心室壁表面で観察される spiral wave の自発的分裂様式と心筋線維構造：コンピュータシミュレーションによる検討

芦原貴司*¹ 難波経豊*² 池田隆徳*³ 伊藤 誠*¹ 川瀬綾香*³
八尾武憲*¹ 杉本喜久*¹ 八木崇文*¹ 戸田 直*⁴ 稲垣正司*⁵
杉町 勝*⁵ 木之下正彦*¹ 中沢一雄*⁵

【目的】心室頻拍から心室細動への移行には spiral wave (SW) の分裂などが考えられる。しかし、複雑な 3 次元線維構造を有する哺乳類心室筋においてその分裂メカニズムはよくわかっていない。本研究では心筋線維構造が SW の分裂メカニズムに与える影響をコンピュータシミュレーションにより検討した。【方法】心筋活動電位には Luo-Rudy-1 モデルを用い、心筋線維構造が異なる 3 次元仮想心室壁を構成した。S1-S2 法により SW を誘発して興奮波ダイナミクスを記録した。【結果】心室細動では SW が 3 次的に自発的な分裂を繰り返したが、その分裂メカニズムは壁の表面において (1) 2 次的に分裂が確認できる breakup 型と (2) 新たな興奮波がわき出るような形で分裂が起こる breakthrough 型に分けられた。SW の分裂メカニズムは、心筋の線維走行ねじれの影響、特に興奮波前面と線維走行方向との角度の違いにより大きく変化することがわかった。【総括】心室細動の複雑な興奮伝播パターンおよび分裂メカニズムには、3 次的な心筋線維構造が重要と考えられた。(心電図, 2001 ; 21 : 470 ~ 480)

Keywords

- 心室細動
- spiral wave
- 心筋線維構造
- 異方性
- コンピュータシミュレーション

I. はじめに

近年、動物やヒトの心筋組織片を用いた実験から、心室における頻脈性不整脈の主なメカニズムとして渦巻き (スパイラル) 型の興奮波 (SW : spiral wave) が注目されるようになった^{1), 2)}。心室頻拍から心室細動への移行には、SW の自発的な分裂^{3), 4)}などが考えられているが、高解像度マッピングを用いた動物

*1 滋賀医科大学医学部第一内科

(〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町)

*2 香川県立医療短期大学臨床検査学科

*3 東邦大学医学部附属大橋病院第三内科

*4 東北大学大学院循環器病態学分野

*5 国立循環器病センター研究所

Myocardial fiber orientation plays an important role in the spiral wave breakup patterns on the surface of the ventricular wall : A simulation study

Takashi Ashihara, Tsunetoyo Namba, Takanori Ikeda, Makoto Ito, Ayaka Kawase, Takenori Yao, Yoshihisa Sugimoto, Takafumi Yagi, Sunao Toda, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Masahiko Kinoshita, Kazuo Nakazawa

2000年12月28日 原稿受領 / 2001年4月11日 掲載承認

実験によれば、心室壁の表面にあらわれる興奮伝播について、SWの分裂をすべて確認できるとは限らず、その分裂メカニズムも均質等方性の仮想心筋を用いたコンピュータシミュレーションで観察されるような単純なものではない^{5)~10)}。

一方、哺乳類心室筋には独特の線維構造として心筋線維走行の回転性のねじれ(rotational anisotropy)があり、左室壁の心内膜側から心外膜側にかけて反時計方向に線維走行が約120°ねじれていることが知られている^{11), 12)}。興奮伝播速度は、線維の長軸・短軸比でおよそ3倍であり、興奮波のひろがりに異方性が認められる¹³⁾。これまで、数多くの動物実験^{14)~16)}やコンピュータシミュレーション^{17)~21)}により、興奮波ダイナミクスに対する心筋線維構造の影響が研究されてきたが、3次元SWの分裂メカニズムについては、まだ十分に明らかではない。

本研究では、線維走行ねじれを組み込んだ均質異方性の仮想心室壁を用いて、心筋線維構造が3次元SWの分裂メカニズムに与える影響をコンピュータシミュレーションにより検討した。

