

Глава 25 БАЗОВЫЕ АСПЕКТЫ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ И ДЕФИБРИЛЛЯЦИИ СЕРДЦА: ГИПОТЕЗА ВИРТУАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ*

А.В. Глухов, К.М. Рипплингер, И.Р. Ефимов

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в кардиологии, аритмии сердца продолжают лидировать среди основных причин смертности человека. Клинический арсенал предупреждения и лечения аритмий включает фармакологические и хирургические методы. Однако за последние полвека к ним добавилась и выдвинулась на ведущее место электрическая стимуляция сердца, ставшая одним из важнейших терапевтических методов восстановления нормального кровообращения. Миллионы людей в настоящее время живы благодаря имплантированным кардиостимуляторам и дефибрилляторам. Сегодня ежегодно в мире имплантируется около 900 тыс. электрокардиостимуляторов и 200 тыс. кардиовертеров-дефибрилляторов.

Изучение фундаментальных механизмов стимуляции и дефибрилляции имеет длинную историю, насчитывающую более трех столетий [1–3]. Однако до недавнего времени эти исследования были затруднены ввиду отсутствия адекватных теоретических и экспериментальных методов, позволявших измерять трансмембранный потенциал во время приложенных внешних стимулов. Классические электродные методы, разработанные в XIX и XX столетиях и остававшиеся до недавнего времени единственным методом исследований в фундаментальных и клинических лабораториях, не позволяли проводить измерения трансмембранного потенциала из-за сильного артефакта, возникающего во время электрической стимуляции или дефибрилляционного шока. Параллельно с экспериментальными сложностями теоретические концепции стимуляции и дефибрилляции также не могли объяснить природу многих эмпирически установленных фактов.

Необходимые адекватные экспериментальные и теоретические методики появились лишь в последние два десятилетия XX века. К ним относят-

* Интерпретация с английского А.А. Шаварова, редакция А.В. Ардашева.

ся экспериментальная методика флуоресцентного картирования трансмембранного потенциала с помощью потенциал-чувствительных красителей [4], которая толерантна к внешнему электрическому полю [5, 6], а также теоретическая методика, основанная на формализме бидоменных моделей [7–11]. В этой главе мы рассмотрим одну из самых передовых теорий электрической стимуляции сердца – гипотезу виртуальных электродов, которая появилась десятилетие назад благодаря развитию новых исследовательских методик, включающих оптическое картирование и бидоменное моделирование.

Физиология возбуждения сердечного синцития

В рамках бидоменной модели сердечный синцитий можно представить в виде двух трехмерных пространств: внутриклеточного и внеклеточного. Эти два пространства сообщаются между собой посредством пассивных токов, преодолевающих сопротивление мембраны кардиомиоцита, и активных ионных токов, зависящих от трансмембранного потенциала и времени. В покое между двумя пространствами существует разница потенциалов, известная как потенциал покоя, равная минус 80–90 мВ. Для возникновения и распространения волны возбуждения необходима инициальная деполяризация сердечной мембраны в сравнительно небольшой группе клеток. Такая деполяризация может быть вызвана путем внутриклеточной или внеклеточной стимуляции. При внутриклеточной стимуляции используется микроэлектрод, который вводится внутрь клетки. Сердечная клетка имеет характерный диаметр 10–20 микрометров (мкм), что делает этот метод стимуляции неприменимым в клинической ситуации. Внеклеточная стимуляция достигается путем высвобождения импульсного тока, распространяющегося во внеклеточной плазме. Этот импульс вызывает изменение потенциала во внутриклеточном пространстве и, таким об-

разом, меняет трансмембранный потенциал, вызывая клеточную деполяризацию.

Инициальная надпороговая деполяризация вызывает активацию натриевых каналов, начинающую генерацию потенциала действия. Эта локальная деполяризация распространяется на соседние клетки и вызывает новую деполяризацию, открывающую натриевые каналы уже в этих соседних клетках, и так далее. Таким образом, запускается триггерная волна возбуждения, известная так же как автоволна [12]. Точечные ионные механизмы деполяризации на клеточном уровне известны и описаны достаточно детально [13]. Однако пространственные механизмы деполяризации до последнего времени оставались малоизученными. Бидоменная модель и оптическое картирование позволили значительно улучшить понимание именно пространственных механизмов стимуляции.

Бидоменная модель

В настоящее время бидоменная модель широко используется в математических и прикладных исследованиях в области электрофизиологии сердца. Сердечная ткань рассматривается в виде двух взаимопроницающих внутри- и внеклеточных пространств, каждое из которых характеризуется разной проводимостью импульсов относительно мышечных волокон в продольном и поперечном направлениях [10, 11]. Фазовые переменные, описывающие систему, являются внутриклеточными (ϕ_i) и внеклеточными (ϕ_e) потенциалами, которые могут быть рассчитаны в любой зоне интереса домена Ω . Трансмембранный потенциал определяется как $V_m = \phi_i - \phi_e$. Представленная система уравнений “реакция–диффузия” может описать бидоменную модель:

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) = I_m; \quad (1)$$

$$\nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) = -I_m - I_o \text{ в } \Omega, \quad (2)$$

где σ_i и σ_e – внутри- и внеклеточная тензорная проводимость соответственно; I_m – объемная плотность трансмембранного тока; I_o – объемная плотность тока стимуляции и дефибрилляции.

Трансмембранный ток определяется как сумма тока электропорации, емкостных и ионных токов [14]:

$$I_m = \beta \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}(V_m, t) + G(V_m, t) \cdot V_m \right), \quad (3)$$

где β – отношение “поверхность–объем” (отношение общей площади мембраны к общему объему ткани); C_m – емкость мембраны; $G(V_m, t)$ – проводимость электропорации, которая может быть описана эмперическими уравнениями [15].

Ионный ток $I_{ion}(V_m, t)$ зависит от типа используемой модели кардиомиоцита и может варьиро-

вать от относительно простого, в связи с чем определяется менее точно (Beeler–Reuter [16], BRDR [17]), до более сложного (Luo–Rudy phase I [18, 19] или II [19], динамическая модель Hund–Rudy [20]). Эти модели описывают кинетику ионных каналов, основываясь на формализме Hodgkin–Huxley [21].

Флуоресцентное оптическое картирование

Развитие методов оптической регистрации мембранных потенциалов было вызвано необходимостью преодолеть многие препятствия, возникающие при электрофизиологических исследованиях, и создать методику “измерения мембранных потенциалов в системах, в которых по причине их величины, топологии и комплексности использование электродов является ограниченным или невозможным” [22]. Основываясь на нашем опыте, этот перечень методических требований следует дополнить возможностью регистрации потенциалов действия при наличии внешних электрических полей, возникающих в процессе стимуляции и дефибрилляции, так как это становится невыполнимой задачей при использовании экстра- и внутриклеточных электродов вследствие больших электрических помех внешних полей. Техника оптического картирования и применения потенциал-чувствительных красителей в значительной мере способствует расширению нашего понимания электрофизиологии сердца.

Более 30 лет назад исследователи начали изучать молекулярные флуорофоры, которые связывались с цитоплазматической мембраной нейрональных и сердечных клеток и демонстрировали изменения яркости своего свечения (флуоресценции) и/или абсорбции в зависимости от изменения трансмембранного потенциала. Таким образом, трансмембранный потенциал может быть измерен по изменению свечения окрашенной флуорофором ткани и по изменению интенсивности или характеристик длины волны излученного света. В течение последних 30 лет наиболее успешно применяются несколько разработанных классов флуорофоров, к числу которых относятся мероцианин, оксонол и стироловые красители. При этом стирилы представляют собой наиболее популярное семейство флуоресцентных красителей, используемых в экспериментальных электрофизиологических исследованиях сердца; такие красители, как RH-237 и di-4-ANEPPS, применяются наиболее часто. Показано, что спектроскопические свойства этих красителей характеризуются линейной зависимостью яркостных реакций в ответ на изменения трансмембранного потенциала в пределах нормальных физиологических значений [23–26].

В типичном случае методика оптического картирования реализуются на изолированной миокардиальной ткани или перфузируемом по методу Лангендорфа сердце, которые подвергаются перфузии и/или суперперфузии оксигенированным физиологическим раствором. Сердце окрашивают потенциал-чувствительным флуорофором и освещают светом с определенной длиной волны, вызывающей возбуждение молекул красителя. Спектр таких световых волн может продуцироваться лазером [25], вольфрам-галогеновой лампой [25] или свет-эмитирующими диодами [27–29]. Эмиссионный свет фильтруется и собирается с помощью камеры прибора с зарядовой связью, в комплиментарной металл-оксидной полупроводниковой камере или матрице фотодиодов. После оцифровки оптических сигналов при частоте 1–5 кГц происходит реконструкция нормализованных двухмерных карт, отражающих характер распространения фронта деполяризации. Многие исследовательские группы используют один [30–32] или два [33] оптических детектора с панорамным зеркальным расположением либо три оптических детектора [34], что позволяет регистрировать электрическую активность на однородной поверхности сердца и воссоздавать карты распространения сигнала в 3D-режиме.

Виртуальные электроды и активирующая функция

S. Furman [35] впервые предложил термин “виртуальный электрод” для объяснения клинического случая стимуляции с электрода электрокардиостимулятора, отдаленного от места его первоначальной имплантации. Позднее этот термин был адаптирован исследователями, изучающими как стимуляцию, так и дефибрилляцию, в качестве синонима для более точного термина “активирующая функция”, который обозначает “движущую силу”, вызывающую трансмембранный потенциал в виде деполяризации (положительный электрод) или гиперполяризации (отрицательный) в результате воздействия внешнего электрического поля. Система уравнений бидоменной модели может быть переписана для трансмембранных ($V_m = \phi_i - \phi_e$) и внеклеточных (ϕ_e) потенциалов в виде следующих уравнений:

$$\nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \phi_e) = -I_o - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m); \quad (4)$$

$$I_m - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e). \quad (5)$$

Во время диастолы градиент трансмембранного потенциала в левой части уравнения (5) может игнорироваться, так же как и общий трансмембранный ток. Следовательно, единственным источником изменений трансмембранного потенциала является правая часть уравнения (5), известная как генерализованная активирующая функция [36, 37]:

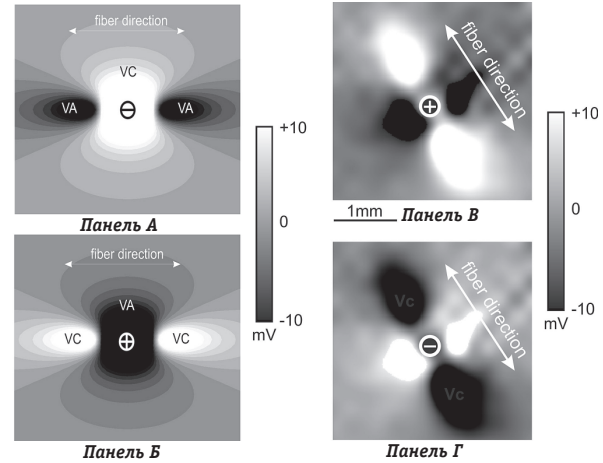


Рис. 25.1. Виртуальные электроды при точечной стимуляции миокарда. Панель А – центральный виртуальный катод (VC) и виртуальные аноды (VA) при стимуляции катодным током в двумерной бидоменной модели. Панель Б – виртуальные электроды при стимуляции анодным током в двумерной бидоменной модели. Панель В – экспериментальная картина распределения трансмембранной поляризации на поверхности эпикарда при катодной стимуляции. Панель Г – экспериментальная картина, соответствующая анодной стимуляции

$$S = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) = \sigma_i \Delta \phi_e + \nabla \sigma_i \cdot \nabla \phi_e. \quad (6)$$

Теоретические предпосылки N. Sepulveda и соавт. [38], продемонстрировавших, что униполярный стимул вызывает как положительную, так и отрицательную поляризацию в двумерном синцитиуме, стали толчком для количественного исследования виртуальных электродов и активирующей функции. Виртуальные катоды и виртуальные аноды индуцируют соответственно положительные и отрицательные поляризации (рис. 25.1) [39]. Размер и локализация положительных и отрицательных виртуальных электродов зависит как от конфигурации электрического поля (ϕ_e), так и от структуры ткани (σ_i и σ_e) [36].

Полученные данные позволили объяснить феномен анодной стимуляции, трактовка которого избегалась исследователями на протяжении многих лет. В соответствии с классической теорией электрических цепей анодная стимуляция приводит к гиперполяризации ткани и поэтому не может вызвать потенциал действия. Тем не менее, ряд исследователей показал возможность возбуждения сердечной ткани в результате анодной стимуляции. Теория виртуальных электродов продемонстрировала возможность существования виртуальных анодов в сопровождении виртуальных катодов (см. светлые области на рис. 25.1, панель Б), поэтому в этих зонах может возникать потенциал действия.

Ранние теории, прогнозирувавшие возможную эффективность дефибрилляции, полностью основывались на минимальном градиенте

внешнего электрического напряжения (f_e). Как доказательство уравнения активирующей функции (6), градиент напряжения ($\nabla\phi_e$) все еще остается важным и тем не менее не является единственным источником поляризации мембраны. Характер тканевой структуры (σ_i и σ_e) имеет безусловное значение как и микро- и макроскопическая гетерогенность ткани играет важную роль в обеспечении субстрата для виртуальных электродов во время дефибрилляции. Однако пока еще остается неопределенным значение вклада разных градаций тканевой гетерогенности при дефибрилляции. Некоторые исследователи отводят большую роль микроскопической клеточной гетерогенности [40], в то время как их оппоненты, принимая во внимание усредняющий эффект электротонического взаимодействия мелкомасштабных виртуальных электродов, убеждены, что важнее гетерогенность на более высоком уровне [41].

