

Fig. 3. Snap shots of front-tail maps during VTs induced by cross-field stimulation before (A) and after application of an amiodarone concentration of $5 \mu\text{mol/L}$ (B). The front chased its own tail during counterclockwise rotation in both control and after amiodarone (the data were obtained from the same heart). Ventricular tachycardia cycle lengths were 142 to 144 milliseconds in control and 168 to 181 after amiodarone. The distance between the tail and front corresponds to the spatial excitable gap.

control. Ventricular tachycardia cycle length was increased from 139 ± 6 milliseconds in the control to 172 ± 9 milliseconds after nifekalant ($n = 8$, $P < .05$). The incidence of sustained VT (>30 seconds) was decreased from 25% (10/40) to 10% (3/30).

Fig. 2B shows an activation pattern during a short VT (lasting 3 seconds) induced after application of nifekalant. Wave fronts were circulating around an extremely long and tortuous FBL. In the presence of nifekalant, the reentry circuit showed a large and irregular meandering, and FBL changed its configuration in a beat-to-beat manner. This was the result of frequent interactions (collision) of the wave front and the wave tail, giving rise to split of the wave or sudden movement of the rotation center. The action potential signals recorded from the circuits also showed marked beat-to-beat variation with frequent local conduction block. Similar destabilization of spiral reentry by a nifekalant concentration of $0.1 \mu\text{mol/L}$ was observed in other 5 hearts.

Nifekalant at $0.1 \mu\text{mol/L}$ was shown to suppress primarily I_{K_r} in ventricular myocytes [5,9]. Nifekalant also possesses inhibitory effects on other potassium currents, but it requires much higher concentrations (>3 $\mu\text{mol/L}$) [5]. The nifekalant-induced modification of spiral reentry is therefore attributable to the blockade of I_{K_r} causing repolarization delay throughout the ventricles and limited proportion of excitable tissue in the reentry circuits.

8. Effects of amiodarone

Under basic stimulation, a 20-minute application of an amiodarone concentration of $5 \mu\text{mol/L}$ caused a significant reduction of conduction velocity (by 6%–15%) and a moderate prolongation of APD (by 5%–12%). Ventricular tachycardias induced by S1-S2 cross-field stimulation in the presence of amiodarone had longer cycle length and much shorter duration than the control. Ventricular tachycardia

cycle length was increased from 133 ± 7 milliseconds in the control to 166 ± 12 milliseconds after amiodarone ($n = 8$, $P < .05$). The incidence of sustained VT (>30 seconds) was decreased from 30% (16/54) to 4% (2/52).

Spiral reentry induced in the presence of amiodarone was characterized by a larger distance between wave front and wave tail, and longer FBL at the terminal segments. Fig. 3 shows snap shots of the front-tail maps during spiral reentry induced by cross-field stimulation. In the control, the wave front chased its own tail with a close distance (minimal electrical diastole or excitable gap), and there was a chance for the wave front to encounter the tail, giving rise to a transient breakup. The broken wave front merged spontaneously, and a single spiral was resumed. In the spiral-type excitations induced after application of amiodarone, the wave front chased its own tail with a larger distance (spatial excitable gap), and the wave front did not encounter the tail. Similar reduction of breakup events after amiodarone was observed in the other 5 hearts.

Amiodarone is known to affect many different kinds of molecular targets including sodium, calcium, and potassium channels, ion transporters, and pumps [10]. Characteristic features of spiral modification by amiodarone may be the result of its combined effects on both depolarization and repolarization phases of action potential. The breakup of wave fronts of functional reentry is supposed to play important roles for the transition from VT to ventricular fibrillation [2,3]. Accordingly, it should be decreased by drug treatment, and amiodarone seems to be most appropriate among the 3 kinds of antiarrhythmic drugs tested.

9. Conclusions

Multifaceted drug actions on the action potential dynamics may be required for early termination of spiral-type reentry without causing breakup of spirals. Amiodarone

could be a prototype drug for us to obtain an insight into the issue.

Acknowledgment

This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (A) from Japan Society for the Promotion of Science, by the Health and Labour Science Research Grant for research on medical devices for analyzing, supporting, and substituting the function of human body from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H15-16 Physi-001), and by the research grant for cardiovascular diseases (15C-6) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

References

- [1] Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature* 1998;392:75.
- [2] Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, et al. Chaos and transition to ventricular fibrillation. A new approach to antiarrhythmic drug evaluation. *Circulation* 1999;99:2819.
- [3] Samie FH, Jalife J. Mechanisms underlying ventricular tachycardia and its transition to ventricular fibrillation in the structurally normal heart. *Cardiovasc Res* 2001;50:242.
- [4] Jalife J. Dynamics and molecular mechanisms of ventricular fibrillation in normal hearts. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 390.
- [5] Nakaya H, Uemura H. Electrophysiology of nifekalant, a new class III antiarrhythmic drug. *Cardiovasc Drug Rev* 1998;16:133.
- [6] Schlij MJ, Lammers WJEP, Rensma PL, et al. Anisotropic conduction and reentry in perfused epicardium of rabbit left ventricle. *Am J Physiol* 1992;263:H1466.
- [7] Amino M, Yamazaki M, Nakagawa H, et al. Combined effects of nifekalant and lidocaine on the spiral-type re-entry in a perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium. *J Circulation* 2005;69:576.
- [8] Kodama I, Ogawa S, Inoue H, et al. Profiles of aprindine, cibenzoline, pilsicainide and pimenol in the framework of the Sicilian Gambit. *Jpn Circ J* 1999;63:1.
- [9] Kushida S, Ogura T, Komuro I, et al. Inhibitory effect of the class III antiarrhythmic drug nifekalant on HERG channels: mode of action. *Eur J Pharmacol* 2002;458:19.
- [10] Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res* 1997;35:13.

心室スパイラル・リエントリーに対する 抗不整脈薬の作用

児玉 逸雄, 本荘 晴朗

要約: 心室頻拍・細動 (VT/VF) の成立には、渦巻き型の旋回興奮 (スパイラル・リエントリー) が重要な役割を果たすことが示され、それらの重大な不整脈の制御を考える上での新しい概念として注目を集めている。我々は、高分解能活動電位光学マッピングを用いた実験で、ウサギ心臓に誘発したスパイラル・リエントリーのダイナミクス解析を行い、Naチャンネル遮断薬、遅延整流型 Kチャンネルの速い活性化成分 (I_{Kr}) に対する遮断薬 (nifekalant)、および amiodarone の作用を観察し、心室スパイラル・リエントリーの薬物制御に関する考察を行った。心内膜側を凍結凝固し、心外膜下心室筋だけを残存させた二次元心室筋標本に電場刺激を与えて VT を誘発すると、機能的ブロックライン (FBL) の周囲を旋回するスパイラル・リエントリーを画像として捉えることができた。Naチャンネル遮断薬は FBL の延長と VT 周期の延長をもたらすと同時に、スパイラルを安定化させ、VT 持続時間を延長した。Nifekalant は、FBL を極端に延長させると同時に、旋回経路の大きなさまよい運動 (meandering) をもたらした。スパイラルは不安定となり、興奮前面と後面の相互作用 (front-tail interaction) による興奮波面の分裂 (wave-break) や自然停止が生じやすくなった。Amiodarone は FBL と VT 周期の延長をもたらしたが、VT 持続時間は短縮し、front-tail interaction は減少した。スパイラルの分裂をもたらすことなく、その停止を促すためには活動電位の脱分極と再分極の両者に対して多面的に作用する薬物が必要であると考えられる。

はじめに

心室の頻脈性不整脈 (頻拍・細動) は血行動態の破

綻をきたし、心臓突然死の主要な原因となることが知られている (1, 2)。近年、これらの致命的な不整脈の発症に渦巻き型の旋回興奮 (スパイラル・リエントリー) が重要な役割を果たすことが示され、それらの不整脈の制御を考える上での新しい概念として注目を集めている (3-6)。スパイラル・リエントリーは化学溶液中での発色反応 (Belousov-Zhabotinsky reaction) や、非線形媒体を想定したコンピュータシミュレーションから提唱された概念であるが、膜電位感受性色素を用いた活動電位光学マッピング技術の進歩によって、動物の灌流心でも観察できるようになった (3)。しかし、心室におけるスパイラル・リエントリーのダイナミクスに対する薬物の作用に関しては、まだ解明されていない部分が多い。我々は、東京大学大学院新領域創成科学研究科の佐久間一郎教授との共同研究により、高速ビデオカメラを用いた独自の心筋活動電位光学マッピングシステムを開発し、心室スパイラル・リエントリーのダイナミクスと薬物による修飾様式を検討する動物実験を行ってきた (7-10)。本稿では、それらの結果を紹介するとともに、今後の研究展開の方向について述べてみたい。

1. 光学マッピング実験装置

神経や心筋を特殊な色素 (膜電位感受性色素) で染色し、励起光照射により得られた蛍光を測定して活動電位シグナルを記録する研究はすでに 1970 年代から始まっている。これまで、世界で開発され、不整脈解析実験に使用された心筋活動電位光学マッピングシステムとしては、①光電子増幅管 (photomultiplier, PMT) 方式、②レーザースキャニング方式、③ CCD カメラ方式、④フォトダイオードアレイ (PDA) 方式

キーワード: スパイラル・リエントリー, 光学マッピング, Naチャンネル遮断薬, Kチャンネル遮断薬, アミオダロン
名古屋大学環境医学研究所 (〒464-8601 名古屋市千種区不老町)

e-mail: ikodama@riem.nagoya-u.ac.jp

原稿受領日: 2005年6月24日, 会誌編集委員会依頼原稿

Title: Pharmacological modification of spiral-type reentry

Author: Itsuo Kodama, Haruo Honjo

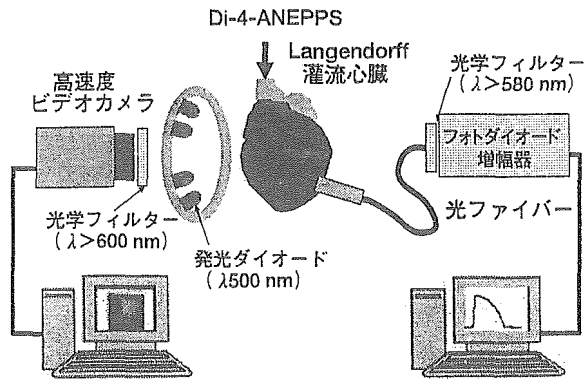


図1 高速デジタルビデオカメラと光ファイバプローブを組み合わせた心筋活動電位光学マッピングシステムの構成

などがある(11). これらのうち前二者は, 空間解像度やシグナル安定性の面で限界があるため, 使用されることが少なくなり, 現在では後二者が用いられることが多い(11).