II. 方 法

1. 仮想心室壁の構成

心筋ユニットの活動電位波形にはLuo-Rudy-1モデル²²⁾を用いた。2次元での細動化すなわちSWの自発的分裂メカニズムの仮説としては、活動電位持続時間(APD)の回復曲線の傾き(restitution slope)が1以上であること(回復曲線仮説)^{23), 24)}が提唱されてきたが、これまでに我々はその回復曲線仮説が3次元でも等方性・異方性にかかわらず有効であることをコンピュータシミュレーションで示してきた^{21), 25), 26)}。本研究でも回復曲線仮説に基づいて図1のようなAPD回復曲線の傾き>1に設定し、心室細動に移行しやすくした。この心筋ユニットをユニット間隔0.02cmで450万個結合させて、左室壁に見立てた6cm×6cm×1cmの3次元興奮媒質を構成した。組織境界ではすべてのイオンチャンネルが閉じていると考え、境界条件にはNo-flux Neumann boundary

図1 活動電位持続時間回復曲線

APD：活動電位持続時間，Pre-DI：前興奮間隙(先行する活動電位終末(再分極終末)から次の活動電位が立ち上がるまでの時間)。

conditionを用いた。

2. 線維走行ねじれ

図2に線維走行ねじれのアルゴリズムを示す。まず、各心筋ユニットに極性をもたせ(図2A)，伝導率テンソルを図3右のようにサインカーブ状に連続的に変化させることで、仮想心室壁に線維走行ねじれを設定した(図2B)。「テンソル」とは任意のn次元の長さともつ量一般を指すもので、特にn=0(長さをもち方向をもたない)の場合は「スカラー」、n=1(一組の長さともつ)の場合は「ベクトル」とよばれる。本論文では伝導率が3次元空間に対して設定されるため、n=3の「テンソル」を考えた。その伝導率テンソルをGとすると、線維走行は次式(1)~(3)で表される²¹⁾。

$$\begin{pmatrix} J_x \\ J_y \\ J_z \end{pmatrix} = -G \begin{pmatrix} \partial V / \partial x \\ \partial V / \partial y \\ \partial V / \partial z \end{pmatrix} \quad (1)$$

$$G = g \cdot \begin{pmatrix} 9\sin^2\varphi + \cos^2\varphi & -8\sin\varphi\cos\varphi & 0 \\ -8\sin\varphi\cos\varphi & 9\cos^2\varphi + \sin^2\varphi & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (2)$$

$$\varphi = \frac{\theta}{180} \pi \text{ (ラジアン)} \quad (3)$$

なお、式(1)において J_x 、 J_y 、 J_z はそれぞれ異方性

図2 線維走行ねじれのアルゴリズムと spiral wave 作成方法

A：伝導率テンソルの模式図。B：仮想心室壁の構成図（左：壁の厚み方向を強調，右：同じ仮想心室壁で壁の厚み方向と縦横が同じ縮尺）。C：spiral wave作成で用いたS1-S2法。媒質上面の平面刺激(S1)による興奮波後面が媒質中程を通過するときに，半円柱刺激(S2)を与えた。

図3 線維走行ねじれと結合定数の設定

左：仮想心室壁A～DおよびA'とA''における線維走行角度 θ と壁厚との関係，右：仮想心室壁Aにおける伝導率テンソル(ユニット結合係数)と壁厚との関係。線維走行ねじれの開始角度が 45° ずつずれている仮想心室壁A($-15^\circ \sim 105^\circ$)，B($30^\circ \sim 150^\circ$)，C($75^\circ \sim 195^\circ$)，D($120^\circ \sim 240^\circ$)は，線維走行ねじれの開始角度を 180° ずらしても軸対称構造のため同じ線維走行になることから， $165^\circ \sim 285^\circ$ ， $210^\circ \sim 330^\circ$ ， $255^\circ \sim 375^\circ$ (15°)， $300^\circ \sim 420^\circ$ (60°)の場合については考慮していない。

電流密度の x , y , z 成分を示し, V は膜電位をあらわす. 式 (2) の g は線維走行に直交する方向の電気伝導率を示す. また, 式 (2) と式 (3) の φ と θ は, 水平方向 (X 軸に平行な方向) を 0° としたときの x - y 平面上での線維走行角度をそれぞれラジアン (radian) と度 (degree) で示したものである.

