

Université de Montréal

**MECANISMES NEURONAUX ET ELECTROPHYSIOLOGIQUES
DES ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES QUI NAISSENT
DE LA STIMULATION DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL**

par

Anne Crambes

Faculté de médecine

Département de pharmacologie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Philosophiae Doctor (Ph.D.)

en pharmacologie

août, 1998

© Anne Crambes, 1998



W
4
U58
1999
v. 091

Université de Montréal

MÉCANISMES NEURONAUX ET ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES
DES ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES QUI NAÎSSENT
DE LA STABILISATION DE SYSTÈME NEURONAL CENTRAL

Dr.
Jean L'Écuyer
École de génie
Département de génie électrique

Étude présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Baccalauréat (B.Sc.)
en génie électrique
1999



1999

Université de Montréal
Faculté des études supérieures
Cette thèse intitulée:

**MECANISMES NEURONAUX ET ELECTROPHYSIOLOGIQUES
DES ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES QUI NAISSENT
DE LA STIMULATION DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL**

présentée par:

Anne Crambes

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Dr Teresa Kuš	_____	: présidente du jury
Dr René Cardinal	_____	: directeur
Dr Réginald A. Nadeau	_____	: co-directeur
Dr Pierre André Lavoie	_____	: membre du jury
Dr J. Andrew Armour	_____	: examinateur externe
Dr Robert Leblanc	_____	: représentant de la F.E.S.

Thèse acceptée le: 25.11.1998

SOMMAIRE

L'activation inopinée du système nerveux autonome, sous le contrôle direct ou réflexe du système nerveux central, a souvent été incriminée dans le déclenchement des arythmies cardiaques ventriculaires.

Notre travail consista donc 1) en l'étude des voies de neurotransmission cérébrale des arythmies cardiaques ventriculaires. Dans une première série d'expériences, réalisée à Strasbourg dans le laboratoire du Pr Bousquet, on modula, par des drogues d'action centrale, la réponse arythmique à la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur chez le rat spontanément hypertendu (SH) et chez son témoin normotendu le rat Wistar Kyoto (WKY). 2) On mit en évidence, à Montréal dans le laboratoire des Pr Nadeau et Cardinal, les mécanismes électrophysiologiques des troubles du rythme ventriculaire qui naissent, sur cœur sain, de la stimulation du système nerveux central. Cette deuxième étude fut préférentiellement réalisée chez le chat chez lequel on put régulièrement déclencher, par une injection intracisternale de picrotoxine, des arythmies cardiaques ventriculaires. On s'intéressa également, à l'aide de la technique de cartographie épicaudique, aux sites d'émergence de ces troubles du rythme puisque ces arythmies purent être considérées comme un bon modèle expérimental des tachycardies ventriculaires idiopathiques de l'homme dont le tropisme particulier, pour la chambre de chasse du ventricule droit, n'a jamais été clairement expliqué.

On vérifia que l'activation du système sympathique était déterminante dans le déclenchement, par la stimulation du système nerveux central, des troubles du rythme ventriculaire. Ces arythmies furent inhibées par les β -bloquants et régulièrement déclenchées par la stimulation des centres de l'aire de défense tels que l'hypothalamus postérieur chez le rat ou le bulbe rachidien chez le chat. On incrimina d'ailleurs l'hypersympathicotomie du rat SH pour expliquer que cette souche développe plus facilement que son témoin normotendu WKY des troubles du rythme ventriculaire.

La réponse arythmique à la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur chez le rat SH fut prévenue par deux antagonistes des récepteurs glutamatergiques, la kétamine et l'acide kynurénique, et potentialisée par un agoniste des récepteurs de type B à l'acide γ -amino-butérique ($GABA_B$), le baclofène. Le rat SH fut d'ailleurs plus sensible que son

homologue normotendu à l'effet facilitateur, par le baclofène, de l'arythmie cardiaque ventriculaire. La potentialisation, par le baclofène, de la réponse arythmique fut par ailleurs prévenue par la kétamine et l'acide kynurénique.

On conclut donc 1) à l'existence de voies GABAergique, glutamatergique et leur interaction dans la commande centrale des troubles du rythme ventriculaire, 2) à l'implication du système GABA_B dans l'hypersympathicotomie du rat SH et dans sa prédisposition à présenter des troubles du rythme ventriculaire.

La stimulation du système nerveux central déclencha deux types de troubles du rythme ventriculaire. La stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur induisit, chez le rat, de courtes salves de tachycardies ventriculaires polymorphes au pic d'une augmentation brutale de la pression artérielle. Ces troubles du rythme furent reproduits par la compression de l'aorte abdominale et leur incidence augmenta avec le niveau basal de la pression artérielle. Leur développement put donc être expliqué par l'étirement des fibres cardiaques et l'activation de canaux ioniques sensibles à l'étirement. L'injection intracisternale de picrotoxine déclencha, chez le chat, des tachycardies ventriculaires monomorphes qui émergèrent préférentiellement à la paroi antérieure des deux ventricules. Ces arythmies furent facilitées par l'hypercalcémie et l'arrêt brutal d'une stimulation ventriculaire à fréquence rapide, et leur dynamique spatio-temporelle fut caractéristique de celle des post-dépolarisations tardives qui furent donc à l'origine de leur déclenchement. Ces troubles du rythme ventriculaire furent par ailleurs facilités par l'exsanguination et donc le raccourcissement brutal des fibres cardiaques. On incrimina alors l'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium disponible et l'activation de mécanismes responsables de l'extrusion de cet ion.

La facilitation, par le raccourcissement des fibres cardiaques, des post-dépolarisations tardives put expliquer le tropisme particulier des troubles du rythme ventriculaire du chat pour la paroi antérieure des deux ventricules. Ce tropisme ne correspondit pas à la localisation des projections, sur les ventricules, des nerfs sympathiques. Il put, par contre, être mis en relation avec l'hémodynamique particulière de la paroi antérieure des deux ventricules puisque cette paroi s'étire et se raccourcit mieux que les autres régions du myocarde.

On conclut donc que l'hémodynamique cardiaque était déterminante dans le déclenchement, par la stimulation du système nerveux central, des troubles du rythme ventriculaire: 1) en augmentant brutalement la post-charge et l'inotropisme cardiaque, la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur étira les fibres myocardiques et déclencha des troubles du rythme ventriculaire, 2) l'injection intracisternale de picrotoxine induisit des arythmies cardiaques ventriculaires par post-dépolarisations tardives dont l'émergence fut facilitée par le raccourcissement des fibres cardiaques, 3) le tropisme particulier des tachycardies ventriculaires par post-dépolarisations tardives, pour la paroi antérieure des deux ventricules, put donc être expliqué par l'hémodynamique particulière de cette région du myocarde.

MOTS CLES: système nerveux central, arythmies cardiaques ventriculaires, système nerveux sympathique, voies de neurotransmission GABAergique et glutamatergique, ganglions stellaires, foyers arythmogènes, activités déclenchées sur post-dépolarisations tardives, hémodynamique cardiaque

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	iii
TABLE DES MATIERES	vi
LISTE DES TABLEAUX.....	xiv
LISTE DES FIGURES	xv
LISTE DES ABREVIATIONS.....	xviii
REMERCIEMENTS	xxi

PREMIER CHAPITRE INTRODUCTION REVUE CRITIQUE DE LA LITTERATURE

1. Système nerveux et arythmies cardiaques ventriculaires	2
1.1. Système nerveux central et arythmies cardiaques ventriculaires	2
1.1.1. Paramètres psychologiques et arythmies cardiaques ventriculaires	2
1.1.2. Pathologie neurologique et arythmies cardiaques ventriculaires	5
1.1.3. Sommeil et arythmies cardiaques ventriculaires	6
1.1.4. Stimulation cérébrale et arythmies cardiaques ventriculaires	7
1.1.4.1. Stimulation électrique cérébrale	7
1.1.4.2. Administration centrale de drogues	8
1.1.5. Arcs réflexes et arythmies cardiaques ventriculaires	8
1.1.5.1. Arc baroréflexe aorto-carotidien et arythmies cardiaques ventriculaires	8
1.1.5.2. Réflexe cardio-pulmonaire et arythmies cardiaques ventriculaires	9
1.1.5.3. Réflexe cardio-cardiaque et arythmies cardiaques ventriculaires	9
1.2. Système nerveux autonome et arythmies cardiaques ventriculaires	9
1.2.1. Système nerveux sympathique et arythmies cardiaques ventriculaires ..	9
1.2.1.1. Effet de l'activation du système nerveux sympathique	9
1.2.1.2. Effet de la sympathectomie	11
1.2.2. Système nerveux parasympathique et arythmies cardiaques ventriculaires	11
2. La régulation centrale de la fonction cardiovasculaire	12
2.1. Afférences du système nerveux central	15
2.1.1. Récepteurs cardio-pulmonaires	15

2.1.2. Récepteurs rénaux	15
2.1.3. Barorécepteurs artériels	16
2.1.4. Chémorécepteurs artériels	17
2.1.5. Récepteurs cutanés, musculaires et viscéraux	17
2.2. Centres nerveux suprabulbaires	17
2.2.1. Cortex limbique	18
2.2.2. Autres structures du système limbique	18
2.2.2.1. Amygdale	18
2.2.2.2. Hippocampe	18
2.2.2.3. Structures diencephaliques	19
2.2.2.3.1. Hypothalamus postérolatéral	19
2.2.2.3.2. Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus	20
2.2.2.3.3. Région AV3V	20
2.2.2.3.4. Hypothalamus antérieur et aire pré-optique (HA/PO)	20
2.2.2.4. Structures mésencéphaliques	21
2.2.2.4.1. Noyaux mésencéphaliques du raphé	21
2.2.2.4.2. Substance grise périaqueducale	21
2.2.2.5. Noyaux pontiques	21
2.2.2.5.1. Groupe A5	21
2.2.2.5.2. Groupe A6 ou locus coeruleus et groupe A7 ou locus subcoeruleus	22
2.3. Régulation bulbaire de la fonction cardiovasculaire	22
2.3.1. Aspects fonctionnels des réflexes cardiovasculaires	22
2.3.2. Noyau du faisceau solitaire	25
2.3.3. Structures impliquées dans l'activation parasympathique à destinée cardiaque	26
2.3.4. Structures bulbaires modulatrices du système sympathique	26
2.3.4.1. Région ventrolatérale et caudale du bulbe	26
2.3.4.1.1. Région A1	27
2.3.4.1.2. Région ventrolatérale et caudale du bulbe inhibitrice du système sympathique	28
2.3.4.2. Région ventrolatérale et rostrale du bulbe	28
2.4. Moelle	29

2.4.1. Neurones pré-ganglionnaires sympathiques spinaux	30
2.4.2. Projections spinales	30
2.4.3. Afférences somatiques	31
2.5. Système nerveux autonome et fonction cardiovasculaire	31
2.5.1. Fibres à destinée cardiaque	31
2.5.2. Fibres à destinée vasculaire	31
2.5.3. Médullosurrénale.....	31
2.5.4. Fibres à destinée rénale.....	32
3. Mécanismes électrophysiologiques des arythmies cardiaques ventriculaires.....	32
3.1. Activité électrique cardiaque normale (d'après MOTTE et SLAMA, 1987).....	32
3.1.1. Excitabilité myocardique.....	33
3.1.1.1. Potentiel d'action.....	33
3.1.1.2. Cycle d'excitabilité	36
3.1.2. Automatisme	36
3.1.3. Conductivité.....	37
3.1.3.1. Propagation de l'onde d'excitation.....	37
3.1.3.2. Vitesse de conduction.....	37
3.2. Physiopathologie des arythmies cardiaques ventriculaires	37
3.2.1. Anomalies de la génération du potentiel d'action	37
3.2.1.1. Automatismes anormaux (Fig. 5A)	38
3.2.1.2. Activités déclenchées (Fig. 5B).....	38
3.2.1.2.1. Post-dépolarisations précoces	38
3.2.1.2.2. Post-dépolarisations tardives.....	39
3.2.1.3. Les dépolarisations par étirement myocardique	40
3.2.2. Anomalies de la conduction (Fig. 5C)	40
3.2.3. Associations des anomalies précédentes	43
3.3. Substrats arythmogènes des arythmies cardiaques ventriculaires.....	43
3.3.1. Inhomogénéité intrinsèque.....	44
3.3.1.1. Inhomogénéité des caractéristiques électrophysiologiques.....	44
3.3.1.1.1. Les cellules épicaudiques et endocardiques	44
3.3.1.1.2. Les cellules M.....	47

3.3.1.1.3. Les cellules du réseau de purkinje et leurs cellules de jonction.....	51
3.3.1.2. Inhomogénéité des vitesses de conduction	52
3.3.2. Inhomogénéité extrinsèque	53
3.3.2.1. Le système nerveux autonome	53
3.3.2.1.1. Le système sympathique	53
3.3.2.1.2. Le système parasympathique.....	54
3.3.2.2. Les contraintes hémodynamiques	54
3.4. Système nerveux et mécanismes électrophysiologiques des arythmies cardiaques ventriculaires	54
3.4.1. Implication du système sympathique	54
3.4.1.1. Effet direct des catécholamines sur les troubles du rythme.....	55
3.4.1.1.1. Catécholamines et automatisme cardiaque.....	56
3.4.1.1.2. Catécholamines et post-dépolarisations	56
3.4.1.1.3. Catécholamines et phénomènes de réentrée	57
3.4.1.2. Altérations des fonctions cardiaques et arythmies cardiaques ventriculaires	58
3.4.1.2.1. Influence de la tachycardie sinusale	58
3.4.1.2.2. Influence du spasme coronarien	58
3.4.1.2.3. Influence des contraintes hémodynamiques	58
3.4.2. Système parasympathique et arythmies cardiaques ventriculaires.....	58
3.4.2.1. Influence antiarythmique du système parasympathique	58
3.4.2.2. Influence arythmogène du système parasympathique	59
4. Hémodynamique cardiaque et troubles du rythme ventriculaire.....	60
4.1. Généralités.....	60
4.2. Modifications hémodynamiques et paramètres électrophysiologiques	61
4.2.1. Effet de l'étirement du muscle cardiaque.....	61
4.2.1.1. Effet de l'étirement du muscle cardiaque sur la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire	61
4.2.1.2. Effet de l'étirement du muscle cardiaque sur le potentiel de repos et l'amplitude du potentiel d'action.....	64
4.2.2. Effet du raccourcissement du muscle cardiaque.....	64
4.3. Modifications hémodynamiques et activités ectopiques	67
4.3.1. Etirement et activités ectopiques.....	67

4.3.2. Raccourcissement et activités ectopiques	70
4.4. Base ionique du feedback électromécanique	70
4.4.1. Les canaux ioniques sensibles à l'étirement	70
4.4.1.1. Généralités	70
4.4.1.2. Les canaux ioniques sensibles à l'étirement des cardiomyocytes	71
4.4.1.3. Aspect pharmacologique.....	72
4.4.2. Métabolisme calcique et modifications hémodynamiques.....	73
4.4.2.1. Mouvement calcique pendant un cycle cardiaque normal (Bers, 1995; Fig. 14)	73
4.4.2.2. Conséquence de la modification de l'étirement du muscle cardiaque sur le métabolisme du calcium	75
4.5. Feedback électromécanique et arythmies sur cœur <i>in situ</i>	75
4.5.1 Effet direct du feedback électromécanique	76
4.5.2. Feedback électromécanique et phénomène de réentrée	77
4.5.3. Feedback électromécanique et troubles de l'excitabilité.....	78
4.5.3.1. Feedback électromécanique et hyperautomatisme.....	78
4.5.3.2. Feedback électromécanique et activités déclenchées.....	78
4.5.3.2.1. Feedback électromécanique et activités déclenchées sur post-dépolarisations précoces	78
4.5.3.2.2. Feedback électromécanique et activités déclenchées sur post-dépolarisations tardives.....	78
5. Présentation du projet	81

DEUXIEME CHAPITRE
GABAERGIC AND GLUTAMATERGIC MODULATION
OF CENTRALLY EVOKED ARRHYTHMIAS IN RATS

Abstract.....	85
1. Introduction	86
2. Methods.....	86
2.1. Animal preparation	86
2.2. Stereotaxic procedure	87
2.3. Intracerebral injections.....	87
2.4. Drugs	87
2.5. Acute extrinsic elevation of blood pressure	88

2.6. Quantification of the ventricular cardiac arrhythmias	88
2.7. Statistical Analysis	88
3. Results	89
3.1. Cardiovascular responses to hypothalamic stimulation.....	89
3.1.1. WKY rats (Table 1).....	89
3.1.2. SHRs (Table 1)	89
3.2. GABAergic neurotransmission.....	90
3.2.1. WKY rats treated with intravenous baclofen	90
3.2.2. SHRs treated with intracisternal baclofen (Table 3).....	90
3.2.3. SHRs treated with intravenous baclofen (Table 3).....	90
3.3. Glutamatergic neurotransmission	90
3.3.1. SHRs treated with intravenous ketamine (Table 4).....	90
3.3.2. SHRs treated with intracerebroventricular kynurenic acid (Table 4)	90
3.4. GABA/glutamate interaction.....	90
3.4.1. SHRs treated with intravenous baclofen after ketamine pretreatment (Table 5).....	90
3.4.2. SHRs treated with intravenous baclofen after kynurenic acid pretreatment (Table 5).....	91
3.5. Role of the sympathetic nervous system (Table 6).....	91
4. Discussion.....	91
4.1. Cardiovascular responses to hypothalamic stimulation.....	91
4.2. GABAergic and glutamatergic neurotransmission	92
4.2.1. GABAergic modulation	92
4.2.2. Glutamatergic modulation.....	93
Selected abbreviations and acronyms.....	96
5. References	97

TROISIEME CHAPITRE
EPICARDIAL MAPPING OF VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED BY
INTRACISTERNAL PICROTOXIN INJECTION AND
ELECTRICAL STIMULATION OF THE STELLATE GANGLIA
IN THE HEALTHY FELINE HEART

Abstract	111
1. Introduction.....	112

2. Methods.....	112
2.1. Animal preparation and experimental procedures	112
2.2. Protocol	113
2.3. Activation Mapping	114
2.4. Activation-recovery intervals	115
2.5. Statistical Analysis	115
3. Results.....	115
3.1. Incidence of ventricular arrhythmias: effects of vagal stimulation and hypercalcemia	115
3.2. Epicardial activation	116
3.3. Effects on repolarization intervals: stellate ganglion stimulation.....	117
3.4. Effects on repolarization intervals: IC picROTOXIN injection.....	118
3.5. Facilitation by rapid ventricular pacing and dynamic behavior of the VTs.....	119
4. Discussion.....	119
4.1. Epicardial distribution of the arrhythmogenic foci	119
4.2. Epicardial distribution of sympathetically-induced effects on repolarization intervals.....	120
4.3 Perspectives.....	122
Selected abbreviations and acronyms.....	123
5. References	124

**QUATRIEME CHAPITRE
HYPERCALCEMIA AND ABRUPT REDUCTIONS IN HEART RATE OR
ARTERIAL BLOOD PRESSURE FACILITATE THE OCCURRENCE OF
VENTRICULAR TACHYCARDIAS AFTER INTRACISTERNAL PICROTOXIN
INJECTION**

Abstract	149
1. Introduction.....	150
2. Methods.....	151
2.1. Animal preparation and experimental procedures	151
2.2. Protocol	152
2.3. Epicardial Mapping.....	152
2.4. Rate characteristics of the VTs	153
2.5. Calcium and catecholamine plasma concentration.....	153

2.6. Statistical Analysis	154
3. Results	154
3.1. Spontaneous occurrence of ventricular arrhythmias after IC picrotoxin injection	154
3.2. Facilitation of arrhythmias by transient, rapid pacing and vagus nerve stimulation	154
3.3. Facilitation of arrhythmias by hypercalcemia	155
3.4. Effect of exsanguination	155
3.5. Epicardial mapping of the beats in sinus rhythm	156
3.6. Epicardial mapping in beats of the ventricular arrhythmias	156
3.7. Dynamic behavior of the VTs (Table 3)	157
3.8. Plasma levels of catecholamines and calcium	157
4. Discussion	158
Selected abbreviations and acronyms	161
5. References	162

CINQUIEME PARTIE CONCLUSION ET DISCUSSION

1. Les voies de neurotransmission	178
1.1. Le modèle expérimental	178
1.1.1. Réponse aux stimulations témoins	178
1.1.2. Réponse aux stimulations itératives	179
1.2. Implication des systèmes glutamatergique et GABAergique	179
1.2.1. Système glutamatergique	179
1.2.2. Système gabaergique	180
2. Les mécanismes périphériques	184
2.1. Arythmies cardiaques ventriculaires et mécanismes électrophysiologiques	184
2.2. Sites d'émergence et post-dépolarisations tardives	186
2.3. Hémodynamique cardiaque et troubles du rythme ventriculaire	189
Conclusion	193
Bibliographie	197

LISTE DES TABLEAUX**DEUXIEME CHAPITRE**

Table 1	Effects of the electrical posterior hypothalamic stimulation in WKY rats and SHRs.....	100
Table 2	Effects of an acute extrinsic increase of the arterial blood pressure in SHRs.....	100
Table 3	Effects of baclofen on induced PVBs	101
Table 4	Effects of ketamine or kynurenic acid on induced PVBs.....	102
Table 5	Effects of ketamine or kynurenic acid pretreatment on induced PVBs facilitated by baclofen	103
Table 6	Effects of atenolol on induced PVBs facilitated by baclofen	104

TROISIEME CHAPITRE

Table 1.	Induction and characteristics of VTs.....	128
Table 2.	Effect of stellate ganglion stimulation on activation-recovery intervals	129
Table 3.	Effects of IC picrotoxin on activation-recovery intervals.....	130

QUATRIEME CHAPITRE

Table 1	VT characteristics.....	166
Table 2	VT sites of origin.....	167
Table 3	Dynamic behavior according to VT mode of induction.....	167

LISTE DES FIGURES

PREMIER CHAPITRE

Figure 1	Influence de la peur sur l'incidence des infarctus du myocarde.....	4
Figure 2	Les régions cérébrales impliquées dans la régulation de la fonction cardiovasculaire	14
Figure 3	Représentation schématique de l'arc baroréflexe et indication des principaux neurotransmetteurs impliqués (D'après Reis <i>et al.</i> , 1984).	24
Figure 4	Les deux formes de potentiels d'action	35
Figure 5	Les anomalies électrophysiologiques conduisant aux troubles du rythme ventriculaire et favorisées par les catécholamines	41
Figure 6	Potentiel diastolique et concentration extracellulaire en potassium durant des activités déclenchées sur post-dépolarisations tardives au niveau de cellules myocardiques de sinus coronaire canin	42
Figure 7	Potentils d'action des cellules épicaudiques et endocardiques	45
Figure 8	Enregistrements intracellulaires de potentiels d'action à l'épicarde, dans les couches sous-épicaudiques profondes et à l'endocarde d'un ventricule gauche de chien.....	48
Figure 9	Post-dépolarisations développées par les cellules M.....	50
Figure 10	Effet d'une succession d'étirements et d'un étirement soutenu sur le contour et l'amplitude du potentiel d'action	63
Figure 11	Relation entre la durée du potentiel d'action, la longueur des fibres cardiaques et la tension développée par le muscle cardiaque.....	66
Figure 12	Effet d'une succession de surcharges volumétriques rapides sur le potentiel de membrane épicaudique du ventricule gauche d'un cœur isolé perfusé de lapin en bloc auriculo-ventriculaire.....	67
Figure 13	Représentation en 3 dimensions de la probabilité d'occurrence des activités ectopiques en fonction de l'amplitude et de la vitesse de l'étirement volumétrique	69
Figure 14	Mouvement calcique cellulaire durant un cycle cardiaque normal.....	74
Figure 15	Arrêt puis réinduction d'une tachycardie ventriculaire idiopathique par la diminution puis l'augmentation du remplissage ventriculaire respectivement lors des phases successives d'une manoeuvre de Valsalva.....	79

DEUXIEME CHAPITRE

Figure 1	Sketch of coronal section of rat brain at the level of the posterior hypothalamus	106
----------	--	-----

Figure 2	Effects of the posterior hypothalamic stimulation on the arterial blood pressure and the cardiac rhythm	107
Figure 3	Effects of the posterior hypothalamic stimulation on the arterial blood pressure and the cardiac rhythm 10 min after the intravenous baclofen injection (3mg/kg).....	108

TROISIEME CHAPITRE

Figure 1	Epicardial mapping grid.....	135
Figure 2	Ventricular arrhythmias induced by right stellate ganglion stimulation and after IC picrotoxin injection	136
Figure 3	Epicardial mapping of beats recorded during sinus rhythm or idioventricular rhythm brought out by right vagal stimulation	137
Figure 4	Epicardial mapping of VTs brought out by a brief period of left vagal stimulation after IC picrotoxin injection and during left stellate ganglion stimulation	138
Figure 5	Anatomical distribution of the earliest epicardial breakthrough sites during VTs	139
Figure 6	Selected unipolar electrograms recorded under basal conditions with corresponding electrograms recorded during right stellate or left stellate ganglion stimulation	140
Figure 7	Isocontour mapping of repolarization interval shortening in response to stimulation of the right and left stellate ganglion in a preparation in which only short 3 to 4-beat VTs occurred	141
Figure 8	Isocontour mapping of repolarization interval shortening in response to stimulation of the right and left stellate ganglion in a preparation in which protracted VTs (8-88 beats) occurred.....	142
Figure 9	Isocontour mapping of repolarization interval shortening after IC injection of picrotoxin	143
Figure 10	Facilitation of VT induction by rapid ventricular pacing and under hypercalcemic conditions	144
Figure 11	Cycle length dynamics of VTs	145
Figure 12	Sympathetically-mediated shortening and reciprocal prolongation of repolarization intervals	146