МЕХАНИЗМЫ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СЕРДЦА

Бидоменная модель сердечной ткани значительно углубила наше понимание механизмов стимуляции сердца. Гипотеза виртуальных электродов получила блестящее подтверждение в экспериментах с использованием флуоресцентных красителей для картирования трансмембранного потенциала на поверхности эпикарда во время монополярной (см. рис. 25.1) [39, 42, 43] и биполярной (рис. 25.2) стимуляции [44, 45]. Этот совместный успех бидоменной модели и флуоресцентной техники дал толчок интенсивным исследованиям стимуляции и дефибрилляции в рамках данной концепции. Вычисления, проведенные на основе бидоменной модели в трех измерениях с учетом наличия омывающей стенки сердца жидкости (крови), показали, что жидкость ослабляет эффект виртуальных электродов, снижая анизотропию вследствие высокой проводимости крови [46]. Однако требуется провести математическое моделирование стимуляции на более реалистических моделях с учетом геометрии миокарда.

Нелинейная модуляция виртуальных электродов

Виртуальные электроды были предсказаны на основе линейной пассивной бидоменной модели. Рассмотрение стимуляции как динамического процесса с учетом нелинейных свойств ионных каналов вносит значительные дополнения в первоначально относительно простую картину. Реакция ткани на стимуляцию становится ассиметричной в случае токов различной полярности. Например, для слабых подпороговых стимулов,

приложенных в период диастолы, центральная область виртуального катода значительно больше по размеру, чем область виртуального анода во время анодной стимуляции (рис. 25.3) [47]. Этот феномен обусловлен нелинейностью калиевых каналов I_{K1} , ответственных за поддержание трансмембранного потенциала покоя. Подобная асимметрия, но уже реализованная в сторону усиления гиперполяризации, наблюдается при стимуляции во время фазы плато, когда основную роль играют кальциевые ионные каналы [48–50]. Механизмы ионной модуляции изменений трансмембранного потенциала при стимуляции до сих пор еще плохо понятны и являются темой текущих исследований многих научных групп.

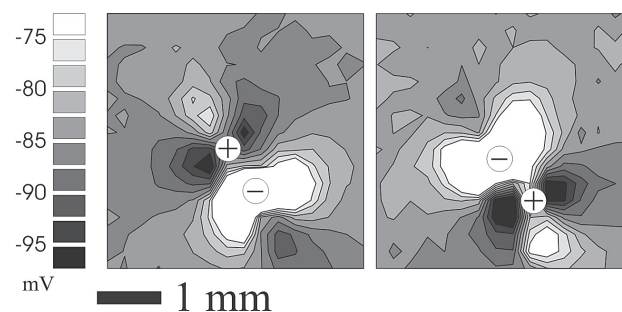


Рис. 25.2. Виртуальные электроды при биполярной стимуляции миокарда. Распределение трансмембранного потенциала на поверхности сердца кролика было зарегистрировано с помощью флуоресцентного красителя di-4-ANEPPS и системы оптического картирования. Положение анода и катода отмечено знаками “+” и “-” соответственно

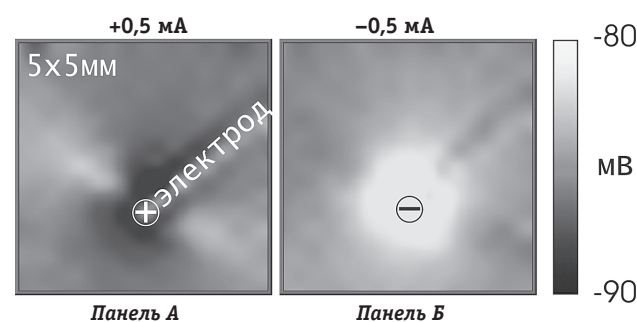


Рис. 25.3. Демонстрация нелинейности виртуальных электродов при подпороговой стимуляции импульсами одинаковой амплитуды и разной полярности. Панель А – показано распределение трансмембранного потенциала вокруг монополярного анода; четко видны центральная гиперполяризованная область в виде “собачьей кости” (черная область) и две области положительной поляризации по обе стороны (светлые области). Положение электрода указано для объяснения искажений картины поляризации в области электрода. Панель Б – показана поляризация, вызванная монополярным катодом; видно, что центральная область депольаризации (белая область) имеет почти круговую форму, в то время как ожидаемые области гиперполяризации отсутствуют

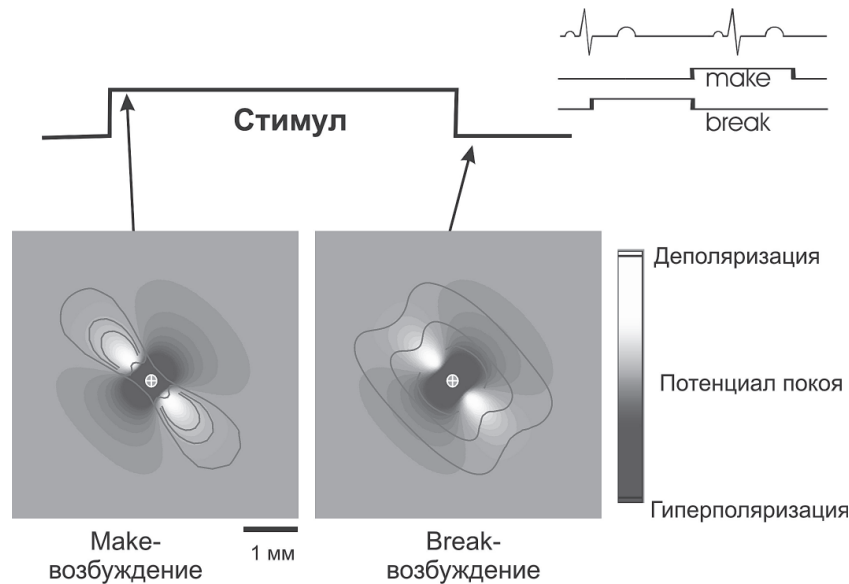


Рис. 25.4. Иллюстрация протокола, демонстрирующего два вида возбуждения: *make* и *break*. Детали в тексте

МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕРАЦИИ ОТВЕТА НА СТИМУЛ В ВИДЕ РАСПРОСТРАНЯЮЩЕГОСЯ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

Два механизма стимуляции: “make” и “break”

Прикладывая электрический импульс к сердечной ткани, которая находится в различных состояниях возбудимости и рефрактерности, соответствующих различным фазам потенциала действия, можно заметить, что активация вследствие приложенного импульса происходит либо в начальный момент включения импульса, либо в момент сразу после его отключения (рис. 25.4) [51].

Эти два режима, известные около полувека как “make”- и “break”-возбуждение (*make- and break-excitation*), были недавно изучены теоретически [52] и экспериментально [39] в рамках бидоменной модели.

Make-режим имеет место в случае, когда катодный или анодный импульс прикладывается к полностью возбудимой ткани, находящейся в периоде диастолы (см. схему в правом верхнем углу рис. 25.4). При достаточном уровне деполаризации в области виртуального катода клетки достигают порога и вызывают рождение волны активации (рис. 25.5). Эта волна более вытянута вдоль направления волокон при анодной make-активации, при катодной она имеет более округлую форму. Белые линии на рис. 25.5 показывают последовательность распространения фронтов возбуждения при make-стимуляции.

Если электрический импульс приложен к сердечной ткани в состоянии рефрактерности, то никакого фронта возбуждения не возникнет в

момент включения импульса (см. рис. 25.5, панели *B* и *Г*). Однако в области виртуальных анодов, которая относительно гиперполяризована, произойдет повторная активация клеток, приводящая к восстановлению возбудимости. После отключения импульса эти клетки возбуждятся в результате электротонического взаимодействия с близлежащими деполаризованными областями виртуальных катодов, создавая таким образом субстрат для первоначального распространения волны возбуждения. К тому времени, когда волна пройдет через области виртуальных анодов, изначально рефрактерная ткань станет возбудимой снова, и волна продолжит распространяться во всех направлениях.

Таким образом, при make-возбуждении активация происходит от виртуальных катодов сразу в момент после приложения стимула, а при break-возбуждении волна начинает распространяться по виртуальным анодам непосредственно после выключения стимула.

Устранение break-возбуждения с помощью выпрямителя тока

В наших недавних экспериментах мы подтвердили данные лаборатории Wikswo о возможности существования make- и break-возбуждения [44]. Более того, мы сумели объяснить также наблюдения В. Hoffman [51], который показал, что break-возбуждение возможно не только после длинного стимула, продолжительностью более 100 мс, начиная с рефрактерной фазы, но также и при относительно коротких диастолических стимулах (рис. 25.6). Нами было установлено [44], что сильные надпороговые катодные импульсы вызывают возникновение и распростра-

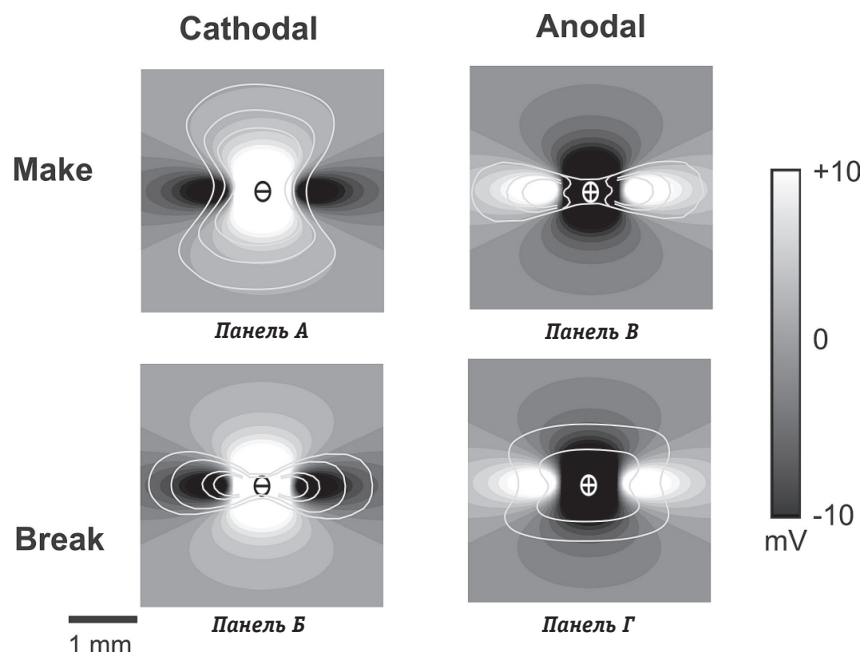


Рис. 25.5. Схематическое представление make- и break-возбуждения для анодного и катодного точечных стимулов. Контурные линии показывают положение фронта активации в последовательные моменты времени

нение фронта возбуждения по всему периметру центральной области деполяризации в форме “собачьей кости”. Однако понижение интенсивности стимула до околопороговой величины привело к возникновению фронта возбуждения только в области гиперполяризации, что соответствует break-возбуждению, как оно описано Wikswo для длинных систолических импульсов. Однако В. Hoffman привел наблюдения, которые также могут быть объяснены break-возбуждением, но при коротких диастолических импульсах. В этом есть некоторый парадокс, так как наблюдения В. Hoffman не были подтверждены независимыми исследованиями.

Дальнейшее изучение этого вопроса привело к подтверждению наблюдений В. Hoffman (см. рис. 25.6, панели А и В). Однако измерения формы импульса тока и напряжения, производимого генератором тока, показали, что форма импульса тока бифазная. Импульс не прекращается с выключением генератора. За ним следует экспоненциальный разряд противоположного знака, возникающий из-за поляризации стимулирующего электрода. Рис. 25.7 иллюстрирует, что в данном случае break-возбуждение является следствием поляризации электрода и может быть устранено с помощью выпрямления тока, предотвращающего возникновение пикового импульса тока во время отключения источника. Выпрямитель тока в данной работе был сделан из единичного диода, который предотвращал вход тока в выход генератора, находящегося в

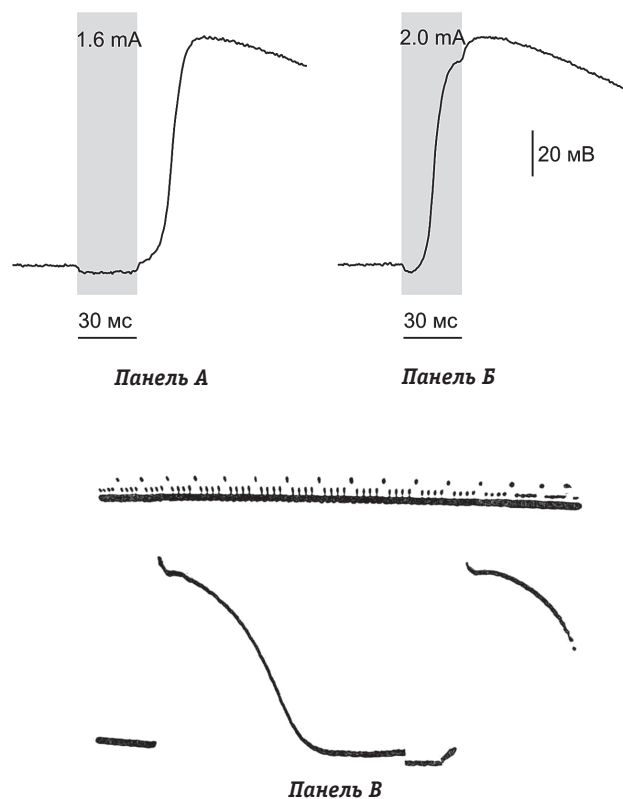


Рис. 25.6. Демонстрация break- и make-стимуляции, вызванных 30 миллисекундными диастолическими импульсами. Панель А – break-стимуляция. Оптическая запись трансмембранного потенциала демонстрирует гиперполяризацию во время 1,6 мА стимула (серый прямоугольник). Окончание стимула вызывает развитие потенциала действия. Панель В – make-стимуляция. Видно, что потенциал действия был вызван до окончания стимула. Панель В – демонстрация break-стимуляции в работе В. Hoffman и соавт. [51]