まず, SW の分裂メカニズムにおける線維走行ねじれの基本的影響を理解するために, 線維走行ねじれの角度が $-15^\circ \sim 105^\circ$ (壁の内外で角度差が 120°) の仮想心室壁 A を構成して興奮波ダイナミクスを調べた. 同様に線維走行ねじれの角度が $15^\circ \sim 75^\circ$ (壁の内外で角度差が 60°) の仮想心室壁 A' と $45^\circ \sim 45^\circ$ (壁の内外で角度差が 0°) の仮想心室壁 A'' においても比較実験を行った (図 3 左, 図 4, 図 5).

次に, SW の興奮波前面と心筋線維走行との作る

角度が興奮波ダイナミクスにあたえる影響を検討するために, 壁の内外で線維走行ねじれの角度差が仮想心室壁 A と同じ 120° で, ねじれの開始角度を 45° ずつずらした B ($30^\circ \sim 150^\circ$), C ($75^\circ \sim 195^\circ$), D ($120^\circ \sim 240^\circ$) の 3 種類の仮想心室壁を新たに構成し, シミュレーションを行った (図 3 左, 図 6, 図 7).

3. 計算方法

数値計算にはスーパーコンピュータ SX-4 [16 GFLOPS] (NEC, Tokyo, Japan) を用いた. 積分計算には前向きオイラー法を用い, 時間計算きざみは 0.01msec とした. 計算精度は空間的に倍精度で検討し, 計算結果が定性的に一致することを確認した. 出力された数値はワークステーション Indigo2 [250 MHz] (Silicon Graphics Inc.) でコンピュータグラフィック処理した^{27), 28)}. 興奮波の表示には, 見えや

図 4 心室細動における線維走行ねじれの影響

左には心筋線維走行のねじれ角度を模式図 (円と矢印) と数字であらわすとともに, 時刻 $T = 390, 700, 910$ の興奮波分布を示した. なお, T は $S1$ を時刻 0 としたときのシミュレーション時間 (msec) を示す. 右には, 線維走行ねじれ $0^\circ, 60^\circ, 120^\circ$ の仮想心室壁においてシミュレーション時間 $0 \sim 1,000\text{msec}$ に起こった興奮波分裂の回数を棒グラフで表示した. breakthrough 型の分裂回数を網掛け棒で, breakup 型の分裂回数を白棒で表示した.

図5 線維走行ねじれ媒質における典型的な興奮波ダイナミクス

すさとその目的に合わせて2通りの方法を用いた。まず、興奮波の分布とダイナミクスを示す場合(図4と図5)には、0mV以上の電位の高い領域(ほぼ活動電位の0~1相に相当)を不透明の濃い灰色で、0mV未満かつ-25mV以上の興奮領域を不透明の淡い灰色で示し、それ以外の領域を無色透明に設定した。また、興奮波の分裂の特徴を示す場合(図6と図7)には、電位変化率の最大値($\dot{V}_{\max}$)を興奮波前面、最小値($\dot{V}_{\min}$)を興奮波後面と定義して、その間の興奮領域を半透明の灰色で表示した。2次元的なSWの中心付近において興奮波前面と後面(再分極終末)が合致する点を特異点(singularity point)とよぶが、3次元的なSWにおいては特異点が線状につながり1本のフィラメント(filament)²⁹⁾を形成する。本実験ではフィラメントを黒で示した。このフィラメントが3次元的な渦巻き運動の軸にあたり、渦巻き中心の核(フィラメントの移動によっても興奮が入り込めない領域)がコア(core)とよばれる。

また、疑似心電図については式(4)で計算した^{21), 30)}。

$$V_e(x_p, y_p, z_p) = \frac{\sigma_i}{4\pi\sigma_e} \sum_{x, y, z} \frac{\frac{\partial^2 V_i}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V_i}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 V_i}{\partial z^2}}{\sqrt{(x_p - x)^2 + (y_p - y)^2 + (z_p - z)^2}} \Delta x \Delta y \Delta z \quad (4)$$

