慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	イヌ心房筋組織における活動電位交代現象と伝導ブロック
Sub Title	Relationship between action potential alternans and conduction block in anisotropic canine atrial tissues; anovel mechanism for the transition from concordant to discordant alternans:investigation of the optical recording system
Author	太田, 賢一(Ota, Kenichi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.287- 294
JaLC DOI	
Abstract	Discordant alternans has the potential to produce reentrantarrhythmia than concordant alternans, but its mechanism is unknown. Right atrial free wall was dissected from 22 dogs (6-10years old). Using a voltage sensitive dye and high-resolution video imaging (5400 pixels, 300 fr/sec), action potential propagation was mapped in a small area (2.8 x 4.2 mm) of the atrial epicardium where fiber orientation was parallel, during pacing with a thin unipolar electrode (100 Nm in diameter). Concordant repolarization alternans was observed when cycle length (CL) was reduced to 200ms. At shorter CLs, depolarization alternans also apgeared. Transverse block was observed during concordant alternans with rapid pacing al CLs less than l50 ms. When transverse block occurred, it took a long time f6r the sites distal to the block line to be excited due to the detour propagation. At the next beat, diastolic interval and action potential duration at the sites proximal to the block line were long, while they were short at the sites distal to the line. Thus, discorv dant alternans was initiated. In anisotropic atrial tissues, conduction block occurred during concordant alternans, and the occurrence of conduction block initiated discordant alternans.
Notes	原著
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041200-0287

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

原　著

イヌ心房筋組織における活動電位交代現象と伝導ブロック

慶應義塾大学医学部内科学教室
（指導：小川　聡教授）
太田賢一

（平成16年7月5日受付）

ABSTRACT

Relationship between action potential alternans and conduction block in anisotropic canine atrial tissues ; a novel mechanism for the transition from concordant to discordant alternans : investigation of the optical recording system

Kenichi Ota

Department of Medicine, School of Medicine, Keio University

Discordant alternans has the potential to produce reentrant arrhythmia than concordant alternans, but its mechanism is unknown. Right atrial free wall was dissected from 22 dogs (6-10 years old). Using a voltage sensitive dye and high-resolution video imaging (5400 pixels, 300 fr/sec), action potential propagation was mapped in a small area (2.8×4.2 mm) of the atrial epicardium where fiber orientation was parallel, during pacing with a thin unipolar electrode (100 μm in diameter). Concordant repolarization alternans was observed when cycle length (CL) was reduced to 200ms. At shorter CLs, depolarization alternans also appeared. Transverse block was observed during concordant alternans with rapid pacing at CLs less than 150 ms. When transverse block occurred, it took a long time for the sites distal to the block line to be excited due to the detour propagation. At the next beat, diastolic interval and action potential duration at the sites proximal to the block line were long, while they were short at the sites distal to the line. Thus, discordant alternans was initiated. In anisotropic atrial tissues, conduction block occurred during concordant alternans, and the occurrence of conduction block initiated discordant alternans.

Key Words : action potential alternans, concordant alternans, conduction block, discordant alternans, optical mapping

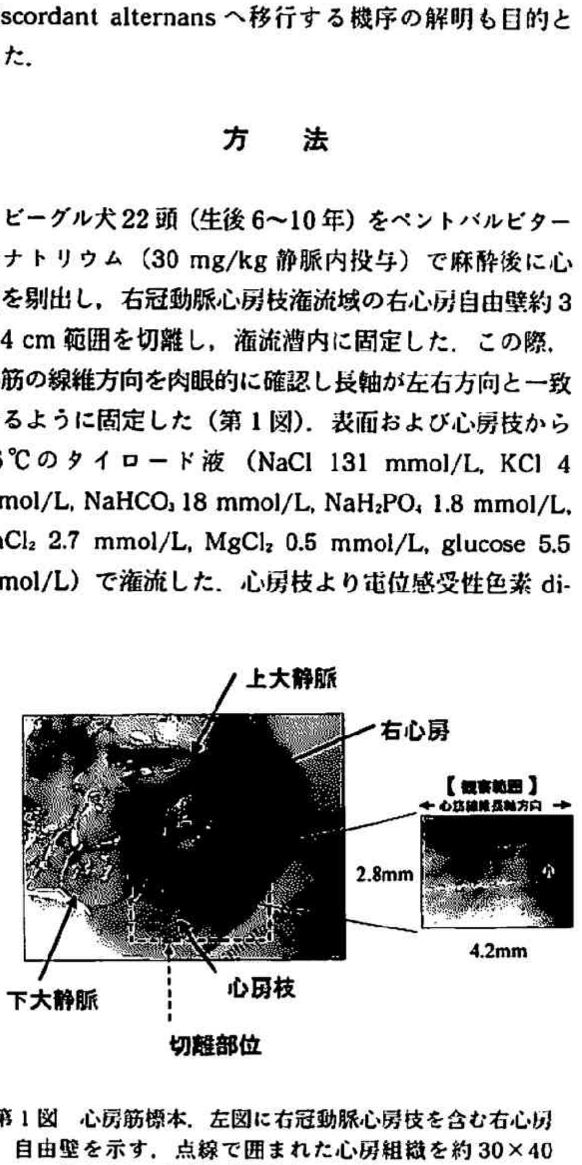
心電図上のＴ波形が一心拍毎に変化する現象は，心室細動等の重症心室性不整脈の発生に先行することから，その電気生理学的意義が注目されている[1〜6]．このＴ波交代現象は，心筋活動電位波形の一心拍毎の変化，特に不応期を規定する活動電位持続時間（action potential duration：APD）の変化，すなわち活動電位の交代現象によって発生すると考えられており，これに伴う心室筋局所の不応期不均一性の増大が不整脈発生につながるものと推測されている．この活動電位交代現象は活動電位の空間的分布から２種類に分類される．すなわち，観察領域全体にAPDの長短交代が同じ時相で認められるconcordant alternansと観察領域において異なる時相で認められるdiscordant alternansが存在する．特にconcordant alternansからdiscordant alternansへの移行も観察され，その際に生ずる局所心筋における不応期不均一性が伝導ブロックを誘発しリエントリー性不