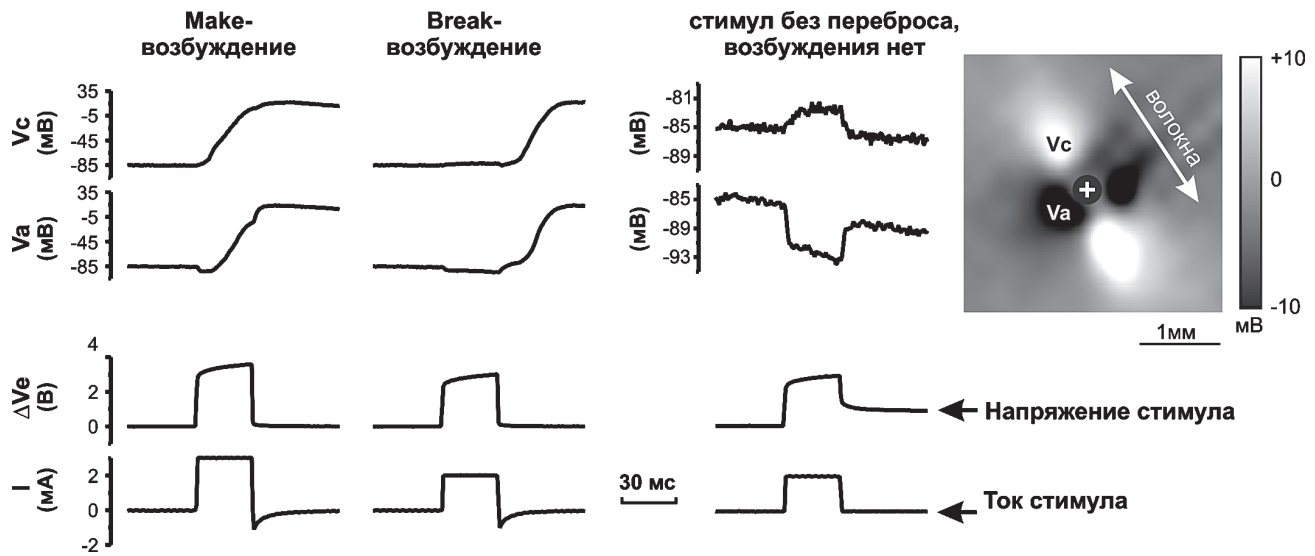


Рис. 25.7. Устранение break-возбуждения с помощью выпрямления тока. Оптические сигналы, записанные во время make- и break-возбуждения в области виртуального анода (гиперполяризация) одновременно с записями тока и напряжения на электродах

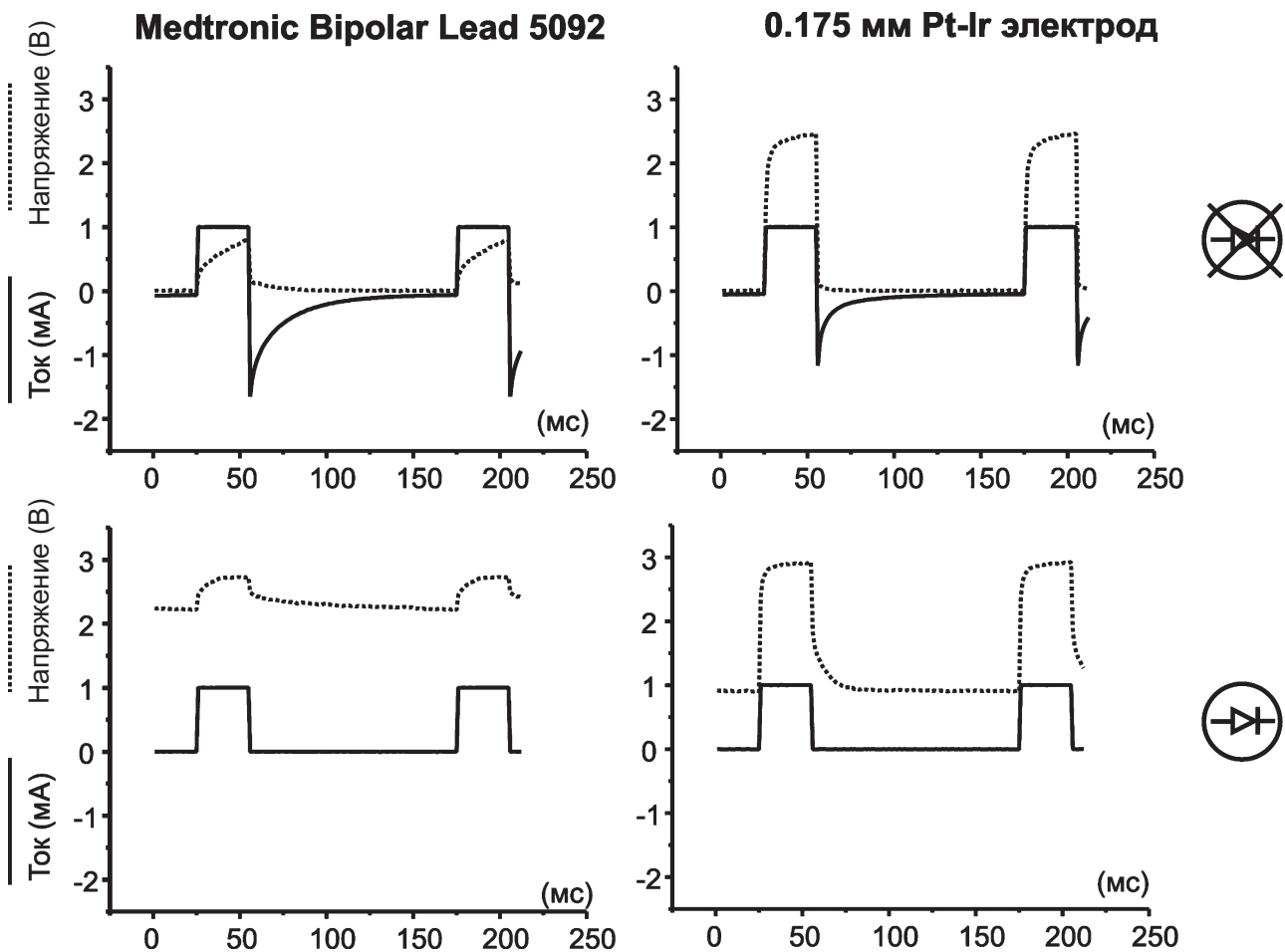


Рис. 25.8. Форма импульсного тока и напряжения, записанная со стимулирующего электрода и Pt-Ir-диска. Измерения производились с использованием и без использования выпрямителя тока (диода)

неактивном состоянии. Таким образом парадокс В. Hoffman был разрешен. Он является следствием свойств поляризующихся материалов, из которых изготовлен стимулирующий электрод.

Этот эффект имеет важное клиническое значение, так как аналогичные измерения формы импульса могут наблюдаться в клинической практике. Мы регистрировали значительные пики тока во время отключения импульса с использованием электрода фирмы Medtronic (рис. 25.8). Этот “разряд” поляризации после выключения тока электрода вызывает уменьшение анодного порога возбуждения, так как катодное break-возбуждение имеет более низкий порог, чем анодное make-возбуждение.

МЕХАНИЗМЫ ДЕФИБРИЛЛЯЦИИ

Несмотря на все предпринимаемые попытки ученых, клиницистов, исследовательских групп фармацевтических компаний, до сих пор нет альтернативной фармакологической кардиоверсии, которая по своей эффективности могла бы сравниться с дефибрилляцией электрическими импульсами. Сегодня дефибрилляция является единственным видом терапии, доказавшим свою эффективность в предотвращении внезапной сердечной смерти (ВСС). Доскональные знания биофизики ионных каналов и клеточных сигнальных каскадов позволили синтезировать множество агонистов и антагонистов, однако этого оказалось недостаточно для создания безопасных и эффективных антиаритмических препаратов. В отличие от медикаментозного подхода в лечении аритмий электроимпульсная терапия постоянно совершенствуется, что повышает ее безопасность и эффективность.

Однако, несмотря на достижения последних десятилетий, дефибрилляция все же не лишена побочных эффектов, которые включают в себя как сократительную, так и электрическую дисфункцию миокарда [53–55]. Помимо прямого физического повреждения сердца дефибриллирующие токи вызывают функциональные нарушения в миокарде [56, 57]. В связи с этим крайне желательным является уменьшение мощности электрического разряда. Таким образом, спустя столетие после своего открытия основные механизмы дефибрилляции все еще продолжают оставаться предметом горячих дискуссий.

Для того чтобы купировать аритмию методом шоковой терапии, электрический разряд должен: 1) уничтожить все или большинство волновых фронтов, поддерживающих желудочковую тахикардию/фибрилляцию желудочков (ЖТ/ФЖ); 2) не вызывать реиндукцию ЖТ/ФЖ; 3) подавлять источники ЖТ/ФЖ, имеющие фокусное происхождение; 4) не угнетать постшоковое восстановление синусового ритма.

Теории дефибрилляции

В 1899 г. J. Prevost и F. Battelli [58], обнаружив, что мощными электрическими разрядами можно купировать фибрилляцию миокарда, сформулировали первую теорию дефибрилляции, в основе которой лежало “парализующее” воздействие на миокард мощного электрического шока. Первенство этой теории было оспорено в 1939 г. Н. Гурвичем и Г. Юниевым, впервые предложившими теорию стимулирующего воздействия шока [59]. Авторы постулировали, что механизмы дефибрилляции основаны на прямом раздражающем и возбуждающем эффекте дефибриллирующего тока.

Позднее теория стимулирующего воздействия дефибриллирующего тока была усовершенствована с помощью гипотезы критической массы, согласно которой для полного купирования фибрилляции необходимо подвергнуть полной дефибрилляции критическую массу миокарда (75–90%) [60–62]. Согласно этой теории остаточные зоны фибриллирующего миокарда, неохваченные электрическим разрядом, могут восстанавливаться спонтанно.

В 1967 г. А. Fabiato и соавт. [63] впервые продемонстрировали, что между шок-индуцированной фибрилляцией и дефибрилляцией существует взаимосвязь по механизму, который они назвали “порогом синхронного ответа”. Позже группа исследователей во главе с Р. Chen [64] усовершенствовала эту гипотезу, которая сейчас хорошо известна как “верхний порог уязвимости”. Данная гипотеза предполагает, что для достижения эффективного шока дефибриллирующий ток должен подавлять все фронты волн фибрилляции, создавая достаточный градиент напряжения, превосходящий верхний порог уязвимости во всех участках миокарда. В противном случае возникает реиндукция фибрилляции. Эта гипотеза была подтверждена результатами ряда экспериментальных [62, 65, 66] и клинических [67, 68] исследований.

Несмотря на ранее опубликованную работу N. Wiener и A. Rosenblueth [69], представивших концепцию стимул-индуцированных волн ре-ентри, лишь в 1989 г. D. Frazier [70] и соавт. впервые в эксперименте получили доказательство этого механизма возникновения аритмий, назвав его “стимул-индуцированной критической точкой”. Авторы показали, что направленность петли ре-ентри предопределяется направлением постшокового градиента реполяризации и градиентом напряжения приложенного дефибриллирующего тока [71, 72].

В 1998 г. S. Dillon и K. Kwaku предложили гипотезу “прогрессирующей деполяризации” дефибрилляции и шок-индуцированной фиб-

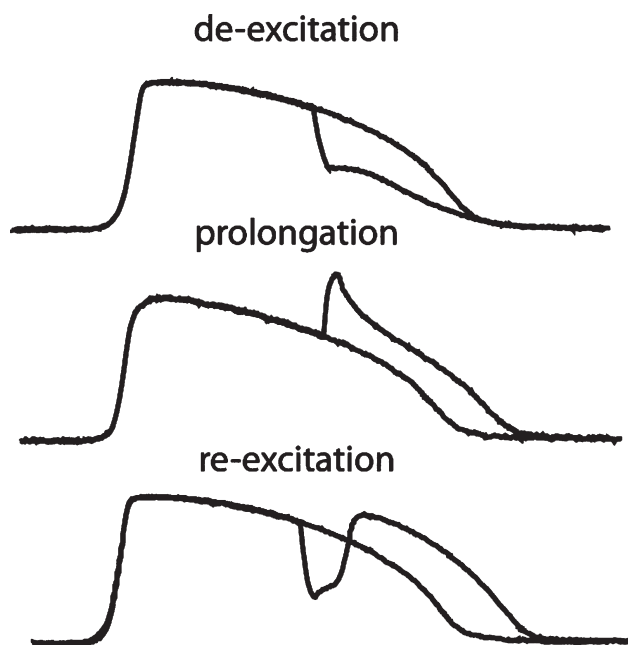


Рис. 25.9. Реакции ткани в ответ на поляризацию виртуальных электродов. Виртуальный анод гасит возбуждение (de-excitation) в ткани и укорачивает потенциал действия и рефрактерный период. Виртуальный катод увеличивает длительность потенциала действия и рефрактерного периода. Если гашение возбуждения полностью или частично восстанавливает возбудимость в зоне виртуального анода, или если виртуальный катод находится в пределах одной неизменной области, то наступает повторная активация

рилляции [73]. Эта теория развивала гипотезы критической массы миокарда, порога синхронного ответа и верхнего порога уязвимости, но иначе интерпретировала полученные экспериментальные доказательства. Гипотеза прогрессирующей деполяризации постулирует: 1) постепенно увеличивающаяся величина шоков вызывает деполяризацию; 2) постепенно увеличивается рефрактерность миокарда; 3) прогрессивно погашаются постшоковые волновые фронты; 4) удлиняется и синхронизируется постшоковая реполяризация; 5) прогрессивно увеличивается объем желудочков сердца; 6) прогрессивно уменьшается вероятность развития фибрилляции после шока. Таким образом, эта теория базируется на том, что увеличение длительности реполяризации и рефрактерных периодов приводит к эффективному устранению возбудимых окон (gap) проведения импульсов и купированию фибрилляции.