なお、式(4)において V_e は単極誘導の電極が座標(x_p, y_p, z_p)に位置するときの細胞外電位、 V_i は細胞内電位、 σ_i と σ_e はそれぞれ細胞の内と外の電気伝導率を示す。

Ⅲ. 結 果

1. 3次元SWの分裂メカニズム

壁の内外で線維走行の角度差が(A)120°, (A')60°, (A'')0°の3つの仮想心室壁において1個のSWを作成し、1,000msecまでの興奮波ダイナミクスを調べた結果を示す。図4左に示すように、線維走行ねじれの程度によらず1個のSW(T = 390)はただちに自発的な分裂を繰り返し、心室細動に陥った(T = 700, 910)。仮想心室壁Aより得られた疑似心電図からは心室細動に特徴的な不規則波が得られた(図5上)。

図5下に示すごとく、SWの分裂メカニズムとしては(1)心室壁表面(心内膜面または心外膜面)で2次元的に分裂が確認できる breakup 型と(2)心室壁表面に新たな興奮波(breakthrough wave)がわき出るような形で分裂が起こる breakthrough 型が観察された(T = 460~540)。

全シミュレーション時間(0~1,000msec)における両メカニズムの回数を図4右に示した。breakup型の興奮波分裂回数は線維走行ねじれの角度によってそれほど変わらなかったが、breakthrough型の興奮波分裂回数は線維走行ねじれの角度が増えると著明に増加した。これより、心室壁を貫いて壁表面に現れる breakthrough wave が線維走行ねじれの影響を強く受けること、また breakthrough wave が心室細動の複雑性に大きく関与していることが推測され

た。そこで、我々はSWの分裂メカニズムは心筋線維構造と密接な関係があるという仮説をたて、次のような検討を行った。

2. 心筋線維構造による分裂パターンの変化

心筋細胞の電気生理学的条件が同じでねじれの開始位置のみ異なる仮想心室壁A～Dにおいて、S1-S2法(図2C)でまったく同じ位置にSWを作成した(図6)。その結果、心筋線維構造が異なるだけでもかかわらず、SWダイナミクスは最初の分裂から大きく異なり、分裂パターンは以下の2種類に分けられた。

3. Breakup型

図7上には、仮想心室壁B($30^{\circ} \sim 150^{\circ}$)における3次元的な興奮波ダイナミクスを示した。心内膜側(媒質手前)の興奮波前面(白線)に注目すると、興奮波前面は壁に平行に伝播し(白矢印： $T = 440$)、フィラメントから離れたところの興奮波後面に興奮波前面の一部が追突することで興奮伝播ブロック(☆： $T = 450$)が起こった。そこにU字型の新たな

フィラメントが出現し、興奮波の自発的分裂が始まった($T = 460$)。U字型フィラメントは、心外膜側に向かって伸び(黒矢印： $T = 460$)、フィラメントの一部が心外膜に衝突した(★： $T = 470$)。3次元的な心室壁の内部が見えないとすると、壁表面では興奮波前面が心内膜側で2次元的に分裂し、約20msecのタイムラグをへて心外膜側でも2次元的な分裂として観察された。仮想心室壁A($-15^{\circ} \sim 105^{\circ}$)でも、これと同様であった。

4. Breakthrough型

図7下には、仮想心室壁D($120^{\circ} \sim 240^{\circ}$)における興奮波ダイナミクスを示した。心内膜側の興奮波前面(白線)は、壁に平行に伝播したが(白矢印： $T = 460$)、フィラメントの一部が興奮波後面に追突することで興奮伝播ブロック(☆： $T = 470$)に陥った。これによりフィラメントの弯曲が促進され(黒矢印： $T = 470$)、フィラメントの一部が心内膜側に伸びることで(黒矢印： $T = 480$)、壁に垂直な方向の興奮波の侵入がうながされた。ついにはフィラメン

図6 線維走行ねじれの開始角度が異なる仮想心室壁の構成
線維走行のねじれ率が $12^{\circ}/\text{mm}$ でねじれの開始角度のみが異なるA～Dの仮想心室壁において、図2Cに示した方法でspiral waveを作成した。なお、TはS1を時刻0としたときのシミュレーション時間(msec)を示す。