我々は, 1985年ごろから独自のシステムを開発する研究に着手し, 2001年にはCMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) 撮像素子を備えた高速デジタルビデオカメラと光ファイバプローブを組み合わせた装置を作製した(7-9). その後も装置の改良を続け, 2004年には現在のシステムを完成させた(図1). このシステムは時間分解能(1 ms), 空間分解能(0.1 mm), 連続記録時間(10~30 s)の面で, 従来のCCDカメラ方式よりも優れており, 世界最高水準である. また, 励起光の光源に出力調節が容易な高輝度発光ダイオード(LED)を使用することにより, 光照射による細胞傷害作用や色素の退色(photo bleaching)を最小限度に抑えることが可能となった. 光ファイバプローブの併用で, 数箇所的心筋活動電位を連続的にオンラインモニターできる利点もある.

2. 二次元灌流心標本

心室壁には厚みがあるため, そこに発生した渦巻き興奮(スパイラル・リエントリー)は三次元構造(スクロール)をとり, リボン状の旋回中心(フィラメント)をもつ. このフィラメントは形状が複雑に変化する. このため, 心表面にはスパイラルは一瞬現れるが, きわめて不安定であり, すぐに他の興奮伝播様式に変化してしまう(12). 我々は, ウサギの左心室心内膜側を液体窒素で凍結して厚さ約1 mmの心外膜下心筋だけを残存させた二次元灌流心標本作製した(図2). この標本を膜電位感受性色素 di-4-ANEPPS で染色し,

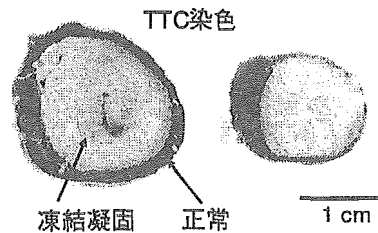


図2 ウサギ二次元灌流心標本の作製

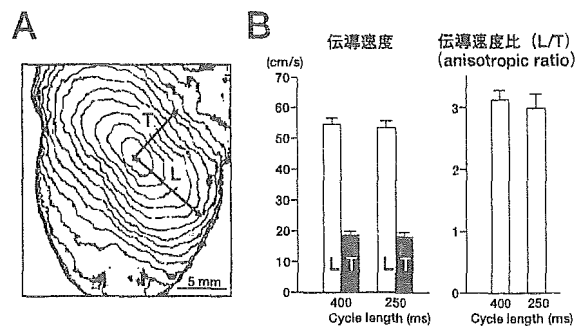


図3 ウサギ二次元灌流心標本の異方性伝導特性

活動電位の光学マッピングを行った.

標本の左室前面に刺激電極を置いて基本刺激(CL 250~800 ms)を加えると心筋線維に沿った方向に長軸を持つ左右対称の楕円形の興奮伝播が観察され, 均一な異方性伝導(uniform anisotropic conduction)が確かめられた(図3). 心筋線維に沿った方向(L方向)と, それを横切る方向(T方向)の伝導速度比(anisotropic ratio)は2.9~3.1であった.

3. 心室頻拍の誘発とスパイラル・リエントリー

心室頻拍(VT)を誘発する実験では, 心尖部あるいは心基部の一点から基本刺激(S1, CL 400 ms)を与え, その興奮に直交する方向の单相波電場刺激(S2, 20 V, 10 ms)を心室受攻期に与えた(cross field stimulation)(13). 合計29の二次元灌流心で左室前面と

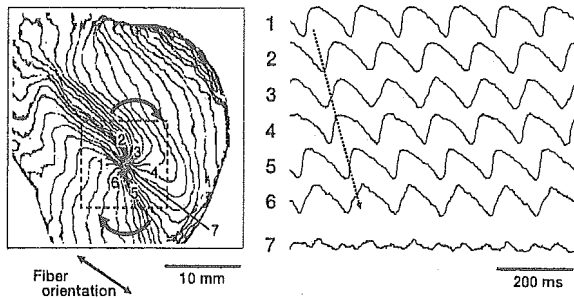


図4 薬剤添加前(コントロール)に電場刺激(cross-field stimulation)で誘発したスパイラル・リエントリー
左は興奮到達の等時線図(4 ms 間隔). 右は巡回経路の7カ所(1~7)から記録した活動電位シグナル.

右室の一部を含む領域の蛍光シグナルを高速ビデオカメラで撮影し、VT中の興奮様式を観察すると、53% (61/116 VTs)で観察領域にスパイラル構造を認めた(単一ループまたは8字形). 残りの47%では、興奮波が観察域を一方向に横切るパターンが主体であった.

VT中に単一ループのスパイラル・リエントリーが観察された実験例の興奮等時線図(isochrone map)と巡回経路の活動電位シグナルを図4に示す. この例では、左室前面のほぼ中央に線状の機能的ブロック(2.4 mm)が形成され、その周囲を興奮波が時計方向に巡回した(VT cycle length 115~118 ms). 機能的ブロックライン(FBL)は2つの部分から成り立っており、中央のセグメントは、その両側で興奮の位相が大きく異なった(phase shift). 一方、FBLの両端では、等時線が一部重なっており、局所的な伝導遅延があった. 後者の伝導遅延を伴うFBLは心筋線維に沿う方向に形成された. 一方、前者のphase shiftを伴うFBLは線維方向と無関係に形成された. 巡回は小さなさまよい運動(meandering)を示しながら比較的安定した位置に数秒間以上とどまることが多かった. 巡回経路の活動電位シグナルを見ると、いずれも活動電位の再分極途中から次の活動電位が発生しており、連続する活動電位の電気的拡張期(electrical diastole)がほとんど無い形をしている. FBLの端で興奮伝導の方向が急に変わる部分(巡回点:pivot point)では、活動電位の立ち上がりが他の部分よりも緩やかである. FBL中央部では、幅1~2 mmにわたって低振幅の二峰性電位(double potential)が記録された.

これらの所見から、二次元構造をとる心室筋で発生するスパイラル・リエントリーが、Allessieら(14)がリーディングサークル説で提唱した機能的リエントリーの特徴(興奮波の前面がその終末部を最短の興奮

間隙で追いかけて、巡回中心では周囲の興奮波からの電気緊張効果で膜電位が浅くなって、興奮性が失われる)と異方性伝導(anisotropic conduction)(15)の特徴を兼ね備えた形で成立しており、興奮前面の彎曲効果(curvature effect)(16)がそれを修飾していることが判明した. リエントリー興奮波が向きを交えるpivot point付近では、興奮前面の彎曲度(curvature)が強まり、既興奮部位から未興奮部位へ向かう局所電流密度が低下して興奮伝導効率が低下する(source/sink mismatch). 興奮伝導の方向が、電気的結合の弱いT方向から、結合の強いL方向に変わる部位では、局所電流の多くが興奮の下流(sink)へ急速に流れ込むことになり、彎曲効果が強くなって興奮伝導が途絶しやすい. したがって、局所伝導遅延によるFBLは線維走行に沿って形成されることになる. この部位では興奮部位を脱分極させる効果が弱くなって、活動電位の立ち上がり速度が低下すると考えられる(17).

4. Naチャンネル遮断薬の効果

Naチャンネル遮断薬(I群抗不整脈薬)としては、pilsicainide, disopyramideとcibenzolineの作用を観察した. Pilsicainide(5 μ M)は、基本刺激下の興奮伝導速度を30~40%低下させたが、活動電位持続時間(APD)は変化させなかった. Pilsicainide作用下でcross field stimulationにより誘発したVTは、controlに比べてVT周期が長く(241+34 ms vs. 152+5 ms, n=10), VT持続時間も延長した: 30 s以上続くsustained VTの発生頻度は21%(4/19 VTs)から57%(12/21 VTs)へと増加した.

図5Aはpilsicainide作用下で誘発した単一スパイラル興奮を示す. 興奮波は左室前面のFBLの周囲を時計方向に巡回しているが、controlに比べてFBLの両端の部分(線維に平行)が大幅に延長している. VT周期は205~210 msへと延長し、30 s以上続いた. 巡回経路の活動電位波形を見ると、pivot point付近の活動電位の立ち上がりが極端に緩やかになるとともに、興奮波がpivot pointをターンした後の活動電位に明らかな電気的拡張期(electrical diastole)が出現した. これはpivot pointにおける著しい局所伝導遅延の結果であると考えられる. Disopyramide(30 μ M)とcibenzoline(3 μ M)を用いた実験でもpilsicainideに類似した結果が得られた.