整脈発生につながると説明されている[7-13]．しかしながら，concordant alternans から discordant alternans への移行機序ついては明確に言及されていない[12-14]．一方，心房筋組織においても高頻度心房刺激中に心筋線維走行に関連した伝導ブロックが生じるが，この際にも心室筋と同様に活動電位の交代現象が観察されることが明らかにされている[15]．この現象は心房細動の発生機序として注目されている．

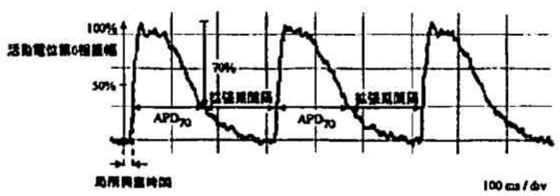
そこで本研究では，イヌ心房筋単離灌流標本において電位感受性色素を用いた高分解能光計測法により，活動電位波形の変化と興奮伝播様式を同時解析し，活動電位交代現象と伝導ブロック発現の関連を検討した．さらにこれまで明らかでなかった concordant alternans から discordant alternans へ移行する機序の解明も目的とした．

方　法

ビーグル犬22頭（生後6～10年）をペントバルビタールナトリウム（30 mg/kg 静脈内投与）で麻酔後に心臓を摘出し，右冠動脈心房枝灌流域の右心房自由壁約3 x 4 cm 範囲を切離し，灌流漕内に固定した．この際，心筋の線維方向を肉眼的に確認し長軸が左右方向と一致するように固定した（第1図）．表面および心房枝から36℃のタイロード液（NaCl 131 mmol/L, KCl 4 mmol/L, $NaHCO_3$ 18 mmol/L, NaH_2PO_4 1.8 mmol/L, $CaCl_2$ 2.7 mmol/L, $MgCl_2$ 0.5 mmol/L, glucose 5.5 mmol/L）で灌流した．心房枝より電位感受性色素 di-4-ANEPPS (10 μmol/L, 20 ml, 20 分) を灌流し心房筋組織を蛍光染色した．心房筋収縮による蛍光シグナルの散乱を軽減するため，筋収縮抑制剤である cytochalasin D (25 μmol/L) を心房枝より持続灌流した．安定化 DC 電源（PD35-20, Kenwood）とタングステンハロゲンランプ（250 W；Oriel, Stratford, CT）より得られた光源をフィルター（excitation filter；λ=520±20 nm）を通して波長 520±20 nm を励起光とした．心外膜面約 2.8×4.2 mm の範囲に励起光を照射し，得られた蛍光をロングパスフィルター（λ>610 nm）を通過させ，活動電位に応じた 610 nm を超える波長の蛍光強度変化を蛍光顕微鏡（Optiphoto-2-UD, 4倍対物レンズ：Plan Apo, NA 0.20, Nikon）にマウントさせた高速 CCD カメラ MiCAM01（BrainVision, 理化学研究所）を用いて捉えた．60×90 点の活動電位波形を時間解像度 2 msec，空間解像度 45 μm で記録し，興奮伝播を MiCAM01 ソフトウエア（Brain-Vision, 理化学研究所）により画像化した．標本の右端の心外膜面にタングステン単極電極を接触させ，刺激装置（SEN-7103, 日本光電）により心房筋組織の興奮閾値をまず測定し，その 1.5 倍の電圧で 1 msec の持続時間でスクエア波パルス刺激を行った．周期（CL）500 msec から 150 msec の定常基本刺激を順次行い，興奮伝播様式の観察および活動電位測定を行った．各刺激周期の持続は 30 秒間とし，2 分間の回復時間をおいた．活動電位立ち上がりの第0相が最大振幅の 50% に達した時間をその局所の興奮時間と定義し 2 msec 毎の等時線図を作製して，伝播様式の解析に用いた．活動電位の第0相が 50% に満たない場合は，その局所への興奮が到達しない伝導ブロックと定義した．APD は，活動電位の立ち上がりから再分極が終了し基線へ復する終末点と定義したが，終末点を明確に決めることが困難なこと



第1図　心房筋標本．左図に右冠動脈心房枝を含む右心房自由壁を示す．点線で囲まれた心房組織を約 30×40 mm の大きさに切除し使用した．右図に 2.8×4.2 mm の実際の観察領域を示す．画面は心筋線維走行の長軸と平行にセットし刺激部位は右端とした（㊤）．