仮想心室壁B

仮想心室壁D

図7 3次元spiral waveの分裂パターン

上：仮想心室壁B ($30^\circ \sim 150^\circ$)の分裂パターン．仮想心室壁A ($-15^\circ \sim 105^\circ$)においても同様であった．下：仮想心室壁D ($120^\circ \sim 240^\circ$)の分裂パターン．仮想心室壁C ($75^\circ \sim 195^\circ$)においても同様であった．白線：壁表面における興奮波前面，白矢印：興奮波前面の伝播方向，☆：興奮波前面（あるいはフィラメント）の興奮波後面への追突による興奮伝播ブロック，黒矢印：フィラメントの伸展方向，★：壁表面へのフィラメントの衝突．なお，TはS1を時刻0としたときのシミュレーション時間(msec)を示す．

トが心内膜に衝突して2つに分断された(★：T = 490)．これも3次元的な心室壁の内部が見えないとすると，壁表面ではSWの興奮波前面が2次元的な分裂をせずに不規則なさまよい運動をしている間に，SWのコア近傍にbreakthrough waveが突然現われた．このシミュレーションでは，約30msec遅れて心外膜側で2次元的な分裂が観察された．仮想心室壁C ($75^\circ \sim 195^\circ$)でも，これと同様であった．

IV. 考 察

近年の高解像度マッピング研究により，多形性心室頻拍や心室細動における壁表面の興奮伝播パターンには，興奮波前面が一つの平面を形成するタイプ(planar wave)，中央から周囲に向かって円型に広

がるタイプ(circular wave)，そして渦巻き型の興奮波(SW)の混在することがわかっている^{5)~10), 16)}，しかし，壁内部が見えないことからこの複雑な興奮伝播パターンおよび興奮波の分裂メカニズムについては不明であった．

コンピュータシミュレーションで得られた3次元SWの分裂パターンは，心筋細胞の電気生理学的特性やSWの位置や旋回方向が同じでも，心筋線維構造の違いにより大きく変化した．SWの分裂には，すでに我々が報告したように媒質の次元や等方性・異方性によらずAPD回復曲線の傾きが重要だが^{21), 26)}，今回ほかに3次元では心筋線維構造も非常に重要と考えられた．特に興味深いことは，壁表面における3次元SWの分裂パターンが心筋線維構造の違いだ

けで breakup 型と breakthrough 型の2つに分かれたことである。

図8にそれらのメカニズムを示す。breakup 型の分裂では、SWの腕(旋回中心から離れた領域の興奮波前面)の一部が興奮波後面に追突(☆：図8上左)してできたU字型フィラメント(図中では逆U字型になっている)が伸び(黒矢印：図8上左～中)、壁表面に衝突(★：図8上右)して2本のフィラメントが形成された。一方、breakthrough 型の分裂では、フィラメントの一部(あるいは旋回中心にごく近い領域の興奮波前面)が興奮波後面に追突(☆：図8下左)して弯曲が始まり、フィラメントの壁表面への伸展(黒矢印：図8下左～中)と衝突(★：図8下右)がうながされ、2本のフィラメントに分かれた。いずれの型においても、2本のフィラメントに分かれるということは、SWが3次的に分裂し、旋回中心の異なるSWが2つ形成されたことにほかならない。

また、SWの分裂における興奮伝導ブロックには興奮波前面と心筋線維走行との角度が強くかかっていると考えられた。興奮波前面が心筋線維の長軸方向に伝わる時(興奮波前面が線維走行と垂直の時)興奮伝播ブロックが起こりやすく、短軸方向に伝わる時(興奮波前面が線維走行と平行の時)興奮伝播ブロックが起こりにくい傾向があった。線維走行ねじれのある異方性の心室壁では、心室壁に垂直な興奮波前面あるいはフィラメントのなかに心筋線維の長軸方向に伝播する部分と短軸方向に伝播する部分を同時に含むことから、必然的に心室壁を横切る方向に不均一な興奮伝播と、局所的な伝播ブロック(transmural nonuniform conduction block)が起こり、複雑な分裂パターンを呈したと考えられた。