QUATRIEME PARTIE

Figure 1	ECGs of VTs induced in the same preparation by abrupt termination of pacing, vagus nerve stimulation or exsanguination after IC picrotoxin injection and calcium gluconate infusion	170
----------	---	-----

Figure 2	Relationship between the onset of VT and reduction in arterial blood pressure during exsanguination	171
Figure 3	Relationship between termination of VT and recovery of arterial blood pressure after reinfusion of the exsanguinated blood	172
Figure 4	Epicardial activation patterns of selected beats of the VTs induced by transient pacing, vagus nerve stimulation and exsanguination	173
Figure 5	Dynamic behavior of VTs induced by vagus nerve stimulation and exsanguination in the same preparation	174
Figure 6	Accelerating phase following an initial decelerating phase of a VT induced by vagus nerve stimulation	175
Figure 7	Type 2 dynamic behavior in VTs induced by vagus nerve stimulation or exsanguination	176

LISTE DES ABREVIATIONS

4 AP:	4 aminopyridine
6-OHDA:	6 hydroxydopamine
X:	nerf vague
Ach:	acétylcholine
AcS:	acétylstrophantidine
ADH:	hormone antidiurétique
AMP:	adénosine monophosphate cyclique
AMPc:	adénosine monophosphate cyclique
APD50:	durée du potentiel d'action à 50% de sa repolarisation
APD90:	durée du potentiel d'action à 90% de sa repolarisation
Ca ⁺⁺ :	calcium
Cl ⁻ :	chlore
D1, D2, D3:	1 ^{ère} , 2 ^{ième} , 3 ^{ième} dérivation de l'électrocardiogramme
DAG:	diacylglycérol
ΔV50:	volume à administrer pour obtenir des arythmies dans 50% des cas
E:	milieu extracellulaire
ECG:	électrocardiogramme
Endo:	endocarde
Epi:	épicarde
ESV:	extrasystole ventriculaire
GABA:	acide γ-amino-butyrique
Glu:	glutamate
GMPc:	guanosine monophosphate cyclique
HTA:	hypertension artérielle
I:	milieu intracellulaire
If:	courant responsable de la dépolarisation spontanée des cellules du réseau de conduction
Ik:	courant potassique rectificateur retardé sortant
Ik1:	courant potassique rectifiant dans le sens entrant

Ikach:	courant potassique sortant activé par l'acétylcholine
Iks:	composante lente du courant potassique rectificateur retardé sortant
IP3:	inositol triphosphate
Ito:	courant repolarisant responsable de la phase 1 du potentiel d'action
Ito1:	composante d'Ito correspondant à un courant potassique sortant
Ito2:	composant d'Ito correspondant à un courant chlore entrant
IX:	nerf hypoglosse
K ⁺ :	potassium
L:	longueur des fibres cardiaques
LCC:	longueur du cycle cardiaque
Mg ⁺⁺ :	magnésium
MIBG:	¹²³ I metaiodobenzylguanidine
mito:	mitochondrie
NA:	noradrénaline
Na ⁺ :	sodium
Na-Ca exchange:	antipore Na/Ca
Na-CaX:	antipore Na/Ca
Na-HX:	antipore Na/H
Namb:	noyau ambigu
nDMX:	noyau moteur dorsal du vague
NTS, NFS:	noyau du faisceau solitaire
P.D.P.:	post-dépolarisation précoce
P.D.R.:	post-dépolarisation tardive
P:	tension développée par le muscle cardiaque
PA:	pression artérielle
PKA:	protéine kinase A
PKC:	protéine kinase C
PLT:	potentialisation à long terme
PS:	potentiel seuil
rat SH ou SHR:	rat spontanément hypertendu

rats WKY:	rat Wistar Kyoto
récepteur GABA _A :	récepteur de type A à l'acide γ -amino-butyrrique
récepteur GABA _B :	récepteur de type B à l'acide γ -amino-butyrrique
Région AV3V:	région de l'hypothalamus antérieur située en regard du III ^{ième} ventricule
Région HA/PO:	Hypothalamus antérieur et aire pré-optique
RIVA:	rythme idioventriculaire accéléré
SL:	sarcolème
Sous-épi:	région sous-épicardique
SR:	réticulum sarcoplasmique
TIML:	faisceau intermédiolatéral
TRH:	thyrotrophin-releasing-hormone
VG:	ventricule gauche
Vk:	potentiel de membrane lié au potassium
Vm	potentiel de membrane
Vmax:	vitesse de dépolarisation maximum
VOL:	volume

REMERCIEMENTS

Je remercie les Professeurs Réginald Nadeau et René Cardinal de m'avoir fourni le soutien financier nécessaire pour me permettre de mener à bien mon projet scientifique et de vivre de façon décente au Québec. L'aide qu'ils m'ont apportée et les conseils qu'ils m'ont donnés dans l'écriture et la présentation des différents manuscrits m'ont également été très précieux. Je voudrais également remercier le Professeur Daniel Bichet qui m'a dirigé tant dans l'écriture que dans la présentation de mon premier manuscrit en anglais, il a ainsi contribué à ma formation dans le domaine de l'écriture scientifique anglo-saxonne.

Je remercie également le Professeur Robert Elie et les Docteurs Alain Vinet et Denis Chapleau pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée dans l'utilisation de l'outil statistique. Ils ont également mis à ma disposition des programmes informatiques afin de me permettre la compilation et l'analyse de mes résultats scientifiques. Dans ce registre j'aimerais également remercier Gaétan Tremblay, Pierre Rocques et Patrick Morel, ils ont contribué à l'élaboration de cet outil informatique et ont eu la patience de m'en enseigner le maniement. Cet enseignement m'aide d'ailleurs encore dans la pratique quotidienne de mon métier qui ne cesse de s'informatiser.

J'exprime également mes remerciements à Michel Vermeulen, François Hélie et Pierre Leguyader, ils se sont montrés très disponibles dans bien des situations, ils ont notamment pris de leur temps, à maintes reprises, pour m'aider et m'apprendre à utiliser les différents logiciels informatiques.

Je ne voudrais pas oublier, dans mes remerciements, Pierre Fortier, Caroline Bouchard et Martin Laflamme pour leur disponibilité et leur précieux support technique.

Mes remerciements chaleureux sont également adressés à Gloria Dumaresq et Gilles Vormèse qui m'ont si agréablement, et à maintes reprises, reçue, confortée et conseillée. Ils m'ont ainsi permis de mener ce travail à son terme. Je remercie aussi, vivement, Doha Elméliani, Marie Brouillard et Christophe Bichet pour le support moral qu'ils m'ont apporté.

J'aimerais enfin remercier tous les organismes financiers canadiens qui m'ont aidée à mener à bien ce travail ainsi que la Fédération française de Cardiologie.

PREMIER CHAPITRE

**INTRODUCTION
REVUE CRITIQUE DE LA LITTERATURE**

1. SYSTEME NERVEUX ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

1.1. SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

1.1.1. PARAMETRES PSYCHOLOGIQUES ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

Un environnement hostile prédispose les animaux aux troubles du rythme ventriculaire. Lown *et al.*, (1973a) diminuèrent le seuil de fibrillation ventriculaire (intensité seuil de stimulation endocavitaire qui induit une fibrillation ventriculaire en période vulnérable) chez des chiens soumis à des conditions stressantes alors que ces mêmes troubles du rythme furent beaucoup plus difficiles à déclencher chez les chiens gardés au calme. Il en fut de même pour les chiens au coeur préalablement ischémié: ils présentèrent davantage de troubles du rythme ventriculaire lorsqu'ils furent soumis à des conditions stressantes (Verrier et Lown, 1978, 1979). Les porcs bien adaptés au milieu de laboratoire présentèrent moins de troubles du rythme ventriculaire à la phase aiguë d'un infarctus expérimental que les porcs non adaptés (Skinner *et al.*, 1975).

Le stress prédispose donc aux troubles du rythme. Cet effet semble lié à l'activation du système sympathique périphérique puisque d'une part, le stress augmente les catécholamines plasmatiques (Liang *et al.*, 1979) et que d'autre part, les troubles du rythme ventriculaire déclenchés par le stress sont prévenus par les β -bloquants et la stellectomie (Verrier et Lown 1977, 1978). La colère et la peur prédisposent également aux troubles du rythme ventriculaire parce qu'elles activent le système nerveux sympathique périphérique. Reich *et al.*, (1981) montrèrent qu'un chien affamé que l'on prive de nourriture devient agressif. Sa fréquence cardiaque, sa pression artérielle et ses catécholamines plasmatiques augmentent alors en même temps que diminue son seuil de fibrillation ventriculaire. Il en est de même pour un chien apeuré et incapable de se défendre face à un chien agressif (Verrier et Moya-Huff, 1988).

Bien que le stress et les troubles de l'humeur soient plus difficiles à évaluer chez l'homme, des études réalisées sur de petits nombres de malades permirent d'établir un lien entre facteurs psychologiques et arythmie cardiaque ventriculaire. Taggart *et al.*, (1973) étudièrent ainsi l'influence de divers stress psychologiques sur le déclenchement et le grade des troubles du rythme ventriculaire. Ils enregistrèrent par exemple plus de 6 extrasystoles

ventriculaires (ESV)/ min chez 6 de leurs 23 sujets sains qui parlaient en public. Dans ces conditions, 5 de leurs 7 malades coronariens présentèrent de nombreuses ESV. La prise orale de 40 mg de β -bloquants permit de prévenir les troubles du rythme ventriculaire suggérant l'implication du système nerveux sympathique périphérique. Les émotions soudaines favorisent également le déclenchement de troubles du rythme ventriculaire et de mort subite. Ainsi, Trichopoulos *et al.*, (1983) enregistrèrent plus de morts d'origine cardiaque dans les jours qui suivirent un tremblement de terre à Athènes. Le nombre des infarctus du myocarde admis dans l'unité de soins intensifs d'un hôpital près de Tel Aviv fut augmenté pendant la guerre du Golfe et le nombre de morts subites doubla durant le mois de janvier 1991 en Israël (Meisel *et al.*, 1991; Fig. 1). Reich *et al.*, (1981) observèrent que 21% de leurs malades réanimés de troubles du rythme ventriculaire graves avaient subi une vive émotion dans les 24 heures précédentes. Une tachycardie ventriculaire soutenue fut enregistrée chez un externe dans un service de cardiologie à Strasbourg quelques jours avant les épreuves de l'internat (non publié). Lown *et al.*, (1976) rapportèrent le cas d'un homme de 39 ans au coeur sain qui lors de chaque choc émotionnel présentait des troubles du rythme ventriculaire. Les troubles du rythme ventriculaire de ce malade furent traités par des β -bloquants.

Le stress chronique prédispose également à la mort subite. La fréquence des décès chez 4486 veufs de 55 ans dans les 6 premiers mois de leur veuvage fut de 40% plus élevée que celle d'une population témoin du même âge (Parkes *et al.*, 1969). Rahe *et al.*, (1973, 1974) retrouvèrent, en interrogeant les familles, un stress, tels un divorce ou des problèmes professionnels, dans les 6 mois qui précédaient le décès par mort subite de 226 patients. Une dépression chronique chez les hommes décédés de mort subite est fréquemment rapportée par leur veuve (Greene *et al.*, 1972).

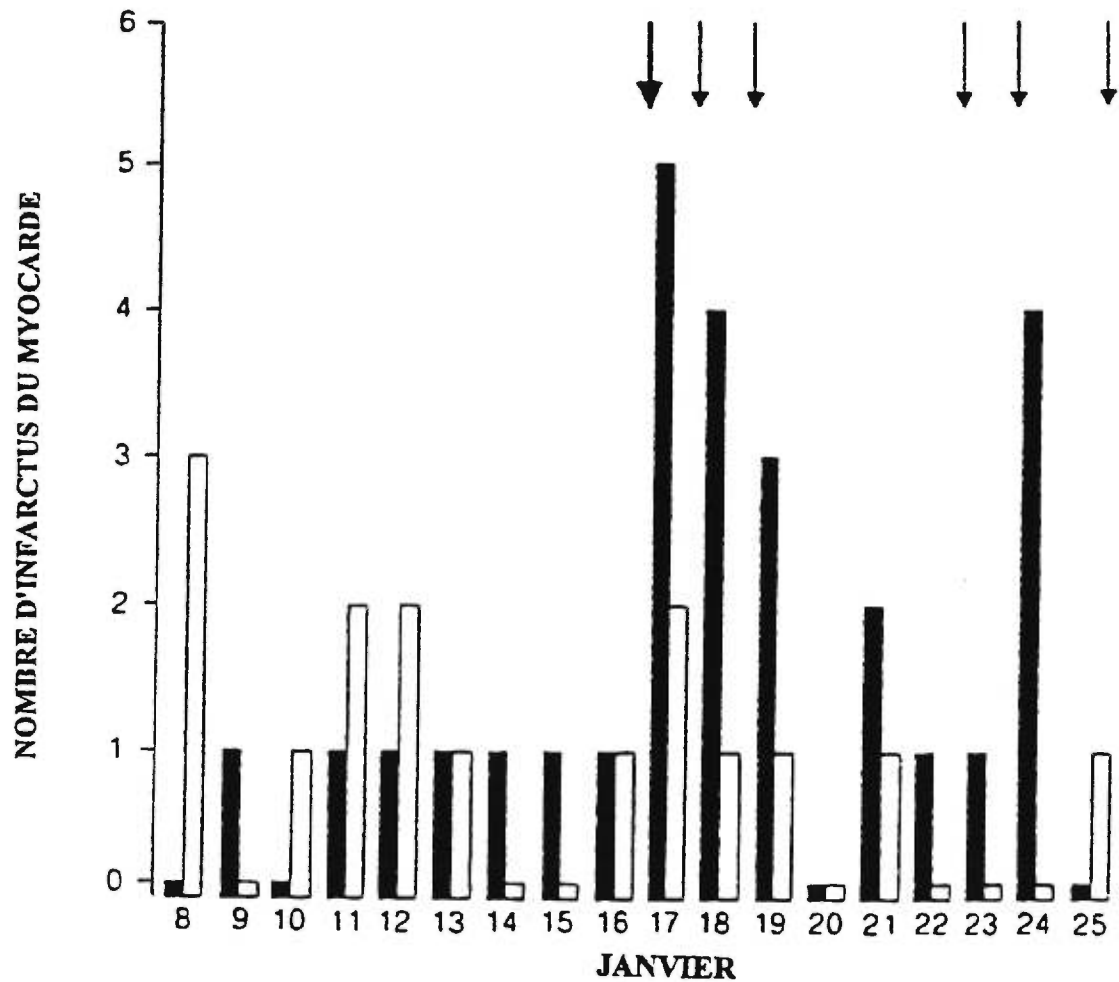


Fig. 1. Influence de la peur sur l'incidence des infarctus du myocarde
 Nombre quotidien des infarctus du myocarde admis aux soins intensifs d'un hôpital près de Tel Aviv en janvier 1991 (colonnes noires) et en janvier 1990 (colonnes claires). La flèche en gras indique le début de la guerre du golfe, les autres flèches, les bombardements. (D'après Meisel *et al.*, 1991).

1.1.2. PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

En activant le système nerveux autonome, notamment sympathique, certaines maladies neurologiques peuvent provoquer des pathologies cardiovasculaires et en particulier, des nécroses myocardiques et des troubles du rythme ventriculaire.

Les hémorragies intracérébrales peuvent induire des nécroses myocardiques chez l'animal comme chez l'homme. Chez 54 patients décédés d'hémorragie sous-arachnoïdienne, 42 des 49 patients qui présentaient une lésion hypothalamique souffraient également de plages nécrotiques myocardiques à l'examen anatomo-pathologique (Neil-Dwyer *et al.*, 1978). Une nécrose myocardique fut également retrouvée chez 50% des souris chez lesquelles on avait induit une hémorragie sous-arachnoïdienne (McNair *et al.*, 1970). La proportion de ces nécroses myocardiques fut réduite par un traitement préalable par la réserpine et Neil-Dwyer *et al.*, (1978) montrèrent que, chez des patients atteints de lésion hypothalamique, les nécroses myocardiques pouvaient être prévenues par un traitement α - et β -bloquant (phentolamine et propranolol).

Des arythmies cardiaques ventriculaires sont également fréquemment observées lors de certaines maladies neurologiques. Reinstein *et al.*, (1972) enregistrèrent des troubles du rythme ventriculaire dans les jours suivant un accident vasculaire cérébral chez 61% de leurs patients. De telles arythmies furent également observées chez 51 et 78 % des malades qui souffraient d'accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique respectivement dans l'étude de Lavy *et al.*, (1974). Mikolich *et al.*, (1981) enregistrèrent une incidence comparable chez leurs patients alors qu'elle n'atteignait seulement que 15% chez des sujets témoins. Selon Joynt et Feibel (1982), de tels malades présentent une augmentation des catécholamines circulantes.

Les crises d'épilepsie déclenchent parfois des troubles du rythme ventriculaire. Après une injection intrathalamique de Pénicilline G, les rats de Mameli *et al.* (1988) présentèrent des crises convulsives et des arythmies cardiaques ventriculaires. Dasheiff et Dickinson (1986) rapportèrent le cas d'un malade de 48 ans aux antécédents d'épilepsie partielle secondairement généralisée et d'infarctus du myocarde qui présenta une fibrillation ventriculaire fatale lors d'une crise d'épilepsie partielle complexe. L'autopsie ne révéla pas de cause de mort subite mais le myocarde présentait des plaques de fibrose et une

dégénérescence myofibrillaire. La fibrillation ventriculaire fut par ailleurs précédée d'une douleur thoracique suggérant, entre autre, une origine ischémique aux troubles du rythme. Dasheiff et Dickinson (1986) enregistrèrent également 4 décès par arrêt cardiaque dans une série de 530 patients épileptiques suivis régulièrement pendant 7 ans. Rougeot (1992) rapporta le cas d'une malade de 22 ans qui présentait des épisodes de blocs sinusaux révélés par des syncopes lors de crises d'épilepsie partielle. Sur des enregistrements électrocardiographiques (ECG) prolongés, Achrafi (1991) décrivit des tachycardies supraventriculaires, des pauses sinusales prolongées, des blocs de Wenckebach et des lambeaux de tachycardie et de fibrillation ventriculaire chez des épileptiques mal contrôlés par leur traitement antiépileptique. Seuls les traitements antiépileptiques semblèrent efficaces sur ce genre d'arythmie, les traitements antiarythmiques classiques tels les β -bloquants furent sans effet.

1.1.3. SOMMEIL ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

Le sommeil semble diminuer la fréquence des troubles du rythme ventriculaire. Pendant le sommeil, la fréquence des ESV, contrôlée par un ECG de 24 heures, fut diminuée de façon significative chez 45 des 54 malades de Lown *et al.*, (1973b). Peu de morts subites furent décrites pendant le sommeil (Friedman *et al.*, 1973; Myers *et al.*, 1975). On pense que l'effet bénéfique du sommeil sur les troubles du rythme ventriculaire est dû à l'augmentation de la période réfractaire myocardique. On remarquera que cette augmentation n'est pas prévenue par la stellectomie bilatérale mais par les antagonistes muscariniques. Ce résultat suggère que les propriétés "antiarythmiques" du sommeil sont probablement secondaires à une hypertonie vagale (Francis *et al.*, 1986).

L'influence du sommeil sur les troubles du rythme ventriculaire semble néanmoins dépendre de la phase du sommeil considérée puisque selon Desilva (1982), la fréquence des troubles du rythme ventriculaire est réduite dans toutes les phases de sommeil à l'exception de la phase de sommeil paradoxal durant laquelle les arythmies cardiaques ventriculaires sont aussi fréquentes que pendant les périodes d'éveil. Les ESV prématurées furent également plus fréquentes pendant la phase de sommeil paradoxal chez les malades de Rosenblatt *et al.*, (1969) et des tachycardies et des fibrillations ventriculaires furent enregistrées pendant des cauchemars (Lown *et al.*, 1976; Skinner *et al.*, 1982). Les troubles du rythme ventriculaire

graves semblent également plus fréquents pendant les phases de transition, périodes qui séparent deux stades de sommeil. Ainsi, Lester *et al.*, (1969) enregistrèrent davantage d'ESV prématurées chez leurs 12 patients lors du passage de la veille au stade I et du stade I au stade II du sommeil.

1.1.4. STIMULATION CEREBRALE ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

1.1.4.1. STIMULATION ELECTRIQUE CEREBRALE

Des troubles du rythme ventriculaire ont pu être déclenchés chez l'animal par la stimulation électrique de plusieurs régions cérébrales.

Selon Delgado (1960) et Hoff *et al.*, (1963), la stimulation électrique de différents sites corticaux modifie la fonction cardiovasculaire. Il s'agit du lobe frontal, du cortex moteur et pré-moteur, de la partie antérieure du lobe frontal, de l'insula et du gyrus cingulaire. Outre une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, la stimulation électrique de ces sites induit parfois des troubles du rythme ventriculaire. Les arythmies cardiaques ventriculaires sont néanmoins plus facilement inductibles par la stimulation électrique des régions sous-corticales. Ainsi, Korteweg *et al.*, (1957) et Manning et Cotten (1962) enregistrèrent des troubles du rythme ventriculaire pendant et/ou après la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur et des colliculi. La stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur diminua le seuil de fibrillation ventriculaire chez les chiens de Verrier *et al.*, (1975). De telles fibrillations ventriculaires purent aussi être induites par la stimulation électrique de l'hypothalamus latéral après ischémie myocardique préalable (Garvey et Melville, 1969). Le système nerveux sympathique périphérique joue probablement un rôle déterminant dans la genèse de ces arythmies cardiaques ventriculaires. La norépinéphrine circulante fut augmentée chez le rat pendant la stimulation électrique de l'insula qui induisait également des troubles du rythme ventriculaire (Oppenheimer *et al.*, 1991). Les β -bloquants prévinrent la baisse du seuil de fibrillation ventriculaire induite par la stimulation hypothalamique (Verrier *et al.*, 1975). La sympathectomie cardiaque inhiba les troubles du rythme ventriculaire induits par des stimulations corticales et sous-corticales (Manning et Cotten, 1962).

Bien que le système parasympathique semble plutôt antiarythmique, la vagotomie supprima les arythmies induites par la stimulation du système nerveux central (Manning et

Cotten, 1962) ou plus exactement celles qui furent déclenchées après l'arrêt de cette stimulation (Korteweg *et al.*, 1957; Manning et Cotten, 1962). Ces résultats suggèrent ainsi l'implication du système parasympathique dans la genèse des troubles du rythme ventriculaire lorsqu'ils sont induits par la stimulation du système nerveux central.

1.1.4.2. ADMINISTRATION CENTRALE DE DROGUES

Certaines drogues administrées par voie intracérébrale peuvent également déclencher des troubles du rythme ventriculaire.

Depuis 80 ans, on sait que la nicotine, le chlorure de barium ou l'adrénaline administrés par voie intracérébrale induisent chez le rat, des troubles du rythme ventriculaire (Levy 1912-1913; 1913-1914). Plus tard, des arythmies furent déclenchées par l'administration centrale de strophanthidine (Korth *et al.*, 1937), de caféine (Allen, 1931) ou d'acétylcholine (Dikshit, 1934). L'injection intracérébro-ventriculaire de picrotoxine, antagoniste du canal chlore des récepteurs de type A à l'acide γ -amino-butyriques (GABA_A), induisit également des troubles du rythme ventriculaire et un spasme coronarien. Ces désordres furent prévenus par les α -bloquants administrés par voie veineuse (Segal *et al.*, 1981).

1.1.5. ARCS REFLEXES ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

1.1.5.1. ARC BAROREFLEXE AORTO-CAROTIDIEN ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

Différentes boucles réflexes contribuent à la régulation du système nerveux autonome, notamment sympathique, à destinée cardiaque. Leur rôle dans la genèse des troubles du rythme ventriculaire a été étudié par différentes équipes. Schwartz *et al.*, (1992) montrèrent que, chez le chien, l'infarctus du myocarde pouvait altérer le fonctionnement de l'arc baroréflexe aorto-carotidien. Cette altération se traduit par une moindre sensibilité baroréflexe (évaluée par la bradycardie induite par injection de phényléphrine). Les chiens qui présentaient cette moindre sensibilité baroréflexe déclenchèrent plus facilement une fibrillation ventriculaire au cours d'une épreuve d'effort. Ils devinrent résistants au déclenchement de trouble du rythme à l'effort après un entraînement sportif qui augmenta leur sensibilité baroréflexe.

Des résultats similaires furent retrouvés chez l'homme. Les malades présentent une moindre sensibilité baroréflexe deux à trois semaines après un infarctus du myocarde

(Schwartz *et al.*, 1988). Cette altération de l'arc baroréflexe aorto-carotidien est transitoire et ne dure que 3 à 12 mois. Dans l'étude de La Rovere *et al.*, (1988), les 7 malades qui décédèrent de "mort cardiaque" ("cardiac death") dans les deux ans suivant leur infarctus présentaient une moindre sensibilité baroréflexe. L'évaluation de l'arc baroréflexe aorto-carotidien par de la phényléphrine pourrait donc dépister les malades à risque de mort subite.