第2図　測定基準．高分解能光計測法（MiCAM01）で得られた活動電位波形を示す．縦軸は蛍光強度の変化率（%）を，横軸は時間（msec/div）を示す．基線からの活動電位第0相の最大振幅を 100%とし 70%再分極した時点で活動電位持続時間を計測した（APD_{70}）．拡張期間隔は APD_{70}と同じレベルでの計測値を採用した．

が多く，活動電位の最大振幅が 70%再分極した時点で APD 計測を行なった（APD_{70}）．拡張期間隔は APD_{70}と同じ電位レベルで測定した（第2図）．拡張期間隔および APD_{70}は，それぞれのサンプル部位において用手的に計測した．活動電位交代現象は APD_{70}に 10 msec 以上の変動を認めた場合と定義した．

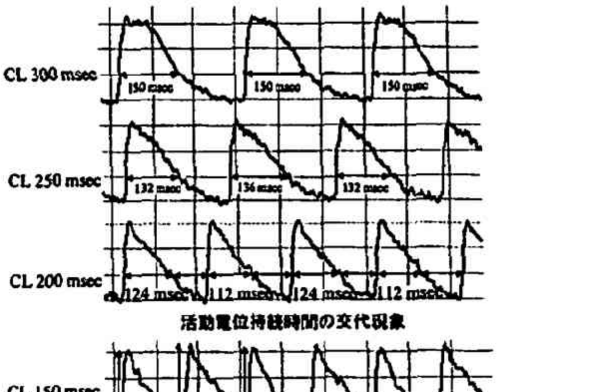
結　果

1．刺激頻度増加に伴う活動電位交代現象

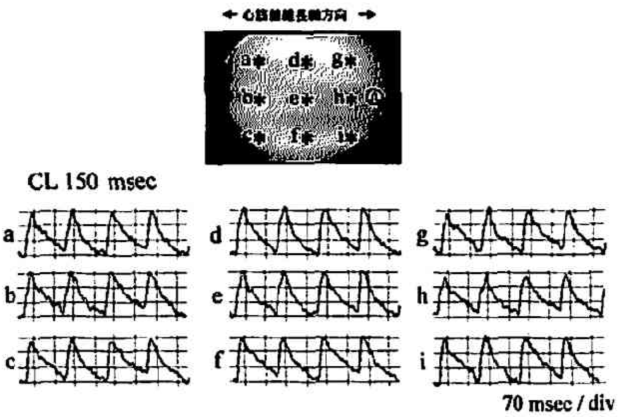
CL 200 msec 未満の高頻度刺激下で活動電位交代現象が観察された．22 頭すべての標本において CL 200 msec で APD 交代現象を認め，CL 150 msec では APD 交代現象に加え，活動電位第 0 相の振幅の交代現象も認められた（第3図）．拡張期間隔は長い APD 後は短く，短い APD 後は延長した．これに伴い短い拡張期間隔後の活動電位第 0 相の振幅は小さく，APD は短縮した．

2．Concordant alternans

第4図に CL 150 msec での定常高頻度刺激下で認められた concordant alternans の典型例を示した．上段に実際の心筋線維走行と代表的活動電位波形のサンプル部位を示し，画面上の a ～ i 点より得られた活動電位波形を下段に示した．この 9 点以外にも観察領域全ての点で活動電位波形は心拍毎に一致した．いずれの部位でも第 1 拍と第 3 拍の APD は長く，第 2 拍と第 4 拍の APD は短く concordant alternans を示した．