これらの実験結果から判断して、心筋の二次元スパイラル興奮に対するNaチャンネル遮断薬共通の修飾作用としては、以下の4点に集約できる. ①FBLの両端にある局所伝導遅延部分の延長(興奮前面が大きな

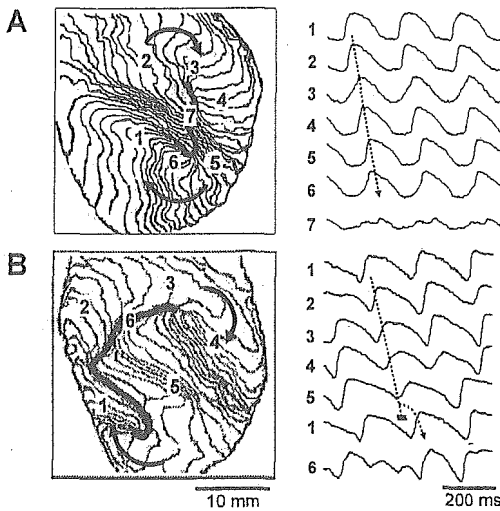


図5 Naチャンネル遮断薬とKチャンネル(I_{Kr})遮断薬がスパイラル・リエントリーに及ぼす作用
 A: Pilsicainide (5 M) 作用下で誘発したVT中の興奮伝播過程。左は興奮到達の等時線図(4 ms 間隔)。右は巡回経路の7カ所(1~7)から記録した活動電位シグナル。
 B: Nifekalant (0.1 M) 作用下で誘発したVT中の興奮伝播過程。左は興奮到達の等時線図(4 ms 間隔)。右は巡回経路の7カ所(1~7)から記録した活動電位シグナル。

波面を形成して方向転換する。②Pivot pointをターンした後の活動電位に電気的拡張期(興奮間隙)が出現する。③リエントリーの周期(VT周期)が大幅に延長する。④スパイラル・リエントリーが安定化する(VT持続時間の延長)。

5. Kチャンネル遮断薬の効果

Kチャンネル遮断薬としては、遅延整流型K電流の速い活性化成分(I_{Kr})に対する選択的な遮断作用を持つnifekalant(18)の効果を検討した。Nifekalant(0.1 μ M)は基本刺激下の伝導速度に影響を及ぼすことなく、APDを7~25%延長させた。このAPD延長効果は刺激頻度が低いほど著しい。Cross-field stimulationで誘発したVT周期は延長したが(172+9 ms vs. 139+6 ms, n=8)、持続時間は短縮した:sustained VT(>30 s)の発生頻度は25%(10/40 VTs)から10%(3/30 VTs)へと減少した。

図5Bはnifekalant(0.1 μ M)作用下で誘発したVT(持続3 s)中の興奮パターンを示す。興奮波は極端に延長し曲がりくねったFBLの周囲を巡回し、巡回経路は大きく不規則なmeanderingを示すようになった。FBLの形状も一拍ごとに変化した。これは、興奮波の前面(wave front)と興奮終末(wave tail)の衝突が頻繁に発生し、興奮波面の分裂や巡回中心の突然に移動が起こることに起因している。巡回経路の活動電

位波形も一拍ごとに変化し、しばしば局所伝導ブロックが生じた(10, 19)。

Nifekalantによるスパイラル・リエントリーの不安定化は、 I_{Kr} 遮断作用によって心室全体の再分極遅延が生じ、巡回中の興奮可能領域が相対的に制限されることによると考えられる。

6. アミオダロンの効果

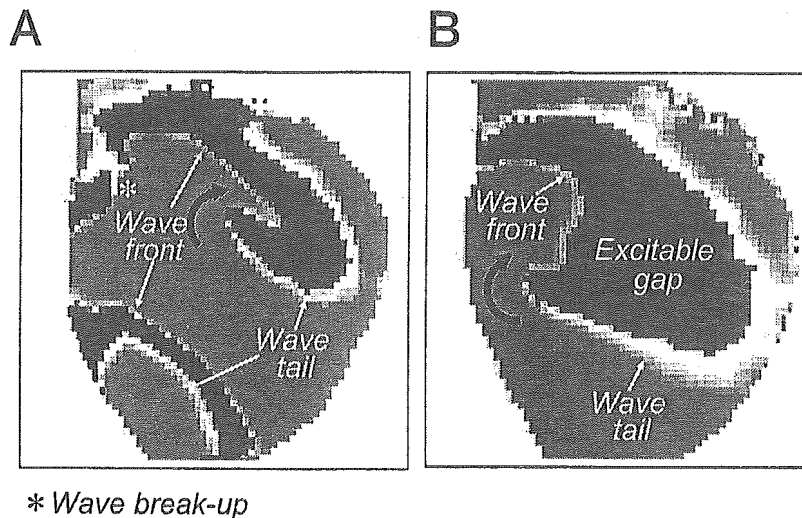
アミオダロンは、急性効果としてはNaチャンネル遮断、Caチャンネル遮断、Kチャンネル遮断(とくに I_{Kr})作用があり、そのほかのイオンチャンネル、トランスポータの機能にも複雑な影響を与えることが知られている(20)。

二次元灌流心を用いた実験では、アミオダロン(5 μ M)添加により基本刺激下の伝導速度は6~15%低下し、APDは軽度(5~12%)延長した。Cross-field stimulationで誘発したVTのcycle lengthは延長した(166+12 ms vs. 133+7 ms, n=8)、持続時間は短縮した:sustained VT(>30 s)の発生頻度は30%(16/54 VTs)から4%(2/52 VTs)へと減少した。アミオダロン作用下で誘発したスパイラル・リエントリーは、巡回中の興奮波の前面(wave front)と、それ自身の終末部(wave tail)の距離(spatial excitable gap)が広くなり、wave frontがwave tailに追いついて、波面が分裂する現象(wave break)がほとんどなくなった(図6)(21)。

7. 理想的な抗細動薬の条件

スパイラル・リエントリーが心室細動の成立にどのようなかかわるかについては、現在2つの考え方がある(mother rotor仮説とdynamic wave break仮説)(5, 22, 23)。Mother rotor仮説では、心室の一部(不応期の短い部分)に限られた数の速い回転を示すrotor(エンジン)が存在し、ここから周囲の領域に興奮が不規則に伝播すること(fibrillatory conduction)が本体であると考えられている。一方、dynamic wave break(あるいはcontinuous wave break)仮説では、興奮波の分裂によって端の切れた波面が自己増殖的に繰り返し起こることが細動の本体であり、mother rotorの存在は必ずしも必要はないとされている。最近では、これらの2つの概念は相反するものではなく、相補的であり、病態や心筋組織の状態によって両者の寄与が異なるとする考え方が主流となってきた(23)。

我々が二次元灌流心で得た薬物作用の実験結果から、Naチャンネル遮断薬はスパイラルの巡回経路を大きくする(ブロックラインの延長)とともに、興奮間隙を



* Wave break-up

図6 スパイラル・リエントリー中の興奮前面 (wave front) と興奮終末部 (wave tail) の相互作用

A: 薬物添加前 (コントロール) に誘発したスパイラル・リエントリー (VT 周期 142 ~ 144 ms) では, wave front が wave tail を狭い興奮間隙で追いかけており, とどき wave front が wave tail に衝突して, 興奮波面の分裂 (break-up) が生じた. B: アミオダロン (5 M) 添加後に誘発したスパイラル・リエントリー (VT 周期 168 ~ 181 ms) では, wave front と wave tail の距離 (興奮間隙) が広がり, break-up が殆ど生じなくなった.

増して巡回周期を延長させ, リエントリーを安定化する作用があることが判明した. これは mother rotor を基盤とする細胞に重大な影響を与えられられる. 二次元構造をとるスパイラルであれば, その回転速度は低下し, 安定した巡回を示すようになる. しかし, 実際の心室壁には厚みがあり, 線維走行も心外膜から新内膜に向かってねじれるように変化している. このため, スパイラルは実際には三次元構造 (スクロール) をしており, その巡回中心は複雑なリボン状のフィラメントとなっている. Na チャネル遮断薬による興奮性の低下はスクロール構造を不安定にし, 興奮波面の分裂を促す作用がある. また, 局所伝導障害を悪化させて fibrillatory conduction を促すことになる.

I_{Kr} チャネル遮断薬 (nifekalant) はスパイラルを不安定にして, その成立を妨げる作用がある. このため mother rotor を基盤とする細胞には, ある程度の停止効果, 予防効果が期待できる. しかし, 一方では興奮前面がそれ自身の終末部と相互に作用する機会が増し (wave front-tail interaction), 興奮波面の分裂 (break up) を促すことで頻拍 (VT) が細動 (VF) に移行しやすくなる (dynamic wave break を基盤とする細胞を悪化させる). したがって, VF による心臓突然死を予防する観点からは, Na チャネル遮断薬と I_{Kr} 遮断薬は, いずれも理想的な薬物とは言いがたい. アミオダロンは二次元灌流心におけるスパイラル興奮の break up を防ぎ, rotor を早期に停止させる効果がある.

この効果が, どのような分子標的を介する作用であるのか, 三次元構造の心臓でも同様な効果が現れるのかなどについては, 今のところ不明である. 今後, これらの点をさらに詳しく検討することで, 理想的な心室細動予防薬を開発してゆくための重要な手がかりが得られるものと思われる.