Вместе с этим, находясь в противоречии с концепцией S. Dillon и K. Kwaku, теоретические и экспериментальные данные подтверждают возникновение виртуальных электродов противоположных полярностей в ответ на приложенные стимулы [5, 38, 39, 42, 52, 74]. Хотя дефибриллирующий ток может удлинять реполяризацию

в некоторых участках миокарда, в других зонах она может укорачиваться. Таким образом, механизм возникновения виртуальных электродов ставит под сомнение все выше описанные теории дефибрилляции, так как они принимают в расчет лишь раздражающее воздействие дефибриллирующего тока. Гипотеза виртуальных электродов дефибрилляции является альтернативной теорией, которая учитывает как шок-индуцированное возбуждение, так и гашение возбуждения под действием электрического шока [5, 75, 76].

Гипотеза виртуальных электродов дефибрилляции – роль гашения возбуждения и повторной активации

Гипотеза виртуальных электродов была первой попыткой объяснения шок-индуцированного возбуждения в качестве механизма развития как дефибрилляции, так и шок-индуцированных реентри аритмий. В момент стимулирующего воздействия внешнего электрического поля участки миокарда могут находиться в состоянии деполяризации или реполяризации. Деполяризация может привести к увеличению длительности потенциала действия, если миокардиальная ткань пребывает в состоянии рефрактерности (рис. 25.9, средняя часть), или к активации, если ткань находится в возбудимом состоянии. Гиперполяризация может укоротить потенциал действия и вызвать полную реполяризацию ткани (рис. 25.9, верхняя часть), восстановив возбудимость. Этот феномен часто рассматривается как гашение возбуждения (“de-excitation”) и как ответ “все или ничего”. Кроме того, за погашенным возбуждением следует повторная активация, вызванная постшоковой волной распространения импульса (рис. 25.9, нижняя часть).

Дальнейшая иллюстрация одновременного шок-индуцированного увеличения и укорочения потенциала действия представлена на рис. 25.10, панель А [77], где отображены карты постшокового (+200 В) трансмембранного потенциала (левая часть), длительности потенциала действия во время контрольного сокращения (средняя часть) и после разряда (правая часть). Потенциалы действия укорачивались в участках с отрицательной поляризацией и удлинялись в зонах положительной поляризации, что приводило к увеличению дисперсии реполяризации. В противоположность этому на рис. 25.10, панель В показан ответ, который возникал как удлинение потенциала действия во всех участках, где напряжение разряда возрастало до +300 В. В зонах с положительной поляризацией различия невелики (показаны красным цветом), однако в отрицательно поляризованных участках наблюда-

лись значительные различия (показаны голубым цветом). В этих участках потенциалы действия укорачивались под воздействием разряда напряжением +200 В и удлинялись вследствие гашения возбуждения в ответ на разряд напряжением +300 В.

Механизм фазовой сингулярности, вызванной виртуальными электродами

Аритмии, индуцируемые электрическим разрядом, открыты более 150 лет назад М. Hoffa и С. Ludwig [3]. С того времени сделано множество экспериментальных и теоретических исследований, посвященных изучению взаимосвязи между дефибрилляцией и шок-индуцированным аритмогенезом. Можно допустить, что электрические разряды вызывают аритмии по механизму циркуляции волны возбуждения (ре-ентри) и что дефибриллирующие токи не эффективны, потому что они либо не подавляют активность фибриллирующего миокарда, либо запускают новые контуры ре-ентри. В связи с этим существенным является обсуждение шок-индуцированных аритмий с позиций гипотезы виртуальных электродов дефибрилляции.

Широко известен тот факт, что разряд, нанесенный в период рефрактерности миокарда, может индуцировать аритмию посредством нарушения процесса возбуждения [75, 78, 79]. На рис. 25.11 показано, каким образом модель постшоковой поляризации виртуальных электродов может привести к формированию ре-ентри [75]. **Панель А** иллюстрирует постшоковую поляризацию виртуального электрода. Гашение возбуждения наступает только в наиболее отрицательно поляризованном участке (вблизи правого нижнего угла рисунка). После разряда положительно поляризованный участок, электротонически взаимодействующий с гиперполяризованной (с погашенным возбуждением) зоной, формирует новый фронт волны, который распространяется в направлении слева направо (**панель В**). Этот новый волновой фронт активации затем медленно идет вверх, к участку миокарда, вышедшего из состояния рефрактерности, создавая петлю ре-ентри (**панель В**). Окружностью на **панели А** выделена зона шок-индуцированной фазовой сингулярности [80], ответственной за возникновение ре-ентри.

Впоследствии Y. Cheng и соавт. [77] продемонстрировали, что формирование петли ре-ентри по механизму фазовой сингулярности преимущественно зависит от величины приложенного электрического поля. На рис. 25.12 приведен пример поляризации, опосредованной постшоковым виртуальным электродом, и результирующих моделей активации в ответ на разряд – 80 В (**панель А**), – 160 В (**панель Б**) и – 220 В (**панель В**). На **панели А** полное гашение возбуждения наступает

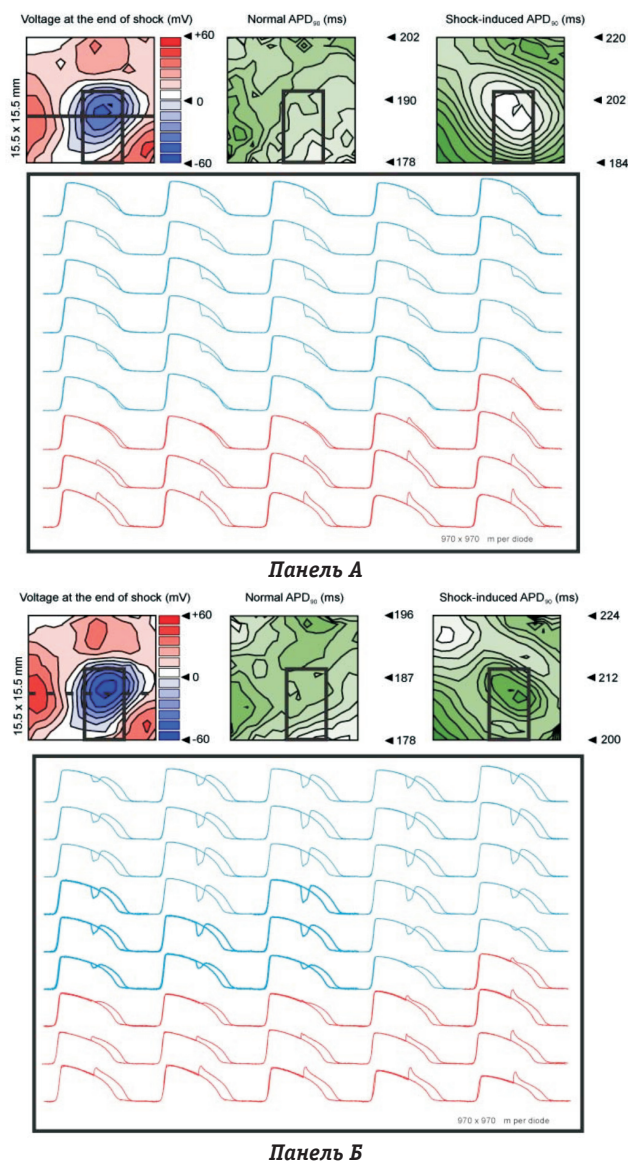


Рис. 25.10. Одновременное возникновение отрицательной и положительной поляризаций, индуцированных монофазным анодным шоком. Панель А – ответ на разряд мощностью +200 В, вызывающий появление дисперсии реполяризации высокой степени. **Панель Б** – ответ на разряд мощностью +300 В, который увеличивает длительность потенциала действия во всей исследуемой области. Более подробные пояснения см. в тексте (публикация с разрешения Y. Cheng и соавт. [77])

только в наиболее отрицательно поляризованной зоне (правый нижний угол рисунка, темно-голубой цвет). Как видно на соответствующей активационной карте, этот регион возбуждается в первую очередь, затем более медленное возбуждение поднимается вверх в те участки, которые вышли из состояния рефрактерности. Далее волна возбуждения распространяется в левую часть рисунка, формируя волновой фронт ре-ентри. При воздействии тока большей силы (**панели Б и В**) большее количество зон полностью гасит-

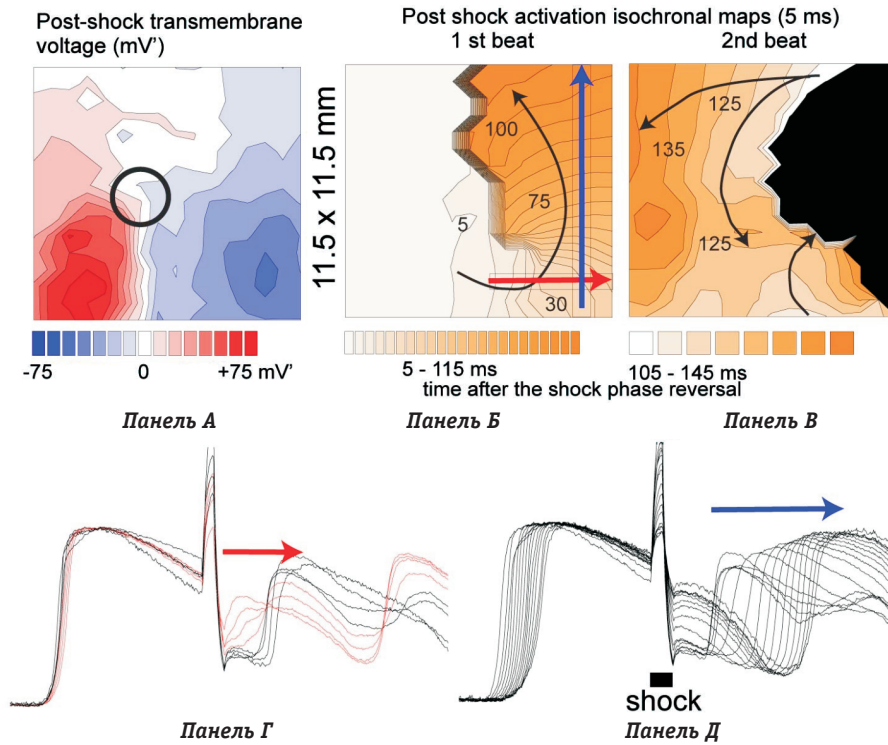


Рис. 25.11. Механизм фазовой сингулярности, индуцированной виртуальными электродами. Панель А – постшоковая модель поляризации виртуальных электродов (VEP). Панель Б – сразу после разряда активация распространяется на участок миокарда с погашенным возбуждением в нижнем правом углу, затем направляется вверх в вышедший из рефрактерности миокард, формируя петлю ре-ентри (панель В). Панель Г – оптическая регистрация из восьми точек, отмеченных красной стрелкой на панели Б. Панель Д – оптическая регистрация из 18 точек, отмеченных синей стрелкой на панели Б (публикуется с разрешения I. Efimov и соавт. [75])

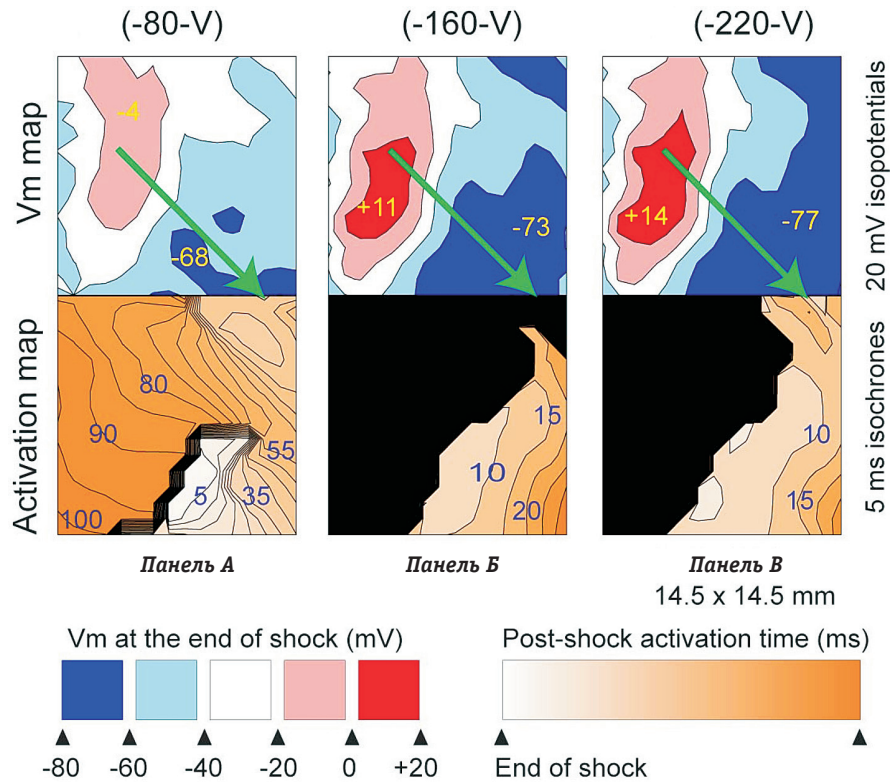


Рис. 25.12. Модуляция величины поляризации виртуальных электродов (VEP) и результирующей скорости проведения шоками различной мощности. Верхняя часть: трансмембранный потенциал в конце шока. Нижняя часть: изохронные карты постшоковой активации. Панели А, Б и В соответствуют разрядам – 80 В, – 160 В и – 220 В (публикуется с разрешения Y. Cheng и соавт. [77])

ся (темно-голубой цвет). В связи с этим волновой фронт повторного возбуждения генерируется на большей площади, быстро активируя полностью погашенные участки. Такое быстрое возбуждение не позволяет вывести из рефрактерного состояния зоны с частично погашенным возбуждением, поэтому в этих случаях ре-ентри не формируется. Таким образом, скорость проведения постшокового волнового фронта зависит от величины поляризации виртуального электрода (степени шок-индуцированного гашения возбуждения).