心筋の表面しか観察できない従来の動物実験において、心室頻拍から心室細動への移行を考えるうえで、興奮波が分裂したか否かが重要な判断基準となる。しかし、本シミュレーション結果によれば、breakup 型の分裂では、心筋表面からでも分裂が容易に観察されるのに対して、breakthrough 型の分裂では心筋表面において興奮波が分裂したと理解する

のは困難と思われた。

この2つの分裂メカニズムの本質的な違いは、興奮波後面に追突するSWの部位がフィラメントとどのような位置関係にあるかであった。フィラメントから離れた領域の興奮波前面が興奮波後面に追突した場合には、たとえそれが心筋表層あるいは心筋中間層のいずれからはじまるにしても breakup 型の分裂パターンになった。本論文では図示していないが、心筋中間層において、興奮波前面が興奮波後面に追突した場合には、心筋中間層においてリング状のフィラメントが出現し、そのリングの内外の端が心内膜側と心外膜側へそれぞれ同時に伸びることで、心筋表面の内外において2次元的な分裂として確認された。それに比べて、フィラメント(あるいはフィラメントにごく近い領域の興奮波前面)が興奮波後面に追突した場合には、その追突が起こったのが心筋表層か心筋中間層かによって様相が異なった。すなわち、その追突が心筋表層で起こった場合には breakthrough wave が心筋表面で観察されたが、心筋中間層で起こった場合には心筋表面において breakthrough wave は観察されないことがあり、心筋中間層でリング状のフィラメントを形成するにとどまった。そのリング状フィラメントが心筋内外の表面に伸展すれば breakup 型の分裂を示すことになるが、ときにはリング状のフィラメントがそのまま残るかあるいは縮小して消滅してしまう(心筋表面からは何の変化もとらえられない)こともあり、一定のパターンを示すものではなかった。

心室壁を横切る方向(壁の厚み方向)のAPD部位差(transmural gradient)やM-cell^{31), 32)}、すなわち壁の中間層でのAPD延長などを組み込んでおらず、壁表層と中間層とで心筋細胞の電気生理学的特性は同一のはずであるが、興奮伝播ブロックのほとんどは壁内外の表層から始まり、壁の中間層から始まることは比較的まれであった。結果として、前の段落で述べたような理由でフィラメントが興奮波後面に追突した場合には心筋表面において breakthrough wave が観察されやすいと考えられた。これより、

Breakup 型

Breakthrough 型

図8 Breakup型とbreakthrough型の分裂メカニズム

斜線領域：3次元的な興奮波前面，白曲線：心表面における2次元的な興奮波前面，☆：興奮波前面（あるいはフィラメント）の興奮波への追突による興奮伝播ブロックによってできた非興奮領域，黒曲線：フィラメント，黒矢印：フィラメントの伸展方向，★：壁表面へのフィラメントの衝突。

組織境界がなんらかの電気的影響をSWに及ぼしていると考えられ，心筋線維構造のみならず，心室壁の厚みも興奮波の分裂パターンを決定づける一つの重要な因子と推察された。

本シミュレーションの限界としては，心室壁を横切る方向のAPD部位差，解剖学的構造物，壁の弯曲，SWの旋回方向の影響を考慮していない，そして線維走行ねじれの開始角度を45°きざみでしか検討していないことなどがあげられる。また，心室細動のシミュレーションモデル条件として，APD回復曲線の傾きをやや大きめに設定し，細動に移行しやすい性質に設定したが，正常心室筋の状態とは異なる可能性がある。しかし，これは「大小複数の機能的リエントリが分裂と融合を繰り返す」という「multiple wavelets仮説」に沿っており，「SW理論」に基づいた心室細動の基本的特徴に反するものでは

なく，3次元的な心筋線維構造と興奮伝播パターンの関係を明らかにするという本論文の主旨に大きな影響をあたえるものではないと考える。

最後に，動物実験では壁内部を直にのぞくことはできないことから，コンピュータシミュレーションは有効な手法と考えられ，近年になって急速にひろまりつつある臨床電気生理学的検査やオプティカルマッピングを用いた動物実験において，頻脈性不整脈の複雑な興奮波ダイナミクスを解明するのに非常に有用と思われた。