文 献

- 1) Myerburg RJ, et al. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders; 1997. p.742-779.
- 2) Zipes DP, et al. Circulation. 1998;98:2334-2351.
- 3) Davidenko JM. Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. WB Saunders; 1995. p.478-488.
- 4) Jalife J. Ann Rev Physiol. 2000;62:25-50.
- 5) Samie FH, et al. Cardiovasc Res. 2001;50:242-250.
- 6) Jalife J, et al. Cardiovasc Res. 2002;54:204-216.
- 7) 佐久間一郎, 他. 心臓. 2001;33:439-448.
- 8) 本荘晴朗, 他. 心臓. 2001;33:449-455.
- 9) 児玉逸雄, 他. 心臓. 2002;34:918-925.
- 10) Amino M, et al. Circulation J. 2005;69:576-584.
- 11) Efimov IR, et al. Circ Res. 2004;95:21-33.
- 12) Pertsov AM. Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. WB Saunders; 2004. p.345-354.
- 13) Frazier DW, et al. J Clin Invest. 1989;83:1039-1052.
- 14) Allesie MA, et al. Circ Res. 1977;41:9-18.
- 15) Spach MS, et al. Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. WB Saunders; 2000. p.213-222.
- 16) Fast VG, et al. Cardiovasc Res. 1997;33:258-271.
- 17) Schalij MJ, et al. Circulation. 2000;102:2650-2658.
- 18) Nakaya H, et al. Cardiovasc Drug Rev. 1998;16:133-144.
- 19) Yamazaki M, et al. Heart Rhythm. 2004;1S:S255.
- 20) Kodama I, et al. Cardiovasc Res. 1997;35:13-29.
- 21) Nakagawa H, et al. Heart Rhythm. 2004;1S:S222.
- 22) Weiss JN, et al. Circ Res. 2000;87:1103-1107.
- 23) Chen PS, et al. Circulation. 2003;108:2298-2303.

著者プロフィール

児玉 逸雄 (こだま いつお)

名古屋大学環境医学研究所・循環器分野 教授, 医学博士.

◇ 1971 年名古屋大学医学部卒業, '85 年名古屋大学環境医学研究所・助教授, '93 年名古屋大学環境医学研究所・教授, '04 年名古屋大学環境医学研究所・所長. ◇ 研究テーマ: 不整脈の発生機序, 洞房結節のペースメーカー機構.

◇ 主な著書: Cellular mechanisms of sinoatrial activity. Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. 4th ed. 2004; p.192-202 (分担執筆), 「Gap junction と異方向伝導」, 「心室細動における除細動の機序」, 「抗不整脈薬の分類」 杉本恒明 (監), 井上博 (編集): 新不整脈学. 南江堂; 2003 (分担執筆).



本莊 晴朗 (ほんじょう はるお)

名古屋大学環境医学研究所・液性調節分野 助教授, 医学博士.

◇ 1983 年名古屋大学医学部卒業, '89 年名古屋大学大学院医学研究科博士課程修了, '89 年アムステルダム大学実験心臓病学研究員, '90 年英国リーズ大学生理学研究員, '93 年名古屋大学環境医学研究所助手, '98 年より現職. ◇ 研究テーマ: 心臓の歩調取り機構と不整脈の発生機序.



特集

心房細動update: 発生機序から最新の治療戦略まで

光学マッピングによる 心房細動機序の可視化*

本 莊 晴 朗**
児 玉 逸 雄**

Key Words: atrial fibrillation, optical mapping, multiple wavelet hypothesis, spiral wave, mother rotor hypothesis

はじめに

心房細動は日常臨床でもっともよくみられる持続性の頻脈性不整脈であるが、心機能を低下させて心不全を悪化するとともに、発作性のもは動悸などの自覚症状が強く、また、慢性・持続性のもものでは血栓塞栓症による脳梗塞の原因となり、日常生活の質(QOL)を著しく低下させる。人口の高齢化に伴って心房細動患者はますます増加しており、心房細動の病態を解明し、適切な治療法を確立することが社会的にも望まれている。

心房細動の成因についてはこれまで多くの研究が行われてきたが、現在でもなお解明されていない部分も多い¹⁾。心房細動の発生・維持の機序は、古くから、興奮旋回(リエントリー)による説と、異所性刺激生成による局所起源(focal source)説が提唱され、そのどちらもが心房細動の発生・維持に関与していることが示されている。近年では、リエントリーを機序とするmultiple wavelet説や渦巻き型興奮波(spiral wave)の考え方が心房細動の持続をよく説明するとして、リエントリー説が多くの支持を集めてきた。しかし、1998年Haïssaguerreのグループが

心房細動患者の臨床電気生理検査やカテーテルアブレーションの結果から、心房細動発生のトリガーとなる期外収縮の多くが肺静脈起源であることを示し、局所起源説が再び注目されるようになった²⁾。本稿では、これらの心房細動の発生・維持メカニズムについて、活動電位光学マッピングを用いた最近の研究を含めて概説する。

心房細動の維持メカニズム

心房細動が持続する機序には、興奮波のリエントリーが関与するとする考え方が多くの支持を集めている。心房におけるリエントリーの経路は多様で、固定性あるいは移動性、安定あるいは不安定、解剖学的構造に依存するものあるいは機能的なもの、複数あるいは単一など、さまざまなものが存在する可能性がある。したがって、心房細動のリエントリー説にも多くの異なった考え方があつた。その代表的なものとしては、Moeらが提唱した多数の興奮波の旋回運動によるmultiple wavelet仮説³⁾と、Lewisらが提唱した単一の旋回興奮波が伝導遅延やブロックにより多数の興奮波を生じるとする説⁴⁾があげられる。後者については近年、Jalifeらは光学マッピング実験の結果から、spiral waveの理論を基にしたmother rotor仮説を提唱している⁵⁾⁶⁾。

Multiple wavelet仮説

Moeらは、不応期が不均一な状態では、興奮

* Visualization of atrial fibrillation using an optical mapping technique.

** Haruo HONJO, M.D. & Itsuo KODAMA, M.D.: 名古屋大学環境医学研究所(〒464-8601 名古屋市千種区不老町); Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-8601, JAPAN

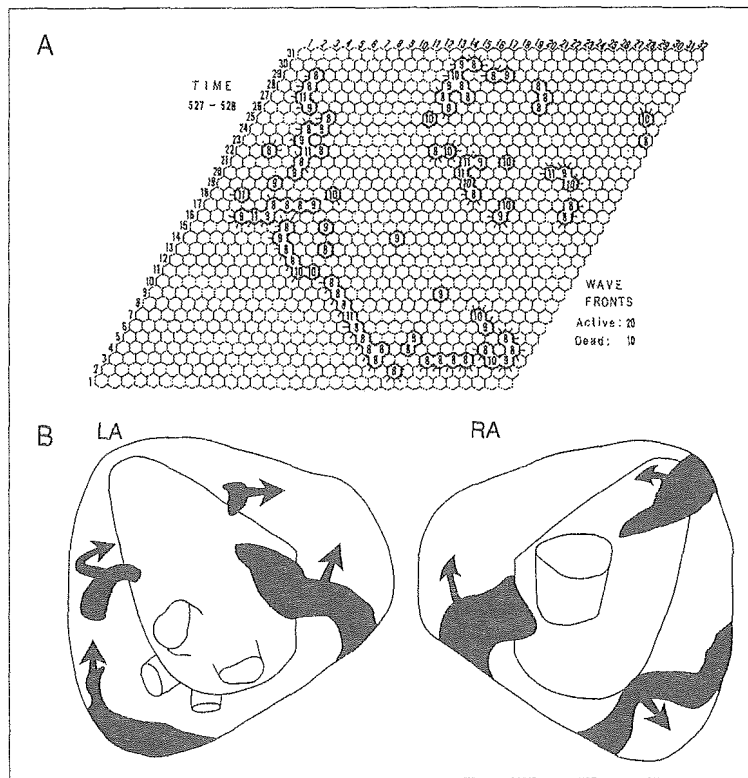


図1 Multiple wavelet仮説

A: Moeらのコンピュータモデルを用いた心房細動モデル。この時点では30の独立した興奮波が存在する。B: イヌ摘出灌流心のアセチルコリン存在下で誘発した心房細動。左心房に4個、右心房に3個のwaveletが認められる。

(文献⁹⁾より引用改変)

波は不応期の短い方向に速く伝播し、それが長い方向には遅く伝播する異方性伝導を動物実験で観察し、このような機序によって興奮波の伝播が不規則になり、独立した多数の興奮波が大きさ、形、場所を変えながら発生、分裂、融合、消失をランダムに繰り返すことによって心房細動が維持されるとする説(multiple wavelet仮説)を提唱した⁹⁾。さらに、彼らはコンピュータを用いて、不応期の空間的不均一性を有する心房細動モデルを構築し、そのダイナミクスが心房細動のダイナミクスによく一致することを示した(図1-A)⁷⁾。Multiple wavelet説では、細動の維持には複数の興奮波の存在が必要で、同時に存在する興奮波の数が多ければ細動が停止する機会が減ると考えられる。この説の実験的裏づけは、アセチルコリン作用下のイヌ摘出灌流心における心房細動の興奮伝播を電極マッピングにより

観察したAllessieらの実験により得られた⁸⁾(図1-B)。彼らはこの実験結果から、心房細動の維持には3~6個の独立した興奮波が必要であるとした。その後、ヒトの心房細動においても、心臓手術中の心房マッピングにより同様の結果が得られている。これらの結果を基にしてCoxらは、解剖学的構造物の周囲を巡回するリエントリー経路をすべて切断するとともに、心房筋を一定の幅以下に切離、再縫合することによって、心房でリエントリーが発生しないようにすることを目的としたmaze手術を考案した⁹⁾。このmaze手術は心房細動を高率に洞調律に復帰させる。

Multiple wavelet説における機能的リエントリーの成立については、Allessieらが提唱したleading circle説により合理的に説明される¹⁰⁾(図2)。この説では、巡回する主要な興奮波からの電気緊張効果(electrotonic effect)により巡回中心部では