По-видимому, чем больше натриевых каналов отрицательная реполяризация переводит в состояние полной активации после инактивной фазы, тем быстрее проведение постшоковой волны возбуждения. В настоящее время предполагается, что взаимосвязь между скоростью проведения и отрицательной поляризацией лежит в основе механизмов верхнего и нижнего порогов уязвимости [81]. При шоках низкой мощности, в результате которых достигаются неадекватные значения отрицательной поляризации, постшоковая проводимость мала, что приводит к развитию фазовых сингулярностей. При шоках высокой

мощности развивается значительный градиент поляризации, что приводит к сверхнормальной проводимости, которая немедленно ликвидирует возбудимые окна. Только шоки “умеренной” мощности могут задавать такие скорости проведения, которые способны формировать фазовые сингулярности и контуры ре-ентри, как показано на рис. 25.12, панель А.

Направление петли шок-индуцированной циркуляции возбуждения определяется поляризацией виртуальных электродов, а не градиентом реполяризации

D. Frazier и соавт. были первыми, кто в эксперименте продемонстрировали, что создаваемое точечной стимуляцией поперечное поле приводит к возникновению критической точки и развитию ре-ентри. Этот механизм определяет направление вращения индуцируемой петли ре-ентри, которое зависит от градиента реполяризации, предшествующей шоку, а также от приложенного градиента напряжения. Инверсия каждого из этих градиентов будет приводить к изменению направления вращения ре-ентри. В противоположность

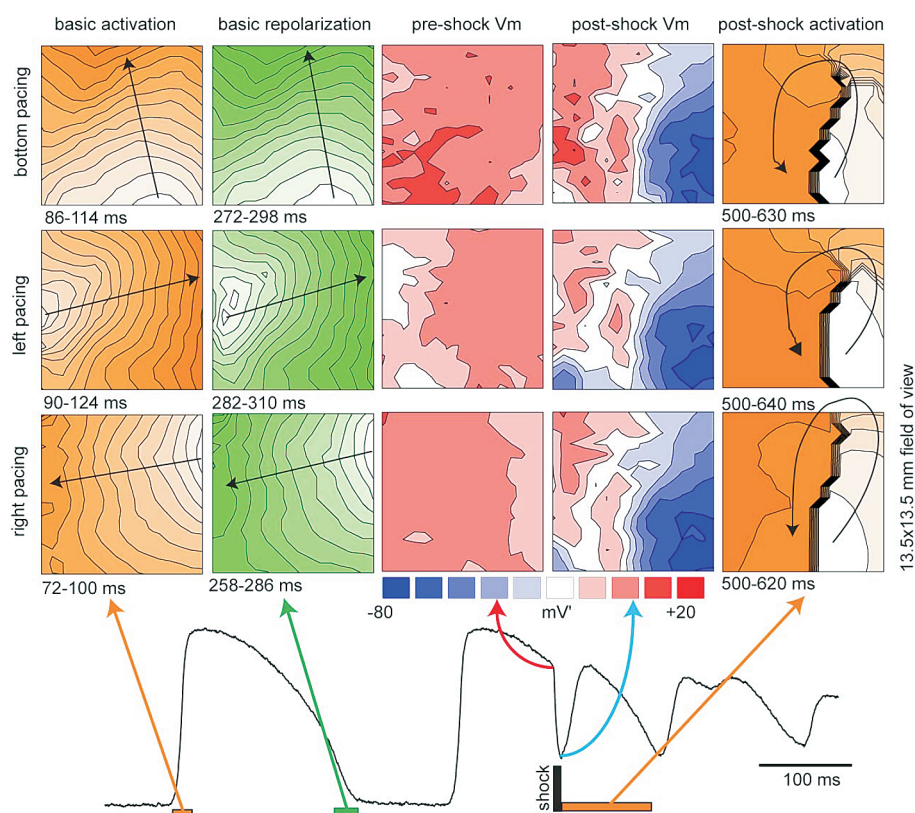


Рис. 25.13. Ре-ентри, индуцированное электрическими шоками, приложенными во время стимуляции из трех различных точек. Колонки слева направо: активация, реполяризация, прешоковый трансмембранный потенциал, постшоковый трансмембранный потенциал и постшоковая активация. Ряды сверху вниз: стимуляция из верхушки, стимуляция из правого желудочка (RV), стимуляция из левого желудочка (LV). Направление шок-индуцированного ре-ентри сохраняется, несмотря на градиент реполяризации (публикуется с разрешения Y. Cheng и соавт. [82]). Правый желудочек – RV, левый желудочек – LV

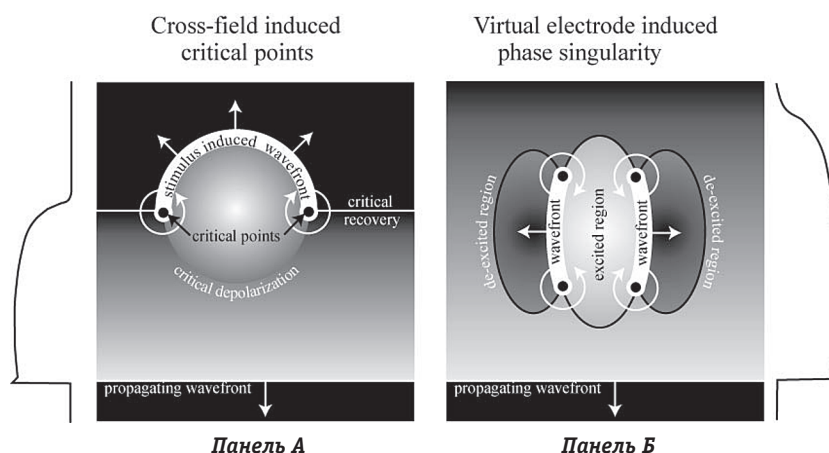


Рис. 25.14. Схематичные изображения механизмов образования индуцированной поперечным полем критической точки (CFICP) и фазовой сингулярности, индуцированной виртуальными электродами (VEIPS). Более детальные пояснения см. в тексте (публикуется с разрешения Y. Cheng и соавт. [82])

этому механизм фазовой сингулярности, индуцированной виртуальными электродами [75], предполагает, что направление вращения определяется только постшоковой поляризацией виртуальных электродов, а не градиентом реполяризации.

Эта гипотеза была успешно подтверждена в серии экспериментов, выполненных группой исследователей во главе с Y. Cheng [82]. Модель представлена на рис. 25.13. В первых двух колонках показаны соответственно изохронные карты активации и реполяризации миокарда при стимуляции из трех различных точек. Третья и четвертая колонки представляют пре- и постшоковый трансмембранный потенциал. Как видно из карт постшокового потенциала, шок-индуцированная полярированность виртуальных электродов доминирует, несмотря на направление реполяризации. В последней колонке показана постшоковая активация с циркуляцией возбуждения в направлении против хода часовой стрелки во всех случаях. Таким образом, результаты экспериментов подтверждают механизм фазовой сингулярности, индуцированной виртуальными электродами, и противоречат гипотезе критической точки механизма ре-энтри, индуцированной поперечным полем.

Демонстрация более детального анализа этих двух механизмов представлена на рис. 25.14. На обеих панелях плоский волновой фронт распространяется в направлении сверху вниз с величиной трансмембранного потенциала, отраженной разной интенсивностью серого цвета. *Панель А* отображает механизм критической точки ре-энтри, индуцированной поперечным полем, где предполагается, что точка стимуляции, являющаяся катодом, генерирует вблизи себя положительную поляризацию. В этом механизме особое значение имеют два момента: критическое вос-

становление, представленное на рисунке линией, разделяющей миокард на рефрактерный и возбужденный на исходе потенциала действия, и критическая деполяризация, показанная окружностью, которая разделена на подпороговую и сверхпороговую деполяризации. Верхний полюс окружности критической деполяризации соответствует возбужденному состоянию миокарда, генерирующему новый волновой фронт. Две точки пересечения критической деполяризации и критического восстановления представляют собой зоны гашения волн и носят название критических точек [70] или точек фазовой сингулярности [68]. Этот механизм подразумевает, что инверсия реполяризации приведет к возникновению волнового фронта в нижнем полюсе окружности критической деполяризации и полностью изменит хиральность.

Рис. 25.14, *панель Б* демонстрирует гипотезу фазовой сингулярности, индуцированной виртуальными электродами. Данная гипотеза гласит, что точечная стимуляция приводит к формированию зон смежной положительной и отрицательной поляризации. В случае стимуляции с катода точка стимуляции поляризуется положительно с образованием с обеих сторон двух негативно поляризованных (с погашенным возбуждением) участков. Механизм фазовой сингулярности не подтверждает существование возбудимой зоны на исходе потенциала действия, так же как и отрицательно поляризованных участков ткани с погашенным возбуждением, которые, несмотря на реполяризацию, приводят к формированию возбудимых зон. В итоге формируется два волновых фронта, образовавшихся в зонах смежной положительной и отрицательной поляризации, и четыре точки гашения волн или точек фазовой сингулярности. На

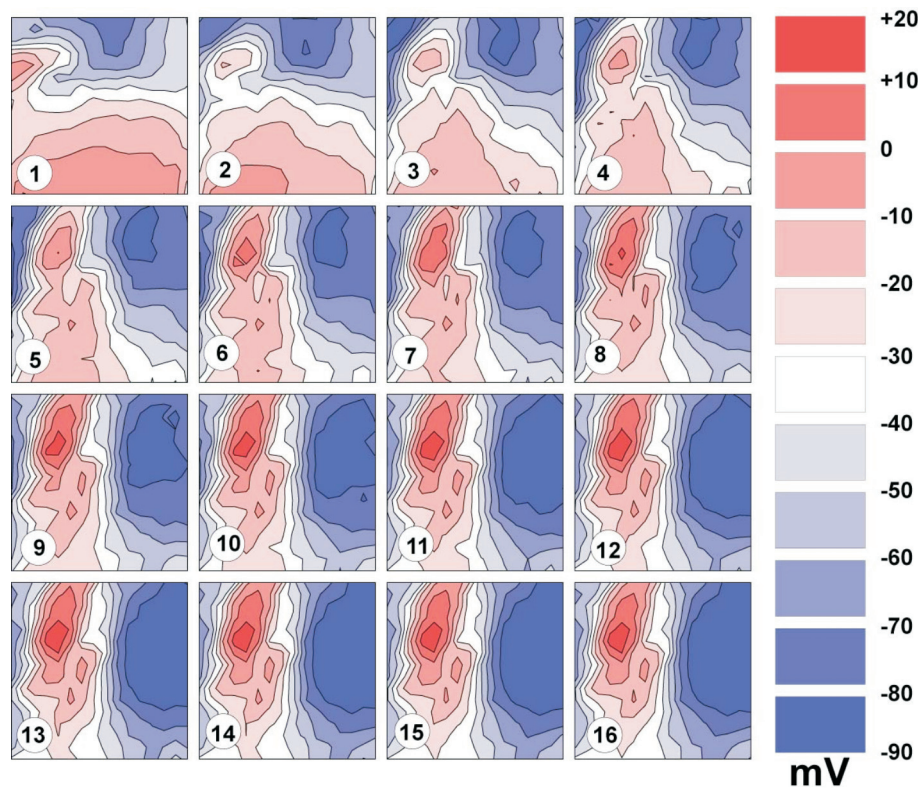


Рис. 25.15. Разряд купирует желудочковую тахикардию через эффект виртуальных электродов. Карты трансмембранного потенциала в течение 8 мс неэффективного монофазного шока. 1 – возбуждение ре-ентри перед нанесением разряда; 5–6 – типичная поляризация виртуальных электродов с зонами синхронной положительной (красного цвета) и отрицательной (голубого цвета) поляризации полностью подавляет ре-ентри (публикуется с разрешения I. Efimov [83])

рис. 25.13 можно наблюдать только одну из четырех точек фазовой сингулярности. Инверсия градиента реполяризации может сместить локализацию двух волновых фронтов при повторном возбуждении, но никогда не изменит их направление.