Outre les cardiopathies ischémiques, l'hypertension artérielle (HTA) génétique (Parmer *et al.*, 1992) et l'insuffisance cardiaque (Ferguson *et al.*, 1992) s'accompagnent d'un dysfonctionnement de l'arc baroréflexe aorto-carotidien. Aucune corrélation n'a cependant été établie avec certitude entre le dysfonctionnement de l'arc baroréflexe aorto-carotidien et l'incidence des morts subites dans ces types de pathologie.

1.1.5.2. REFLEXE CARDIO-PULMONAIRE ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

Le réflexe cardio-pulmonaire module l'activité sympathique et parasympathique en fonction de la pression veineuse centrale. Son dysfonctionnement prolongé, mis en évidence par Grassi *et al.*, (1992) dans la période du post-infarctus, contribue également à augmenter les catécholamines circulantes et à faciliter le développement de trouble du rythme ventriculaire (Jewitt *et al.*, 1969).

1.1.5.3. REFLEXE CARDIO-CARDIAQUE ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

Le réflexe cardio-cardiaque exploré par Brown (1967) et Malliani *et al.*, (1969) résulte de l'activation du système sympathique périphérique à destinée cardiaque lors d'une ischémie myocardique. Il est responsable d'une augmentation de l'excitabilité myocardique. La stimulation du système nerveux sympathique consécutive à l'activation de ce réflexe fut contemporaine d'une réduction du seuil de fibrillation ventriculaire chez les chiens d'Axelrod *et al.*, (1975).

1.2. SYSTEME NERVEUX AUTONOME ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

1.2.1. SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

1.2.1.1. EFFET DE L'ACTIVATION DU SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE

Des troubles du rythme ventriculaire furent déclenchés à maintes reprises chez l'animal par la stimulation du système nerveux sympathique à destinée cardiaque. La

stimulation électrique du ganglion stellaire gauche induisit des fibrillations ventriculaires ou facilita leur déclenchement par la stimulation endocavitaire sur coeurs ischémiés (Harris *et al.*, 1971) et sur coeurs sains (Verrier *et al.*, 1974). Brooks *et al.*, (1976), montrèrent que le seuil de fibrillation ventriculaire était plus bas lorsque le ganglion stellaire gauche était stimulé que lorsque le ganglion stellaire droit était stimulé. Cardinal *et al.*, (1986) déclenchèrent des tachycardies ventriculaires sur coeur sain en stimulant électriquement le ganglion stellaire gauche, le ganglion cervical moyen et le nerf ventriculaire gauche alors qu'aucune arythmie cardiaque ventriculaire ne fut déclenchée par la stimulation des ganglions et des nerfs du côté droit. Ces équipes confirmèrent donc également l'influence prédominante de l'innervation gauche dans la genèse des troubles du rythme ventriculaire. Ce résultat pourrait être lié au fait que le ganglion stellaire gauche innerve exclusivement les ventricules alors que le ganglion stellaire droit innerve également les oreillettes. Par l'augmentation du chronotropisme qu'elle provoque, la stimulation du ganglion stellaire droit pourrait ainsi inhiber l'induction de trouble du rythme ventriculaire liée à l'activation du système nerveux sympathique à destinée ventriculaire (Randall et Rohse, 1956). Il a par ailleurs été suggéré que l'asymétrie du tonus des deux nerfs sympathiques cardiaques était à l'origine du syndrome du QT long congénital chez l'homme. La stellectomie droite allonge effectivement le QT électrocardiographique et favorise le déclenchement de tachycardie ventriculaire polymorphe (Schwartz, 1978). Cette théorie semble néanmoins actuellement supplantée par la découverte de mutations génétiques au niveau de canaux ioniques sodiques et potassiques (Wang *et al.*, 1995; Curran *et al.*, 1995; 1995; Wang *et al.*, 1996; Sanguinetti *et al.*, 1995; Sanguinetti *et al.*, 1996; Barhanin *et al.*, 1996).

L'effet arythmogène de la stimulation du système nerveux sympathique semble résulter de l'action cardiovasculaire des catécholamines. La noradrénaline du sinus coronaire fut significativement plus élevée chez les chiens qui présentaient des troubles du rythme ventriculaire à la stimulation du ganglion stellaire gauche que chez les chiens réfractaires à cette stimulation (Godin *et al.*, 1985; Yamaguchi *et al.*, 1975; Nadeau *et al.*, 1987). En outre, ces mêmes troubles du rythme furent prévenus par les α - et les β -bloquants sur coeur préalablement ischémié (Schwartz *et al.*, 1985a). Si l'activation des récepteurs β -adrénergiques paraît avoir une conséquence directe sur l'excitabilité myocardique, le

caractère direct des mécanismes mis en jeu par les récepteurs α -adrénergiques est plus discuté. L'activation de ces récepteurs entraîne en effet une vasoconstriction coronaire et une modification des conditions de charge qui sont génératrices d'une ischémie, d'un étirement myocardique et de troubles du rythme ventriculaire (Rosen *et al.*, 1988; Mohrman et Feigl, 1978).

Bien qu'elle libère des catécholamines, la médullosurrénale paraît peu impliquée dans la genèse des troubles du rythme ventriculaire puisque sa stimulation a peu d'incidence sur l'automaticité ventriculaire contrairement à celle du ganglion stellaire gauche (Vassalle *et al.*, 1969). De plus Verrier *et al.*, (1975) montrèrent que l'hyperexcitabilité ventriculaire secondaire à la stimulation de l'hypothalamus postérieur n'était pas prévenue par la surrénalectomie bilatérale. Cette hyperexcitabilité fut par ailleurs bien secondaire à l'activation des récepteurs β -adrénergiques puisqu'elle fut prévenue par les β -bloquants.

1.2.1.2. EFFET DE LA SYMPATHECTOMIE

La sympathectomie cardiaque protège des troubles du rythme ventriculaire, notamment de la fibrillation ventriculaire; Leriche *et al.*, (1931a; 1931b) l'ont montré il y a déjà 60 ans chez des chiens au coeur préalablement ischémié. Ce résultat fut confirmé depuis par de nombreuses équipes chez l'animal (Schwartz *et al.*, 1976a; Harris *et al.*, 1951; Ebert *et al.*, 1970) comme chez l'homme (Schwartz *et al.*, 1985b), et Schaal *et al.*, (1969) montrèrent que la dénervation cardiaque totale réduisait l'incidence des tachycardies ventriculaires et des ESV prématurées chez les chiens au coeur ischémié. Ces résultats doivent néanmoins être nuancés par le fait que la stellectomie droite semble favoriser les troubles du rythme ventriculaire. Le seuil de fibrillation ventriculaire s'éleva en effet de 72% après stellectomie gauche alors qu'il diminua de 48% après stellectomie droite (Schwartz *et al.*, 1976b). Schwartz *et al.*, (1977) suggérèrent que l'effet paradoxal de la stellectomie droite pouvait être secondaire à l'hyperactivation réflexe et compensatrice du ganglion stellaire gauche masquant ainsi l'effet protecteur de la sympathectomie droite.

1.2.2. SYSTEME NERVEUX PARASYMPATHIQUE ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

En 1859 déjà, Einbrodt montra que la stimulation vagale augmentait le seuil de fibrillation ventriculaire chez les chiens. Kent *et al.*, (1973) et Myers *et al.*, (1974) confirmèrent ce résultat puisqu'ils augmentèrent le seuil de fibrillation ventriculaire du coeur

sain et du coeur ischémié de chien en stimulant le nerf vague. La variabilité de la fréquence cardiaque, marqueur de l'importance du tonus vagal (Katona et Jih, 1975; Ewing, 1978), fut réduite chez les chiens au coeur préalablement ischémié qui présentaient une fibrillation ventriculaire pendant une épreuve d'effort (Schwartz *et al.*, 1992). L'incidence de la mortalité fut également bien corrélée à la réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque chez les malades de Kleiger *et al.*, (1987) dans la période du post-infarctus. En utilisant de l'oxotrémorine (agoniste des récepteurs muscariniques), Deferrari *et al.*, (1989) prévinrent la fibrillation ventriculaire induite par la stimulation électrique du ganglion stellaire gauche chez des chats au coeur préalablement ischémié. Ces auteurs montrèrent également que cet effet antiarythmique n'était pas secondaire à la bradycardie puisqu'il persistait malgré un pacing auriculaire qui augmentait artificiellement la fréquence cardiaque. Ce résultat est cependant controversé.

L'activation préalable du système sympathique paraît néanmoins nécessaire pour mettre en évidence les propriétés antiarythmiques du système parasympathique (Kolman *et al.*, 1975; Rabinowitz *et al.*, 1976). Ainsi, le système parasympathique serait antiarythmique parce qu'il limite les conséquences de l'activation du système sympathique par un antagonisme fonctionnel. On impute cet effet à l'activation de récepteurs muscariniques pré-synaptiques (Löffelholz et Muscholl, 1969; Levy et Blattberg, 1976; Lavallée *et al.*, 1978) notamment M2 (Fuder *et al.*, 1985; Dammann *et al.*, 1989) qui inhibe la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques.

Les propriétés antiarythmiques du système parasympathique sont néanmoins controversées sur coeur sain. Rappelons que Manning et Cotten (1962) prévinrent, par la stellectomie et la vagotomie, les arythmies cardiaques induites par la stimulation du système nerveux central et Korteweg *et al.*, (1957) montrèrent que le vague était indispensable au déclenchement de troubles du rythme ventriculaire après arrêt de la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur.

2. LA REGULATION CENTRALE DE LA FONCTION CARDIOVASCULAIRE

Le système nerveux central, impliqué dans la régulation du système neuro-endocrinien à point d'impact cardiovasculaire, est constitué d'un ensemble hétérogène de structures qui comporte certaines régions du cortex cérébral (limbique), du diencephale (les

noyaux hypothalamiques), du tronc cérébral (les noyaux bulbaires) et de la moelle épinière (les neurones pré-ganglionnaires sympathiques). Par le contrôle qu'il exerce, il permet à la fonction cardiovasculaire d'être adaptée en permanence aux différents états fonctionnels de l'individu. De nombreuses afférences informent les centres sur l'état hémodynamique de la périphérie et modulent leur activité. Ces afférences proviennent principalement de barorécepteurs et de chémorécepteurs artériels, de récepteurs cardio-pulmonaires à basse pression, des récepteurs intrarénaux et de nombreux mécanorécepteurs et nocirécepteurs cutanés et viscéraux. Parmi ces afférences, certaines appartiennent à des arcs réflexes bien individualisés: baroréflexe aorto-carotidien, réflexes cardio-pulmonaire et cardio-cardiaque par exemple.

Ces centres nerveux appartiennent à ce qu'on appelle l'aire de défense qui est le support anatomique de la réaction de défense (Hilton et Redfern, 1986; Fig. 2A). Cette réaction est constituée d'un ensemble de manifestations comportementales et végétatives, cardiovasculaires et respiratoires provoqué par le stress ou l'émotion. Elle est observée et décrite chez la plupart des mammifères avec toutefois des variations (Bolme *et al.*, 1970; Evans, 1976; Hilton et Redfern, 1986; Tan et Dampney, 1983). Une réaction de défense "classique" se traduit par la fuite ou la combativité (flight and fight, Fulton, 1947), et une activation du système sympathique à destinée cardiovasculaire: ce système est alors responsable d'une augmentation de la pression artérielle, de l'inotropisme cardiaque, d'une vasodilatation musculaire et d'une vasoconstriction des territoires cutanés et splanchniques. Une réaction de défense dite passive a également été décrite, par exemple, celle de l'opposum qui, en présence d'un danger, simule la mort. On retrouve cette réponse comportementale dans de nombreuses espèces, l'animal tombant alors complètement flasque en apnée, bradycardie et hypotension. Chez l'homme, l'équivalent comportemental de la réaction qui consiste à faire le mort pourrait bien être l'évanouissement.

Nous étudierons successivement les centres suprabulbaires, bulbaires et spinaux impliqués dans la régulation centrale du système nerveux autonome.

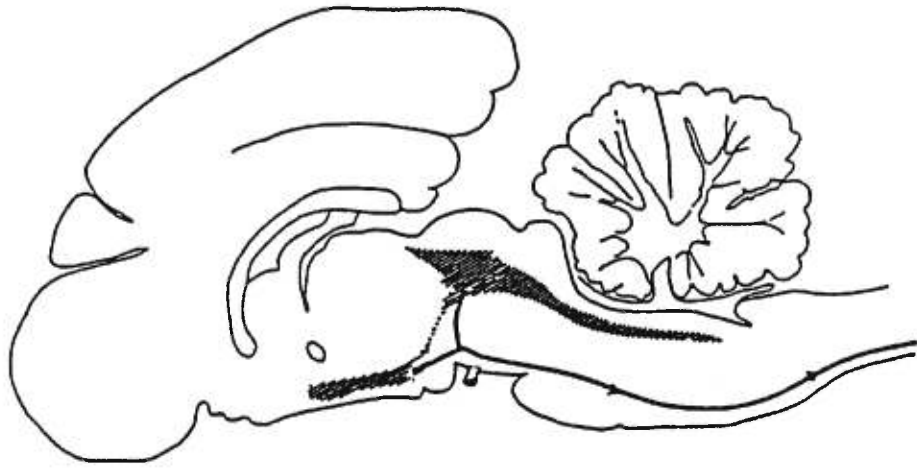
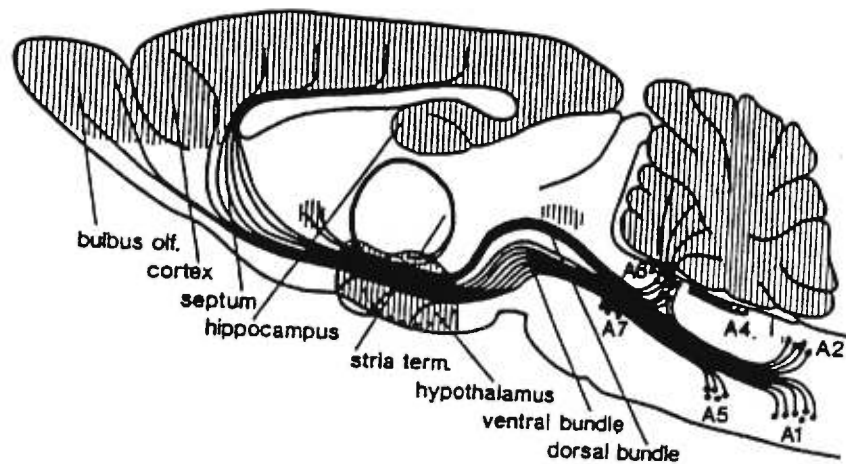
A:**B:**

Fig. 2. Les régions cérébrales impliquées dans la régulation de la fonction cardiovasculaire
A: Coupe sagittale paramédiane. Les aires hachurées représentent les régions hypothalamiques, mésencéphaliques et bulbaires qui constituent l'aire de défense. (D'après Hilton et Redfern, 1986).

B: Les principales structures du système limbique et la représentation schématique des voies noradrénergiques ascendantes dans le cerveau de rat. (D'après Ungerstedt, 1971).

2.1. AFFERENCES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Elles proviennent de différents types de récepteurs situés en périphérie et des fibres sensibles qui leur sont annexées.

2.1.1. RECEPTEURS CARDIO-PULMONAIRES

Ce sont des récepteurs à basse pression situés dans les oreillettes et dans la paroi des grosses veines. Ils sont sensibles à l'augmentation du volume sanguin intrathoracique. Les influx provenant de ces récepteurs gagnent les centres nerveux par le nerf vague. Ils exercent une action inhibitrice sur l'activité sympathique et sur la sécrétion de rénine. La sensibilité de ces récepteurs est susceptible de se modifier, ce qui explique vraisemblablement leurs effets différents selon que l'HTA débute ou est évoluée. Chez les jeunes rats SH, la charge volumétrique détermine une inhibition réflexe plus importante que chez les rats WKY normotendus de même âge. Mais, chez des rats SH plus âgés, l'expansion volumétrique détermine une inhibition de l'activité sympathique plus faible que chez les rats SH plus jeunes (Ricksten *et al.*, 1979).

2.1.2. RECEPTEURS RENAUX

Ce sont des mécanorécepteurs sensibles à l'augmentation de la pression intrarénale et des chémorécepteurs stimulés par l'ischémie et par les modifications de la composition des urines (Katholi, 1983). Ils projettent sur les segments inférieurs de la moelle dorsale entre T8 et L4, sur le noyau du faisceau solitaire (NFS), sur le nucleus *subcoeruleus* (groupe noradrénergique A7, Dahlström et Fuxe, 1964) et sur la partie de l'hypothalamus antérieur située en regard du III^{ième} ventricule: la région AV3V (Lappe *et al.*, 1982; Ciriello et Calaresu, 1983). La mise en jeu de ces récepteurs rénaux modifie l'activité des efférences sympathiques destinées d'une part au rein controlatéral (réflexes réno-rénaux) et d'autre part à l'ensemble de l'appareil circulatoire.

Le rôle de ces récepteurs rénaux est bien mis en évidence dans les modèles expérimentaux d'HTA par sténose uni ou bilatérale des artères rénales (HTA Goldblatt à un rein ou à deux reins, Winternitz et Oparil, 1982). La stimulation des mécanorécepteurs sensibles à l'augmentation de la pression intrarénale semble être l'étirement. Cependant, dans le cas d'une sténose artérielle rénale, l'ischémie stimule vraisemblablement les chémorécepteurs par le biais d'une augmentation de la sécrétion d'adénosine par les cellules

tubulaires dans l'urine proximale puisque l'injection d'adénosine dans l'artère rénale induit une HTA en augmentant la noradrénaline plasmatique (Katholi *et al.*, 1985).

2.1.3. BARORECEPTEURS ARTERIELS

Ces récepteurs sont situés au niveau des sinus carotidiens et de l'arc aortique. Ils projettent sur les centres bulbaires par le nerf sinusal (nerf de Hering élément du glosso-pharyngien) et le nerf déresseur aortique (qui appartient au vague). Ils inhibent alors le système sympathique et activent le parasympathique. Ces boucles de régulation constituent l'arc baroréflexe aorto-carotidien.

Les barorécepteurs sont sensibles à l'étirement secondaire à l'augmentation de la pression artérielle. Leur activation résulterait de l'augmentation des conductances ioniques au niveau des cellules réceptrices induite par un étirement. Cette modification de conductance serait à l'origine d'une dépolarisation et d'un potentiel d'action (Brown, 1980). La sensibilité de ces récepteurs varie donc en fonction de la concentration extracellulaire en sodium et en potassium (Saum *et al.*, 1977). Les fibres émises par ces récepteurs et qui empruntent le nerf sinusal et le nerf déresseur aortique sont des fibres myélinisées et des fibres non myélinisées. Ces deux types de fibres présentent des différences de seuil d'activation et de vitesse de conduction, ce qui permet une modulation très fine de l'arc baroréflexe aorto-carotidien (Douglas *et al.*, 1956; Kardon *et al.*, 1973; Kardon *et al.*, 1975). Ainsi, les fibres myélinisées ont un seuil d'activation bas (30 à 90mmHg chez le lapin normotendu, Thorens et Jones, 1977), une vitesse de conduction rapide (10 à 55m/s, Paintal, 1972) et une efficacité faible sur l'inhibition sympathique (Kardon *et al.*, 1975). Les fibres non myélinisées ont au contraire un seuil d'activation élevé (70 à 140mmHg chez le lapin normotendu), une vitesse de conduction lente (0,5 à 1,8m/s) et elles sont plus efficaces pour inhiber le système sympathique (Thorens et Jones, 1977).

La sensibilité des afférences de l'arc baroréflexe aorto-carotidien est susceptible de varier. En effet, on observe une baisse de la fréquence des influx dans les nerfs sinusal et aortique avec la durée et ce, malgré le maintien de l'HTA. Ce phénomène est connu sous le terme de "resetting". Il existe un "resetting" aigu et un "resetting" chronique. Le "resetting" chronique se produit plusieurs mois après l'installation de l'HTA et traduit une perte définitive de la sensibilité des récepteurs, probablement secondaire à l'épaississement des

vaisseaux (Sapru et Wang, 1976). A l'opposé, le "resetting" aigu s'installe en quelques heures, son mécanisme est encore mal connu et il est réversible avec le retour à la normale de la pression artérielle (Kunze, 1985; Munch *et al.*, 1983).

2.1.4. CHEMORECEPTEURS ARTERIELS

Les chémorécepteurs artériels systémiques sont situés dans les corpuscules carotidiens et aortiques. Leurs afférences empruntent les branches sensibles du IX et du X. Les chémorécepteurs sont stimulés lors de l'hypoxie et de l'acidose et ainsi, ils sont mis en jeu de façon particulièrement puissante au cours de l'asphyxie. L'hypotension systémique entraîne aussi la stimulation des chémorécepteurs par insuffisance de transport d'oxygène. La réponse réflexe à leur stimulation est une HTA et une tachycardie par activation sympathique. Ces modifications provoquent une vasoconstriction au niveau de la peau, des muscles et des reins, ce qui assure une redistribution du sang vers les régions prioritaires comme le cerveau et le coeur. Dans l'hypotension hémorragique, les chémorécepteurs et les barorécepteurs stimulent puissamment le système sympathique. Il s'y associe une inhibition baroréflexe parasympathique. L'ensemble de ces actions contribue à sauvegarder l'homéostasie hémodynamique.

2.1.5. RECEPTEURS CUTANES, MUSCULAIRES ET VISCERAUX

Il existe également des récepteurs cutanés et musculaires dont l'activation entraîne des réflexes presseurs ou dépresseurs (Stornetta *et al.*, 1989).

Ainsi, l'activation de fibres C non myélinisées à point de départ cutané est suivie d'une HTA par vasoconstriction sympathique et d'une tachycardie alors que la stimulation de fibres fines myélinisées provenant des tissus profonds entraîne une bradycardie et une hypotension. Ces récepteurs entrent dans la constitution d'un arc réflexe dont le maillon afférent projette sur des zones bulbaires pressives et dépressives que nous étudierons ultérieurement (Huang-Fu et Li, 1986; Terui *et al.*, 1987).

2.2. CENTRES NERVEUX SUPRABULBAIRES

Les centres nerveux suprabulbaires, dont la stimulation peut induire des réponses cardiovasculaires, appartiennent au système limbique (Ungerstedt, 1971; Fig. 2B). Ce système est impliqué dans l'élaboration du comportement émotionnel; il comprend des structures corticales (le cortex limbique) et sous-corticales en étroite connexion entre elles et

avec le tronc cérébral. Chacune de ces structures possède un pôle activateur et inhibiteur sympathique dont la stimulation peut induire des réactions de défense actives ou passives.

2.2.1. CORTEX LIMBIQUE

La définition anatomique du cortex limbique fait l'objet de discussions mais, nous le considérerons selon la conception classique: il comprend la région orbito-frontale, les circonvolutions sous-calleuse et cingulaire, les régions ventromédianes du lobe temporal, la circonvolution parahippocampique et l'uncus de l'hippocampe. Le gyrus cingulaire est particulièrement impliqué dans la régulation de la fonction cardiovasculaire: la stimulation de sa partie rostrale entraîne une inhibition sympathique puissante avec augmentation de l'activité vagale alors que la stimulation de sa partie caudale entraîne une réponse pressive par activation sympathique (Löfving, 1961). L'insula, qui n'appartient pas au système limbique mais présente d'importantes connections avec l'amygdale, participe aux régulations cardiovasculaires puisque sa stimulation induit des arythmies cardiaques ventriculaires (Oppenheimer *et al.*, 1991).

2.2.2. AUTRES STRUCTURES DU SYSTEME LIMBIQUE

Ce sont les noyaux amygdaliens et différentes structures diencephaliques, mésencéphaliques et pontiques.

2.2.2.1. AMYGDALÉ

Sa stimulation provoque des modifications cardiovasculaires et comportementales de défense actives ou passives (Timms, 1981). La destruction du noyau central de l'amygdale atténue significativement le développement de l'HTA des jeunes rats SH, et normalise la réactivité au stress des rats SH adultes (Ader, 1986). Chez le porc, cette destruction, comme les β -bloquants, permet de prévenir la survenue d'ischémies myocardiques nécrosantes lors de chocs électriques douloureux itératifs (Dantzer). Compte tenu de ces effets, l'amygdale pourrait participer à la pathogenèse cardiovasculaire.

2.2.2.2. HIPPOCAMPE

Surtout impliqué dans des phénomènes de mémorisation, le cortex hippocampique est aussi largement utilisé comme modèle *in vitro* de phénomènes paroxystiques (Mott *et al.*, 1989) et comme substrat du phénomène de potentialisation à long terme (PLT) grâce à la présence d'une neuromédiation glutamatergique (Bliss et Lomo, 1973; Burgard et Sarvey,

1991). Sa stimulation induit des modifications cardiovasculaires et comportementales de défense. Il intervient sans doute dans le maintien de l'homéostasie hémodynamique comme le suggère le fait que son contenu en catécholamines est modifié par le niveau de pression artérielle (Dietl, 1987).