V. 結 語

心室細動の複雑な興奮伝播パターンおよび分裂メカニズムには，3次元的な心筋線維構造すなわち興奮波前面と心筋線維走行との角度の違いが重要と考えられた。

謝 辞

本研究の一部は、文部省科学研究費補助金・基盤研究(A)12308046, 文部省科学研究費補助金・基盤研究(C)12670660, 文部省科学研究費補助金・基盤研究(C)12670698, 科学技術振興事業団・計算科学技術活用型特定研究開発推進事業費12B-1等のGrantによってなされた。

〔文 献〕

- 1) Davidenko JM, Pertsov AV, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J : Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature*, 1992 ; 355 : 349 ~ 351
- 2) Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, Baxter WT, Cabo C, Davidenko JM, Pertsov AM : Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science*, 1995 ; 270 : 1222 ~ 1225
- 3) Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Qu Z, Chen PS : Chaos and the transition to ventricular fibrillation : a new approach to antiarrhythmic drug evaluation. *Circulation*, 1999 ; 99 : 2819 ~ 2826
- 4) Qu Z, Weiss JN, Garfinkel A : Cardiac electrical restitution properties and stability of reentrant spiral waves : a simulation study. *Am J Physiol*, 1999 ; 276 : H269 ~ H283
- 5) Chen PS, Wolf PD, Dixon EG, Danieley ND, Frazier DW, Smith WM, Ideker RE : Mechanism of ventricular vulnerability to single premature stimuli in open-chest dogs. *Circ Res*, 1988 ; 62 : 1191 ~ 1209
- 6) Pogwizd SM, Corr PB : Mechanisms underlying the development of ventricular fibrillation during early myocardial ischemia. *Circ Res*, 1990 ; 66 : 672 ~ 695
- 7) Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, Baxter WT, Cabo C, Davidenko JM, Pertsov AM : Nonstationary vortex-like reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. *Circulation*, 1995 ; 91 : 2454 ~ 2469
- 8) El-Sherif N, Caref EB, Yin H, Restivo M : The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome, tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res*, 1996 ; 79 : 474 ~ 492
- 9) Gray RA, Pertsov AM, Jalife J : Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature*, 1998 ; 392 : 75 ~ 78
- 10) Witkowski FX, Leon LJ, Penkoske PA, Giles WR, Spano ML, Ditto WL, Winfree AT : Spatiotemporal evolution of ventricular fibrillation. *Nature*, 1998 ; 392 : 78 ~ 82
- 11) Streeter DD, Bassett DL : An engineering analysis of myocardial fiber orientation in pig's left ventricle in systole. *Anat Rec*, 1966 ; 155 : 503 ~ 511
- 12) Streeter DD : Gross morphology and fiber geometry of the heart. In *Handbook of Physiology*, ed by Berne RM, Sperelakis N, Geiger SR, Williams & Wilkins, Baltimore, 1979 ; 61 ~ 112
- 13) Delgado C, Steinhaus B, Delmar M, Chialvo DR, Jalife J : Directional difference in excitability and margin of safety for propagation in sheep ventricular epicardial muscle. *Circ Res*, 1990 ; 67 : 97 ~ 110
- 14) Spach MS, Miller WT3d, Geselowitz DB, Barr RC, Kootsey JM, Johnson EA : The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle, evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circ Res*, 1981 ; 48 : 39 ~ 54
- 15) Dillon SM, Allesie MA, Ursell PC, Wit AL : Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circ Res*, 1988 ; 63 : 182 ~ 206
- 16) Ikeda T, Kawase A, Nakazawa K, Ashihara T, Namba T, Takahashi K, Sugi K, Yamaguchi T : Role of structural complexities of septal tissue in maintaining ventricular fibrillation in isolated perfused canine ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 (1) : 66 ~ 75
- 17) Wei D, Okazaki O, Harumi K, Harasawa E, Hosaka H : Comparative simulation of excitation and body surface electrocardiogram with isotropic and anisotropic computer heart models. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1995 ; 42 : 343 ~ 357
- 18) Panfilov AV, Keener JP : Generation of reentry in anisotropic myocardium. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1993 ; 4 : 412 ~ 421
- 19) Berenfeld O, Pertsov AM : Dynamics of intramural scroll waves in three-dimensional continuous myocardium with rotational anisotropy. *J Theor Biol*, 1999 ; 199 : 383 ~ 394
- 20) Ashihara T, Namba T, Ikeda T, Yamada N, Sugimoto Y, Ito M, Kinoshita M, Inagaki M, Nakazawa K : Twisted anisotropy plays an important role in three-dimensional transmural reentry : a simulation study. *PACE*, 2000 ; 23 : 617 (abstract)
- 21) Ashihara T, Namba T, Ikeda T, Ito M, Kinoshita M, Nakazawa K : Breakthrough-waves during ventricular fibrillation depend on the degree of rotational anisotropy and the boundary conditions : a simulation study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 312 ~ 322
- 22) Luo CH, Rudy Y : A model of the ventricular cardiac