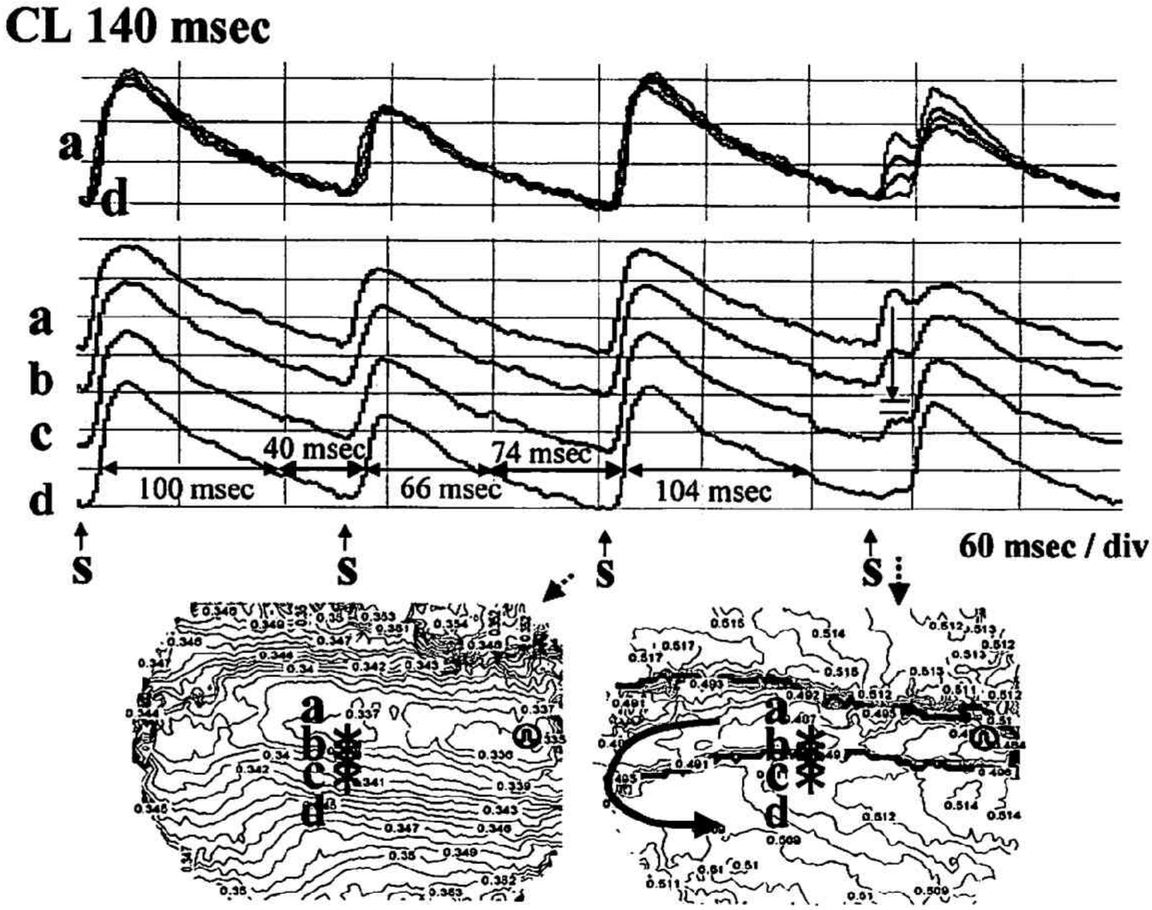
第3図　高頻度心房刺激中の活動電位交代現象．CL300 msec から 150 msec の定常周期刺激下における光計測法で得られた活動電位波形を示す．APD 交代現象は CL 200 msec 以下の定常周期刺激下で認められた．CL 150 msec では，APD 交代現象が著しくなるに加え，活動電位第 0 相の振幅の交代現象も観察された．交代現象の特徴として，APD が短い心拍では拡張期間隔が延長し，次心拍では APD は延長している．APD 交代現象が過大になるのに伴い活動電位第 0 相の振幅の交代現象が出現していることが理解できる．



第4図　concordant alternans の典型例．CL150 msec の定常周期刺激下における concordant alternans の例を示す．上段に実際の心筋線維走行と a～i 点の活動電位波形の採取部位を示す．
代表的な 9 点からの活動電位波形を下段に示す．観察領域全体に同じ時相で第 1 拍から第 4 拍まで APD の長・短・長・短を繰り返す concordant alternans が認められる．

3．Concordant alternans の出現と伝導ブロック

Concordant alternans が観察された際に出現する伝導ブロックは常に心筋線維走行に直行する方向で生じていた．ブロックは短い拡張期間隔後の心拍で出現しており，活動電位第 0 相の振幅は小さかった．第5図は CL 140 msec での高頻度刺激中の a ～ d 点の 4 点から得た活動電位波形と等時線図を示す．4 箇所の活動電位記録を重ねた上段で明らかなごとく，第 1 から第 3 拍で APD 及び活動電位第 0 相の振幅の concordant alternans を認め，第 4 拍で 2 相性の活動電位が認められた．第 4 拍で振幅の 50%に満たない小さな立ち上がりが c，d 点で認められ a ～ b 点へと伝導した興奮が c 点には達せず，b ～ c 点間で伝導ブロックが生じたことが示されていた．下段右の等時線図でも，等時線が密集した太線が 2 本横方向に描出された．すなわち下段左は第 3 拍の等時線図で，右端の刺激部位から発した興奮は心筋線維走行と平行に標本の中 1/3 領域を図右から左へ早く伝導していた（等時線間隔が広い）．この