Шок-индуцированная полярность виртуальных электродов как механизм неэффективной дефибрилляции

До сих пор представленные выше модели рассматривались в рамках шок-индуцированного аритмогенеза. Однако при желудочковых тахикардиях также возникает шок-индуцированная полярность виртуальных электродов, которая может быть причиной неэффективности дефибриллирующих токов. На рис. 25.15 представлен пример неэффективного купирования ЖТ монофазными дефибриллирующими шоками – 100 В с правожелудочкового электрода имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [83]. На панелях 5–6 шок-индуцированная полярность виртуальных электродов полностью устраняет ЖТ. Но вследствие большого градиента полярности виртуальных электродов немедленно возникает новая ре-ентри ЖТ по механизму фазовой сингулярности, индуцированной вирту-

альными электродами [75]. Субстрат ре-ентри этой тахикардии имеет несомненные отличия от прешоковой ЖТ, подтверждая тот факт, что разряд, который купировал предсуществующую ЖТ, инициировал новую ЖТ, в результате чего дефибрилляция не имела успеха.

РОЛЬ ЭЛЕКТРОПОРАЦИИ

Возникающая в процессе дефибрилляции трансмембранная поляризация, индуцированная виртуальными электродами, может достигать большой величины и в некоторых случаях вызывать нарушение целостности наружных клеточных мембран [84, 85]. Этот эффект называется электропорацией. С одной стороны, электропорация ограничивает порог поляризации виртуальных электродов посредством формирования мембранных пор с низким сопротивлением, которые шунтируют трансмембранный потенциал и даже делают невозможным поддержание потенциала покоя до тех пор, пока поры не закроются [84]. С другой стороны, электропорация, изменяя электрофизиологические свойства ткани, может способствовать поддержанию аритмии. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что постшоковая электропорация может при-

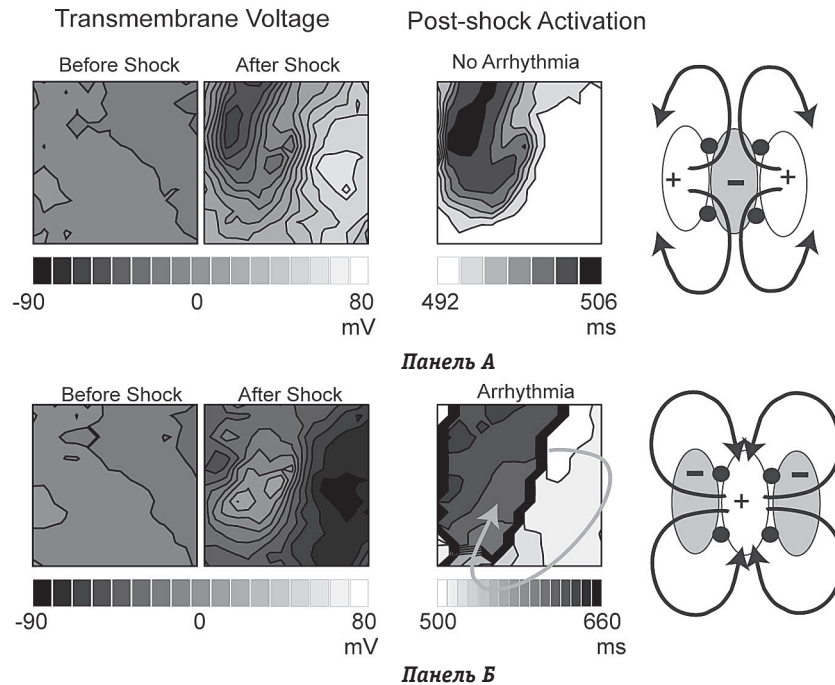


Рис. 25.16. Анодный и катодный дефибриллирующие шоки, приложенные с электрода ИКД. На панели А представлено – левая часть: трансмембранный потенциал перед и после анодного разряда (+100 В, 8 мс). Средняя часть: распространение постшоковой активации. Зоны, которые активируются первыми, соответствуют виртуальным катодам. Активация затем распространяется к зоне реального анода, уничтожая себя и не вызывая индукции аритмии. Правая часть: диаграмма постшоковой активации. Панель В – для катодного шока (-100 В, 8 мс) описание панелей подобно описанию на панели А. В данном случае активация сразу распространяется кнаружи от реального катода к виртуальным анодам, где создается субстрат ре-ентри, запускающий устойчивую аритмию (публикуется с разрешения Y. Yamapouchi [86])

вести к появлению новых фокусов электрической активности [53]. Однако в клинической практике про- и антиаритмический эффекты электропорации остаются предметом для дискуссий [54]. Данные, полученные при тестировании ИКД, отчетливо свидетельствуют о том, что восстановление спонтанного синусового ритма не происходит сразу после шока, что требует стимуляции сердца в течение нескольких секунд после нанесения дефибриллирующего разряда. Этот интервал по времени соответствует периоду закрытия мембранных пор, формирующихся под воздействием электропорации.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПОТЕЗЫ ВИРТУАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ ДЕФИБРИЛЛЯЦИИ

Гипотеза виртуальных электродов дефибрилляции наряду с методикой оптического картирования позволила сделать большой рывок вперед, объяснив многие наблюдаемые экспериментальные и клинические феномены, которые оставались загадкой, как для ученых, так и для клиницистов. Многие из этих открытий нашли клиническое применение, что способствовало повышению безопасности и эффективности дефибрилляции.

Роль виртуальных электродов и полярности дефибриллирующего тока

Экспериментальные модели оптического картирования выявили преимущество анодного шока по сравнению с катодным разрядом, высвобождаемых с эндокардиальных электродов ИКД [5, 86]. Рис. 25.16 иллюстрирует основную концепцию. Во время нанесения анодного разряда (панель А) виртуальные катоды, возникающие вблизи реального анода, формируют волновые фронты, распространяющиеся внутрь, по направлению к зоне с подавленным возбуждением. Эти волновые фронты часто сталкиваются и аннигилируют друг друга, тогда как положительная поляризация, возникающая под реальным катодом во время катодного разряда (панель В), формирует волновые фронты, которые направляются кнаружи, создавая так называемую “угловую комнату” (по выражению Art Winfree) для поддержания устойчивой петли ре-ентри. Эти экспериментальные данные не так давно были подтверждены мета-анализом результатов клинических исследований по изучению полярности разрядов ИКД, который показал, что по сравнению с катодными разрядами величина анодных шоков ниже порога дефибрилляции (DFT) на 14,8%, что приводит к его

уменьшению у 83% больных. Предполагается, что более низкое значение порога дефибрилляции возникает из-за снижения возможности повторной инициации ре-ентри тахикардий, возникающих после шока.

Оптимизация формы волны

Гипотеза виртуальных электродов определила эффективность различных форм дефибриллирующих импульсов. Общепринятым считался тот факт, что бифазные дефибриллирующие токи имеют более низкий порог дефибрилляции, чем монофазные шоки [87, 88]. Первопричина этого феномена лежит в теории виртуальных электродов. Монофазные токи должны превышать верхний порог уязвимости для того, чтобы избежать формирования шок-индуцированной фазовой сингулярности, которая может перезапустить ре-ентри. Вместе с тем действие второй фазы бифазных токов противоположно первой фазе поляризации, так что субстрат для постшоковой циркуляции устраняется. Этот феномен проиллюстрирован на рис. 25.17. Три карты на рис. 25.17, панель А демонстрируют развитие постшоковой поляризации в ответ на приложенные монофазный (+100 В), оптимальный бифазный (+100/-5 В) и неоптимальный бифазный (+100/-200 В) дефибриллирующие шоки. Оптимальный бифазный разряд не приводит к формированию ре-ентри, так как полярность виртуальных электродов однородна в конце разряда, в то время как высокий градиент полярности виртуальных электродов, вызванный приложенными монофазным и неоптимальным бифазным шоками, создает субстрат для существования ре-ентри.

Во второй фазе бифазного шока наступающая "гомогенизация" полярности виртуальных электродов носит нелинейный характер. После наступления первой фазы гиперполяризованный участок, вышедший из состояния возбуждения, легко повторно возбуждается и полностью деполяризуется, в то время как деполяризованные зоны гасятся лишь частично [75]. Поэтому отнюдь не любой бифазный ток способен к созданию гомогенизации миокарда (рис. 25.17, панель А, правая часть). Если энергия второй фазы ниже определенного порога, гиперполяризацию будет невозможно инвертировать. В том случае, если мощность второй фазы будет выше определенного уровня, положительная и отрицательная поляризации станут обратимыми, тем самым создается зеркальная модель полярности виртуальных электродов, подобная монофазному шоку. И. Ефимов и соавт. [75] обнаружили, что для оптимального бифазного шока соотношение между второй и первой фазами разряда должно быть в пределах от 0,2 до 0,7. Это согла-

суется с результатами клинических наблюдений, изучавших волновые формы оптимальных бифазных шоков [87]. Данные, представленные на рис. 25.17, панель В, наводят на мысль о том, что волновые формы оптимальных бифазных шоков способны создать абсолютную положительную поляризацию без возбудимых гиперполяризованных участков ткани, являющихся субстратом для постшоковых аритмий.

Формы импульса монофазной восходящей (ascending ramp) дефибрилляции имеют превосходство по сравнению с нисходящими (descending ramp) формами [89]. Как показано на рис. 25.18, панели В и Г, восходящие формы дефибриллирующего импульса создают максимальную поляри-

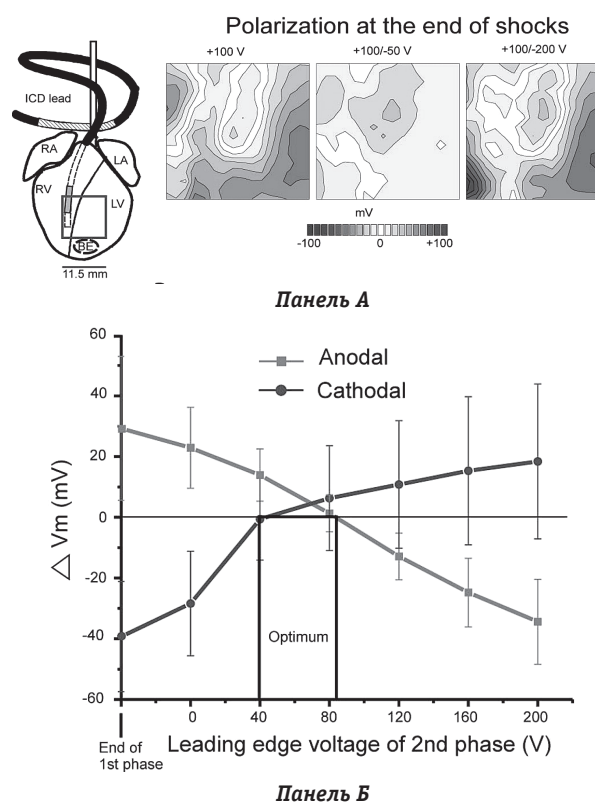


Рис. 25.17. Гомогенизация полярности виртуальных электродов во второй фазе бифазного шока. Панель А – карты поляризации, отражающие ответы на приложенные монофазный (+100 В, 8 мс), оптимальный бифазный (+100/-50 В, 8/8 мс) и неоптимальный бифазный (+100/-200 В, 8/8 мс) дефибриллирующие шоки. Зона регистрации показана красным квадратом. ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; LA – левое предсердие; LV – левый желудочек; RA – правое предсердие; RV – правый желудочек. Панель Б – асимметричная инверсия первой фазы поляризации. На диаграмме показан градиент трансмембранного потенциала после второй фазы бифазного шока, при этом мощность его первой фазы была постоянной, а во второй фазе мощность разряда варьировалась. Положительная поляризация, вызванная анодной первой фазой шока, полностью инвертировалась при разряде мощностью около 70 В и более, в то время как для инверсии отрицательной поляризации, вызванной катодной первой фазой шока, требовался разряд мощностью всего лишь 40 В (публикуется с разрешения I. Efimov и соавт. [75])

зацию в конце шока. Поэтому гашение возбуждения в результате воздействия таких разрядов способно вызывать более быстрое распространение импульса в гиперполяризованные (погашенные) участки и не создает условий для формирования ре-ентри (рис. 25.18, панель Д). Вместе с тем разряды с нисходящей волновой формой склонны к созданию максимальной поляризации перед конечной фазой шока (рис. 25.18, панель В) и, как правило, имеют более низкую величину поляризации в конце шока (рис. 25.18, панель Г), что способствует более низкой проводимости и формирует субстрат для развития постшоковой циркуляции возбуждения по механизму фазовой сингулярности (рис. 25.18, панель Е) [75].

ВПЕРЕД К ДЕФИБРИЛЛЯЦИИ С НИЗКОЙ МОЩНОСТЬЮ

Теория виртуальных электродов не только позволяет объяснить основные механизмы дефибрилляции, но также дает нам возможность по-новому осмыслить подход к традиционной дефибрилляции. Циркулирующие во время ЖТ волны очень часто возникают в функционально

или анатомически неоднородных областях, вокруг которых формируется петля ре-ентри. Теория поляризации виртуальных электродов и активирующей функции позволяет предсказать, что в ответ на приложенное электрическое поле области миокарда вблизи ре-ентри будут более поляризованы по сравнению с окружающими, более гомогенными тканями. Таким образом, первоочередное возбуждение субстрата ре-ентри очень небольшим по величине электрическим разрядом дестабилизирует и выведет контур ре-ентри ЖТ из своей стационарности. Однако внешнее электрическое воздействие должно быть приложено точно в тот самый момент, когда возбуждение, индуцированное виртуальными электродами, сможет должным образом взаимодействовать с ЖТ, что в итоге приведет к подавлению ЖТ. Недавно эта идея была подтверждена и в теории, и в эксперименте [90, 91].