2.2.2.3. STRUCTURES DIENCEPHALIQUES

Situées au coeur du système limbique, les structures diencephaliques et notamment l'hypothalamus constituent un carrefour d'afférences et d'efférences multiples. L'hypothalamus possède des connexions avec l'ensemble du système limbique et projette sur le tronc cérébral, le diencephale dont le thalamus antérieur, le cortex limbique et l'infundibulum. Il est très impliqué dans l'élaboration de comportements émotionnels chez l'animal et l'homme, et il régule également la fonction cardiovasculaire. Selon la région explorée, sa stimulation induit une activation ou une inhibition sympathique. Quatre régions hypothalamiques sont fortement impliquées dans la régulation de la pression artérielle: l'hypothalamus postérolatéral, le noyau paraventriculaire, la région hypothalamique antérieure située en regard du III^{ième} ventricule (région AV3V), l'hypothalamus antérieur et l'aire pré-optique.

2.2.2.3.1. HYPOTHALAMUS POSTEROLATERAL

Il constitue une zone pressive et sa stimulation détermine une activation sympathique et un ensemble de modifications qui constituent la réaction de défense (Ciriello et Calaresu, 1977; Pitts *et al.*, 1941). Les études électrophysiologiques et fonctionnelles montrent que les efférences cardiovasculaires provenant de l'hypothalamus postérieur traversent la région ventrolatérale et rostrale du bulbe. En effet, l'activation orthodromique de l'hypothalamus postérieur induit une modification de l'activité électrique dans le noyau réticulaire latéral et la destruction de ce noyau atténue l'effet hypertenseur de la stimulation hypothalamique (Ciriello et Calaresu, 1977). Les catécholamines modulent l'activation de l'hypothalamus postérieur (Philippu et Schartner, 1976) et leur libération est modifiée par le niveau de pression artérielle contribuant sans doute au maintien de l'homéostasie hémodynamique (Dietl, 1987). Cette région hypothalamique postérolatérale contient des récepteurs GABAergiques et glutamatergiques puisqu'une injection locale d'agoniste GABA_A est hypotensive et bradycardisante par inhibition sympathique (Bauer *et al.*, 1988) alors que

l'injection locale d'un antagoniste GABA_A ou de L-glutamate est hypertensive et tachycardisante par activation sympathique (Ohta *et al.*, 1985, Soltis et Dimicco, 1991).

2.2.2.3.2. NOYAU PARAVENTRICULAIRE DE L'HYPOTHALAMUS

Certains de ses neurones sécrètent de la vasopressine et innervent la post-hypophyse, d'autres projettent sur le faisceau intemédiolateral de la moelle (Swanson et Hartman, 1980). Ce noyau reçoit une innervation noradrénergique très dense provenant surtout du groupe A1 bulbaire (Swanson et Hartman, 1975). Situé à l'interface des régulations nerveuses et hormonales de la fonction cardiovasculaire, sa stimulation produit une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque par libération accrue de vasopressine et activation sympathique (Rockhold *et al.*, 1987; Ciriello et Calaresu, 1980a). Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus joue probablement un rôle dans le développement de l'HTA puisque sa lésion électrolytique réduit le développement de l'HTA chez le rat SH. Cet effet semble résulter d'une réduction du tonus sympathique (Ciriello *et al.*, 1984).

2.2.2.3.3. REGION AV3V

Cette région est très impliquée dans la genèse de la plupart des HTA congénitales et acquises puisque sa destruction permet de les prévenir, de les retarder ou de les corriger (Brody *et al.*, 1978; Marson *et al.*, 1985). Son rôle dans le développement de l'HTA est mal connu, il pourrait être en partie endocrinien puisque la région AV3V est impliquée dans les actions centrales de l'angiotensine et dans la régulation hormonale (sécrétion d'hormone antidiurétique, ADH et du facteur natriurétique circulant).

2.2.2.3.4. HYPOTHALAMUS ANTERIEUR ET AIRE PRE-OPTIQUE (HA/PO)

Cette région hypothalamique, dont l'intégrité semble indispensable au bon fonctionnement du baroréflexe aorto-carotidien, exerce un rôle vasodépresseur sous l'effet d'une stimulation électrique (Folkow *et al.*, 1959).

Les fluctuations de la pression artérielle induisent des changements de l'activité électrique et de l'activité métabolique des neurones de la région HA/PO. Ainsi, la libération de catécholamines dans cette région hypothalamique dépend du niveau tensionnel: elle est augmentée par l'hypertension et est diminuée par l'hypotension. Ces modifications de la libération de catécholamines pourraient refléter des mécanismes visant à compenser les modifications tensionnelles (Philippu *et al.*, 1980).

2.2.2.4. STRUCTURES MESENCEPHALIQUES

2.2.2.4.1. NOYAUX MESENCEPHALIQUES DU RAPHE

Ce sont des noyaux sérotoninergiques numérotés de B1 à B9 (Dahlström et Fuxe, 1964). Parmi eux, B7 et B8 sont particulièrement impliqués dans la régulation cardiovasculaire. La stimulation du raphé dorsal ou médian élève la pression artérielle et l'activité sympathique (Kuhn *et al.*, 1980). Cette augmentation de la pression artérielle dépendrait d'une activation de neurones sérotoninergiques se projetant dans l'hypothalamus antérieur. Le raphé dorsal est en outre un lieu d'interactions entre systèmes noradrénergique et sérotoninergique. Par exemple, les agonistes α -adrénergiques appliqués localement par iontophorèse augmentent l'activité neuronale et élèvent la pression artérielle, les antagonistes α -adrénergiques inhibent l'activité neuronale et diminuent la pression artérielle (Baraban et Aghajanian, 1985).

2.2.2.4.2. SUBSTANCE GRISE PERIAQUEDUCALE

Schématiquement, cette structure véhicule les messages limbiques destinés au bulbe et reçoit des afférences d'origine médullaire qui participent probablement au comportement défensif coordonné lors de stimulations cutanées douloureuses (Mehler, 1969). La stimulation de la substance grise périaqueducale induit en effet une réaction de défense classique caractérisée par une fuite et une activation sympathique. Selon Hilton et Redfern (1986), la substance grise périaqueducale dorsomédiale serait la seule région de l'aire de défense du rat où la microinjection d'un acide aminé excitateur conduit à une réaction de défense classique complète notamment sur le plan cardiovasculaire.

2.2.2.5. NOYAUX PONTIQUES

2.2.2.5.1. GROUPE A5

L'activité de ce groupe neuronal noradrénergique qui se projette vers le faisceau intermédio-lateral de la moelle varie avec la pression artérielle. Il serait vasodépresseur puisque sa stimulation entraîne une hypotension et une bradycardie chez le rat et le chien (Loewy *et al.*, 1979). Cet effet est prévenu par une administration intracérébro-ventriculaire de 6-hydroxydopamine (6-OHDA) qui détruit les terminaisons nerveuses catécholaminergiques (Neil et Loewy, 1982; Dormer *et al.*, 1986).

2.2.2.5.2. GROUPE A6 OU LOCUS COERULEUS ET GROUPE A7 OU LOCUS SUBCOERULEUS

Ces deux noyaux constituent le groupe neuronal noradrénergique le plus dense du cerveau. Leurs projections ascendantes sont diffuses et incluent des centres du système limbique comme les noyaux hypothalamiques (notamment le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus), le thalamus, l'hippocampe, le septum, l'amygdale et les structures corticales. Leurs projections descendantes se font sur le NFS et le faisceau intermédiolateral de la moelle.

Les locus *coeruleus* et *subcoeruleus* jouent un rôle fondamental sur le déclenchement du sommeil paradoxal. Le locus *coeruleus* inhibe le système sympathique puisque sa destruction par la 6-OHDA entraîne une HTA et une tachycardie (Ozaki *et al.*, 1979). En revanche, sa stimulation électrique ou chimique par une microinjection d'acide aminé exciteur produit une hypotension et une bradycardie (Sved et Felsen, 1987).

Le locus *subcoeruleus* est à l'origine de l'innervation noradrénergique majeure du faisceau intermédiolateral thoracique. Il active le système sympathique (Westlund *et al.*, 1981) puisque sa stimulation entraîne une HTA et une tachycardie associée à une diminution de la sensibilité du baroréflexe aorto-carotidien.

2.3. REGULATION BULBAIRE DE LA FONCTION CARDIOVASCULAIRE

Le bulbe reçoit les maillons afférents de la majorité des arcs réflexes de la régulation cardiovasculaire. Il constitue aussi l'origine des maillons efférents de ces arcs réflexes. Il subit l'influence des centres suprabulbaires.

2.3.1. ASPECTS FONCTIONNELS DES REFLEXES CARDIOVASCULAIRES

Les réflexes cardiovasculaires et notamment le baroréflexe aorto-carotidien contribuent au maintien de l'homéostasie hémodynamique. Ils agissent par une modulation de l'activité sympathique et du tonus vagal.

L'augmentation des impulsions nerveuses dans le maillon afférent des réflexes cardiovasculaires stimule le NFS qui, par l'intermédiaire d'interneurones inhibiteurs, diminue l'activité des neurones, bulbo-spinaux, activateurs du système sympathique. Il en résulte une diminution du tonus sympathique responsable d'une vasodilatation passive et d'une baisse de la fréquence et de la contractilité cardiaque. Toutes ces modifications se combinent pour induire une baisse du débit cardiaque et de la pression dans le circuit artériel.

L'augmentation du tonus vagal par l'intermédiaire d'interneurones facilitateurs entre le NFS et le noyau dorsal du vague entraîne une bradycardie ainsi qu'une faible diminution de la contractilité cardiaque.

Les structures bulbaires impliquées dans les réflexes cardiovasculaires peuvent donc être divisées en trois sous-unités fonctionnelles que sont le NFS, les noyaux activateurs du système parasympathique (noyau ambigu, noyau de Nosaka, noyau dorsal du vague) et les neurones bulbo-spinaux modulateurs du système sympathique (Reis *et al.*, 1984; Fig. 3).

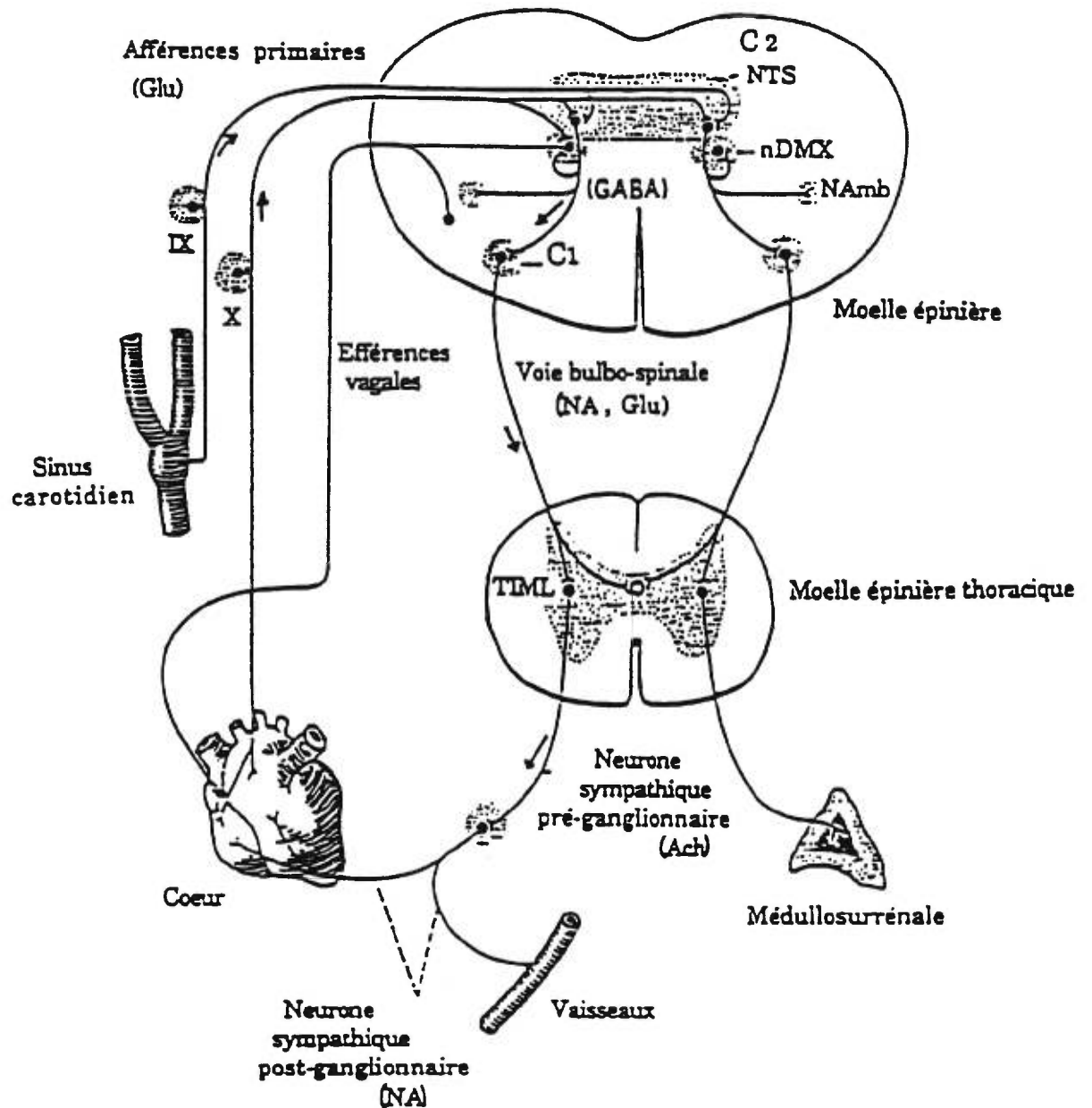


Fig. 3. Représentation schématique de l'arc baroréflexe et indication des principaux neurotransmetteurs impliqués (D'après Reis *et al.*, 1984).

Abréviations: IX: nerf hypoglosse, X: nerf vague, C1: groupe adrénérique C1, C2: groupe adrénérique C2, nDMX: noyau moteur dorsal du vague, Namb: noyau ambigu, NTS: noyau du faisceau solitaire, TIML: faisceau intermédiaire latéral, ACh: acétylcholine, NA: noradrénaline, GABA: acide γ -aminobutyrique, Glu: glutamate

2.3.2. NOYAU DU FAISCEAU SOLITAIRE

Le NFS est localisé dans la partie dorso-médiane du bulbe rachidien.

Le NFS reçoit les afférences sensibles des barorécepteurs, des récepteurs cardio-pulmonaires et quelques fibres somato-sensorielles provenant du trijumeau (Ciriello et Calaresu, 1980b). Il entretient également des relations réciproques avec les structures suprabulbaires telles que l'hypothalamus (Palkovits *et al.*, 1979).

Le NFS exerce une influence inhibitrice sur les neurones vasopresseurs de la région ventrolatérale du bulbe responsables de la régulation tonique de la pression artérielle. Ainsi, une lésion électrolytique bilatérale du NFS chez le rat éveillé produit une HTA fulminante et rapidement fatale (Doba et Reis, 1973) alors que sa stimulation entraîne une hypotension artérielle et une bradycardie (Miura et Reis, 1972). Mais, dans la conception actuelle, le NFS apparaît comme un centre d'intégration puisqu'il reçoit des afférences périphériques activatrices et des afférences suprabulbaires inhibitrices (Mifflin *et al.*, 1988).

Selon des études immunohistochimiques récentes, il existe de nombreux neuromédiateurs dans les terminaisons nerveuses afférentes au NFS. Ont été identifiés le neuropeptide Y, la substance P, la sérotonine, l'adrénaline, la noradrénaline et le L-glutamate (Calaresu *et al.*, 1984). Pour plusieurs raisons néanmoins, le L-glutamate semble être le neurotransmetteur fonctionnellement prévalent de l'arc baroréflexe aorto-carotidien: une microinjection de L-glutamate au niveau du NFS active l'arc baroréflexe aorto-carotidien (Talman *et al.*, 1980a), la dépolarisation potassique du NFS entraîne une libération de L-glutamate et de L-aspartate (Kubo et Kyhara, 1988). La réponse dépressive induite par la stimulation des afférences de l'arc baroréflexe aorto-carotidien est atténuée par l'injection locale d'antagonistes des récepteurs glutamatergiques (Guyenet *et al.*, 1987). Cependant, les catécholamines participent aussi à l'activation de l'arc baroréflexe aorto-carotidien puisqu'une destruction des terminaisons nerveuses catécholaminergiques par la 6-OHDA injectée dans le NFS entraîne une labilité tensionnelle (Talman *et al.*, 1980b).

L'inhibition du NFS par les structures suprabulbaires est quant à elle secondaire à l'activation de récepteurs GABAergiques. En effet, cette inhibition est bloquée par de la bicuculline, antagoniste des récepteurs GABA_A (Jordan *et al.*, 1988), alors que les applications locales de muscimol, agoniste GABA_A et de baclofène, agoniste GABA_B,

entraînent une augmentation de pression artérielle par inhibition de l'arc baroréflexe aorto-carotidien (Bousquet *et al.*, 1982).

2.3.3. STRUCTURES IMPLIQUEES DANS L'ACTIVATION PARASYMPATHIQUE A DESTINEE CARDIAQUE

Les corps cellulaires des neurones pré-ganglionnaires parasympathiques sont situés dans le bulbe où ils se répartissent entre deux régions: le noyau moteur dorsal du vague et le noyau ambigu y compris sa région ventrolatérale appelée le noyau cardiovagal de Nosaka. La répartition des neurones varie en fonction de l'espèce. Chez le chat ils sont localisés préférentiellement dans le noyau ambigu (McAllen et Spyer, 1976) alors que chez le lapin et le rat la distribution paraît également répartie entre les deux structures (Nosaka *et al.*, 1979; Jordan et Spyer, 1979). Cette distribution pourrait avoir une importance puisque le noyau dorsal du vague serait plus impliqué dans la réduction de l'inotropisme ventriculaire alors que l'activation du noyau ambigu induirait plus facilement une bradycardie (Geis et Wurster, 1980). Le temps de latence qui existe entre la stimulation des afférences de l'arc baroréflexe aorto-carotidien et l'activation périphérique du système parasympathique suggère qu'il existe entre le NFS et les noyau ambigu et dorsal du vague des relations polysynaptiques (Spyer, 1979). Les afférences pulmonaires activées par l'étirement exerceraient un effet inhibiteur sur les noyaux ambigu et dorsal du vague. Cette inhibition serait GABAergique et elle expliquerait les variations de la fréquence cardiaque pendant les mouvements respiratoires (Gilby *et al.*, 1984).

2.3.4. STRUCTURES BULBAIRES MODULATRICES DU SYSTEME SYMPATHIQUE

Le physiologiste Alexander (1946) a exploré d'une façon systématique, chez le chat anesthésié ou décérébré, l'effet de stimulations électriques du tronc cérébral sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et l'activité électrique spontanée des nerfs sympathiques à destinée cardiaque. On décrit ainsi une zone vasopressive: la région ventrolatérale et rostrale du bulbe et une zone vasodépressive: la région ventrolatérale et caudale du bulbe, de situation médiane, plus caudale. Ainsi, l'ensemble du bulbe ventrolatéral est impliqué dans la modulation de l'activité périphérique du système sympathique.

2.3.4.1. REGION VENTROLATERALE ET CAUDALE DU BULBE

Cette région a très longtemps été assimilée au groupe de neurones noradrénergiques

A1 de projection hypothalamique dont la stimulation induit au niveau des noyaux supraoptique et paraventriculaire de l'hypothalamus la synthèse et la sécrétion de vasopressine par la neurohypophyse. Il semble aujourd'hui que les neurones noradrénergiques de A1 ne fassent que croiser les neurones de la région ventrolatérale et caudale du bulbe proprement inhibiteurs du système sympathique.

2.3.4.1.1. REGION A1

Classiquement, les neurones noradrénergiques du groupe A1 étaient tenus pour responsables de l'inhibition du tonus sympathique et de la sécrétion de vasopressine. Leur stimulation électrique ou pharmacologique semblait entraîner une hypotension et leur destruction provoquait une HTA par une augmentation des résistances périphériques (Blessing et Reiss, 1982). Day et Renaud (1983) ont néanmoins montré plus récemment, en utilisant des électrodes plus fines, que la stimulation du groupe A1 ne provoquait jamais d'hypotension artérielle mais plutôt une HTA. La zone vasodépressive de la partie caudale du bulbe rachidien ne correspondrait donc pas au groupe A1 mais plutôt à la partie rostrolatérale du noyau ambigu. Il semble par ailleurs que la projection inhibitrice des neurones de la région ventrolatérale caudale du bulbe sur les neurones de la région ventrolatérale et rostrale ne soit pas noradrénergique mais GABAergique (Blessing et Willoughby, 1988). Ainsi, les neurones noradrénergiques du groupe A1 n'auraient aucune activité inhibitrice sur le système sympathique. En revanche, leur stimulation augmenterait l'activité des neurones vasopressinergiques du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

Le groupe A1 participe néanmoins au fonctionnement de l'arc baroréflexe aorto-carotidien. En effet, une augmentation de la pression artérielle diminue l'activité des neurones sécrétoires des noyaux supraoptique et paraventriculaire de l'hypothalamus sur lesquels A1 projette (Harris, 1979). Cette inhibition est probablement GABAergique puisque d'une part, la bicuculline locale augmente la vasopressine plasmatique et que d'autre part cette augmentation de vasopressine secondaire à une hypotension hémorragique est inhibée par une injection locale de muscimol (Blessing et Willoughby, 1985).

Outre la noradrénaline, il existe d'autres neuromédiateurs dans les noyaux paraventriculaire et supraoptique de l'hypothalamus où projette le groupe A1. Ces neuromédiateurs pourraient eux aussi participer au contrôle de la pression artérielle. Ainsi, le

neuropeptide Y colocalisé avec la noradrénaline dans les neurones du groupe A1 augmente la sécrétion de vasopressine lorsqu'il est microinjecté au niveau du noyau supraoptique de l'hypothalamus, et l'acide kynurénique, antagoniste des récepteurs aux acides aminés excitateurs, inhibe les neurones vasopressinergiques du noyau supraoptique de l'hypothalamus (Day, 1989).

2.3.4.1.2. REGION VENTROLATERALE ET CAUDALE DU BULBE INHIBITRICE DU SYSTEME SYMPATHIQUE

Les neurones de cette région exercent leur inhibition sur les neurones sympathoexcitateurs de la région ventrolatérale et rostrale du bulbe (Agarwal, 1989), probablement par des mécanismes GABAergiques. En effet, la vasodépression induite par la stimulation de la région ventrolatérale et caudale du bulbe est prévenue par la microinjection d'antagonistes des récepteurs GABA_A au niveau de la région ventrolatérale et rostrale du bulbe (Blessing et Willoughby, 1988).

La région ventrolatérale et caudale du bulbe participe au fonctionnement de l'arc baroréflexe aorto-carotidien. En effet, la stimulation des afférences baroréflexes active les neurones de la région ventrolatérale et caudale du bulbe (Terui *et al.*, 1990) et la destruction de cette région prévient l'hypotension induite par la stimulation des afférences de l'arc baroréflexe aorto-carotidien (Blessing et Li, 1989).

La région ventrolatérale caudale du bulbe ne constitue néanmoins pas la seule structure inhibitrice de l'arc baroréflexe aorto-carotidien puisque sa destruction ne permet pas de prévenir l'inhibition sympathique rénale secondaire à la stimulation de l'arc baroréflexe aorto-carotidien (Blessing et Li, 1989).

Ainsi, Guyenet (1987) a proposé un modèle d'inhibition sympathique par l'arc baroréflexe aorto-carotidien. Dans ce modèle, l'inhibition de la région ventrolatérale sympathoexcitatrice dépendrait des neurones GABAergiques de la région ventrolatérale caudale du bulbe. Ces neurones seraient eux même activés toniquement par les projections glutamatergiques du NFS.

2.3.4.2. REGION VENTROLATERALE ET ROSTRALE DU BULBE

Cette région est une entité fonctionnelle constituée de neurones par où transitent les influx suprabulbaires qui vont activer les neurones pré-ganglionnaires sympathiques au niveau du faisceau intermédiolatéral de la moelle (Dean et Coote, 1986).

La région ventrolatérale et rostrale du bulbe est impliquée dans le maintien du tonus sympathique de base puisque sa destruction chimique ou électrolytique entraîne une hypotension artérielle identique à celle qu'induit une section transversale de la moelle à la charnière bulbo-spinale (Ross *et al.*, 1984). Certains de ses neurones auraient une activité "pacemaker" (Guyenet *et al.*, 1989; Sun *et al.*, 1988a; 1988b), expliquant ainsi une activation tonique du système sympathique périphérique.

La région ventrolatérale et rostrale du bulbe participe à l'arc baroréflexe aorto-carotidien. Chez le rat, la lésion combinée du NFS du côté droit et de la région ventrolatérale et rostrale de l'hémibulbe du côté gauche supprime le baroréflexe aorto-carotidien sans altérer le tonus sympathique dont le maintien est assuré par l'hémibulbe intact (Ross *et al.*, 1985). Ainsi, le NFS, par des projections GABAergiques directes ou indirectes (passant par la région ventrolatérale et caudale du bulbe), inhiberait les neurones de la région ventrolatérale et rostrale du bulbe et de ce fait exercerait une action inhibitrice sympathique hypotensive (Reis, 1984).