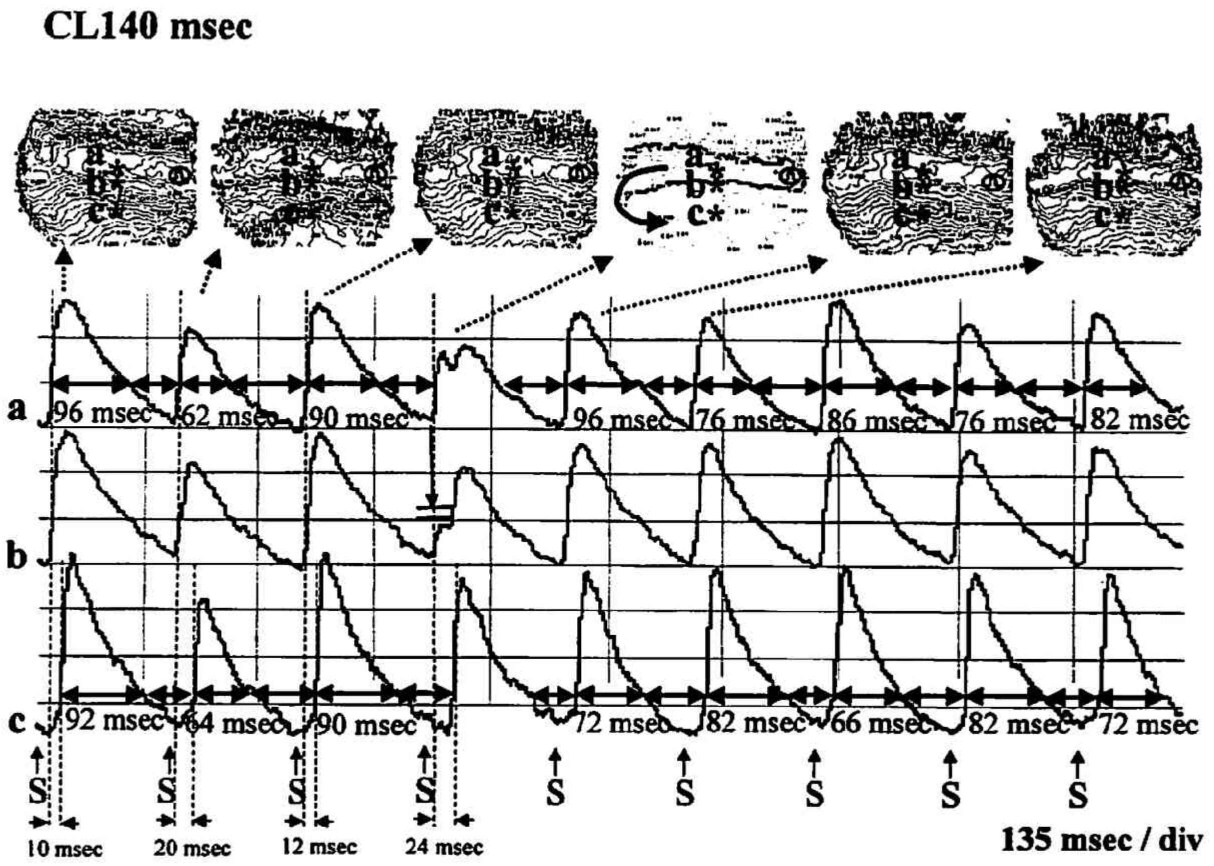


第5図　活動電位交代現象と伝導ブロック．Concordant alternans中に生じた伝導ブロックの例を示す．CL 140 msec での高頻度刺激下で，心筋線維走行に直行する4点（a〜d点）から得られた連続した活動電位波形を上中段に示す．第1拍から第3拍までは長・短・長のAPD交代現象と活動電位第0相振幅の交代現象が認められる．第4拍目に心筋線維走行に直行する方向で伝導ブロックが生じている．下段は2 msec毎の等時線図で興奮伝播様式を示している．第3拍では伝導ブロックは生じておらず，心筋線維長軸方向（右→左方向）への等時線の間隔は粗であり，短軸方向（上下方向）では等時線間隔は密である．これらより心筋線維長軸方向への伝導が短軸方向に比較し速いことが理解できる．第4拍ではブロックラインに一致して等時線が密となり太いラインとして示されている．心筋線維走行に直行する方向で，等時線図上は上下方向へ伝導ブロックが生じている．伝導ブロックは第4拍のb〜c点間で生じている．第4拍の活動電位は，長いAPDの心拍後で，拡張期間隔は短く，活動電位第0相の振幅は小さく，APDは短縮している．活動電位波形を重ねた上段に示すとおりブロックライン前後で活動電位持続時間のばらつきは認められない．

中央領域から上下各々1/3の領域への伝播は心筋線維走行と直行するもので，等時線間隔は狭く，伝導速度が遅いことが示されていた．一方，下段右図の太い2本の等時線の密集は，上下の領域への心筋線維走行に直行する方向で伝導がブロックされたことを示していた．ブロック直前の第3拍では全領域で活動電位波形の再分極過程は一致しており（第5図上段第3拍），ブロック発生に再分極の不均一性 は関与しなかった．