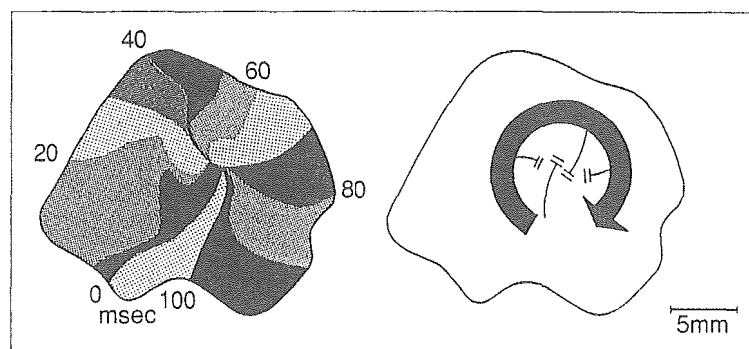


図2 Leading circle説

ウサギ心房に早期刺激を加えて誘発した機能的リエントリー。時計回りに旋回する興奮波(矢印)からの電気緊張効果によりinactive coreが形成される。

(文献⁹⁾より引用)

膜電位が脱分極して興奮性が失われ(不活性中心, inactive core), その周りを興奮波前面がそれ自身の終末部を最短の経路で追いかけるようにして旋回すると考える。したがって, このleading circleでは, リエントリー経路の長さ(path length)は興奮波長(wave length)と一致し, 興奮間隙(excitable gap)はほとんど存在しないことになる。

Leading circle説に基づくmultiple waveletの考え方では, 心筋組織の大きさに対するwave lengthの相対的な長さが細動の持続あるいは停止を決める重要な因子である。Wave lengthが比較的短い場合には同時に多数のリエントリーが成立しうするため細動は停止しにくい, wave lengthが延長すると興奮波の数が減って細動が停止しやすくなる。さらに, wave lengthが組織の大きさを超えるとリエントリーは成立せず, 不整脈が停止すると考えられる。これは, Kチャンネル遮断薬によって不応期を延長すると心房細動が停止する機序をよく説明する。しかし, Naチャンネル遮断薬は興奮伝導速度を低下させるため, たとえ活動電位再分極終了後の不応期(postrepolarization refractoriness)を生じるとしても, wave lengthは薬物添加前と比べてほとんど変わらないか短縮する。したがって, Naチャンネル遮断薬による心房細動の停止機序をmultiple waveletの考え方で説明することは困難である。

渦巻き型興奮波(spiral wave)

近年, 膜電位感受性色素を用いた心筋活動電

位の光学マッピング技術が進み, 不整脈における複雑な興奮波ダイナミクスを詳細に解析することが可能になった。これらの動物実験の結果やコンピュータシミュレーションによる理論的研究などから, 心臓の機能的リエントリーにはspiral waveが重要な役割を果たすことが明らかになった¹¹⁾。Spiral waveは発色を伴う化学反応の観察から構築された考え方で, 非線形興奮媒体である心筋にも適応することができる。

Spiral waveの成立には, 興奮前面の湾曲が興奮伝導に及ぼす影響を考える必要がある¹²⁾。興奮波が旋回する場合には興奮前面に湾曲が生じ, その曲率は旋回中心に近づくほど大きくなり, 渦巻き型の興奮波(spiral wave)が形成される。このように湾曲した興奮波では, 興奮前面における未興奮部(興奮の下流)に対する既興奮部(興奮の上流)の相対的な割合が低下するため(source-sink mismatch), 興奮の上流から下流に流れる局所電流が減少し, 伝導速度や安全率(safety factor)が低下する。Spiral waveの考え方では, このような興奮前面の湾曲が興奮伝導に及ぼす効果(curvature effect)が旋回の持続に重要な役割を果たす。

Spiral waveは興奮媒体の特性によりさまざまなダイナミクスを示す¹³⁾(図3)。Spiral waveの旋回周期を決めるもっとも重要な因子は心筋の興奮性である。心筋の興奮性が低い場合にはcurvature effectが強く作用し, spiral waveは大きな弧を描いて旋回するため, 旋回中心部に興奮可能

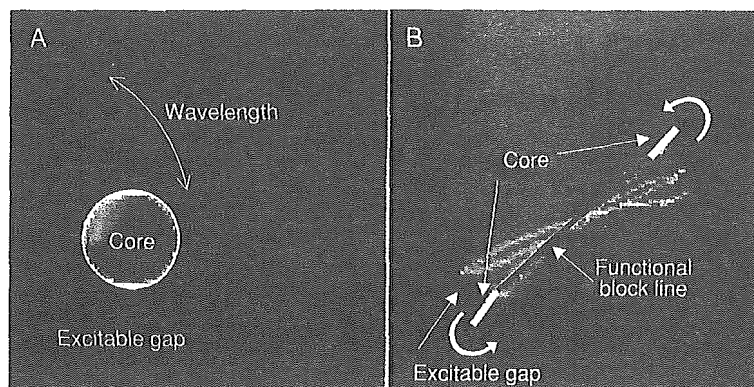


図3 Spiral wave

コンピュータシミュレーションによるspiral wave. A, B: 媒体の特性を変えるとspiral waveは異なったダイナミクスを示す(本文参照). (文献¹²⁾より引用改変)

であるが興奮しないコア領域(core)が形成される(図3-A). このタイプのspiral waveは旋回周期が比較的長いため, 旋回周期と不応期との差である興奮間隙が存在する. 一方, 興奮性が比較的高い場合には, spiral waveはすみやかにターンすることができ, 方向転換したあと, 自分自身の興奮波の終末部を追いかけるようにほぼ直線状に移動する. そして再び旋回することができるようになると興奮波は急速に向きを変える. したがって, このようなタイプのspiral waveでは, 興奮間隙はごくわずかしが存在せず, 旋回を中心部には, leading circleの中心(inactive core)と同様の機序により形成される機能的ブロックラインが存在する. そして, spiral waveのコアに相当する部分は機能的ブロックラインの両端に線状の小さな領域として存在する(図3-B). われわれは高分解能の光学マッピングシステムを用いて, ウサギ心室筋に誘発したspiral waveを解析し, そのダイナミクスが後者に近いことを明らかにした¹⁴⁾. このタイプのspiral waveでは, Kチャンネル遮断薬による不応期の延長はwave lengthを延長するとともに, 機能的ブロックラインを延長してリエントリーの経路(path length)を延長する. 一方, Naチャンネル遮断薬はspiral waveのコアに相当する領域を拡大し, path lengthを延長する. しかし, Naチャンネル遮断薬は伝導速度を低下させてwave lengthを短縮するため, path lengthとwave lengthの差である興奮間隙が広く出現することになる. 動物実験で心房細動

にNaチャンネル遮断薬を作用させると, 興奮間隙が開大して細動が停止することが観察されている¹⁵⁾.

Mother rotor仮説

Jalifeらは, 解剖学的あるいは機能的特性により規定される特定の領域に形成される高速で旋回する単一(あるいは少数)のリエントリー興奮波(rotor)が細動を維持し, そこから興奮波が周囲に伝播する過程で解剖学的障壁に衝突したり, source-sink mismatchの機序により分裂して多数の興奮波を生じる(fibrillatory conduction)ことによって不規則な電位波形を呈するとするmother rotor仮説を提唱した⁵⁾⁶⁾.

Jalifeらは, 実験動物の摘出灌流心に誘発した心室細動や心房細動の興奮伝播を, 光学マッピングを用いて解析する一連の実験を行い, 細動の電気活動は一見ランダムに見えるが, 時間的にも空間的にも周期性を有する現象であることを示した¹⁶⁾. すなわち, 細動の電位波形や活動電位を周波数解析すると特定の周波数領域にピーク(主周波数, dominant frequency)が検出され, このdominant frequencyが異なる領域(domain)の心表面分布パターンは, 細動中比較的安定している⁵⁾. 心房細動ではdominant frequencyがもっとも高い領域は常に左心房に存在しており, 一部の実験では, この部位に高速で旋回するspiral waveによるrotorが観察された(図4, 5)⁵⁾⁶⁾. 彼らはこれらの結果から, この領域に形成される単一