S. Takagi и соавт. [92] подтвердили данную теорию с помощью двухмерной бидоменной модели с непроводящим круглым препятствием, имитирующим субстрат ре-ентри. На рис. 25.19 показаны примеры успешного и неэффективно-

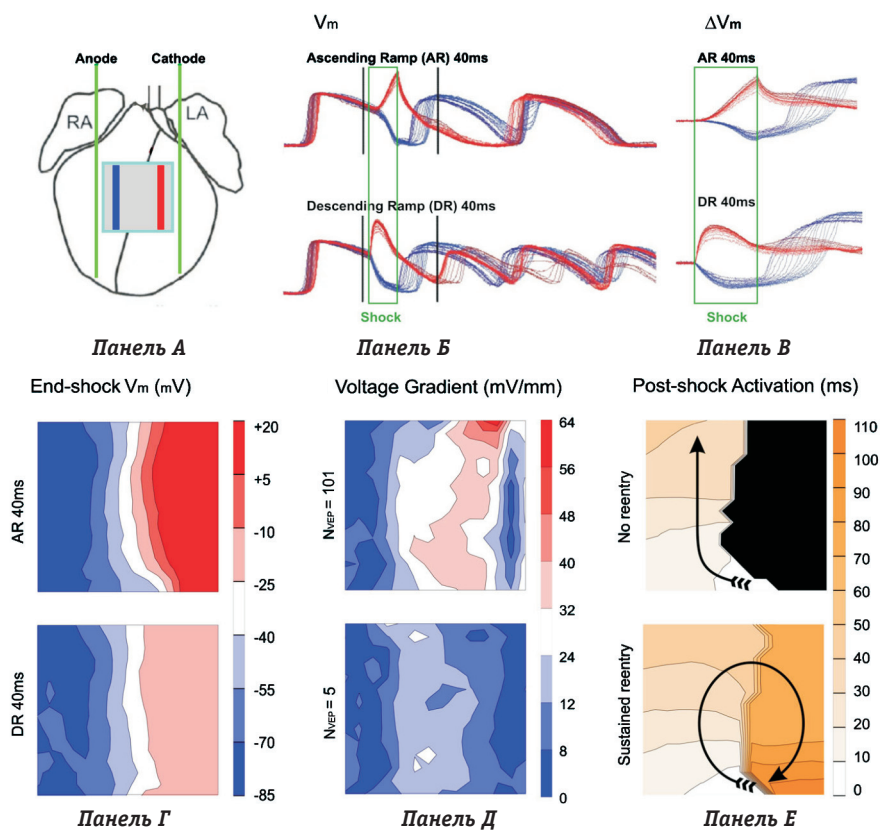


Рис. 25.18. Восходящие (ascending) и нисходящие (descending) кривые монофазных волновых форм. *Панель А* – схематичное изображение экспериментальной модели, показывающее места расположения электрода дефибрилляции (зеленые линии), область наблюдения (голубой квадрат) и локализацию отдельных оптических следов (синие и красные линии). *Панель Б* – оптические потенциалы действия для восходящих и нисходящих кривых дефибриллирующих волновых форм во время нанесения разряда. *Панель В* – ΔV_m для оптических следов, представленных на панели Б. *Панель Г* – карты поляризации в конце шока. *Панель Д* – градиент напряжения в конце шока. *Панель Е* – карты постшоковой активации (публикуется с разрешения F. Qi и соавт. [89])

го применения разряда низкой мощности. При $t=0$ мс спиральная волна (S) закрепляется на препятствии и закручивается против хода часовой стрелки. При $t=40$ мс был нанесен унифицированный внешний разряд $0,52$ В/см. Положительная и отрицательная поляризации (D+, D-) могут наблюдаться на участках, противоположных препятствию. Положительная поляризация приводит к образованию нового волнового фронта (W), который начинает закручиваться относительно препятствия по ходу часовой стрелки. Вращение волнового фронта W против хода часовой стрелки невозможно вследствие рефрактерности ткани в этом направлении. Волновые фронты сталкиваются при $t=280$ мс, что приводит к отрыву обеих спиралей от препятствия. На рис. 25.19, панель B продемонстрирована неэффективная попытка электрического шока, который был приложен в неоптимальный для разряда интервал времени. В этом случае фронт W может вращаться в обоих направлениях, что приведет к перезапуску спиральной волны.

Недавно наша исследовательская группа подтвердила существование подобного механизма в эксперименте на изолированном правом желудочке кролика [90]. На рис. 25.20 представлена спиральная волна, вращающаяся против хода часовой стрелки вокруг линии блока, обозначенная черным цветом (панель 1). При $t=13,3$ мс был нанесен внешний разряд $0,58$ В/см, приведший к формированию нового волнового фронта, который вращался как против, так и по ходу часовой стрелки вокруг линии блока. Волновой фронт, вращающийся по ходу часовой стрелки, затем сталкивался с существующей спиральной волной (панель 3), что приводило к его отрыву от субстрата и купированию на границе тканей (панели 4–5). Часть нового волнового фронта, вращающегося против хода часовой стрелки, со временем гасилась при встрече с рефрактерным участком (панель 6–7). Результаты наших исследований на данной модели свидетельствуют о том, что мощность дефибрилирующего разряда может быть уменьшена в 20 раз по сравнению с традиционно используемыми шоками. В ходе контрольных исследований наша группа продемонстрировала подобное 20-кратное снижение мощности дефибриляции, необходимой для купирования устойчивой ЖТ, на модели сердца собаки с 4-дневным инфарктом миокарда [91]. Новый подход к дефибриляции с низкой мощностью может стать многообещающей альтернативой традиционной дефибриляции с высокой энергией, что позволит уменьшить многие побочные явления, обусловленные применением мощных электрических разрядов.

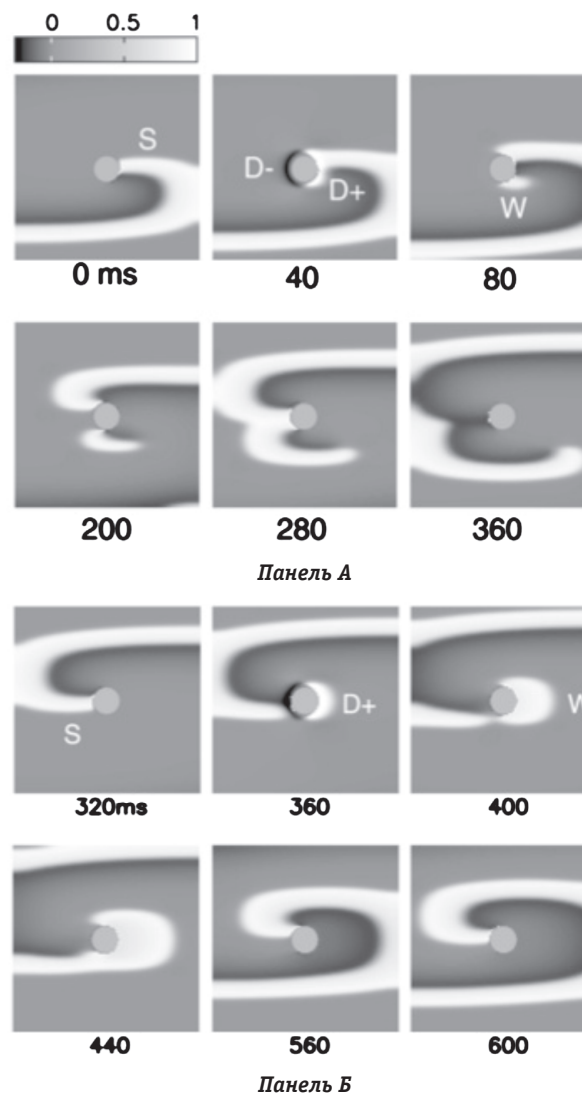


Рис. 25.19. Бидоменные модели, иллюстрирующие концепцию разрыва фронта волны ре-энтри (unpinning) электрическим шоком низкой мощности. Панель A – эффективный разрыв. $t=0$ мс: спиральная волна (S), фиксированная к препятствию, вращается против хода часовой стрелки. $t=40$ мс: нанесен внешний разряд $0,52$ В/см. Положительная и отрицательная поляризации (D+, D-) наблюдаются на участках, противоположных препятствию. $t=80$ мс: положительная поляризация приводит к образованию нового волнового фронта (W), который распространяется по ходу часовой стрелки. $t=280$ мс: волновые фронты сталкиваются, что приводит к отрыву обеих спиралей от препятствия. Панель B – неэффективная попытка шока, который был приложен в неоптимальный для разряда интервал времени (публикуется с разрешения S. Takagi и соавт.[92])

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипотеза виртуальных электродов дефибриляции появилась в результате совместных усилий научных групп, занимающихся теоретическими и экспериментальными исследованиями, которые использовали методики бидоменного моделирования и оптического картирования. Их применение позволило нам сформулировать новые гипотезы и проверить их на разнообраз-

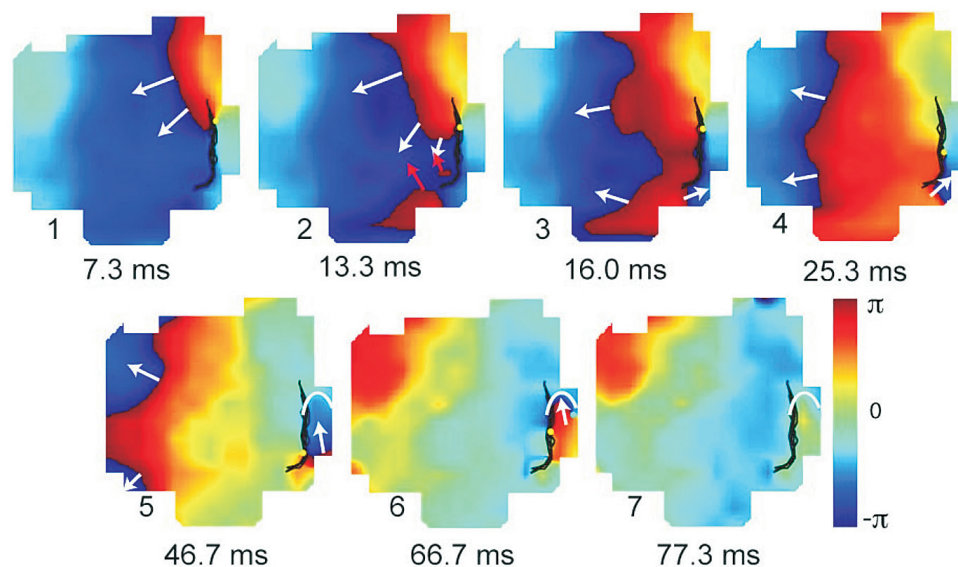


Рис. 25.20. Разрыв фронта циркуляции электрическим разрядом низкой мощности на модели изолированной свободной стенки правого желудочка кролика. $t=13,3$; приложен разряд $0,58$ В/см. Разрыв такой же, как в теоретической модели, представленной на рис. 25.11. См. более детальные пояснения в тексте (публикуется с разрешения С. Ripplinger и соавт. [90])

ных моделях дефибрилляции. Однако клиническое продвижение этих открытий все еще отстает от прогресса теории. Мы верим, что дальнейшее усовершенствование гипотезы виртуальных электродов дефибрилляции приведет к эволюции электроимпульсной терапии с применением разрядов низкой мощности при лечении желудочковых и предсердных тахикардий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Swammerdam J. *Biblia Naturae*. Leyden: HBoerhaave 1738.
- Galvani L. *De Vibribus Electricitatis in Motu Musculari. Commentarius. De Bononiesi Scientarium et Ertium Instituto atque Academia Commentarii* 1791; 7:363–416.
- Hoffa M, Ludwig C. Einige neue Versuche uber Herzbewegung. *Zeitschrift Rationelle Medizin* 1850; 9.
- Davila HV, Salzberg BM, Cohen LB, Waggoner AS. A large change in axon fluorescence that provides a promising method for measuring membrane potential. *Nat New Biol* 1973; 241:159–160.
- Efimov IR, Cheng YN, Biermann M, Van Waggoner DR, Mazgalev TN, Tchou PJ. Transmembrane voltage changes produced by real and virtual electrodes during monophasic defibrillation shock delivered by an implantable electrode. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8:1031–1045.
- Dillon SM. Optical recordings in the rabbit heart show that defibrillation strength shocks prolong the duration of depolarization and the refractory period. *Circ Res* 1991; 69:842–856.
- Muler AL, Markin VS. [Electrical properties of anisotropic neuromuscular syncytia. II. Distribution of a flat front of excitation]. *Biofizika* 1977; 22:518–522.
- Muler AL, Markin VS. [Electrical properties of anisotropic neuromuscular syncytia. I. Distribution of the electrotonic potential]. *Biofizika* 1977; 22:307–312.
- Muler AL, Markin VS. [Electrical properties of anisotropic neuromuscular syncytia. III. Steady state of the front of excitation]. *Biofizika* 1977; 22:671–675.
- Tung L. A bidomain model for describing ischemia myocardial DC potentials. Massachusetts Institute of Technology 1978.
- Henriquez CS. Simulating the electrical behavior of cardiac tissue using the bidomain model. *Crit Rev Biomed Eng* 1993; 21:1–77.
- Krinsky VI, Biktashev VN, Pertsov AM. Autowave approaches to cessation of reentrant arrhythmias. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 591:232–246.
- Noble D. *The Initiation of the Heartbeat*. Oxford: Clarendon Press 1975.
- Skouibine K, Trayanova N, Moore P. A numerically efficient model for simulation of defibrillation in an active bidomain sheet of myocardium. *Math Biosci* 2000; 166:85–100.
- Krassowska W. Effects of electroporation on transmembrane potential induced by defibrillation shocks. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18:1644–1660.
- Beeler GW, Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J Physiol* 1977; 268:177–210.
- Drouhard JP, Roberge FA. A simulation study of the ventricular myocardial action potential. *IEEE Trans Biomed Eng* 1982; 29:494–502.
- Luo CH, Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ Res* 1991; 68:1501–1526.
- Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res* 1994; 74:1071–1096.
- Hund TJ, Rudy Y. Rate dependence and regulation of action potential and calcium transient in a canine cardiac ventricular cell model. *Circulation* 2004; 110:3168–3174.
- Hodgkin AL, Huxley AF. Propagation of electrical signals along giant nerve fibers. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1952; 140:177–183.
- Cohen LB, Leshner S, De Weer P, Salzberg BM. *Optical Monitoring of Membrane Potential: Methods of Multisite Optical Measurement*. Optical Methods in Cell Physiology: Wiley-Interscience 1986: 71–100.
- Ross WN, Salzberg BM, Cohen LB, et al. Changes in absorption, fluorescence, dichroism, and birefringence in stained giant axons: optical measurement of membrane potential. *J Membr Biol* 1977; 33:141–183.
- Morad M, Salama G. Optical probes of membrane potential in heart muscle. *J Physiol* 1979; 292:267–295.
- Dillon S, Morad M. A new laser scanning system for measuring action potential propagation in the heart. *Science* 1981; 214:453–456.