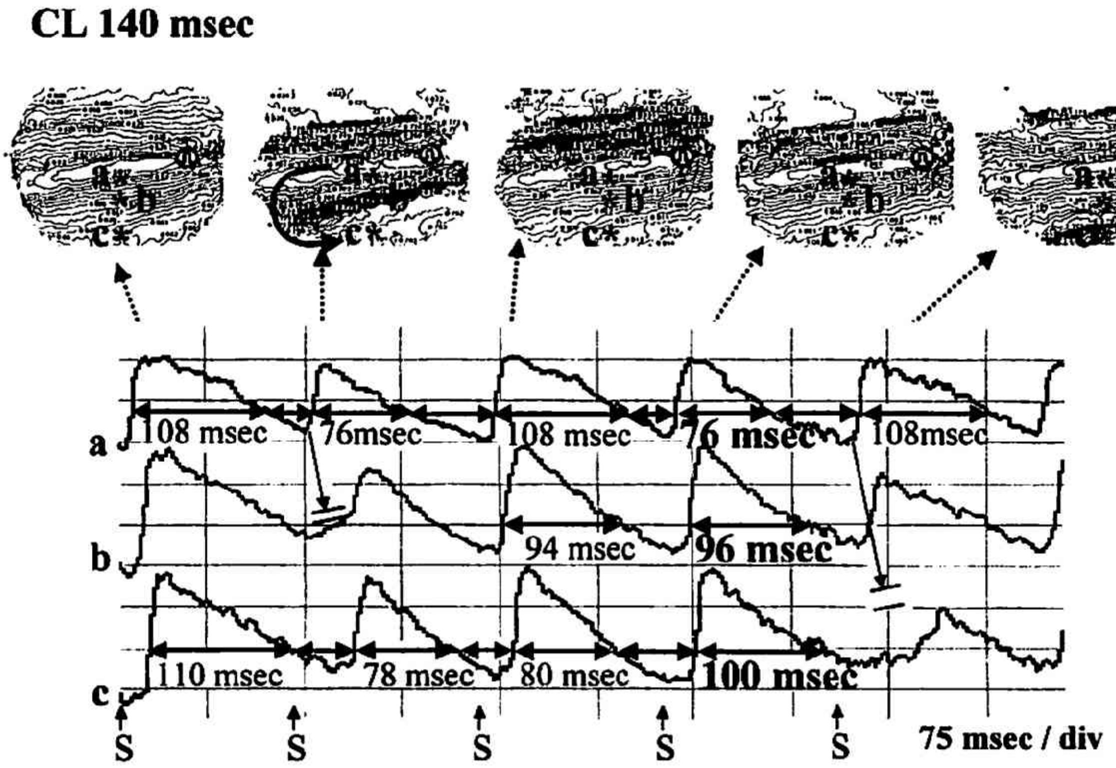
4．伝導ブロック発生に伴うconcordant alternansからdiscordant alternansへの移行

心筋線維走行に直行する方向で伝導ブロックが誘発された10頭中6頭でdiscordant alternansが誘発された．discordant alternansは伝導ブロック発生と無関係に観察されることはなかった．第6図の上段は連続する6拍の等時線図で，第4拍において2本の平行なブロックラインが出現し，心筋線維方向に直行する上下



第6図　心筋線維走行に関連した伝導ブロック発生に伴う concordant alternans から discordant alternans へ移行．Concordant alternans から discordant alternans へ移行した例を示す．上段は連続する6拍の等時線図である．第4拍で心筋線維方向に直行する上下方向への伝導ブロックが生じている．下段はブロックラインをはさむ3点（a，b，c）の活動電位波形を示す．a 点はブロックラインの近位部，b 点はブロックライン上，c 点はブロックラインの反対側である．第3拍までは3点ともに長・短・長の concordant alternans を示している．短い拡張期間隔後，すなわち長い APD 後の第4拍において心筋線維走行に直行する方向で伝導ブロックが生じている．伝導ブロックが生じると a 点から c 点間の局所興奮時間は第2拍では 18 msec に対し，第4拍では 24 msec へ延長していることからも明らかなごとく，興奮伝播はブロックラインを回りこんで遅れて c 点に到達するため第4拍に引き続く拡張期間隔は短縮し第5拍の APD は短縮する．それゆえ第5拍で伝導ブロックが生じない場合，a 点では APD は長・短・長・短・長・短と交代現象が続くのに対して，c 点では長・短・長・短・短・長・短となり交代現象の時相がリセットされ discordant alternans が成立した．

方向への伝導ブロック出現を示していた．下段は等時線図上に示したブロックラインをはさむ3点（a，b，c）における活動電位波形を示す．第1拍から第3拍では a，b，c 点のいずれも APD の長・短・長の交代現象，すなわち concordant alternans を示していた．先行する拡張期間隔の短い第4拍で伝導ブロックが生じた．a ～ c 点間の局所興奮時間の差は第1拍 10 msec，第2拍 20 msec，第3拍 12 msec であるが（第6図下段），a ～ c 点間でブロックの生じた第4拍では 24 msec と増大していた．この時間差の増大は，上段の第4拍の等時線図で明らかなごとく，a ～ b 点間の伝導ブロックのため線維方向へ沿って左方向へ伝播した興奮が，標本の左端で U ターンし，左→右へと逆方向へ伝播して c 点に遅れて到達したために生じた（第6図上段第4拍の矢印方向）．この結果，c 点での第4から第5拍の拡張期間隔が短縮し，第5拍の APD が短縮した．ブロックライン近位部 a 点ではブロック後の第5拍以後の APD は長・短・長・短・長の交代現象が続いていた．



第7図　discordant alternans による新たな伝導ブロックの発生．Discordant alternans 中に concordant alternans 中の伝導ブロックとは異なる機序でブロックが生じた例を示す．CL 140 msec の高頻度刺激中で，上段に連続する5拍の等時線図を，下段にブロックラインをはさんだ a ～ c 点の活動電位波形を示す．a 点では，APD は長・短・長・短・長を示している．一方，c 点では APD は長・短・短・長・短を示している．第2拍で心筋線維走行に直行する方向で上下方向へ伝導ブロックが生じている．Concordant alternans 中であるため第1拍の APD は長く，先行する拡張期間隔が短く活動電位第0相の振幅が小さい第2拍に伝導ブロックが生じている．ブロックラインの反対側 c 点では興奮伝播がブロックラインの遠位端を緩徐に迂回し到達するため交代現象の時相がリセットされ第3拍より discordant alternans が生じている．Discordant alternans が発生したことにより4拍目では APD は a 点の 76 msec に対して c 点の 100 msec と差が明らかなごとく延長しており，新たな伝導ブロックが生じるのに十分な空間的な勾配を生じている．第5拍では第2拍と異なり a～b 点へ興奮は伝播しているが c 点では拡張期間隔が短く，b～c 点間で別の部位に新たな伝導ブロックが生じている．上段の等時線図でも明らかなごとくブロックラインが下方へシフトしている．