Longtemps considérée comme strictement adrénergique, la région ventrolatérale et rostrale du bulbe s'avère également glutamatergique. Quatre vingt pourcent de ses neurones contiennent en effet du glutamate (Minson *et al.*, 1991), 25% de l'adrénaline et 12% de la sérotonine. Outre l'adrénaline et la sérotonine, d'autres neuromédiateurs y sont colocalisés tels que la cholécystokinine, l'enképhaline, le neuropeptide Y, la somatostatine et la substance P (Ciriello *et al.*, 1989). Richement irrigués, les neurones de la région ventrolatérale rostrale du bulbe sont très sensibles à l'hypoxie (Dampney et Moon, 1980) et à de nombreuses substances. Les acides aminés excitateurs, l'acétylcholine, l'angiotensine II, le "corticotropine releasing factor" et la substance P y induisent une activation sympathique alors que les microinjections de β -endorphines, d'enképhaline, de scopolamine, de taurine, de clonidine et d'acide γ -amino-butérique (GABA) sont inhibitrices du système sympathique (Bousquet *et al.*, 1985a).

2.4. MOELLE

Le faisceau intermédiolatéral est à l'interface entre le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Il contient les neurones pré-ganglionnaires sympathiques qui font relais au niveau des ganglions sympathiques avec les neurones sympathiques

périphériques. Le faisceau intermédiolatéral est le lieu de convergence des différentes afférences supraspinales et spinales.

2.4.1. NEURONES PRE-GANGLIONNAIRES SYMPATHIQUES SPINAUX

Ils sont localisés dans la corne intermédiolatérale des segments lombaires et thoraciques de la moelle épinière (Chung *et al.*, 1975). Leurs axones myélinisés quittent la moelle épinière par la racine ventrale puis pénètrent dans le rameau communicant blanc qui les conduit au ganglion latérovertébral de la chaîne sympathique où ils font synapse avec les corps cellulaires des fibres post-ganglionnaires. La nature des neurotransmetteurs impliqués dans le maintien du tonus sympathique pré-ganglionnaire est encore mal définie: outre les monoamines, la présence d'une innervation "Thyrotrophin-Releasing-Hormone" (TRH)-positive a été proposée par Hirsch et Helke (1988).

2.4.2. PROJECTIONS SPINALES

Le faisceau intermédiolatéral de la moelle reçoit trois grands types de projections en provenance de l'hypothalamus, du pont et du bulbe. Les projections hypothalamo-spinales sont des projections directes, c'est-à-dire ne faisant pas relais au niveau bulbaire. Elles proviennent de l'hypothalamus antérieur et du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (Gebber *et al.*, 1973). Les projections ponto-spinales essentiellement noradrénergiques comprennent le faisceau issu de A5 et les faisceaux coéculéo et subcoéculéo-spinaux respectivement de A6 et de A7 (Fritschy et Grzanna, 1990). Les projections bulbo-spinales proviennent de la région ventrolatérale du bulbe. Elles contiennent essentiellement des neurones glutamatergiques mais aussi GABAergiques, adrénérgiques et sérotoninergiques. On voit ainsi que plusieurs neuromédiateurs contribuent à l'activité des neurones pré-ganglionnaires sympathiques. Le déroulement des effets produits varie en fonction du neuromédiateur impliqué. Ainsi, les acides aminés excitateurs induisent des dépolarisations rapides, l'adrénaline et la noradrénaline des dépolarisations lentes par l'intermédiaire des récepteurs α_1 -adrénérgiques. Le GABA induit des repolarisations rapides résultant de l'activation des récepteurs GABA_A et des repolarisations lentes résultant de l'activation des récepteurs GABA_B. De telles hyperpolarisations lentes sont également induites par l'adrénaline et la noradrénaline via l'activation de récepteurs α_2 -adrénérgiques.

2.4.3. AFFERENCES SOMATIQUES

La stimulation des afférences somatiques induit des potentiels dans les nerfs pré-ganglionnaires sympathiques. Ces potentiels comportent une composante précoce traduisant la mise en jeu d'une boucle transmédullaire et une composante tardive liée à un réflexe spino-bulbo-spinal de trajet polysynaptique qui comporte des interneurons inhibiteurs et excitateurs (Gebber et McCall, 1976). Les interneurons inhibiteurs ont la particularité d'être spontanément actifs, c'est-à-dire d'exercer en permanence une influence inhibitrice sur les neurones pré-ganglionnaires (McCall *et al.*, 1977).

2.5. SYSTEME NERVEUX AUTONOME ET FONCTION CARDIOVASCULAIRE

2.5.1. FIBRES A DESTINEE CARDIAQUE

Le coeur possède une riche innervation sympathique et parasympathique assurée par les plexus cardiaques. Les plexus cardiaques sont constitués des nerfs issus des ganglions sympathiques cervicaux et thoraciques supérieurs et des fibres parasympathiques cheminant dans le nerf vague à partir du noyau ambigu et du noyau dorsal du vague (ou noyau cardio-pneumo-entérique). Les fibres parasympathiques se distribuent principalement autour des noeuds sinusal et auriculo-ventriculaire et dans une moindre mesure dans les oreillettes. Les fibres sympathiques ont une distribution comparable, tout en étant plus denses dans les ventricules (voir chapitre 3.3.2.1.1).

2.5.2. FIBRES A DESTINEE VASCULAIRE

L'innervation des vaisseaux est essentiellement sympathique. Les fibres post-ganglionnaires traversent l'adventice et se ramifient au contact de la média sans la pénétrer. Ces ramifications qui présentent de nombreuses varicosités contenant des granules de noradrénaline font synapse avec les cellules vasculaires.

2.5.3. MEDULLOSURRENALE

Parce qu'elle sécrète des neuromédiateurs à point d'impact cardiovasculaire, elle est impliquée dans la régulation de la fonction cardiovasculaire.

La médullosurrénale est un organe chromaffine homologue des neurones post-ganglionnaires orthosympathiques. Elle est innervée par un rameau de fibres pré-ganglionnaires sympathiques du nerf splanchnique. Ces fibres libèrent de l'acétylcholine qui

se fixe sur la membrane post-synaptique des cellules chromaffines et provoque alors la libération d'adrénaline et de noradrénaline.

La médullosurrénale constitue la principale source de l'adrénaline circulante; elle synthétise aussi de la noradrénaline et de la dopamine mais en moindres quantités. Chez le rat, les proportions sont de 75-90% pour l'adrénaline, de 10-25% pour la noradrénaline et de 1% pour la dopamine. Le contrôle de la libération des catécholamines par la médullosurrénale fait intervenir 5 aires cérébrales que l'on a identifiées par marquage viral rétrograde: ce sont le noyau caudal du raphé, les régions ventromédianes et ventrolatérales rostrales du bulbe, le groupe A5 et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (Strack *et al.*, 1989).

2.5.4. FIBRES A DESTINEE RENALE

Le système nerveux sympathique produit des effets sur les différentes composantes du système rénal, vaisseaux intrarénaux, épithélium des tubes urinifères et de l'appareil juxtaglomérulaire. Ces différents effets participent à la régulation de la pression artérielle par différents mécanismes. Le système sympathique module l'activité de réabsorption ionique des cellules épithéliales et des tubes urinifères. Il active également les récepteurs α - et β -adrénergiques. L'activation des récepteurs α_1 artériolaires entraîne une vasoconstriction et secondairement une réabsorption de sodium. L'activation des récepteurs β_1 -adrénergiques juxtaglomérulaires favorise la sécrétion de rénine.

3. MECANISMES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DES ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

3.1. ACTIVITE ELECTRIQUE CARDIAQUE NORMALE (D'APRES MOTTE ET SLAMA, 1987)

La contraction périodique du myocarde résulte d'une cascade d'événements secondaire à l'entrée de calcium dans la cellule cardiaque. Cette entrée de calcium résulte elle-même de la dépolarisation périodique des cardiomyocytes. En tant que structures excitables, les cellules cardiaques et le tissu myocardique présentent trois propriétés essentielles dont chacune joue, à des degrés divers, un rôle dans les troubles du rythme. Il s'agit de l'excitabilité, de l'automatisme et de la conductivité.

3.1.1. EXCITABILITE MYOCARDIQUE

L'excitabilité est la propriété des cellules à déclencher un potentiel d'action lors d'un stimulus dépolarisant (chimique ou électrique).

3.1.1.1. POTENTIEL D'ACTION

Le potentiel d'action est une dépolarisation membranaire qui se déroule en 4 phases:

- la phase 0 est la dépolarisation membranaire;
- la phase 1 correspond à une repolarisation incomplète et brève, elle se traduit par une encoche au niveau du potentiel d'action;
- la phase 2 ou plateau est une phase au cours de laquelle la dépolarisation est relativement maintenue, il s'agit du dôme du potentiel d'action;
- la phase 3 est la phase de repolarisation terminale, elle ramène le potentiel de membrane au potentiel de repos.

Les variations du potentiel de membrane sont secondaires à des courants ioniques transmembranaires passifs (ne requérant pas d'énergie). Ces courants dépendent du gradient des concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane du cardiomyocyte et s'effectuent principalement à travers des canaux ioniques dépendant du potentiel.

Les canaux ioniques dépendant du potentiel sont des canaux spécifiques d'un ion donné. Ils sont chargés électriquement et leur conformation moléculaire change en fonction du potentiel de membrane. Ils sont désinactivés (acquièrent la potentialité de s'ouvrir), s'activent (s'ouvrent) et s'inactivent (se ferment) en fonction du potentiel de membrane. On oppose schématiquement deux types de potentiels d'action: le potentiel calcique à réponse lente et le potentiel sodique à réponse rapide (Motté et Slama, 1987; Fig. 4A et B).

Lorsque le potentiel membranaire est voisin de -85 mV (cellules auriculaires, ventriculaires et du système His-Purkinje), les canaux sodiques se désinactivent. Ils acquièrent alors la possibilité de s'activer sous l'influence d'une impulsion dépolarisante. Le sodium, dont la concentration extracellulaire est plus élevée, rentre passivement dans la cellule et provoque alors le potentiel d'action sodique, dépolarisation d'ascension rapide et de grande amplitude qui occupe la phase 0. La dépolarisation ainsi créée déclenche l'ouverture des canaux calciques lents et l'entrée passive de calcium (en raison d'une concentration calcique extracellulaire supérieure à la concentration calcique intracellulaire).

L'influx calcique permet le maintien de la dépolarisation (phase 2). L'inactivation des canaux calciques et sodiques et l'extrusion du potassium secondaire à l'ouverture tardive des canaux potassiques provoquent la repolarisation terminale (phase 3).

Le potentiel calcique ou réponse lente résulte d'une dépolarisation des cellules myocardiques dont le potentiel de repos est voisin de -60 mV (cellules des noeuds sinusal de Keith et Flack et auriculo-ventriculaire de Tawara). Ce niveau de polarisation n'est pas suffisant pour désinactiver les canaux sodiques mais il peut désinactiver les canaux calciques lents qui s'ouvrent à la dépolarisation. Le calcium entre alors passivement dans la cellule. Il est responsable du potentiel d'action calcique qui se présente sous forme d'une dépolarisation lente et de faible amplitude située dans la phase 0 et habituellement masquée par le potentiel d'action sodique.

Divers canaux potassiques assurent la repolarisation en phase 3 du potentiel d'action. Ils peuvent être voltage-dépendants, ils véhiculent alors le courant I_k (courant potassique rectificateur retardé sortant) et le courant I_{k1} (courant potassique rectifiant dans le sens entrant). Certains canaux potassiques sont cependant stimulés par la diminution de l'ATP ou l'augmentation du calcium intracellulaire et l'activation des récepteurs M2 muscariniques. Le courant I_{to} (courant transitoire sortant), en partie potassique, passe également à travers un canal voltage-dépendant. Il est responsable de la phase 1 du potentiel d'action.

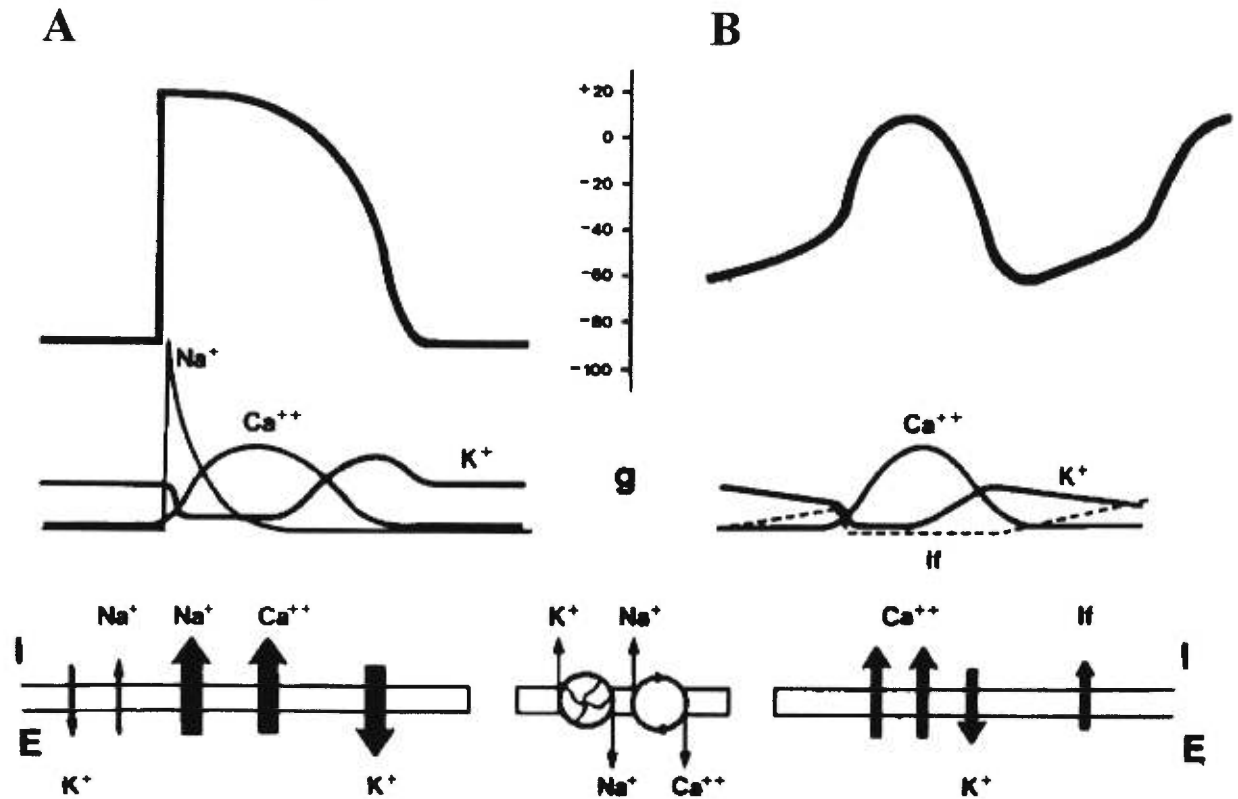


Fig. 4. Les deux formes de potentiels d'action

A: le potentiel d'action sodique s'initie sur des cellules myocardiques dont le potentiel de membrane est voisin de - 85 mV, la phase 0 est occupée par une dépolarisation sodique d'ascension rapide et de grande amplitude, responsable d'une vitesse de conduction rapide.

B: le potentiel d'action calcique s'initie sur des cellules myocardiques dont le potentiel de membrane est voisin de - 60 mV, la phase 0 est occupée par une dépolarisation calcique d'ascension lente et de faible amplitude, responsable d'une vitesse de conduction lente.

(D'après Motté et Slama, 1987).

Abréviations: g: conductance, Na⁺: sodium, K⁺: potassium, Ca⁺⁺: calcium, If: courant sodique entrant dépolarisant, I: milieu intracellulaire, E: milieu extracellulaire

3.1.1.2. CYCLE D'EXCITABILITE

Pendant la plus grande partie du potentiel d'action, la cellule est inexcitable quelle que soit l'intensité du stimulus: elle est en période réfractaire. En effet, les canaux sodiques et calciques qui ont été activés puis inactivés, ne peuvent être ouverts à nouveau qu'après désinactivation préalable. Cette désinactivation ne s'effectue que lorsqu'au cours de la repolarisation, la membrane atteint des potentiels suffisamment négatifs (-85 mV pour les canaux sodiques, -60 mV pour les canaux calciques lents). Il existe ainsi trois périodes réfractaires: 1) la période réfractaire absolue durant laquelle aucune réponse, même locale, ne peut être obtenue, quelle que soit l'intensité du stimulus, 2) la période réfractaire efficace ou effective qui se caractérise par le fait qu'aucune réponse propagée n'est obtenue, 3) la période réfractaire relative enfin, qui est située entre la fin de la période réfractaire effective et le retour à une excitabilité diastolique normale. Pendant cette période réfractaire relative, les cardiomyocytes ne sont pas encore suffisamment repolarisés pour que les canaux sodiques soient totalement désinactivés. Il en résulte que le potentiel d'action ne peut être déclenché que par des intensités supraliminaires. On voit donc que la durée des périodes réfractaires est directement corrélée à la durée du potentiel d'action.

A la période réfractaire relative succède parfois une période supernormale au cours de laquelle un stimulus d'intensité infraliminaire peut déclencher un potentiel d'action.

3.1.2. AUTOMATISME

Certaines cellules ont la potentialité de se dépolariser spontanément et de façon rythmique. Il s'agit de cellules dont le potentiel de repos est instable et qui se dépolarisent au cours de la diastole sous l'influence d'un courant sodique appelé If. La fréquence de dépolarisation de ces cellules dépend donc de leur pente de dépolarisation, c'est à dire du temps que le potentiel de membrane met pour atteindre le potentiel seuil (potentiel à partir duquel se déclenche le potentiel d'action). Les cellules du noeud sinusal présentent l'automatisme le plus élevé; elles constituent le pacemaker physiologique puisqu'elles commandent le rythme cardiaque. Elles déclenchent en effet des potentiels d'action au niveau des fibres cardiaques automatiques sous-jacentes (nodo-hisiennes et de Purkinje) avant que les pentes de dépolarisation diastolique de ces fibres n'aient atteint leur potentiel seuil. Les centres automatiques sous-jacents représentent donc les pacemakers subsidiaires.

Ces pacemakers subsidiaires sont inhibés par les dépolarisations du noeud sinusal mais ils sont susceptibles de s'extérioriser dans certaines conditions pathologiques (déficiences sinusales ou blocs auriculo-ventriculaires).

3.1.3. CONDUCTIVITE

3.1.3.1. PROPAGATION DE L'ONDE D'EXCITATION

Le potentiel d'action qui provient du noeud sinusal dépolarise le myocarde de proche en proche à travers les nexus (voir chapitre 3.3.1.2). Il constitue un stimulus d'intensité suffisante pour porter le potentiel membranaire des cellules voisines au potentiel seuil et y déclencher un potentiel d'action. L'onde d'excitation se propage alors aux oreillettes, parvient au noeud auriculo-ventriculaire, parcourt le tronc du faisceau de His, ses branches, puis les ramifications sous-endocardiques qui constituent le réseau de Purkinje. L'activation des cellules myocardiques ventriculaires se fait à partir des fibres de Purkinje et progresse de l'endocarde vers l'épicarde.

3.1.3.2. VITESSE DE CONDUCTION

La vitesse de conduction dépend de la densité des nexus entre les cellules et de la pente maximale de dépolarisation membranaire. Elle dépend donc en partie des caractéristiques du potentiel d'action qui dépendent elles-mêmes, nous l'avons vu, du potentiel de membrane au moment où le potentiel d'action est généré. Ainsi, plus le potentiel de membrane est négatif, plus la pente maximale de dépolarisation est importante et la vitesse de conduction élevée.

3.2. PHYSIOPATHOLOGIE DES ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

Les arythmies sont dues à des anomalies isolées ou associées de la génération et de la conduction des impulsions dépolarisantes (Motté et Slama, 1987; Fig. 5).

3.2.1. ANOMALIES DE LA GENERATION DU POTENTIEL D'ACTION

Les anomalies de la génération déterminent des foyers d'activation anormaux ou ectopiques qui prennent naissance ailleurs que dans le noeud sinusal. Ces foyers ectopiques résultent en général d'un automatisme anormal ou d'une activité déclenchée par des post-dépolarisations.

3.2.1.1. AUTOMATISMES ANORMAUX (FIG. 5A)

Deux mécanismes peuvent expliquer les automatismes anormaux: le démasquage de pacemakers subsidiaires et la dépolarisation diastolique spontanée des cardiomyocytes. Le démasquage des pacemakers subsidiaires se produit en général à l'occasion d'un ralentissement critique de l'activité sinusale ou lors d'un bloc auriculo-ventriculaire. Ces pacemakers sont alors responsables d'un échappement jonctionnel ou ventriculaire. Lorsque les fibres sont saines et le rythme cardiaque normal, il est exceptionnel que ces pacemakers subsidiaires acquièrent une fréquence intrinsèque supérieure à celle du sinus et qu'ils se manifestent.

Les fibres cardiaques qui subissent une altération d'origine ischémique, dégénérative ou toxique sont partiellement dépolarisées. Un potentiel d'action peut être facilement généré à leur niveau puisque le potentiel de membrane est proche du potentiel seuil. L'altération peut également avoir pour conséquence de faire apparaître une dépolarisation diastolique spontanée au niveau de cellules normalement dénuées d'activité automatique.

3.2.1.2. ACTIVITES DECLENCHEES (FIG. 5B)

Contrairement aux automatismes anormaux qui résultent d'une dépolarisation diastolique spontanée, les activités déclenchées dépendent d'un potentiel d'action préalable spontané ou induit. Elles résultent d'une post-dépolarisation qui peut être précoce ou tardive.

3.2.1.2.1. POST-DEPOLARISATIONS PRECOCES

Les post-dépolarisations précoces se produisent pendant les phases 2 ou 3 du potentiel d'action. Elles correspondent à un mouvement oscillatoire du potentiel de membrane lorsque le potentiel d'action tarde à se repolariser (Cranefield, 1975; 1977). Elles peuvent dépendre de l'ouverture des canaux sodiques ou calciques selon le niveau de polarité membranaire auquel elles surviennent (Attwell *et al.*, 1979; Wit *et al.*, 1976). Elles sont donc prévenues par les drogues anticalciques ou par les antiarythmiques de classe I. Elles entraînent un nouveau potentiel d'action qui peut éventuellement se répéter si leur amplitude est suffisante pour atteindre le potentiel seuil. Les post-dépolarisations précoces sont favorisées par l'allongement de la durée du potentiel d'action et donc le ralentissement de la fréquence cardiaque et les antiarythmiques de classe III (Damiano et Rosen, 1984;

Coumel *et al.*, 1984). Elles peuvent également être déclenchées expérimentalement dans des milieux pauvres en potassium ou en magnésium, et par l'acidose (Adamantidis *et al.*, 1986; Kaseda *et al.*, 1989; Cranefield, 1975).

3.2.1.2.2. POST-DEPOLARISATIONS TARDIVES

Les post-dépolarisations tardives se produisent après le retour du potentiel membranaire à sa valeur diastolique maximale. Elles sont observées dans des conditions expérimentales diverses ayant en commun une augmentation du calcium intracellulaire. Elles sont donc favorisées par l'activation des récepteurs adrénergiques, l'hypercalcémie ou l'augmentation de la fréquence de dépolarisation myocardique (Bozler, 1943). Ces conditions augmentent également leur amplitude et donc la probabilité qu'elles atteignent le potentiel seuil et déclenchent un potentiel d'action.

L'augmentation du calcium intracellulaire entraîne la charge calcique du réticulum sarcoplasmique puis la libération oscillatoire par le calcium intracellulaire du calcium de ce réticulum sarcoplasmique ("calcium induced calcium release"; Fabiato, 1983; Fintel et Langer, 1986). Le calcium ainsi libéré est alors extrudé de la cellule par l'activation de l'antipore Na/Ca, véritable responsable des post-dépolarisations tardives (Kass *et al.*, 1978). Deux points restent néanmoins à préciser. Il faut d'abord remarquer que les post-dépolarisations tardives semblent plus facilement naître de l'arrêt brutal du stimulus responsable de l'augmentation du calcium intracellulaire. Elles sont effectivement déclenchées par l'arrêt de la stimulation myocardique rapide. Il semble donc qu'elles soient préférentiellement induites lorsqu'il existe une inadéquation entre le calcium emmagasiné par la cellule et le calcium réellement utilisé par la cellule pour la contraction. L'inhibition de l'activité automatique cardiaque semble par ailleurs nécessaire à l'émergence des post-dépolarisations tardives puisque leur fréquence est voisine du rythme cardiaque automatique. Cette inhibition dépendrait de l'augmentation, par l'antipore Na/Ca, du sodium intracellulaire et de l'activation de la pompe hyperpolarisante à Na/K ATPase (Vassalle, 1978). L'activation de la pompe à Na/K ATPase ralentirait également la fréquence des activités déclenchées sur post-dépolarisations tardives avant de les arrêter. Elle leur donnerait ainsi une dynamique hyperbolique caractéristique (Kline et Kupersmith, 1982; Fig. 6). Ce ralentissement est classiquement précédé par une accélération de la fréquence des

activités déclenchées sur post-dépolarisations tardives. Cette accélération est liée à l'augmentation des concentrations calcique intracellulaire et potassique extracellulaire et à la dépolarisation membranaire que cette dernière induit. On voit donc que "l'overdrive excitation" des activités déclenchées sur post-dépolarisations tardives est secondaire à l'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium alors que "l'overdrive inhibition" est liée à l'augmentation de la concentration intracellulaire en sodium (Valenzuela et Vassalle, 1983).