26. Salama G, Loew LM. Optical Measurements of Transmembrane Potential in Heart. Spectroscopic Membrane Probes Boca Raton, Florida: CRC Press 1988; 137–199.
27. Entcheva E, Kostov Y, Tchernev E, Tung L. Fluorescence imaging of electrical activity in cardiac cells using an all-solid-state system. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004; 51:333–341.
28. Kodama I, Sakuma I, Shibata N, Knisley SB, Niwa R, Honjo H. Regional differences in arrhythmogenic aftereffects of high intensity DC stimulation in the ventricles. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:807–817.
29. Amino M, Yamazaki M, Nakagawa H, Honjo H, Okuno Y, Yoshioka K, et al. Combined effects of nifekalant and lidocaine on the spiral-type re-entry in a perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium. *Circ J* 2005; 69:576–584.
30. Lin SF, Wikswo JP. Panoramic optical imaging of electrical propagation in isolated heart. *Journal of Biomedical Optics* 1999; 4:200–207.
31. Bray MA, Lin SF, Wikswo JP. Panoramic epifluorescent visualization of cardiac action potential activity. *Proc SPIE* 1999; 3658:99–107.
32. Bray MA, Lin SF, Wikswo J. Three-dimensional visualization of phase singularities on the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:1311.
33. Kay MW, Amison PM, Rogers JM. Three-dimensional surface reconstruction and panoramic optical mapping of large hearts. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004; 51:1219–1229.
34. Qu F, Ripplinger CM, Nikolski VP, Grimm C, Efimov IR. Three-dimensional panoramic imaging of cardiac arrhythmias in rabbit heart. *J Biomed Opt* 2007; 12:044019.
35. Furman S, Hurzeler P, Parker B. Clinical thresholds of endocardial cardiac stimulation: a long-term study. *J Surg Res* 1975; 19:149–155.
36. Sobie EA, Susil RC, Tung L. A generalized activating function for predicting virtual electrodes in cardiac tissue. *Biophys J* 1997; 73:1410–1423.
37. Rattay F. Analysis of models for extracellular fiber stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1989; 36:676–682.
38. Sepulveda NG, Roth BJ, Wikswo JP. Current injection into a two-dimensional anisotropic bidomain. *Biophys J* 1989; 55:987–999.
39. Wikswo JP, Lin SF, Abbas RA. Virtual electrodes in cardiac tissue: a common mechanism for anodal and cathodal stimulation. *Biophys J* 1995; 69:2195–2210.
40. Fast VG, Rohr S, Gillis AM, Kleber AG. Activation of cardiac tissue by extracellular electrical shocks: formation of “secondary sources” at intercellular clefts in monolayers of cultured myocytes. *Circ Res* 1998; 82:375–385.
41. Trayanova N, Skouibine K, Aguel F. The role of cardiac tissue structure in defibrillation. *Chaos* 1998; 8:221–233.
42. Neunlist M, Tung L. Spatial distribution of cardiac transmembrane potentials around an extracellular electrode: dependence on fiber orientation. *Biophys J* 1995; 68:2310–2322.
43. Knisley SB. Transmembrane voltage changes during unipolar stimulation of rabbit ventricle. *Circ Res* 1995; 77:1229–1239.
44. Nikolski VP, Sambelashvili AT, Efimov IR. Mechanisms of make and break excitation revisited: paradoxical break excitation during diastolic stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282:H565–575.
45. Nikolski V, Efimov IR. Virtual electrode polarization of ventricular epicardium during bipolar stimulation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:605.
46. Latimer DC, Roth BJ. Effect of a bath on the epicardial transmembrane potential during internal defibrillation shocks. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999; 46:612–614.
47. Nikolski V, Sambelashvili A, Efimov IR. Evidence of virtual electrode polarization during subthreshold stimuli. *Circulation* 2001; 104:II–4.
48. Zhou X, Smith WM, Rollins DL, Ideker RE. Transmembrane potential changes caused by shocks in guinea pig papillary muscle. *Am J Physiol* 1996; 271:H2536–2546.
49. Fast VG, Rohr S, Ideker RE. Nonlinear changes of transmembrane potential caused by defibrillation shocks in strands of cultured myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278:H688–697.
50. Efimov IR. A shocking experience: ionic modulation of virtual electrodes in defibrillation. *Circ Res* 2000; 87:429–430.
51. Hoffman BF, Cranefield PF. *Electrophysiology of the Heart*. New York: McGraw-Hill 1960.
52. Roth BJ. A mathematical model of make and break electrical stimulation of cardiac tissue by a unipolar anode or cathode. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995; 42:1174–1184.
53. Kodama I, Shibata N, Sakuma I, Mitsui K, Iida M, Suzuki R, et al. Aftereffects of high-intensity DC stimulation on the electromechanical performance of ventricular muscle. *Am J Physiol* 1994; 267:H248–258.
54. Al-Khadra A, Nikolski V, Efimov IR. The role of electroporation in defibrillation. *Circ Res* 2000; 87:797–804.
55. Neunlist M, Tung L. Dose-dependent reduction of cardiac transmembrane potential by high-intensity electrical shocks. *Am J Physiol* 1997; 273:H2817–2825.
56. Godemann F, Butter C, Lampe F, Linden M, Schlegl M, Schultheiss HP, et al. Panic disorders and agoraphobia: side effects of treatment with an implantable cardioverter/defibrillator. *Clin Cardiol* 2004; 27:321–326.
57. Kamphuis HC, de Leeuw JR, Derksen R, Hauer RN, Winubst JA. Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study. *Europace* 2003; 5:381–389.
58. Prevost JL, Battelli F. Sur quel ques effets des decharges electriques sur le coer mammifres. *Comptes Rendus Seances Acad Sci* 1899; 129:1267.
59. Gurvich NL, Yuniev GS. Restoration of regular rhythm in the mammalian fibrillating heart. *Byulletin EksperBiol& Med* 1939; 8:55–58.
60. Witkowski FX, Penkoske PA, Plonsey R. Mechanism of cardiac defibrillation in open-chest dogs with unipolar DC-coupled simultaneous activation and shock potential recordings. *Circulation* 1990; 82:244–260.
61. Zipes DP, Fischer J, King RM, Nicoll Ad, Jolly WW. Termination of ventricular fibrillation in dogs by depolarizing a critical amount of myocardium. *Am J Cardiol* 1975; 36:37–44.
62. Krinskii VI, Fomin SV, Kholopov AV. Critical mass during fibrillation. *Biofizika* 1967; 12:908–914.
63. Fabiato A, Coumel P, Gourgon R, Saumont R. [The threshold of synchronous response of the myocardial fibers. Application to the experimental comparison of the efficacy of different forms of electroshock defibrillation]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1967; 60:527–544.
64. Chen PS, Shibata N, Dixon EG, Martin RO, Ideker RE. Comparison of the defibrillation threshold and the upper limit of ventricular vulnerability. *Circulation* 1986; 73:1022–1028.
65. Fabritz CL, Kirchhof PF, Behrens S, Zabel M, Franz MR. Myocardial vulnerability to T wave shocks: relation to shock strength, shock coupling interval, and dispersion of ventricular repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7:231–242.
66. Shibata N, Chen PS, Dixon EG, et al. Influence of shock strength and timing on induction of ventricular arrhythmias in dogs. *Am J Physiol* 1988; 255:H891–901.
67. Chen PS, Feld GK, Kriett JM, Mower MM, Tarazi RY, Fleck RP, et al. Relation between upper limit of vulnerability and defibrillation threshold in humans. *Circulation* 1993; 88:186–192.
68. Hwang C, Swerdlow CD, Kass RM, et al. Upper limit of vulnerability reliably predicts the defibrillation threshold in humans. *Circulation* 1994; 90:2308–2314.
69. Wiener N, Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch Inst Cardiologia de Mexico* 1946; 16:205–265.
70. Frazier DW, Wolf PD, Wharton JM, Tang AS, Smith WM, Ideker RE. Stimulus-induced critical point. Mechanism for

- electrical initiation of reentry in normal canine myocardium. *J Clin Invest* 1989; 83:1039–1052.
71. Walcott GP, Walcott KT, Knisley SB, Zhou X, Ideker RE. Mechanisms of defibrillation for monophasic and biphasic waveforms. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:478–498.
 72. Walcott GP, Walcott KT, Ideker RE. Mechanisms of defibrillation. Critical points and the upper limit of vulnerability. *J Electrocardiol* 1995; 28 Suppl:1–6.
 73. Dillon SM, Kwaku KF. Progressive depolarization: a unified hypothesis for defibrillation and fibrillation induction by shocks. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:529–552.
 74. Knisley SB, Hill BC, Ideker RE. Virtual electrode effects in myocardial fibers. *Biophys J* 1994; 66:719–728.
 75. Efimov IR, Cheng Y, Van Wagoner DR, Mazgalev T, Tchou PJ. Virtual electrode-induced phase singularity: a basic mechanism of defibrillation failure. *Circ Res* 1998; 82:918–925.
 76. Efimov IR, Gray RA, Roth BJ. Virtual electrodes and de-excitation: new insights into fibrillation induction and defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:339–353.
 77. Cheng Y, Mowrey KA, Van Wagoner DR, Tchou PJ, Efimov IR. Virtual electrode-induced reexcitation: A mechanism of defibrillation. *Circ Res* 1999; 85:1056–1066.
 78. Skouibine KB, Trayanova NA, Moore PK. Anode/cathode make and break phenomena in a model of defibrillation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999; 46:769–777.
 79. Lin SF, Roth BJ, Wikswo JP. Quatrefoil reentry in myocardium: an optical imaging study of the induction mechanism. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:574–586.
 80. Winfree AT. *When Time Breaks Down: the Three-Dimensional Dynamics of Electrochemical Waves and Cardiac Arrhythmias*. Princeton, NJ: Princeton University Press 1987.
 81. Cheng Y, Van Wagoner D, Tchou PJ, Efimov IR. Defibrillation shock-induced waves of re-excitation: implications to upper and lower limits of vulnerability. *PACE* 1999; 22:809.
 82. Cheng Y, Nikolski V, Efimov IR. Reversal of repolarization gradient does not reverse the chirality of shock-induced reentry in the rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:998–1007.
 83. Efimov IR, Cheng Y, Yamanouchi Y, Tchou PJ. Direct evidence of the role of virtual electrode-induced phase singularity in success and failure of defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:861–868.
 84. Nikolski VP, Sambelashvili AT, Krinsky VI, Efimov IR. Effects of electroporation on optically recorded transmembrane potential responses to high-intensity electrical shocks. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286:H412–418.
 85. Jones JL, Jones RE, Balasky G. Microlesion formation in myocardial cells by high-intensity electric field stimulation. *Am J Physiol* 1987; 253:H480–486.
 86. Yamanouchi Y, Cheng Y, Tchou PJ, Efimov IR. The mechanisms of the vulnerable window: the role of virtual electrodes and shock polarity. *Can J Physiol Pharmacol* 2001; 79:25–33.
 87. Feeser SA, Tang AS, Kavanagh KM, et al. Strength-duration and probability of success curves for defibrillation with biphasic waveforms. *Circulation* 1990; 82:2128–2141.
 88. Chapman PD, Vetter JW, Souza JJ, Troup PJ, Wetherbee JN, Hoffmann RG. Comparative efficacy of monophasic and biphasic truncated exponential shocks for nonthoracotomy internal defibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:739–745.
 89. Qu F, Li L, Nikolski VP, Sharma V, Efimov IR. Mechanisms of superiority of ascending ramp waveforms: new insights into mechanisms of shock-induced vulnerability and defibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H569–577.
 90. Ripplinger CM, Krinsky VI, Nikolski VP, Efimov IR. Mechanisms of unpinning and termination of ventricular tachycardia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291:H184–192.
 91. Fedorov VV, Schuessler RB, Lall S, Ripplinger CM, Sakamoto S, Efimov IR. Low voltage defibrillation of sustained ventricular tachycardia in infarcted canine hearts. *Heart Rhythm* 2007; 4:S171.
 92. Takagi S, Pumar A, Pazo D, Efimov I, Nikolski V, Krinsky V. Unpinning and removal of a rotating wave in cardiac muscle. *Phys Rev Lett* 2004; 93:058101.