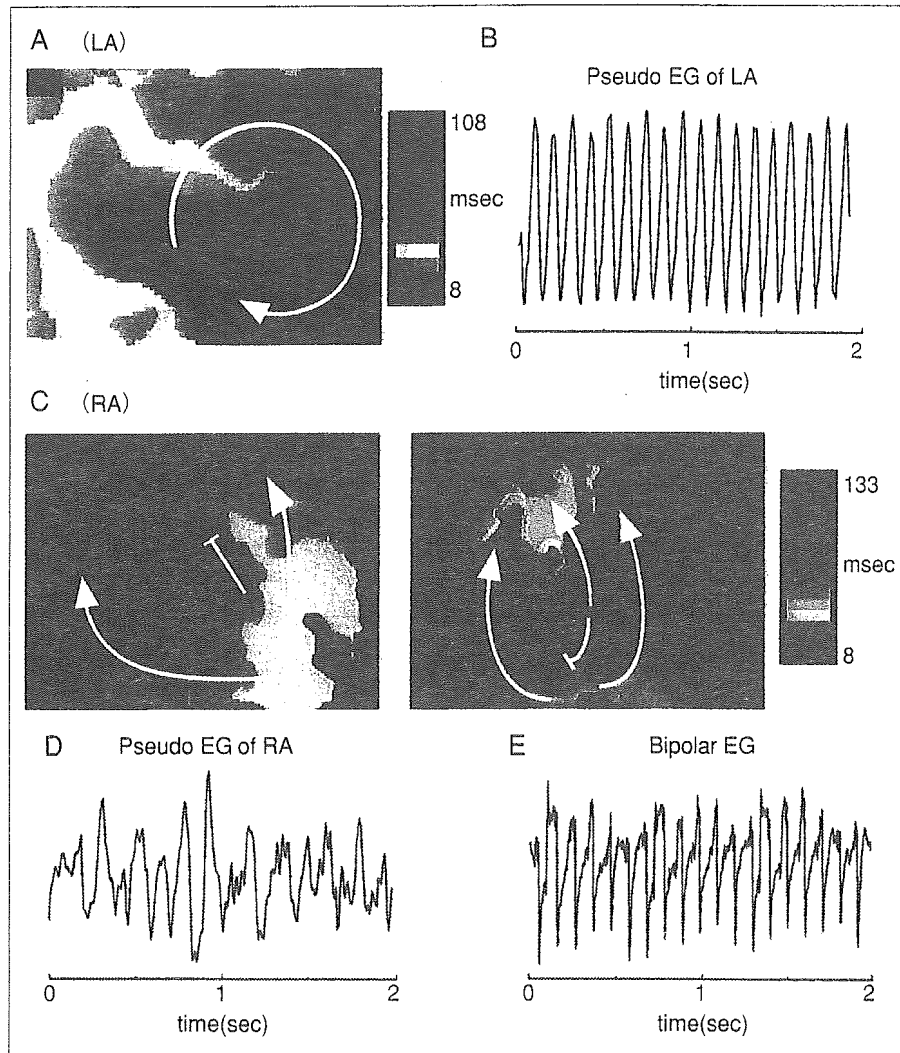


図4 心房細動における時空間の周期性とmother rotor

ヒッジ抽出灌流心にアセチルコリン作用下で電気刺激を加えて心房細動を誘発し、光学マッピングを用いて左右心房の興奮伝播を解析した。A, B: 左心房のactivation mapでは旋回興奮波(rotor)が観察され(A), 膜電位光学シグナルから作成した左心房の擬似心電図波形には規則正しい周期性が認められた(B)。C, D: 右心房の興奮伝播パターンは一拍ごとに大きく変化しており(C), その擬似心電図は不規則であった。E: 双極電極を用いて記録した心房全体の電位は典型的な心房細動の波形を示した。(文献⁶⁾より引用)

あるいは少数のrotorが心房細動を維持する“エンジン”として機能する(mother rotor)と考えた⁵⁾⁶⁾。光学マッピング実験では、mother rotorが心表面から観察されることはむしろ稀であるが、これはrotorの旋回運動が三次元構造をとるためであると説明されている。

心房細動が持続すると、心房筋のイオンチャネルや構造蛋白の発現に変化が生じ(電気的および

構造的リモデリング)、心房細動の誘発性が高まり、持続時間が延長する。このように、リモデリングが進行した心房細動においてもdominant frequencyの階層的パターンは保たれており、もっとも高いdominant frequencyを示す領域(左心房後壁)を凍結アブレーションすると心房細動が発生しなくなることが報告されている¹⁷⁾。

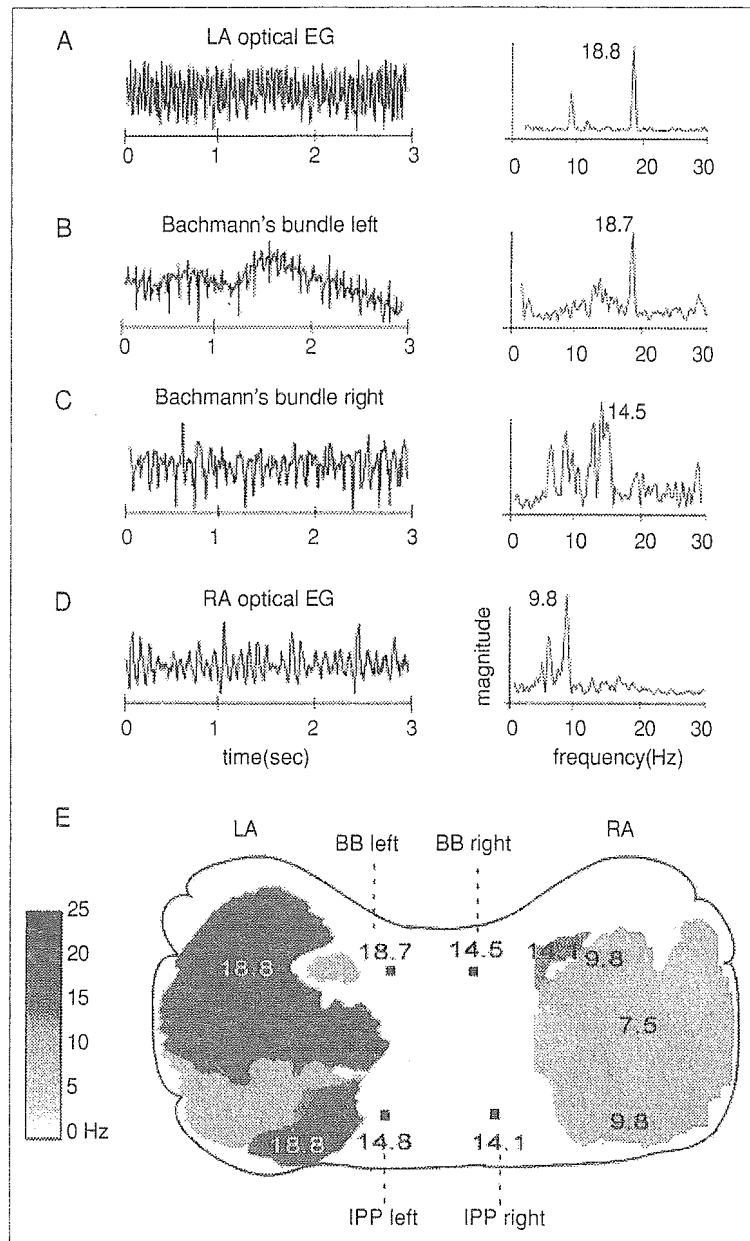


図5 心房細動におけるdominant frequencyの分布とfibrillatory conduction ヒツジ摘出灌流心にアセチルコリン作用下で電気刺激を加えて心房細動を誘発し、光学マッピングを用いて左右心房の興奮伝播を解析した。A~D:左心房(A)と右心房(D)の膜電位光学シグナルから作成した擬似心電図とBachmann束(BB)から記録した電位波形(B, C), およびそれらの周波数成分(右のグラフ)を示す。特定の周波数領域にピーク(主周波数, dominant frequency)が認められた。E:心房におけるdominant frequencyの分布図。Dominant frequencyは左心房, Bachmann束(BB)あるいはinferoposterior pathway (IPP), 右心房の順に低下した。これは左心房に細動を持続させる“エンジン”が存在し、そこからの興奮波がfibrillatory conductionを示すことにより心房細動波形の複雑性が作り出しているとする考え方を支持する。(文献⁹⁾より引用)