一方，ブロック遠位部 c 点は，第5拍以後は a 点とは異なり，短・長・短・長・短の交代となり，a 点と c 点で discordant alternans を示していた．ブロックラインにほぼ一致した b 点では，第5拍以後，交代現象が消失していた．

5．Discordant alternans 中の新たな伝導ブロック

第7図に discordant alternans 中に再分極過程の空間的なばらつきが生じ，新たな伝導ブロックが発生した例を示した．CL 140 msec の高頻度刺激中で，上段に等時線図を，下段にブロックラインをはさんだ a ～ c 点の活動電位波形を示す．Concordant alternans 中で先行する拡張期間隔が短く活動電位第0相の振幅が小さい第2拍で心筋線維走行に直行する a ～ b 点への伝導ブロックが生じた．ブロックラインの遠位側 c 点では標本の左端で伝導が U ターンし，左から右へと伝播して c 点に遅れて到達したために時相のリセットが生じたため，第3拍から a 点と c 点で discordant alternans が発生した．この際，第4拍では APD の短い a 点と長い c 点での差が増大し（76 msec vs 100 msec, 24 msec），第5拍で a ～ b 点へと伝播した興奮が c 点に達した段階で，c 点では第4拍からの拡張

期間隔が短く，b～c点間で新たな伝導ブロックが生じた．上段の等時線図においても第2拍と比較して明らかにブロックラインが下方にシフトしていた．

考　察

本研究では，高分解能光計測法によりイヌ心房組織での活動電位波形と興奮伝播様式を同時解析した結果，以下の所見を明らかにすることができた．すなわち心筋線維走行に直行する方向の伝導ブロックは活動電位波形のconcordant alternans中に発生し，さらにそれに二次的discordant alternansが誘発され，それが新たな伝導ブロックをもたらした．

体表面心電図上において，T波形が一心拍毎に変化する交代現象の出現は重症心室性不整脈発生との関連性が報告されてきた[1~6]．T波交代現象は，心筋活動電位の一心拍毎の変化，特にAPDの空間的勾配が大きくなった際に生じるとされている．すなわちdiscordant alternansの結果生ずる心室筋局所のAPD不均一性の増大が伝導ブロックを誘発しリエントリー性不整脈発生につながる．

本研究では心房筋標本において，APD交代現象がCL 200 msec未満の定常周期刺激下で認められることが示された．さらにCLを短縮すると，活動電位第0相の振幅の交代現象も認められた．先行する心拍においてAPDが長く引き続く拡張期間隔が短くなると，次心拍では不応期の残る再分極終了前に興奮が到達するため活動電位第0相は小さく，APDは短くなる．

本研究では，concordant alternans中に生じた心筋線維走行に関連する伝導ブロックは，心筋線維走行に直行する方向，すなわち本論文の図中（第5図，第6図）では上下方向に起きた．これは，老犬の心房組織を用いたKouraらの観察と一致している．Kouraらは，加齢に伴い興奮伝播様式がelliptical型からsquare型へと変化し，心筋線維走行に関連する伝導ブロックが伝導安全性の低い心筋線維走行に直行する方向でより生じ易くなることを報告している．これらの機序として加齢による心筋細胞形態の変化，ギャップ結合の分布の変化および間質線維組織の増生が挙げられている[15]．本研究においては心筋線維走行に直行する方向での伝導ブロックはすべてconcordant alternans中に発生し，ブロック直前の心拍はAPDが長く，引き続く拡張期間隔が短いがゆえ，活動電位第0相が小さくAPDが短い心拍で伝導ブロックが生じることを明らかにし，直行方向の伝導ブロックの機序の1つとして再分極過程の不均一性を示した．活動電位第0相の減少が伝導速度の低下をもたらし，加齢に伴う組織的変化と相加的に作用しブロックをもたらしたと理解される．

一方，discordant alternansの電気生理学的意義は明確にされておらず，特にconcordant alternansからdiscordant alternansへの移行のメカニズムは明らかにされていなかった[12~14]．本研究において，concordant alternans中に誘発される伝導ブロックの際にdiscordant alternansへの移行が観察されたが，それに先行してブロックライン近位部および遠位部の活動電位波形においてAPDのばらつきは認められなかった（第5図）．すなわち，活動電位再分極過程の空間的不均一性がdiscordant alternansの発生機序とする説[13]には否定的結果である．心筋線維走行に直行する方向で伝導ブロックが生じた結果，ブロックラインの遠位端を興奮伝播が迂回するために生じた極端な局所興奮時間の遅れが原因となって，ブロックラインの反対側で，交代現象の時相がリセットされdiscordant alternansが成立することが明らかにされた．

