ی، بررسی اثرات عصاره توتال سرخاب کولی روی سیستم هدایتی قلب ایزوله رات. پایان نامه شماره: ۳۸۹۸. دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران. دانشکده داروسازی؛ ۱۳۷۷.
- 5-Tyler V.E, Brady L.R, Robbers J.E. *pharmacognosy.* 9th edition. 1988.
- 6-Halan S, David M, Georg.V.A factor in food Which impairs sodium - potasium ATP-ase in vitro . *Am J Cli.Nutr.* 1982; 35(2):9250-9257.
- 7-Sam W,Glenn L, Marvin R, Goldstein S. Achemical and pharmacological study of phtolacca americana.*J AM pharm Assoc.* 193;7 26: 306-312.
- 8-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: 90-102.
- 9-Billette J, Janse MJ, Van capelle F.J. Anderson RH, Touboul p, Durrer D. Cycle Length dependent properties of AV - node activation in rabbit hearts . *Am J physiol.* 1976 ; 123 : 1129-1139.
- 10-Billette J, Shrier A. Atrioventricular nodal activation and functional properties . In: Zipe DP, Jalife J, edi. *Cardiac Electrophysiology : From cell to bedside . philadelphia: WP Saunders.* 1995 ; 216-228.