A:
るり

発
細動
外取
され
ルア
が行
壁に

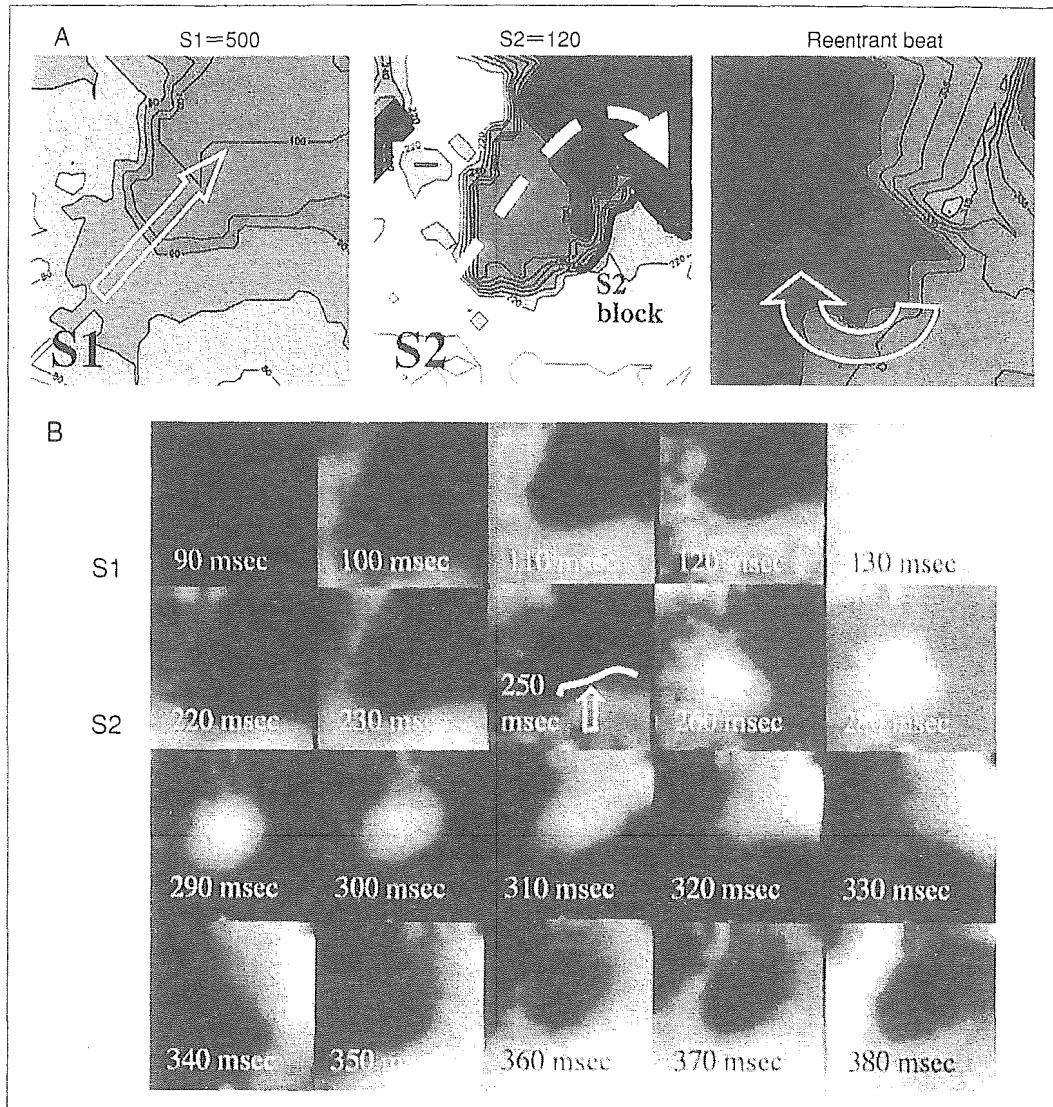


図6 肺静脈におけるリエントリー

A：イヌ肺静脈に早期刺激(S1-S2, 120msec)を加えると、肺静脈内で機能的ブロックが生じ、その周囲を巡回するリエントリーが形成された。B：その膜電位蛍光シグナル画像(黒は静止電位の領域、白は脱分極領域を示す)。(文献¹⁹⁾より引用)

心房細動の発生メカニズム

発作性心房細動に限らず、慢性・持続性心房細動においても、その発生のトリガーとなる期外収縮の大部分は肺静脈を起源とすることが示され、薬物抵抗性の心房細動に対してカテーテルアブレーションによる肺静脈の電気的隔離術が行われるようになった。肺静脈起始部の静脈壁には、平滑筋層の外側に左心房から連続した

心筋組織が入り込んでおり(myocardial sleeve)、心房細動のトリガーとなる期外収縮はこの静脈周囲の心筋組織から発生する¹⁸⁾。

肺静脈周囲心筋の走行は、輪状、縦走、斜走などさまざまに一定しておらず、枝分かれも多い。このようなきわめて不均一な異方性(non-uniform anisotropy)を示す心筋組織では、早期刺激を加えると容易にマイクロリエントリーが生じる(図6)¹⁹⁾。また、肺静脈周囲心筋は、細胞内Ca²⁺

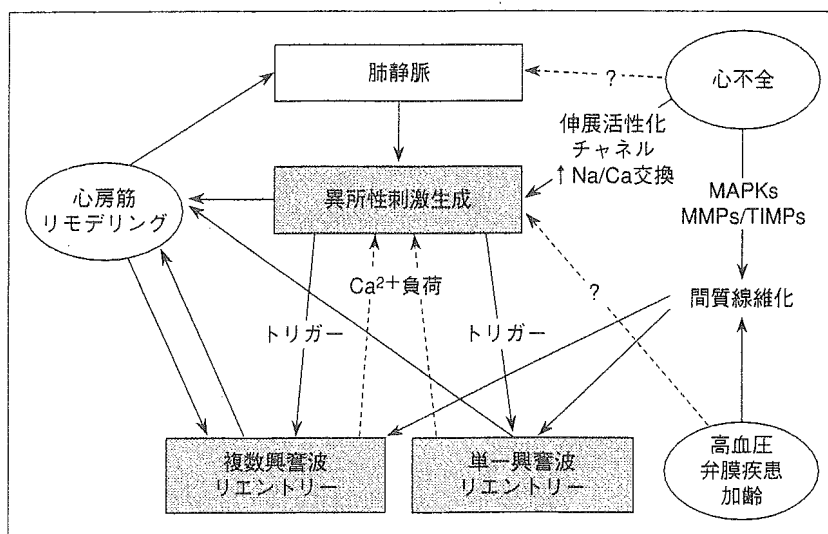


図7 心房細動の病態(文献²¹⁾より引用改変)

過負荷による遅延後脱分極タイプのtriggered activityが生じやすいこと²⁰⁾や、短い活動電位の再分極終末部分付近から生じる特異な早期後脱分極(early afterdepolarization)の機序によるtriggered activityもみられることが報告されている。さらに、肺静脈起始部の心筋は発生学的に洞房結節と同じ静脈洞に由来し、洞房結節ペースメーカー細胞と同様な自動能を有する細胞が存在することが示唆されている。この生理的自動能がなんらかの機序で亢進すれば、これも期外収縮の原因となりうる。このように、肺静脈周囲の心筋組織はさまざまな機序により異常な興奮を生じる可能性が指摘されているが、そのいずれが心房細動発生のトリガーとして重要であるかについてはいまだ十分解明されていない。

おわりに

心房細動の発生・維持には、複数興奮波によるリエントリー、単一興奮波リエントリーとfibrillatory conduction, 肺静脈を起源とする異所性刺激生成など、複数の機序が複雑に関与していることが明らかにされた(図7)²¹⁾。心房細動には、器質的異常を伴わないもの(lone atrial fibrillation)から、弁膜症による心房圧負荷状態や心不全あるいは加齢に伴って発生するものまであり、その病態は多様である。また、心房細動が持続す

ることによって心房筋の電氣的・構造的リモデリングが進行すると、心房細動の性質も変化する。このように心房細動は多様な病態であり、それぞれの心房細動では、その発生・維持におけるリエントリーや異所性刺激生成の寄与もさまざまに異なると考えられる。心房細動の機序を正しく理解し、それぞれに適した治療を行うことが重要である。

文 献

- 1) Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002 ; 415 : 219.
- 2) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 659.
- 3) Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959 ; 58 : 59.
- 4) Lewis T, Feil H, Stouffer WD. Observation of flutter and fibrillation. Part II: The nature of auricular flutter. *Heart* 1920 ; 7 : 191.
- 5) Jalife J, Brenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction : a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002 ; 54 : 204.
- 6) Jalife J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 ; 14 : 776.

- 7) Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964 ; 67 : 200.
- 8) Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, et al. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In : Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Orlando : Grune & Stratton ; 1985. p. 265.
- 9) Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 ; 101 : 569.
- 10) Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept : A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977 ; 41 : 9.
- 11) Winfree AT. Electrical instability in cardiac muscle : Phase singularities and rotors. *J Theor Biol* 1989 ; 138 : 353.
- 12) Kléber AG, Janse MJ, Fast VG. Normal and abnormal conduction in the heart. In : *Handbook of Physiology*. Section 2. The Cardiovascular System. Vol. 1 : The Heart. Oxford : Oxford University Press ; 2001. p. 455.
- 13) Fenton FH, Cherry EM, Hastings HH, et al. Multiple mechanisms of spiral wave breakup in a model of cardiac electrical activity. *Chaos* 2002 ; 12 : 852.
- 14) 本莊晴朗, 佐久間一郎, 山本 充. 心室スパイラルリエントリーの成立機構と薬物作用. 膜電位光学マッピングによる解析. *心臓* 2001 ; 33 : 449.
- 15) Wijffels MCEF, Dorland R, Mast F, et al. Widening of the excitable gap during pharmacological cardioversion of atrial fibrillation in the goat. Effects of cibenzoline, hydroquinidine, flecainide, and d-sotalol. *Circulation* 2000 ; 102 : 260.
- 16) Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature* 1998 ; 392 : 75.
- 17) Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, et al. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995 ; 91 : 1588.
- 18) 本莊晴朗. 肺静脈入口部の自発電気活動. *心電図* 2005 ; 25 Suppl 3 : S-3-27.
- 19) Arora R, Verheule S, Scott L, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* 2003 ; 107 : 1816.
- 20) Honjo H, Boyett MR, Niwa R, et al. Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation* 2003 ; 107 : 1937.
- 21) Nattel S. Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms : Can mechanistic insights be used to improve AF management? *Cardiovasc Res* 2002 ; 54 : 347.

* * *

Development of an algorithm for early detection of fatal cardiac arrhythmia for implantable cardioverter-defibrillator using a self-organizing map

H. Kinoshita¹, M. Yoshizawa², M. Inagaki³, K. Uemura³, M. Sugimachi³ and K. Sunagawa⁴

¹ Department of Electrical and Communication Engineering, Graduate School of Engineering, Tohoku University

² Information Synergy Center, Tohoku University

³ Department of Cardiovascular Dynamics, National Cardiovascular Center Research Institute

⁴ Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

1. Introduction

Nowadays, victims of sudden cardiac death (SCD) are estimated to be about 70,000 per year in Japan. The most common cause of SCD is fatal cardiac arrhythmia, such as ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF). Survival rates from these arrhythmias decrease 7% to 10% per minute, so the early treatment is very important[1]. A cardioversion is one of the most effective treatments for these arrhythmias. The implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is an effective therapeutic device for rescuing patients with cardiac diseases from death caused by fatal arrhythmia. In order to effectively defibrillate VF or VT, classification algorithms that can distinguish shockable cardiac rhythms from nonshockable cardiac rhythms are required. These algorithms should be as accurate and rapid as possible[2].

However, usual algorithms used in traditional ICD for detecting VF and VT are based almost only on information on cardiac period, which makes it difficult to distinguish among normal sinus rhythm, VT, VF, and supraventricular arrhythmia. And the continuous detection required by these algorithms makes the diagnosis of fatal arrhythmia a time-consuming task. On the other hand, we are developing a new ICD that can measure information on right ventricular volume (RVV) with an electrode driven by high frequency electric signal. Thus, we have proposed a new algorithm for fatal arrhythmia detection that analyzes RVV as well as electrocardiogram (ECG). The present report describes the algorithm using the self-organizing map (SOM), which is planned to be introduced into our developing ICD, and discusses its validity and problems.