Discordant alternansの出現と同時にブロックラインを境にしたAPDの長短が逆転し，APDの空間的な差が生じ，この結果concordant alternans中に生じたブロックラインとは別の部位に新たな伝導ブロック誘発が観察された．以上より本研究では興奮伝播過程と活動電位波形を同時に解析することにより，concordant alternansからdiscordant alternansに移行する新たなメカニズムを解明しえた．Concordant alternans自体がリエントリー性不整脈発生に必要な再分極過程の不均一性をもたらすのみならず，さらにこれがdiscordant alternansを二次的に誘発し，さらなる伝導ブロックの形成に関与することが明らかとなった．本研究においては老犬の心房組織を用いており，ここで示された所見が臨床の現場における高齢者での心房細動発症率の増大に関わっている可能性が示唆された．

結　論

本研究では，高分解能光計測法を用いてイヌ心房組織の伝導特性を活動電位波形と対比して検討した．心筋線維走行に直行する方向での伝導ブロックは必ずconcordant alternans中に発生し，伝導ブロックは長いAPDを示す心拍後の短い拡張期間隔で出現する次心拍で生じた．

心筋線維走行に直行する方向で伝導ブロックが生じた結果，ブロックラインの遠位側では興奮伝播が遅れるこ

とで活動電位交代現象の時相がリセットされ，discordant alternansが誘発された．Discordant alternansに伴うAPDの空間的勾配が原因となって，新たな伝導ブロックが誘発された．

高齢者における心房細動などのリエントリー性不整脈発生メカニズムに関与している可能性が示唆された．

本稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜りました慶應義塾大学医学部内科学教室小川聡教授に深甚なる謝意を表します．また，本研究を遂行するにあたり，直接御指導を賜りました国立埼玉病院循環器科原幹先生，多大なる御協力，御指導を賜りました慶應義塾大学医学部内科学教室岡田泰昌講師，横浜市立市民病院循環器科小浦貴裕先生に深謝致します．

本研究の一部は，第16，17回心電学会（1999年，甲府，2000年，東京），第64回日本循環器学会総会（2000年，大阪），第74回米国心臓病学会議（2001年，アナハイム）等において発表した．

文　献

1) Nearing BD, Huang AH, Verrier RL : Dynamic tracking of cardiac vulnera-bility by complex demodulation of the T wave. Science 252 : 437-440, 1991
2) Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ : Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. N Engl J Med 330 : 235-241, 1994
3) Verrier RL, Nearing BD : Electrophysiologic basis for T wave alternans asan index of vulnerability to ventricular fibrillation. J Cardiovasc Elec-trophysiol 5 : 445-461, 1994
4) Armoundas AA, Osaka M, Mela T, Rosenbaum DS, Ruskin JN, Garan H, Cohen RJ : T-wave alternans and dispersion of the QT interval as risk stratification markers in patients susceptible to sus-tained ventricular arrhythmias. Am J Cardiol 82 : 1127-1129, A9, 1998
5) Euler DE : Cardiac alternans : mechanisms and pathophysiological signif-icance. Cardiovasc Res 42 : 583-590, 1999
6) Nearing BD, Verrier RL : Analysis of complex T-wave oscillations for prediction of ventricular fibrillation. J Electrocardiol 36 Suppl : 199-203, 2003
7) Konta T, Ikeda K, Yamaki M, Nakamura K, Honma K, Kubota I, Yasui S : Significance of discordant ST alternans in ventricular fibrillation. Circulation 82 : 2185-2189, 1990
8) Rubenstein DS, Lipsius SL : Premature beats elicit a phase reversal of mechanoelectrical alternans in cat ventricular myocytes : a possible mechanism for reentrant arrhythmias. Circulation 91: 201-214, 1995
9) Tachibana H, Kubota I, Yamaki M, Watanabe T, Tomoike H : Discordant S-T alternans contributes to formation of reentry : a possible mechanism of reperfusion arrhythmia. Am J Physiol 275 : H116-H121, 1998
10) Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS : Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. Circulation 99 : 1385-1394, 1999
11) Cao JM, Qu Z, Kim YH, Wu TJ, Garfinkel A, Weiss JN, Karagueuzian HS, Chen PS : Spatiotemporal heterogeneity in the induction of ventricular fibrillation by rapid pacing: importance of cardiacrestitution properties. Circ Res 84 : 1318-1331, 1999
12) Qu Z, Garfinkel A, Chen PS, Weiss JN I : Mechanisms of discordant alternans and induction of reentry in simulated cardiac tissue. Circulation 2000 102 : 1664-70
13) Pastore JM, Rosenbaum DS : Role of structural barriers in the mechanism of alternans-induced reentry. Circ Res 87 : 1157-13, 2000
14) Watanabe MA, Fenton FH, Evans SJ, et al : Mechanisms for Discordant Alternans. J Cardiovasc Electrophysiol 12 : 196-206, 2001
15) Koura T, Hara M, Takeuchi S, Ota K, Okada Y, Miyoshi S, Watanabe A, Shiraiwa K, Mitamura H, Kodama I, Ogawa S : Anisotropic conduction properties in canine atria analyzed by high-resolution optical mapping preferential direction of conduction block change from longitudinal to transverse with increasing age. Circulation 105 : 2092-2098, 2002