- action potential : depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ Res*, 1991 ; 68 : 1501 ~ 1526
- 23) Karma A : Electrical alternans and spiral wave breakup in cardiac tissue. *Chaos*, 1994 ; 4 : 461 ~ 472
 - 24) 芦原貴司, 難波経豊, 鈴木 亨, 池田隆徳, 伊藤 誠, 木之下正彦, 中沢一雄 : Spiral Waveに基づく心臓不整脈における興奮波の自発的分裂機序に関する理論的研究. 電子情報通信学会技術研究報告 (MEとバイオサイバネティックス), 1999 ; 99(392) : 55 ~ 62
 - 25) Ashihara T, Namba T, Ishimoto N, Sugimoto T, Ito M, Kinoshita M, Ikeda T, Nakazawa K : Vortex wave filament dynamics in three-dimensional computer ventricular models. *Circulation*, 1999 ; 100 (suppl. I) : 873 (abstract)
 - 26) Ashihara T, Namba T, Ito M, Kinoshita M, Nakazawa K : The dynamics of vortex-like reentry wave filaments in three-dimensional computer models. *J Electrocardiol*, 1999 ; 32 (suppl) : 129 ~ 138
 - 27) Suzuki T, Ashihara T, Inagaki M, Namba T, Ikeda T, Nakazawa K : A high-performance computation method for simulation of cardiac excitation propagation using a supercomputer. In *Clinical Application of Computational Mechanics for the Cardiovascular System*, ed by Yamaguchi T, Springer-Verlag, Tokyo, 2000 ; 193 ~ 204
 - 28) Nakazawa K, Suzuki T, Ashihara T, Inagaki M, Namba T, Ikeda T, Suzuki R : Computational analysis and visualization of spiral wave reentry in a virtual heart model. In *Clinical Application of Computational Mechanics for the Cardiovascular System*, ed by Yamaguchi T, Springer-Verlag, Tokyo, 2000 ; 217 ~ 241
 - 29) Winfree AT : Electrical turbulence in three-dimensional heart muscle. *Science*, 1994 ; 266 : 1003 ~ 1006
 - 30) Ashihara T, Suzuki T, Namba T, Inagaki M, Ikeda T, Ito M, Kinoshita M, Nakazawa K : Simulated electrocardiogram of spiral wave reentry in a mathematical ventricular model. In *Clinical Application of Computational Mechanics for the Cardiovascular System*, ed by Yamaguchi T, Springer-Verlag, Tokyo, 2000 ; 205 ~ 216
 - 31) Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A, Nesterenko VV, Liu DW, Di Diego J : Regional differences in the electrophysiology of ventricular cells : physiological and clinical implications. In *Cardiac Electrophysiology : From Cell to Bedside*, 2nd edition, ed by Zipes DP and Jalife J, WB Saunders Co., Philadelphia, 1995 ; 228 ~ 244
 - 32) Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko VV, Burashnikov A, Di Diego J, Saffitz J, Thomas GP : The M Cell : its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999 ; 10 : 1124 ~ 1152