2. Methods

We developed a classifier of arrhythmia by using the SOM and the k -Nearest Neighbor (k -NN) method. The SOM is an unsupervised scheme that learns the feature of input data with competitive learning. The k -NN method is a supervised learning algorithm that finds k examples in training data that are closest to the test example and assigns the most frequent label among these examples to a new example.

The SOM learned patterns of sinus rhythm (SR), VT, and VF with feature extraction from ECG and RVV of each cardiac cycle (R-R interval). The feature vector was composed of R-R interval (R-RI), variance of R-RI in the past five beats, R-SI per R-RI, the amplitude of S-wave, the maximum RVV, and the stroke volume. After learning, labels were placed on the units of the SOM by means of k -NN algorithm.

Self-organizing map (SOM)

The structure of the SOM consists of two layers: an input layer and an output layer. The input layer is fully connected to the output layer of the map units with weight vectors representing the feature of the units. Given an input vector, the units in the output layer compete among themselves, and the winner updates its weights and its neighbors by moving their weight vectors closer to the input vector. As training progresses, the unit and its neighbors tend to represent similar patterns, while units far from each other in the map represent dissimilar patterns.

The final weight vectors usually depend on the sequence of the input data. But we trained the SOM by means of a batch-learning algorithm, which is independent of it. The batch-learning algorithm is as follows:

1) Initialization Phase:

The weight vectors are initialized in an orderly form along the linear subspace spanned by the two principal eigenvectors of the input data set.

2) Adaptation Phase:

A weight vector w_i is updated at once only after distance calculation of all the input samples.

$$w_i(t+1) = \sum_{j=1}^n h_{ic(j)}(t) x_j / \sum_{j=1}^n h_{ic(j)}(t), \quad \forall i \quad (1)$$

$$h_{ic(j)}(t) = \exp\left(-\|w_i - x_{c(j)}\|^2 / 2\sigma^2(t)\right) \quad (2)$$

where i is an index of the output unit, n is the number of the map units, $c(j) = \arg \min_j \|x_j - w_i\|$ is the index of winner unit of the data sample x_j , $\sigma(t)$ is neighborhood radial, and $h_{ic(j)}(t)$ is a neighborhood kernel which is a non-increasing function of time t .

3. Data collection

The learning data set used in our work includes SR, VT, and VF. Each pattern was composed of 80 beats. All data were recorded from a dog during an arrhythmia induction experiment. ECG was obtained from an intra-right ventricular lead, and RVV was measured by a conductance catheter inserted into the superior vena cava. Each record was sampled at 200 Hz. The test data set was composed of different arrhythmia induction trials (SR: 13 trials, VT: 6 trials, VF: 7 trials).

4. Results

The training was carried out for 10,000 learning epochs. The resulting map is shown in Fig. 1. From this map, we obtain a topological view of the relationships between individual patterns.

Sensitivity and specificity for SR, VT, and VF are calculated in order to measure the performance of arrhythmia classification. Sensitivity = TP/(TP+FN), Specificity = TN/(TN+FP), where TP: true positive, FN: false negative, TN: true negative, and FP: false positive.

To validate SOM and RVV measurement, we compared their performance with other two methods: one is based on only R-R interval whose threshold values were set as 0.16 s for VT-VF and 0.32 s for SR-VT, and the other is based on the SOM and k -NN classifier without using RVV information.

The detection results are shown in Fig. 2. The SOM learning both ECG and RVV patterns classified arrhythmia with the highest accuracy. From the t -test, the SOM learning both ECG and RVV patterns showed significant difference from the other methods in sensitivity of VF and specificity of VT, and detection by R-R interval in sensitivity of VT ($p < 0.05$).

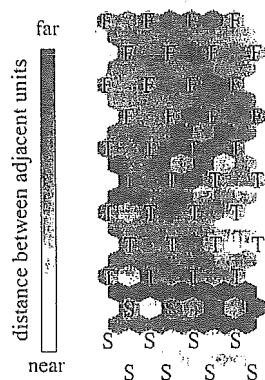


Fig. 1. SOM learning both ECG and RVV data (S: SR, T: VT, F: VF)

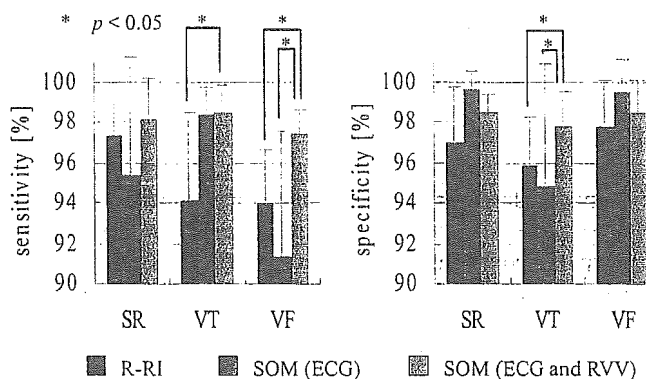


Fig. 2. Performance of arrhythmia detection

5. Conclusion

This study has discussed the validity of a new method of detecting fatal arrhythmia used for ICD. The fatal arrhythmia classification with the SOM learning both ECG and RVV was more accurate than the classification with the R-R interval analysis and the SOM learning ECG only. This result shows the validity of the analysis of RVV information. Therefore, the results suggest that the proposed method is capable of making the diagnosis of fatal arrhythmia faster than existing methods.

The limitation of this study is that the algorithm performance was tested by just two kinds of arrhythmias (VT and VF). In further studies, we should improve the proposed methods so as to distinguish among SR, VT, VF, and supraventricular arrhythmia such as atrial fibrillation (AF) and atrial tachycardia (AT).

References

- [1] American Heart Association, Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. **102** (2000) I-60.
- [2] A. Bhatia, R. Cooley, *et al*, The implantable cardioverter defibrillator: technology, indications, and impact on cardiovascular survival. *Current Problems in Cardiology*. **29** (2004) 6.

ORIGINAL PAPER

Toshiki Shioiri · Maki Kojima-Maruyama · Toshihiro Hosoki · Hideaki Kitamura · Akira Tanaka · Makoto Yoshizawa · Takehiko Bando · Toshiyuki Someya

Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in remitted patients with panic disorder

A new methodological approach

Received: 17 May 2004 / Accepted: 18 November 2004 / Published online: 14 January 2005

Abstract *Background* Many researchers have studied the abnormalities of autonomic nervous system (ANS) such as decreased heart rate variability, which is a risk factor for sudden cardiac death, in patients with panic disorder (PD). However, no consistent abnormality has been uncovered to date. One of the reasons for this controversy may be due to the fact that most of these conventional studies have analyzed each physiological variable independent of other indices. We examined the ANS in PD patients using a new method which can more directly investigate the function of the baroreflex by examining the relation between the blood pressure (BP) and heart rate (HR). *Methods* During rest and audiovisual stimulation (AS) as mental stress such as being exposed to video imaginary of experiences such as driving motor vehicles, cardiovascular parameters, HR and BP were consecutively measured in 13 remitted PD patients and twenty aged and gender-matched normal controls (NC). In this study, to assess the cardiovascular ANS

function (baroreflex) in PD we used the power spectrum analysis as usual and the mean of lag time (τ) between the Mayer wave components, which was closely related to sympathetic nerve activity of vasomotor, of HR and BP variability as a new trial. *Results* The PD patients and NC did not differ with regard to the power spectrum analysis of the heart rate. We found that τ in the PD group was significantly shorter than that in the NC both before and after AS, especially before. *Conclusions* These findings suggest that remitted PD patients may have a dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity.

Key words panic disorder · autonomic function · heart rate · blood pressure · sympathetic · parasympathetic · audiovisual stimulation

Toshiki Shioiri, M.D., Ph.D. (✉) · M. Kojima-Maruyama · T. Hosoki · H. Kitamura · T. Someya
Dept. of Psychiatry
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi
Niigata 951-8510, Japan
Tel.: +81-25/227-2211
Fax: +81-25/227-0777
E-Mail: tshioiri@med.niigata-u.ac.jp

A. Tanaka
Department of Electrical and Communication Engineering
Graduate School of Engineering
Tohoku University
Miyagi, Japan

M. Yoshizawa
Research Division on Advanced Information Technology
Information Synergy Center
Tohoku University
Miyagi, Japan

T. Bando
Department of Integrate Physiology
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
Niigata, Japan

Introduction

The high rate of relapse in panic disorder (PD), especially after pharmacological treatment, is well-known (Noyes et al. 1989; Otto and Whittal 1995; Pollack and Smoller 1995; Gorman et al. 2000). Nagy et al. (1993) reported that over half of panic patients attempting discontinuation of imipramine experienced increased anxiety during or after taper, and more than half were unable to discontinue the medication (Nagy et al. 1993). In a study of 105 PD patients who achieved remission, Pollack (1998) found that the mean length of remission was 9.2 ± 7.0 months and that 58% of patients experienced a relapse despite continuation of treatment (Pollack 1998). Thus, it is clinically very important to clarify why the relapse rate of PD is high.

The most common PD symptoms are cardiologic. In one sample of patients, 87% reported shortness of breath and 61% reported chest pain (Taylor and Arnow 1988; Shioiri et al. 1996). PD also overlaps considerably with true cardiac illness and it is especially prominent in patients with documented cardiovascular disease (CVD) (Sinha and Gorman 2003). Morris et al. (1997)