3.2.1.3. LES DEPOLARISATIONS PAR ETIREMENT MYOCARDIQUE

Elles peuvent être considérées comme une cause, à part entière, d'anomalie de la génération du potentiel d'action. Elles sont en effet susceptibles de déclencher un potentiel d'action et des foyers ectopiques par un mécanisme qui ne relève ni de l'hyperautomatisme ni des post-dépolarisations (voir chapitre 4.3.1).

3.2.2. ANOMALIES DE LA CONDUCTION (FIG. 5C)

Elles constituent le substratum des phénomènes de réentrée. Schématiquement, la réentrée naît d'une impulsion, le plus souvent ectopique, dont la persistance, après activation complète du cœur, résulte d'un bloc unidirectionnel ou de la conduction très lente des fibres ou des tissus. Ainsi, lorsque cette impulsion émerge de ces tissus, le cœur est redevenu excitable et elle peut le dépolariser à nouveau. Les hétérogénéités des périodes réfractaires et des vitesses de conduction font donc le lit des réentrées puisqu'elles entraînent des blocs unidirectionnels ou des ralentissements des vitesses de conduction. On décrit classiquement trois types de réentrées: la réentrée anatomique, la réentrée anisotropique et la réentrée fonctionnelle. La réentrée anatomique tourne autour d'un obstacle fixe. L'obstacle peut être représenté par les gros vaisseaux auriculaires ou la plage infarctée d'un infarctus du myocarde. La réentrée anisotropique est déclenchée par l'anisotropie de conduction (voir chapitre 3.3.1.2). La réentrée fonctionnelle se forme en l'absence de substrat anatomique bien individualisé. Elle complique donc une importante hétérogénéité des périodes réfractaires. Il s'agit classiquement des réentrées de la fibrillation.

Les extrasystoles jouent un rôle primordial dans le déclenchement des réentrées puisque leur prématurité accroît encore l'hétérogénéité des zones réfractaires dans lesquelles elles vont être conduites.

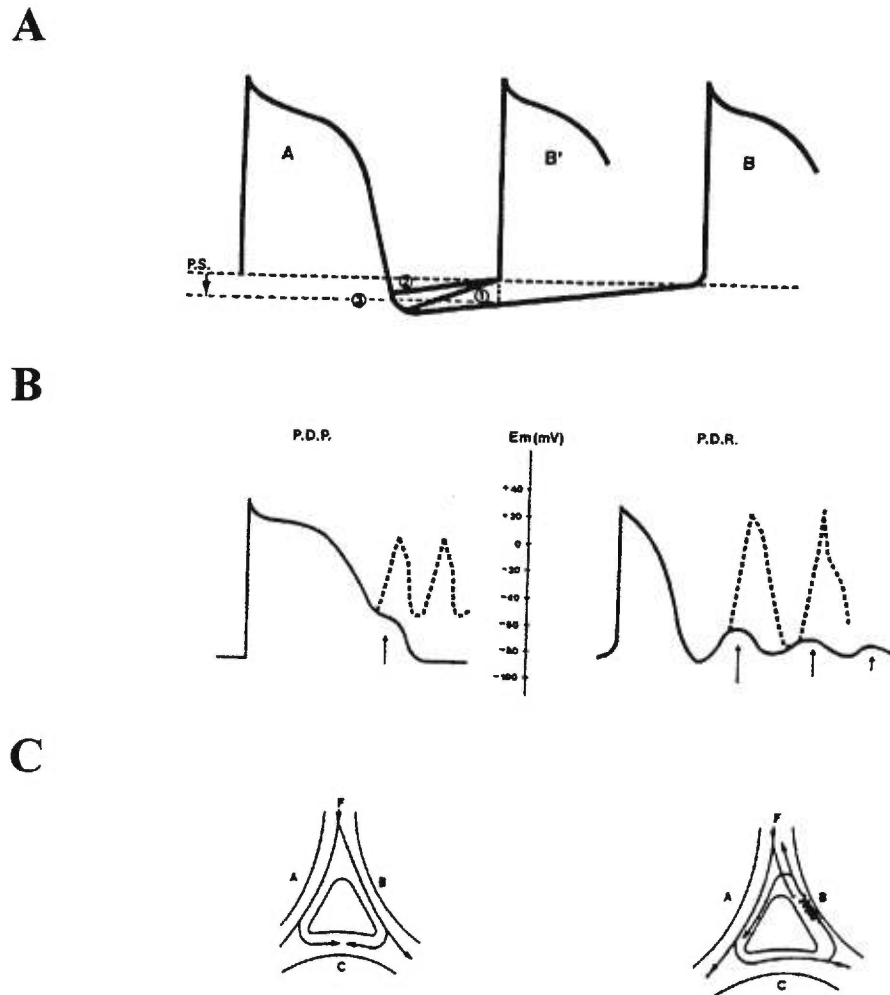


Fig. 5. Les anomalies électrophysiologiques conduisant aux troubles du rythme ventriculaire et favorisées par les catécholamines

A: l'automatisme anormal peut relever de 3 mécanismes: 1) augmentation de la pente de dépolarisation diastolique, 2) potentiel diastolique maximum moins négatif, 3) potentiel seuil plus négatif.

B: il existe deux types d'activités déclenchées: 1) à gauche, des post-dépolarisations précoces qui interrompent transitoirement la repolarisation, 2) à droite, des post-dépolarisations tardives qui surviennent en phase 4.

Dans les 2 cas, les post-dépolarisations peuvent donner naissance à un ou plusieurs potentiels d'action spontanés si le potentiel seuil est atteint.

C: à droite: la conduction normale, à gauche: la réentrée. Lorsqu'il existe un bloc unidirectionnel en B et que la conduction rétrograde est suffisamment ralentie à ce niveau pour que l'impulsion qui en émerge trouve les cellules sorties de période réfractaire, une nouvelle activation de F est possible définissant la réentrée. Celle ci peut se répéter si A est à nouveau excitable, réalisant alors un mouvement circulaire auto-entretenu. (D'après Motté et Slama, 1987).

Abréviations: P.S.: potentiel seuil, P.D.P.: post-dépolarisation précoce, P.D.R.: post-dépolarisation tardive, Em: potentiel de membrane

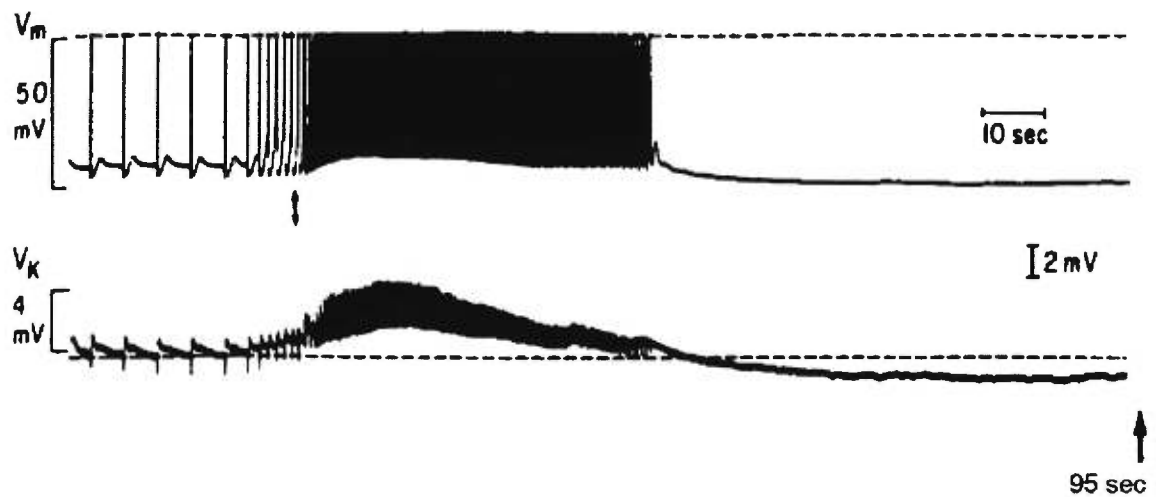


Fig. 6. Potentiel diastolique et concentration extracellulaire en potassium durant des activités déclenchées sur post-dépolarisations tardives au niveau de cellules myocardiques de sinus coronaire canin

L'enregistrement du haut indique le potentiel de membrane amputé de ses valeurs positives (ligne brisée). La préparation a d'abord été stimulée lentement (à gauche) puis plus rapidement, des activités déclenchées sur post-dépolarisations ont été induites à la flèche. Le potentiel diastolique maximum s'est d'abord dépolarisé et a accéléré la fréquence des activités déclenchées. Il est ensuite redevenu plus négatif entraînant un ralentissement puis un arrêt des activités déclenchées.

L'enregistrement du bas montre l'évolution de la concentration extracellulaire en potassium. Le potassium extracellulaire s'est d'abord accumulé pendant l'accélération, il a ensuite diminué entraînant le ralentissement des activités déclenchées. A un voltage de 4 mV, la concentration extracellulaire en potassium est de 2 mM. (D'après Kline et Kupersmith, 1982).

Abréviations: V_m : voltage transmembranaire, V_K : voltage transmembranaire lié au potassium

3.2.3. ASSOCIATIONS DES ANOMALIES PRECEDENTES

Les troubles du rythme ventriculaire proviennent le plus souvent de l'association des différentes anomalies électrophysiologiques précédentes. Une ESV par hyperautomatisme, par activité déclenchée ou par étirement myocardique constitue souvent le facteur déclenchant de phénomènes de réentrée. Il est par exemple probable que la torsade de pointe soit une réentrée et qu'elle soit initiée par une activité déclenchée sur post-dépolarisation précoce (El-Sherif *et al.*, 1996). La fibrillation ventriculaire peut être déclenchée par une ESV au sommet de l'onde T, moment où il existe une grande hétérogénéité des zones réfractaires.

3.3. SUBSTRATS ARYTHMOGENES DES ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

Le coeur est formé de cellules aux propriétés électriques inhomogènes. Probablement indispensable, parce qu'elle impose une chronologie à la dépolarisation cardiaque, l'hétérogénéité électrique des cellules myocardiques, à laquelle le système nerveux autonome participe, semble pouvoir être à l'origine de mort subite par tachycardie puis fibrillation ventriculaire. Elle constitue effectivement et ce, même en l'absence de substrat anatomique bien individualisé, un terrain propice au développement de phénomène de réentrée et d'activité ectopique. Elle expliquerait également le tropisme particulier des tachycardies ventriculaires pour certaines régions myocardiques sur coeur sain.

L'inhomogénéité des propriétés électriques des cellules ventriculaires peut être expliquée par des facteurs intrinsèques et extrinsèques:

- les cellules myocardiques possèdent, en elles-mêmes, des caractéristiques électrophysiologiques différentes. Elles sont par ailleurs jointes entre elles et disposées à travers le myocarde de façon à ce qu'il existe, même sur coeur sain, une hétérogénéité des vitesses de conduction;
- les cellules myocardiques sont soumises à des contraintes extérieures hétérogènes telles que l'anatomie de l'innervation par le système nerveux autonome ou les tensions que subissent les parois ventriculaires.

3.3.1. INHOMOGENEITE INTRINSEQUE

3.3.1.1. INHOMOGENEITE DES CARACTERISTIQUES ELECTROPHYSIOLOGIQUES

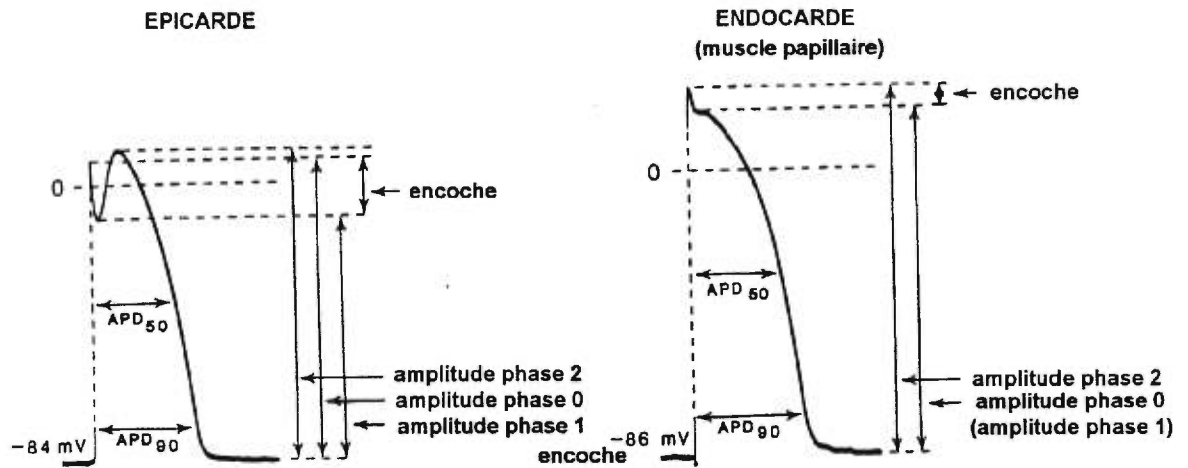
Cinq types de cellules peuvent être identifiés au sein du myocarde: les cellules myocardiques épicaudiques et endocardiques, les cellules M, les cellules du réseau de Purkinje et leurs cellules de jonction.

3.3.1.1.1. LES CELLULES EPICARDIQUES ET ENDOCARDIQUES

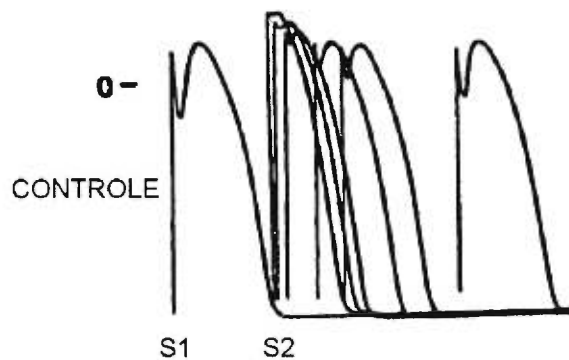
Des études récentes ont montré que la morphologie du potentiel d'action des cellules épicaudiques était différente de celle du potentiel d'action des cellules endocardiques (Litovsky et Antzelevitch, 1988; Litovsky et Antzelevitch, 1989; Antzelevitch *et al.*, 1990; Litovsky et Antzelevitch, 1990). La phase 1 du potentiel d'action des cellules épicaudiques est en effet plus prononcée que celle du potentiel d'action des cellules endocardiques alors que la phase 0 du potentiel d'action des cellules endocardiques est de plus grande amplitude que celle du potentiel d'action des cellules épicaudiques (Litovsky et Antzelevitch, 1988; Fig. 7A). Cette caractéristique donne au potentiel d'action épicaudique un aspect en "spike and dome".

La phase 1 du potentiel d'action est secondaire à l'activation du courant repolarisant Ito. Ce courant diminue également l'amplitude de la phase 0 du potentiel d'action. Il est composé d'un courant potassique sortant (Ito1) et d'un courant chlore entrant (Ito2) qui s'inactivent et se réactivent selon des composantes temporelles différentes. Leur sensibilité aux drogues est également différente. Ainsi, le courant Ito1, qui a un temps de récupération lent, est inhibé par la 4-aminopyridine. Le courant Ito2 a un temps de récupération rapide, il est peu sensible à la 4-aminopyridine, il est activé par le calcium intracellulaire et inhibé par la ryanodine. Le courant potassique sortant Ito1 constitue la composante prédominante du courant Ito. Ainsi, la phase 1 du potentiel d'action épicaudique peut être inhibée par la stimulation myocardique à fréquence rapide et par la 4-aminopyridine (Litovsky et Antzelevitch, 1988; Fig. 7B et C). L'augmentation, au niveau épicaudique, de la densité du canal responsable du courant Ito1 expliquerait les différences électrophysiologiques enregistrées entre les cellules épicaudiques et les cellules endocardiques (Furukawa *et al.*, 1990).

A



B



C

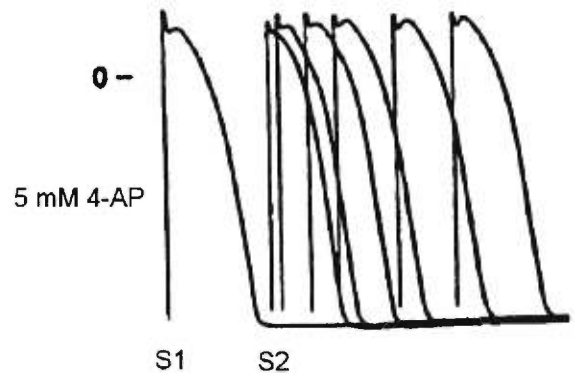


Fig. 7. Potentiels d'action des cellules épicroardiques et endocardiennes

A: enregistrements intracellulaires de potentiels d'action à l'épicarde et au niveau d'un muscle papillaire de ventricule droit de chien. Les enregistrements ont été réalisés à un cycle cardiaque de 500 msec.

B: inhibition, par la prématurité de la 2^{ème} stimulation, de l'encoche et donc de la phase 1 du potentiel d'action épicroardique.

C: l'addition de 4-aminopyridine a atténué l'encoche du potentiel d'action épicroardique et a aboli l'effet de la prématurité de la 2^{ème} stimulation sur la forme de ce potentiel. (D'après Litovsky et Antzelevitch, 1988).

Abréviations: APD50: durée du potentiel d'action à 50% de sa repolarisation, APD90: durée du potentiel d'action à 90% de sa repolarisation, S2: 2^{ème} stimulation, 4 AP: 4-aminopyridine

Par son effet sur l'amplitude des phases 0 et 1 du potentiel d'action épicaudique, le courant Ito peut avoir une incidence sur la durée et la vitesse de conduction de ce dernier. L'amputation de la phase 1 du potentiel d'action en diminue la durée. L'augmentation de la fréquence de stimulation du myocarde n'a donc que peu d'incidence sur la durée du potentiel d'action endocardique alors qu'elle raccourcit la durée du potentiel d'action épicaudique. La durée du potentiel d'action épicaudique est ainsi plus courte que la durée du potentiel d'action endocardique à fréquence physiologique et à fréquence rapide, elle devient plus longue que la durée du potentiel d'action endocardique à fréquence lente (Litovsky et Antzelevitch, 1989). On explique ainsi que la bradycardie sinusale s'accompagne d'une onde T électrocardiographique biphasique. La durée du potentiel d'action épicaudique peut également être diminuée par une repolarisation trop importante en fin de phase 1. La repolarisation en fin de phase 1 vient en effet contrecarrer ou ralentir l'activation du courant calcique entrant et responsable du dôme de la phase 2. Le potentiel d'action se trouve ainsi amputé de cette phase (Krishnan et Antzelevitch, 1991, 1993; Lukas et Antzelevitch, 1993; Di Diego et Antzelevitch, 1993, 1994). L'augmentation, par l'inhibition du courant Ito, de l'amplitude de la phase 0 du potentiel d'action épicaudique permet également à ce dernier une conduction supernormale. Ainsi, des battements prématurés ont pu dépolariser des régions épicaudiques normalement réfractaires à la conduction (Antzelevitch *et al.*, 1990, 1991). Les battements prématurés sont également conduits plus rapidement.

D'autres différences ont pu être rapportées entre les propriétés électrophysiologiques des cellules épicaudiques et des cellules endocardiques:

- le canal potassique ATP-dépendant est activé par une plus petite réduction de l'ATP intracellulaire au niveau des cellules épicaudiques (Furukawa *et al.*, 1991);
- le courant I_k est augmenté au niveau épicaudique chez le chat ainsi que la densité de son canal (Furukawa *et al.*, 1992). Ce résultat n'a cependant pas été confirmé chez le chien (Liu *et al.*, 1993, Liu et Antzelevitch, 1993);
- les caractéristiques, courant/voltage d' I_{k1} , semblent différentes entre les cellules endocardiques et les cellules épicaudiques chez le chat (Furukawa *et al.*, 1992). Ce résultat n'a cependant pas été retrouvé chez le chien (Liu *et al.*, 1993).

3.3.1.1.2. LES CELLULES M

En cherchant à mieux caractériser l'électrophysiologie des cellules épocardiques et endocardiques, Sicouri et Antzelevitch (1991a) découvrirent, dans la couche sous-épocardique profonde, une autre population de cellules: les cellules M. L'existence de ces cellules est cependant actuellement controversée, les cellules M ont effectivement été mises en évidence sur des coupes myocardiques successives et parallèles aux surfaces épocardique et endocardique. Génératrices de désunions cellulaires en îlot, ces coupes pourraient induire artificiellement les caractéristiques électrophysiologiques imputées aux cellules M. Cette hypothèse est cependant peu probable puisque des différences purent également être enregistrées entre les cellules M et les autres cellules du myocarde parmi des cardiomyocytes tous dissociés les uns des autres (Liu *et al.*, 1993).

Les cellules M présentent des caractéristiques électrophysiologiques intermédiaires entre celles des cellules épocardiques et endocardiques (sus-décrites) et celles des cellules du réseau de conduction (Sicouri et Antzelevitch, 1991a; Fig. 8).

- Les cellules M ont un potentiel d'action "en spike and dome" avec une phase 1 bien marquée comme celui des cellules épocardiques et des cellules des fibres de Purkinje;
- les cellules M ne se dépolarisent pas spontanément même en présence de catécholamines ou d'une faible concentration de potassium;
- la pente de dépolarisation maximale en phase 0 (V_{max}) du potentiel d'action des cellules M est voisine de celle du potentiel d'action des cellules du réseau de Purkinje. Elle est supérieure à celles du potentiel d'action des cellules épocardiques et endocardiques. Les cellules M conduisent donc plus rapidement l'influx dépolarisant que les cellules épocardiques et endocardiques. La vitesse de conduction est par ailleurs plus lente au niveau des cellules M qu'au niveau des cellules du réseau de Purkinje;
- l'augmentation par la bradycardie, de la durée du potentiel d'action est plus accentuée au niveau des cellules M qu'au niveau des cellules épocardiques et endocardiques. Cette fréquence-dépendance est identique au niveau des cellules M et des cellules du réseau de conduction.

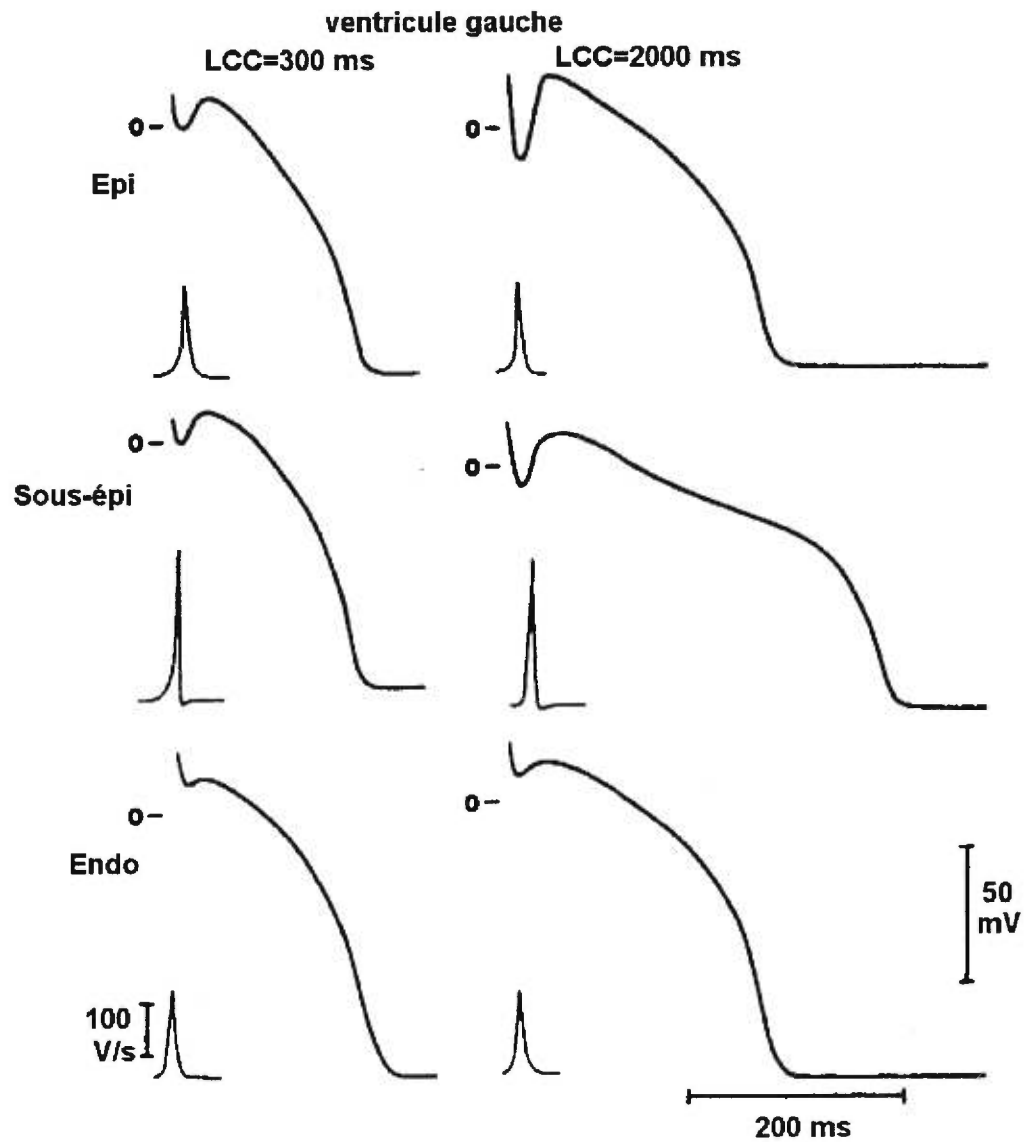


Fig. 8. Enregistrements intracellulaires de potentiels d'action à l'épicaide, dans les couches sous-épicaïdiques profondes et à l'endocarde d'un ventricule gauche de chien. Les enregistrements ont été réalisés aux cycles cardiaques de 300 msec et de 2000 msec. Les cellules M ont été enregistrées à 3.5 mm de la surface épicaïdique. La vitesse de dépolarisation maximale, en V/sec, a été rapportée pour chacun des potentiels d'action. (D'après Sicouri et Antzelevitch, 1991a).
 Abréviations: Epi: épicaide, Sous-épi: région sous-épicaïdique, Endo: endocarde, LCC: longueur du cycle cardiaque

Les phases 1 et 3 du potentiel d'action des cellules M sont par ailleurs très différentes selon que les enregistrements sont réalisés dans le ventricule droit ou dans le ventricule gauche. Ainsi, la phase 1 du potentiel d'action des cellules M est plus prononcée et témoigne d'une plus grande fréquence-dépendance dans le ventricule droit. La durée du potentiel d'action des cellules M est plus longue et témoigne d'une plus grande fréquence-dépendance dans le ventricule gauche (Sicouri et Antzelevitch, 1991a).

La fréquence-dépendance de la durée du potentiel d'action des cellules M est essentiellement expliquée par la diminution de la densité du canal ionique responsable du courant I_k (Liu et Antzelevitch, 1993). La composante lente du courant I_k , I_{ks} , y est préférentiellement diminuée (Liu et Antzelevitch, 1995). Le courant I_{k1} ne semble par contre pas impliqué (Liu *et al.*, 1993). Le courant I_{to} peut également contribuer à la fréquence-dépendance de la durée du potentiel d'action des cellules M (Sicouri et Antzelevitch, 1991a) puisque les temps de récupération des composantes du courant I_{to} des cellules M sont plus longs que ceux du courant I_{to} des cellules épicaudiques. On expliquerait d'ailleurs, par ces temps de récupération, que la phase 1 du potentiel d'action des cellules M soit moins prononcée que celle du potentiel d'action des cellules épicaudiques (Liu *et al.*, 1993). Les cellules M ont également la faculté de conduire l'influx cardiaque de façon supernormale (Sicouri et Antzelevitch, 1991a).

Les cellules M peuvent, par ailleurs, présenter des post-dépolarisations (Sicouri et Antzelevitch, 1993; Sicouri et Antzelevitch, 1991b; Fig. 9). Ainsi, leur découverte a levé une controverse quant à la potentialité des cellules myocardiques à développer des post-dépolarisations. Des activités déclenchées étaient en effet fréquemment enregistrées, à l'épicaud, sur des coeurs, *in vivo*, par recueil de potentiels d'action monophasiques alors qu'elles ne pouvaient être mis en évidence, *in vitro*, par des enregistrements épicaudiques intracellulaires (Antzelevitch et Sicouri, 1994).

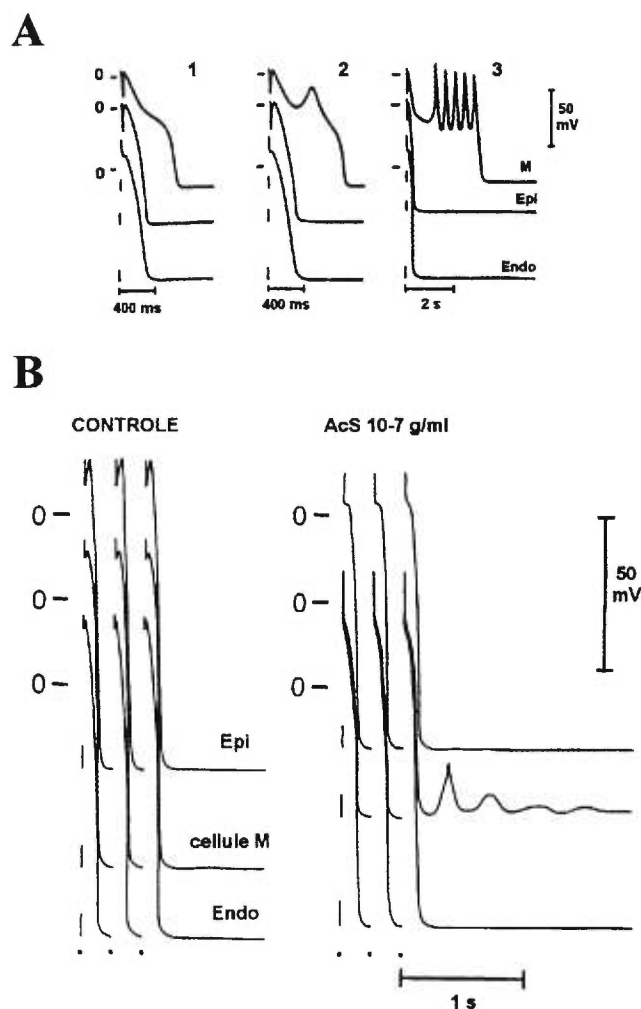


Fig. 9. Post-dépolarisations développées par les cellules M

A: post-dépolarisations précoces et activités déclenchées induites par la Quinidine. Les enregistrements intracellulaires de potentiels d'action ont été réalisés dans les couches sous-épicaudiques profondes, à l'épicaud et à l'endocarde d'un ventricule gauche de chien après 60 min. d'exposition à la quinidine ($1\mu\text{g/l}$). Le myocarde a été stimulé à des cycles cardiaques de 3.5 sec (1), 5 sec (2) et 20 sec (3) à une concentration extracellulaire en potassium de 2 mmol/l. Les cellules M ont été les seules cellules à présenter des post-dépolarisations précoces et des activités déclenchées. (D'après Sicouri et Antzelevitch, 1993).

B: post-dépolarisations tardives induites par l'acétylstrychnine et par un train de potentiels d'action. Les enregistrements intracellulaires de potentiels d'action ont été réalisés à l'épicaud, dans les couches sous-épicaudiques profondes, et à l'endocarde d'un ventricule gauche de chien dans des conditions basales (contrôle) et après 90 min. d'une exposition à l'acétylstrychnine (10^{-7} g/ml.). La figure montre, dans chaque cas, les 3 derniers potentiels d'action des 10 battements stimulés à un cycle cardiaque de 250 msec. Les cellules M ont été les seules cellules à présenter des post-dépolarisations tardives (D'après Sicouri et Antzelevitch, 1991b).

Abréviations: M: cellule M, Epi: épicaud, Endo: endocarde, AcS: acétylstrychnine

Les cellules M sont réparties de façon hétérogène dans les ventricules, elles sont présentes dans la couche sous-épicardique de la paroi libre des deux ventricules et dans la couche sous-endocardique profonde des muscles papillaires et du septum. Ces cellules constituent 40 % des cardiomyocytes du ventricule gauche (Sicouri et Antzelevitch, 1991c). Des résultats préliminaires semblent montrer qu'elles sont particulièrement nombreuses au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit.

3.3.1.1.3. LES CELLULES DU RESEAU DE PURKINJE ET LEURS CELLULES DE JONCTION

Le réseau de Purkinje a pour mission d'être l'initiateur de la dépolarisation ventriculaire. Il est situé dans les couches endocardique et sous-endocardique des ventricules. En tant que pacemakers subsidiaires, ses cellules ont la potentialité de se dépolariser spontanément grâce à un courant majoritairement sodique, I_f , activé par l'hyperpolarisation diastolique. Les fibres de Purkinje sont cependant dépolarisées par les cellules du réseau de conduction sus-jacent avant qu'elles n'aient le temps d'atteindre, par elles mêmes, leur potentiel seuil.

Les cellules du réseau de Purkinje sont par ailleurs organisées et jointes entre elles de façon à ce que le courant dépolarisant n'y rencontre qu'un minimum de résistance. Cette résistance est encore diminuée par leur caractère effilé et dépourvu de tubule transverse. L'anatomie et l'organisation du réseau de Purkinje contribuent ainsi, avec la grande vitesse de dépolarisation en phase 0 de ses cellules, à conduire l'influx dépolarisant très rapidement (Sommer et Johnson, 1968).

La fréquence-dépendance de la durée du potentiel d'action des cellules du réseau de Purkinje est également expliquée par la diminution du courant I_k et la présence d'un important courant I_{to} (Siegelbaum et Tsien, 1980; Boyett, 1981; Coraboeuf et Carmeliet, 1982; Elharrar et Surawicz, 1983; Boyett et Fedida, 1988). Les cellules des fibres de Purkinje ont donc la potentialité de conduire l'influx cardiaque de façon supernormale. Elles ont également la particularité d'avoir une période d'excitabilité supernormale. Un potentiel d'action peut donc être induit, à leur niveau, par une dépolarisation prématurée de moins grande amplitude (Spear et Moore, 1974).

L'influx dépolarisant est véhiculé des fibres de Purkinje au muscle ventriculaire par des sites de jonction. Ces sites semblent bien individualisés anatomiquement et

irrégulièrement espacés le long du réseau de Purkinje. Ils se comportent en système parallèle à haute résistivité, ils diminuent donc la vitesse de conduction de l'influx cardiaque. Ils permettent ainsi la dépolarisation simultanée des couches sous-endocardiques et le synchronisme de contraction du muscle cardiaque (Veenstra *et al.*, 1984; Rawling *et al.*, 1985; Rawling et Joyner, 1987).

Les cellules des sites de jonction s'interposent entre les cellules du réseau de Purkinje et les cellules sous-endocardiques (Alanis et Benitez, 1967). La durée de leur potentiel d'action est intermédiaire entre celle du potentiel d'action des cellules sous-endocardiques et celle du potentiel d'action des cellules du réseau de Purkinje (Veenstra *et al.*, 1984).

3.3.1.2. INHOMOGENEITE DES VITESSES DE CONDUCTION

La dépolarisation sous-endocardique se propage, de proche en proche, aux différentes couches ventriculaires grâce à des canaux appelés nexus. Le nexus permet effectivement des échanges intercellulaires d'eau et d'ion, et donc une dépolarisation appelée τ_{foot} des cellules voisines par le potentiel d'action des cellules déjà dépolarisées. Cette dépolarisation permet alors aux cellules voisines d'atteindre à leur tour le potentiel seuil d'induction d'un potentiel d'action. Il existe néanmoins une inhomogénéité dans la répartition des nexus au sein du muscle cardiaque. La densité des nexus est en effet plus importante dans le sens longitudinal que dans le sens transversal des cardiomyocytes. La vitesse de conduction de l'influx dépolarisant est donc plus rapide dans le sens longitudinal que dans le sens transversal des fibres cardiaques puisque les cellules atteignent plus facilement leur potentiel seuil dans le sens longitudinal. Cette hétérogénéité des vitesses de conduction est mieux connue sous le terme d'anisotropie de conduction, elle a été bien identifiée par Spach *et al.*, (1981) au niveau des oreillettes et des ventricules.

L'augmentation de τ_{foot} entraînerait néanmoins une augmentation de la charge électrotonique en aval et une réduction de V_{max} (Spach *et al.*, 1987). Elle tendrait donc à réduire l'inhomogénéité des vitesses de conduction. L'anisotropie modifierait également la durée du potentiel d'action. Ainsi, la durée du potentiel d'action à 90 % de sa repolarisation (APD90) serait plus longue lorsque la cellule est dépolarisée dans le sens transversal que dans le sens longitudinal (Osaka *et al.*, 1987).

3.3.2. INHOMOGENEITE EXTRINSEQUE

3.3.2.1. LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME

3.3.2.1.1. LE SYSTEME SYMPATHIQUE

La localisation exacte des projections du système sympathique sur les ventricules reste encore un sujet de controverse. Toutes les études réalisées dans le domaine s'accordent néanmoins pour conclure que ces projections sont réparties de façon hétérogène sur les ventricules (Szentivanyi *et al.*, 1967; Randall *et al.*, 1968; , Kralios *et al.*, 1975). La controverse semblerait d'ailleurs s'expliquer par l'existence d'une certaine variabilité interindividuelle dans l'anatomie des projections des nerfs sympathiques sur les ventricules (Savard *et al.*, 1991; Cardinal *et al.*, 1993). Deux équipes s'accordèrent néanmoins sur la localisation des projections des ganglions stellaires droit et gauche sur les ventricules. Ainsi, Kralios *et al.*, (1975) raccourcirent préférentiellement les périodes réfractaires de la paroi antéro-septale des deux ventricules par la stimulation du ganglion stellaire droit et de la paroi postérieure des deux ventricules par la stimulation du ganglion stellaire gauche. Ce résultat fut confirmé par Dae *et al.*, (1989) qui enregistrèrent une diminution de la distribution du [¹²³I] metaiodobenzylguanidine (MIBG) à la face antérieure des deux ventricules après ablation du ganglion stellaire droit et à la face postérieure du ventricule gauche après ablation du ganglion stellaire gauche. L'anatomie des projections des ganglions stellaires droit et gauche sur les ventricules expliquerait donc les résultats de Cardinal *et al.*, (1992) qui déclenchèrent préférentiellement des tachycardies ventriculaires à la paroi antérieure du ventricule droit (chambre de chasse du ventricule droit) par la stimulation du ganglion stellaire droit et à la paroi postérieure du ventricule gauche par la stimulation du ganglion stellaire gauche. Kralios *et al.*, (1975) montrèrent cependant que le ganglion stellaire gauche pouvait également raccourcir les périodes réfractaires du septum et de la paroi antérieure des deux ventricules grâce au nerf ventromédian. Les effets de la stimulation du nerf ventrolatéral, à la paroi postérieure des deux ventricules, furent néanmoins plus marqués.

Les terminaisons nerveuses du système sympathique semblent par ailleurs préférentiellement situées à la base des ventricules et dans les couches épicaudiques et sous-épicaudiques du myocarde. Angelakos (1965) et Pierpont *et al.*, (1984) mirent en évidence

un gradient de concentration myocardique croissant en catécholamines de l'apex vers la base et Barber *et al.*, (1984) ne prévirent que par une application de phénol (agent caustique qui détruit les cellules jusqu'à 0.25 à 0.5 mm de profondeur) sur l'épicaarde les effets de l'activation du système sympathique.

3.3.2.1.2. LE SYSTEME PARASYMPATHIQUE

L'innervation parasympathique est peu développée au niveau des ventricules et préférentiellement située dans les couches myocardiques sous-endocardiques. Ainsi, Barber *et al.*, (1984) n'interrompirent les afférences vagues qu'en appliquant le phénol sur le sillon auriculo-ventriculaire ou sur l'endocarde ventriculaire. L'innervation parasympathique semble par ailleurs plus importante au niveau de la paroi postérieure du ventricule gauche (Inoue et Zipes, 1987).

3.3.2.2. LES CONTRAINTES HEMODYNAMIQUES

Les contraintes hémodynamiques sont susceptibles de modifier le potentiel de repos, et la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaires. Ces modifications électrophysiologiques sont mieux connues sous le terme de feed-back électromécanique (voir chapitre 4). On comprend donc que l'inhomogénéité tant spatiale que temporelle des contraintes hémodynamiques cardiaques contribue à l'hétérogénéité des propriétés électriques des cardiomyocytes. Les parois myocardiques sont soumises à des tensions qui sont proportionnelles au rayon ventriculaire. La géométrie conique des ventricules suggère donc que ces tensions sont inégalement réparties sur les parois ventriculaires. La paroi antérieure du ventricule gauche semble en effet s'étirer davantage en fin de diastole que les autres parois ventriculaires (Lew et LeWinter, 1986). On explique en partie, par un étirement plus important des couches externes des ventricules, la plus courte durée du potentiel d'action épicaardique. La contraction myocardique est par ailleurs naturellement asynchrone. Certaines régions ventriculaires se raccourcissent donc pendant que d'autres sont étirées.

3.4. SYSTEME NERVEUX ET MECANISMES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DES ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

3.4.1. IMPLICATION DU SYSTEME SYMPATHIQUE

Le système sympathique est arythmogène parce qu'il a une influence directe sur le mécanisme des troubles du rythme et qu'il affecte la fonction cardiaque en modifiant

l'hémodynamique cardiaque, la fréquence cardiaque et la perfusion myocardique.

3.4.1.1. EFFET DIRECT DES CATECHOLAMINES SUR LES TROUBLES DU RYTHME

Les catécholamines activent deux grandes classes de récepteurs: les récepteurs α - et les récepteurs β -adrénergiques qui peuvent être eux-mêmes divisés en plusieurs sous-types. Ces récepteurs sont couplés à une protéine G. Grâce à ce couplage, leur stimulation entraîne une modification de synthèse des seconds messagers. Les seconds messagers interfèrent alors avec le métabolisme cellulaire en modifiant à leur tour le fonctionnement de certaines enzymes ou de certains canaux. Ainsi, la stimulation des récepteurs adrénergiques module l'entrée de calcium et la sortie de potassium du milieu intracellulaire, facteurs essentiels à la dépolarisation des cellules cardiovasculaires. Les seconds messagers modifient également la phosphorylation des protéines contractiles et modulent ainsi l'inotropisme et le tonus vasculaire. L'activation des récepteurs β -adrénergiques entraîne en effet l'activation de l'adénylate-cyclase via la protéine Gs, la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique (d'AMPC) et la stimulation par cette dernière de la protéine kinase AMPC-dépendante (PKA). La PKA active alors, par la phosphorylation qu'elle induit à leur niveau, les canaux calciques et potassiques. La PKA phosphoryle également la troponine C des cardiomyocytes et la chaîne légère de la kinase des cellules vasculaires, elle entraîne ainsi l'augmentation de l'inotropisme cardiaque et la vasodilatation. La PKA favorise également la phosphorylation de la phospholambane, l'activation de la Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarcoplasmique et la relaxation myocardique. Par la repolarisation qu'elle induit, l'activation des canaux potassiques y contribue également. Les effets de la stimulation des récepteurs α -adrénergiques sont plus complexes puisque ces récepteurs peuvent être divisés en plusieurs sous-types de récepteurs dont les signaux de transduction sont différents. Les récepteurs α_1 - et α_2 -adrénergiques sont particulièrement impliqués dans la régulation de la fonction vasculaire et les récepteurs α_1 - sont encore subdivisés en récepteurs α_{1a} - et α_{1b} -. Les récepteurs α_{1a} - stimulent la phospholipase C, la synthèse d'inositol triphosphate (IP3) et de diacylglycérol (DAG). L'IP3 entraîne alors la sortie de calcium du réticulum sarcoplasmique et le DAG, la stimulation de la protéine kinase C (PKC). L'augmentation du calcium dans le milieu intracellulaire et l'activation par ce calcium de la kinase de la chaîne légère de la myosine induisent une vasoconstriction. L'activation, par la PKC, des canaux calciques via

leur phosphorylation et la phosphorylation par cette PKC de la chaîne légère de la myosine contribuent également à la vasoconstriction. En activant la protéine G_i , les récepteurs α_{1b} - et α_2 - entraînent également une augmentation du tonus vasculaire. La protéine G_i inhibe en effet l'adénylate-cyclase, la synthèse d'AMPc et la stimulation de la PKA, elle diminue ainsi la phosphorylation, par la PKA, de la chaîne légère de la kinase. L'activation des récepteurs α_{1b} - stimulerait également la Na/K-ATPase des cardiomyocytes.

3.4.1.1.1. CATECHOLAMINES ET AUTOMATISME CARDIAQUE

Les catécholamines potentialisent l'automatisme cardiaque. Elles augmentent la pente de dépolarisation diastolique des cellules pacemakers notamment au niveau des fibres de Purkinje, et favorisent ainsi l'émergence de foyers ectopiques. Cet effet semble être secondaire à l'activation des récepteurs β -adrénergiques via la phosphorylation des canaux ioniques responsables de l'activité pacemaker. Un rôle des récepteurs α -adrénergiques a néanmoins été suggéré par Sheridan *et al.*, (1980). Leur activation serait en effet responsable du rythme idioventriculaire accéléré (RIVA) lors de l'ischémie myocardique.

3.4.1.1.2. CATECHOLAMINES ET POST-DEPOLARISATIONS

Les catécholamines induisent des post-dépolarisations tardives: la perfusion d'agonistes adrénériques déclenche des post-dépolarisations tardives au niveau des fibres de Purkinje (Valenzuela et Vassale, 1983), des myocytes (Schechter *et al.*, 1984) et des cellules atriales du sinus coronaire (Wit et Cranefield, 1977). Le mécanisme en est probablement l'augmentation du calcium intracellulaire. Les récepteurs α - et β -adrénériques seraient tous deux impliqués. On constate que les post-dépolarisations tardives déclenchées par la noradrénaline sont prévenues par le propranolol, β -bloquant. En outre, lorsque la préparation est perfusée avec de la phényléphrine en présence de propranolol, des post-dépolarisations tardives peuvent être à nouveau déclenchées suggérant qu'elles résultent de la stimulation des récepteurs α -adrénériques (Kimura *et al.*, 1984). Lee et Rosen (1993) inhibèrent également, par un antagoniste des récepteurs α_{1a} -adrénériques, l'amplitude des post-dépolarisations tardives induites par la phényléphrine, ils facilitèrent en revanche leur induction par les antagonistes des récepteurs α_{1b} -adrénériques. L'implication des récepteurs α_2 -adrénériques est par contre plus discutée dans l'induction

des post-dépolarisations tardives (Han et Ferrier, 1990). L'amplitude des post-dépolarisations tardives déclenchées par la stimulation sympathique augmente également avec la tachycardie (Priori *et al.*, 1988).

Le système sympathique peut également induire des post-dépolarisations précoces. Selon Gay et Stanfield (1977), la stimulation sympathique déclenche des post-dépolarisations précoces au niveau des myocytes prétraités par un inhibiteur du canal potassique, et Priori et Corr (1989) déclenchèrent, *in vivo*, des post-dépolarisations précoces par de l'isoprotérénol (agoniste β -adrénergique). Là encore, on invoque le rôle d'une augmentation de calcium intracellulaire mais le mécanisme par lequel les catécholamines induisent des post-dépolarisations précoces n'est pas encore bien élucidé.

3.4.1.1.3. CATECHOLAMINES ET PHENOMENES DE REENTREE

En favorisant la repolarisation membranaire et la désinactivation de certains canaux ioniques (Wallace et Sarnoff, 1964; Gelband *et al.*, 1977), les catécholamines favorisent la conduction au niveau du coeur sain et du coeur préalablement ischémié. La stimulation du ganglion stellaire gauche augmente, par exemple, la conduction au niveau de l'aire myocardique infarctée (Janse *et al.*, 1985). Les catécholamines raccourcissent également la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaires (Matoba *et al.*, 1979; Kralios *et al.*, 1975). Elles favorisent également l'hétérogénéité électrique des cellules cardiaques puisque le raccourcissement de la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaires peut être variable d'un type de cellule à l'autre (Forfar *et al.*, 1985). Le raccourcissement de la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaires est en effet plus prononcé au niveau des cellules épicrodiques qu'au niveau des cellules endocardiennes lorsqu'on soumet le myocarde à l'effet de l'isoprotérénol. L'inhibition du courant Ito (effet direct ou lié à la tachycardie) expliquerait préférentiellement cette hétérogénéité (Nakayama et Fozzard, 1988). La répartition inhomogène des projections des ganglions stellaires sur les ventricules contribue encore à accroître l'hétérogénéité électrique des cellules cardiaques. Cette hétérogénéité détermine ainsi la disparité des périodes réfractaires et des vitesses de conduction dont nous avons vu qu'elles faisaient le lit des processus de réentrée.

3.4.1.2. ALTERATIONS DES FONCTIONS CARDIAQUES ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

3.4.1.2.1. INFLUENCE DE LA TACHYCARDIE SINUSALE

Plusieurs facteurs concourent à l'effet arythmogène de la tachycardie sinusale:

- 1) la tachycardie sinusale favorise la disparité des vitesses de conduction puisqu'elle facilite, selon le groupe cellulaire considéré, l'émergence de bloc ou de conduction supernormale (Kleber, 1983);
- 2) elle majore l'amplitude des post-dépolarisations tardives leur permettant alors d'atteindre le potentiel d'induction du potentiel d'action;
- 3) elle peut également majorer l'ischémie myocardique qui par elle-même favorise les troubles du rythme ventriculaire.

3.4.1.2.2. INFLUENCE DU SPASME CORONARIEN

Le spasme coronarien peut déclencher des troubles du rythme ventriculaire en induisant une ischémie myocardique.

La stimulation des récepteurs α -adrénergiques est vasoconstrictrice alors que la stimulation des récepteurs β -adrénergiques est vasodilatatrice. La résultante de ces deux effets, qui conditionne la perfusion myocardique, dépend de plusieurs facteurs encore incomplètement élucidés. Il semble néanmoins, selon Hagestad *et al.*, (1988) et Verrier *et al.*, (1987), que l'activation du système sympathique déclenche une ischémie myocardique différée. Dans un premier temps, le spasme coronarien α -adrénergique-dépendant serait compensé par l'augmentation de la pression artérielle. Mais secondairement, il se démasquerait lorsque la pression artérielle redevient normale, à arrêt de la stimulation sympathique (Papageorgiou *et al.*, 1988).

3.4.1.2.3. INFLUENCE DES CONTRAINTES HEMODYNAMIQUES

La brutale modification des conditions de charge durant la diastole mécanique des ventricules et l'augmentation de l'inotropisme cardiaque contribuent à modifier l'étirement des fibres cardiaques et à déclencher des arythmies (voir chapitre 4.3.1).

3.4.2. SYSTEME PARASYMPATHIQUE ET ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES

3.4.2.1. INFLUENCE ANTIARYTHMIQUE DU SYSTEME PARASYMPATHIQUE

Outre son inhibition de la libération de catécholamines, le système parasympathique

est antiarythmique parce qu'il interfère avec les mécanismes mis en jeu par le système sympathique pour rendre le cardiomyocyte hyperexcitable. Les effets antiarythmiques de l'acétylcholine pourraient en effet s'expliquer par l'inhibition de l'adénylate-cyclase via la stimulation des récepteurs M2 muscariniques et l'augmentation de la synthèse de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) via la stimulation des récepteurs M1 muscariniques. L'acétylcholine prévient, en effet, la potentialisation de l'entrée du calcium dans les cellules cardiaques par les activateurs de l'adénylate-cyclase (isoprotérénol et forskolin) ou par les inhibiteurs de la phosphodiesterase (isobutylméthylxanthine). Cet effet est bien lié à l'inhibition de l'adénylate-cyclase puisque l'acétylcholine n'empêche pas l'entrée de calcium potentialisée par l'AMPc lui-même ou par la PKA (Hescheler *et al.*, 1986). En ce qui concerne le GMPc, on a constaté qu'il s'opposait à l'entrée calcique préalablement potentialisée par l'activation de l'adénylate-cyclase (Hartzell et Fischmeister, 1986). Le mécanisme mis en jeu par le GMPc semble être l'activation d'une phosphodiesterase puisque les phosphodiesterases transforment l'AMPc en adénosine monophosphate (AMP). Le courant potassique repolarisant, $I_{k_{ach}}$, activé par la stimulation des récepteurs M2 muscariniques, contribuerait également à l'effet antiarythmique de l'acétylcholine.

Par ces différentes voies de transduction, l'acétylcholine s'opposerait donc à l'émergence d'hyperautomatisme et de post-dépolarisation.

3.4.2.2. INFLUENCE ARYTHMOGENE DU SYSTEME PARASYMPATHIQUE

L'acétylcholine peut cependant être proarythmique.

En activant des canaux potassiques et le courant $I_{k_{ach}}$ via la stimulation des récepteurs M2 muscariniques, l'acétylcholine contribue à la repolarisation, voire à l'hyperpolarisation des cardiomyocytes et à leur sortie de période réfractaire, elle déclencherait ainsi certaines fibrillations. Cet effet a été mis en évidence au niveau des noeuds sinusal et auriculo-ventriculaire (Sakmann *et al.*, 1983) puis au niveau des cellules auriculaires et des fibres de Purkinje (Carmeliet et Mubagwa, 1986).

Par la bradycardie qu'elle provoque, l'acétylcholine peut également démasquer un foyer ectopique.

La stimulation des récepteurs cholinergiques contribue également à accroître l'hétérogénéité électrophysiologique préexistante. L'acétylcholine a peu d'incidence sur le

potentiel d'action endocardique mais elle peut avoir deux effets opposés sur le potentiel d'action épicaudique. L'acétylcholine allonge, en augmentant le courant Ito et la phase 1 du potentiel d'action épicaudique, la durée de ce dernier à faible dose (10^{-7} - 10^{-6} M). Elle peut amputer, à forte dose (10^{-5} M), le potentiel d'action épicaudique de sa phase 2 en inhibant le courant calcique entrant. Ces deux effets sont directs ou secondaires à l'inhibition par l'acétylcholine de la libération de catécholamines. L'acétylcholine entraîne donc une augmentation de la disparité des périodes réfractaires entre l'épicarde et l'endocarde, et entre les cellules épicaudiques elles-mêmes (Litovsky et Antzelevitch, 1990). Elle pourrait ainsi déclencher des phénomènes de réentrée en phase 2 (Di Diego et Antzelevitch, 1993). La bradycardie induite par l'acétylcholine contribue également probablement à augmenter la disparité des périodes réfractaires entre les différentes cellules du myocarde puisqu'il existe une variabilité importante dans la fréquence-dépendance de la durée de leur potentiel d'action.

4. HEMODYNAMIQUE CARDIAQUE ET TROUBLES DU RYTHME VENTRICULAIRE

4.1. GENERALITES

Les mécanismes responsables des effets proarythmiques du système nerveux autonome ont souvent été étudiés sur des fragments de myocarde, inertes, dans un bain de tissu. Un facteur reste donc très souvent négligé: la perturbation des paramètres électrophysiologiques secondaire à la modification des conditions hémodynamiques.

Mieux connu sous le terme de feedback électromécanique, l'ensemble des modifications électrophysiologiques qui surviennent lors de l'étirement ou du raccourcissement des fibres cardiaques semble en effet pouvoir déclencher ou potentialiser des troubles du rythme ventriculaire dont la gravité peut aller de l'extrasystolie ventriculaire simple à la fibrillation ventriculaire. Longtemps méconnu ou négligé puisqu'il requiert des techniques d'enregistrement électrophysiologique sur du myocarde en mouvement, le feedback électromécanique a surtout été étudié depuis la mise au point d'enregistrement de potentiel d'action monophasique par des sondes appliquées facilement par succion sur le muscle cardiaque.

A travers les variations de la post- et de la pré-charge qu'il impose aux ventricules cardiaques, le système nerveux autonome semble donc être un bon candidat au déclenchement de trouble du rythme ventriculaire par feedback électromécanique. Son rôle dans ce domaine paraît d'autant plus important que sa dysrégulation et notamment l'hypercatécholaminergie complique souvent une cardiopathie et donc un coeur dyskinétique et/ou dilaté. Ainsi, outre son effet sur les conditions de charge, l'activation du système nerveux sympathique potentialiserait, en augmentant la vigueur de la systole, la traction des fibres cardiaques pathologiques dyskinétiques par la contraction des fibres myocardiques saines.

Nous nous proposons donc, dans ce chapitre, de rapporter les conséquences des modifications hémodynamiques sur l'électrophysiologie cardiaque et le déclenchement de trouble du rythme ventriculaire.

4.2. MODIFICATIONS HEMODYNAMIQUES ET PARAMETRES ELECTROPHYSIOLOGIQUES

4.2.1. EFFET DE L'ETIREMENT DU MUSCLE CARDIAQUE

L'étirement du muscle cardiaque peut avoir des conséquences sur la durée et l'amplitude du potentiel d'action et sur le potentiel de repos et la vitesse de conduction.

4.2.1.1. EFFET DE L'ETIREMENT DU MUSCLE CARDIAQUE SUR LA DUREE DU POTENTIEL D'ACTION ET DE LA PERIODE REFRACTAIRE

L'étirement des fibres cardiaques diminue la durée du potentiel d'action. Bien que controversé par quelques études (Benditt *et al.*, 1985, Gornick *et al.*, 1986 et Calkins *et al.*, 1991), cet effet fut mis en évidence dans différentes espèces et préparations par différentes techniques d'enregistrement. Ainsi, Dudel *et al.* (1954) et Kaufmann *et al.* (1970) montrèrent respectivement, par enregistrement intracellulaire direct, que l'étirement mécanique de cœurs entiers d'amphibiens et de muscles papillaires de chats raccourcissait la durée du potentiel d'action. Ce résultat fut confirmé plus récemment par Lermann *et al.* (1985), Calkins *et al.* (1989) et Franz *et al.* (1989) qui raccourcirent la durée de potentiels d'action et/ ou de périodes réfractaires épicaudiques de ventricules gauches de chiens en augmentant le volume et donc la pression intraventriculaire. Ce raccourcissement fut également mis en évidence chez l'homme puisque Taggart *et al.* (1992) enregistrèrent, chez leurs patients, un raccourcissement de la durée du potentiel d'action à l'endocarde

ventriculaire durant la phase de relâchement d'une manoeuvre de Valsalva. Kaseda *et al.* (1988) et Klein *et al.* (1990) montrèrent également, chez l'homme, qu'une augmentation du volume des oreillettes raccourcissait la durée du potentiel d'action à l'endocarde auriculaire.

Le raccourcissement, par l'étirement des fibres cardiaques, de la durée du potentiel d'action semble néanmoins dépendre du niveau de repolarisation de ce dernier. La durée des potentiels d'action épicaudiques des cœurs de chiens de Franz *et al.* (1989) ne fut, en effet, raccourcie qu'à 20% de leur repolarisation. Hansen (1993) enregistra également un raccourcissement de la durée du plateau mais un retard à la repolarisation en phase 3 de potentiels d'action ventriculaires, lors d'une augmentation de volume dans le ventricule gauche de cœurs canins. Ainsi, l'étirement des fibres cardiaques ramènerait en permanence le potentiel de membrane vers -30 mV (Zabel *et al.*, 1993; Fig. 10). L'apparition de dépolarisations en phase 3 expliquerait donc l'allongement tardif, par l'étirement des fibres cardiaques, de la durée du potentiel d'action (Franz *et al.*, 1989, Hansen, 1993). Ces dépolarisations expliqueraient également l'allongement des périodes réfractaires enregistré par Benditt *et al.* (1985) et Gornick *et al.* (1986) lors d'une occlusion aortique ou au site de traction du muscle papillaire.

Dans les expériences rapportées précédemment, l'étirement des fibres cardiaques fut préférentiellement obtenu par occlusion aortique. Hansen (1993) et Franz *et al.* (1989) différencièrent donc les responsabilités respectives des variations de la pré- et de la post-charge dans les modifications électrophysiologiques décrites ci-dessus. Par un système de servo-pompe utilisant des cœurs de chiens, ils purent effectivement modifier l'obstacle à l'éjection et le volume intraventriculaire indépendamment. Ils conclurent que seule l'augmentation de la pré-charge et donc l'étirement des fibres cardiaques diminuait la durée du potentiel d'action. L'augmentation de la post-charge induisit par contre des dépolarisations en phase 3 du potentiel d'action dont l'amplitude fut diminuée par la levée progressive de l'obstacle à l'éjection. On ne peut cependant éliminer formellement l'implication de l'étirement des fibres myocardiques dans l'induction de ces dépolarisations puisqu'il existe, sur cœur entier, un certain degré d'asynchronisme de contraction. Les fibres cardiaques contractées peuvent donc étirer du myocarde en diastole mécanique (voir chapitre 4.5.1).

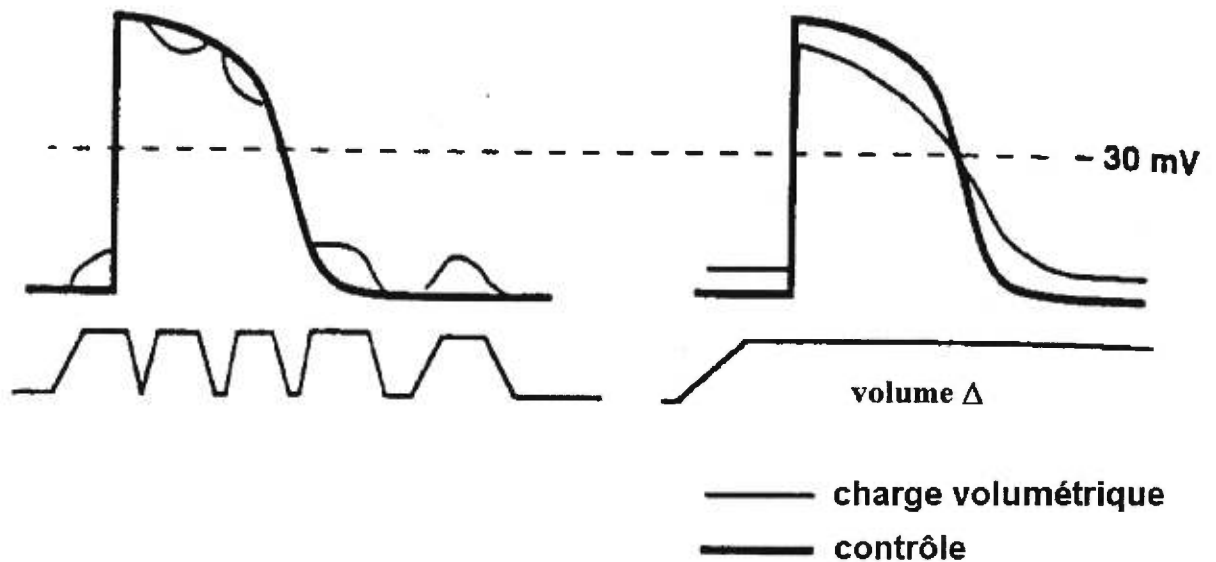


Fig. 10. Effet d'une succession d'étirements et d'un étirement soutenu sur le contour et l'amplitude du potentiel d'action

A. Les étirements successifs entraînent une repolarisation membranaire durant la phase dépolarisée du potentiel d'action et une dépoliarisation membranaire durant la phase repolarisée du potentiel d'action. L'étirement n'eut aucun effet sur le contour du potentiel d'action lorsque le potentiel membranaire était à moitié repolarisé à -30 mV .

B. L'étirement soutenu diminue l'amplitude du potentiel d'action et dépoliarisa le potentiel de repos, il raccourcit également la durée du plateau du potentiel d'action mais retarda la repolarisation finale de ce dernier. Le contour du potentiel d'action en A peut être superposé à celui de B. (D'après Zabel *et al.*, 1993).

4.2.1.2. EFFET DE L'ÉTIREMENT DU MUSCLE CARDIAQUE SUR LE POTENTIEL DE REPOS ET L'AMPLITUDE DU POTENTIEL D'ACTION

Des électrodes intracellulaires implantées dans le réseau de Purkinje et dans le muscle ventriculaire enregistrèrent une dépolarisation du potentiel de repos et une diminution de l'amplitude du potentiel d'action consécutivement à l'étirement du muscle cardiaque (Penefsky et Hoffman, 1963, Deck, 1964, Boland et Troquet, 1980). La dépolarisation partielle du potentiel de repos entraîna une diminution des vitesses de conduction (Penefsky et Hoffman, 1963, Dominguez et Fozzard, 1979). Ces résultats furent d'abord confirmés par Franz *et al.* (1989) sur cœurs canins *in situ* et sur cœurs canins isolés perfusés, puis par Franz *et al.* (1992) sur cœurs isolés perfusés de lapins. Ces modifications semblèrent néanmoins dépendre de l'importance de l'étirement des fibres cardiaques puisque la dépolarisation partielle du potentiel de repos et le ralentissement des vitesses de conduction n'apparurent que lorsque l'étirement myocardique devint suffisamment important pour que l'inotropisme cardiaque en soit altéré (Penefski et Hoffman, 1963). Ainsi, la durée du potentiel d'action semble plus sensible à l'étirement des fibres cardiaques que le potentiel de repos, la vitesse de conduction et l'amplitude du potentiel d'action. Cette différence pourrait expliquer les résultats dissociés de Reiter *et al.* (1988) qui enregistrèrent une diminution des périodes réfractaires sans modification des vitesses de conduction au niveau de ventricules gauches de cœurs isolés perfusés de lapins étirés par une surcharge volumétrique.

4.2.2. EFFET DU RACCOURCISSEMENT DU MUSCLE CARDIAQUE

Le raccourcissement du muscle cardiaque allonge la durée de son potentiel d'action. Ainsi, le potentiel d'action d'une contraction isométrique est plus court que celui d'une contraction isotonique. Stauch (1960) mit en évidence ce phénomène pour la première fois en 1960 lorsqu'il enregistra, sur cœur de grenouille, que le Q-T électrocardiographique d'une contraction isotonique était plus long que celui d'une contraction isométrique. Plus tard, Stauch (1966) et Lab (1968) confirmèrent ce résultat, par recueil de potentiel d'action monophasique, lorsqu'ils montrèrent que la durée du plateau du potentiel d'action était plus courte pendant une contraction isovolumétrique que lors d'une systole sans obstacle à l'éjection. Ce phénomène fut également observé lorsqu'on permit au muscle cardiaque de se raccourcir après que sa contraction ait débuté selon un mode isométrique. L'importance de l'allongement du potentiel d'action dépendrait alors du moment où la contraction devient

isotonique. Ainsi, Lab (1980) montra qu'un relâchement du muscle cardiaque, en début ou en fin de contraction isométrique, ne s'accompagnait pas ou peu d'une modification de la durée de son potentiel d'action. Kaufmann *et al.* (1971), Hennekes *et al.* (1977) et Lab (1980) s'accordèrent cependant pour dire qu'un relâchement du muscle cardiaque, au pic de sa contraction isométrique, allongeait la durée de son potentiel d'action (Lab, 1980; Fig. 11). Lab (1980) put d'ailleurs corrélérer l'importance de l'allongement de la durée du potentiel d'action avec le degré de désactivation musculaire. Le relâchement tardif du muscle cardiaque pourrait cependant induire, dans certains cas, une nouvelle dépolarisation (Cranefield *et al.*, 1977). Lab (1980) montra par ailleurs que la contraction musculaire devait avoir débuté selon un mode isométrique pour que le raccourcissement brutal, par son relâchement, de la fibre cardiaque, allonge la durée de son potentiel d'action.

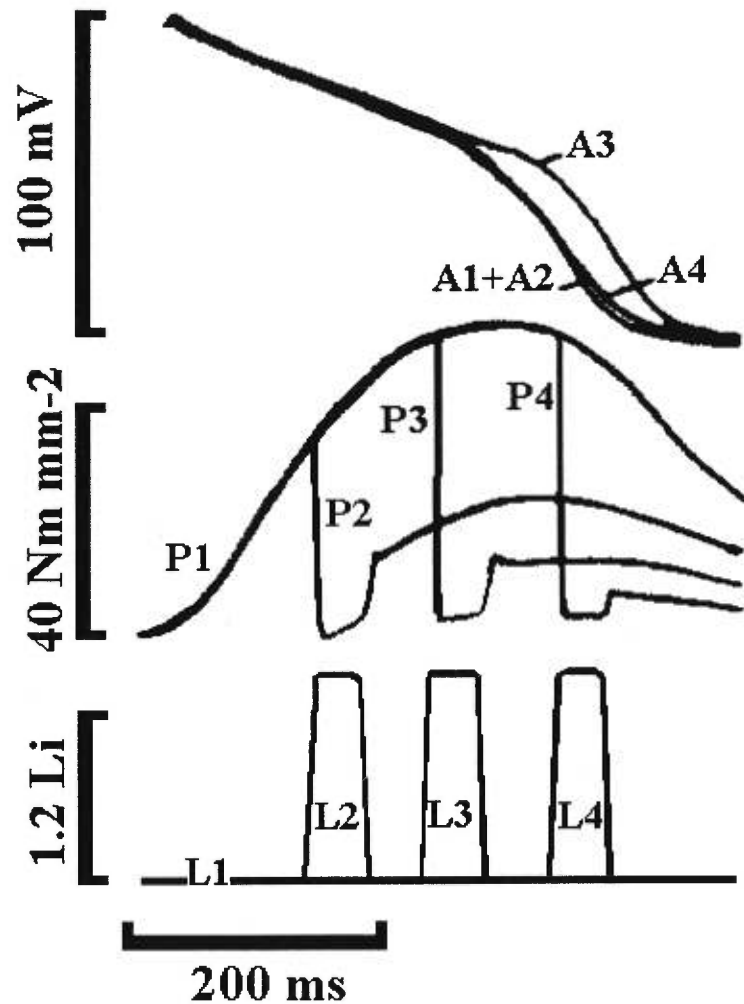


Fig. 11. Relation entre la durée du potentiel d'action, la longueur des fibres cardiaques et la tension développée par le muscle cardiaque

La durée du potentiel d'action des cardiomyocytes (A1) a d'abord été mesurée pendant la contraction isométrique du muscle cardiaque (L1/P1). Les fibres cardiaques furent alors relâchées durant la contraction isométrique. Leur raccourcissement (L2-L4) entraîna une diminution de la force développée par le muscle cardiaque (P2-P4). La durée du potentiel d'action des cardiomyocytes (A3, A4) fut augmentée lorsque les fibres cardiaques furent relâchées près du pic de tension musculaire (L3/P3, L4/P4). Le relâchement précoce des fibres cardiaques (L2/P2) n'eut par contre aucune incidence sur la durée de leur potentiel d'action (A2). (D'après Lab, 1980).

Abréviations: A: durée du potentiel d'action, L: longueur des fibres cardiaques, P: tension développée par le muscle cardiaque

4.3. MODIFICATIONS HEMODYNAMIQUES ET ACTIVITES ECTOPIQUES

Les modifications hémodynamiques peuvent induire, dans certaines conditions, un potentiel d'action et une contraction propagée.

4.3.1. ETIREMENT ET ACTIVITES ECTOPIQUES

Franz *et al.* (1992) firent battre, par expansion volumétrique, des ventricules de cœurs isolés perfusés de lapins en bloc auriculo-ventriculaire (Franz *et al.*, 1992; Fig. 12). Ces battements furent induits par une augmentation seuil et rapide du volume intraventriculaire gauche. Des résultats identiques furent obtenus avec des cœurs isolés perfusés de grenouilles (Lab, 1978), de porcs (Dean et Lab, 1989) et de chiens (Hansen *et al.*, 1990; Stacy *et al.*, 1992).

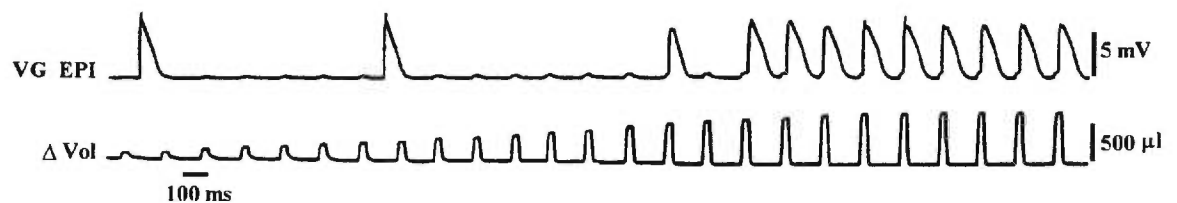


Fig. 12. Effet d'une succession de surcharges volumétriques rapides sur le potentiel de membrane épicaudique du ventricule gauche d'un cœur isolé perfusé de lapin en bloc auriculo-ventriculaire

Les surcharges volumétriques entraînent des dépolarisations membranaires dont l'amplitude augmenta avec celle de chaque surcharge volumétrique. Quelques rares battements d'échappement ventriculaire furent par ailleurs déclenchés spontanément. Des potentiels d'action furent finalement générés par l'étirement myocardique volumétrique lorsque les dépolarisations successives atteignirent le potentiel seuil. (D'après Franz *et al.*, 1992).

Abréviations: VG: ventricule gauche, EPI: épicaudique, VOL: volume

Le déclenchement d'une activité ectopique dépendrait donc de l'amplitude mais aussi de la vitesse avec laquelle le myocarde est étiré. Ainsi, l'incidence des arythmies augmenta avec l'importance du volume administré dans le ventricule gauche des coeurs isolés perfusés de chiens dans l'étude de Hansen *et al.* (1990). L'augmentation de la vitesse de l'expansion volumétrique diminua cependant le volume à administrer pour obtenir des arythmies dans 50% des cas (ΔV_{50}). L'expansion volumétrique dut également être réalisée ou maintenue jusqu'en diastole mécanique pour que des arythmies puissent être déclenchées. Franz *et al.* (1992) étudièrent alors l'influence de la vitesse et de l'amplitude de l'étirement du muscle cardiaque sur le déclenchement d'arythmie cardiaque en testant systématiquement l'effet de l'administration de 1500 volumes à 3 amplitudes et à 4 vitesses différentes. Ils montrèrent, par une régression logistique, que la probabilité d'occurrence des activités ectopiques augmentait indépendamment avec l'amplitude et la vitesse de l'étirement volumétrique (Franz *et al.*, 1992; Fig. 13). Ainsi, l'administration d'un volume de 0.5ml à la vitesse de 1.34 ml/s n'induisit qu'une dépolarisation sans arythmie alors que l'injection du même volume, à la vitesse de 10 ml/s, déclencha une activité ectopique. Ces résultats expliqueraient donc ceux de Lermann *et al.* (1985), Calkins *et al.* (1989) et Hansen *et al.* (1992) qui ne déclenchèrent pas d'arythmie par une augmentation graduelle du volume dans le ventricule gauche de leurs coeurs isolés perfusés de chiens ou de lapins.

Hansen *et al.* (1990) corrélèrent également l'induction des arythmies au volume intraventriculaire gauche de base. Le ΔV_{50} diminua en effet de 12.4 ml à 6.7 ml lorsque le volume intraventriculaire gauche de base augmenta de 20 à 40 ml. Ce résultat fut cependant contesté par Franz *et al.* (1992) qui ne modifièrent pas, par une augmentation du volume de base de leurs ventricules gauches de lapins, l'occurrence des activités ectopiques déclenchées par l'étirement myocardique volumétrique. Le volume total 50 (volume de base + ΔV_{50}) augmenta cependant avec le volume intraventriculaire gauche de base dans l'étude de Hansen *et al.* (1990). Ce résultat signifierait donc qu'il existe un phénomène adaptatif, il expliquerait également que l'étirement myocardique graduel ne déclenche pas d'arythmie.

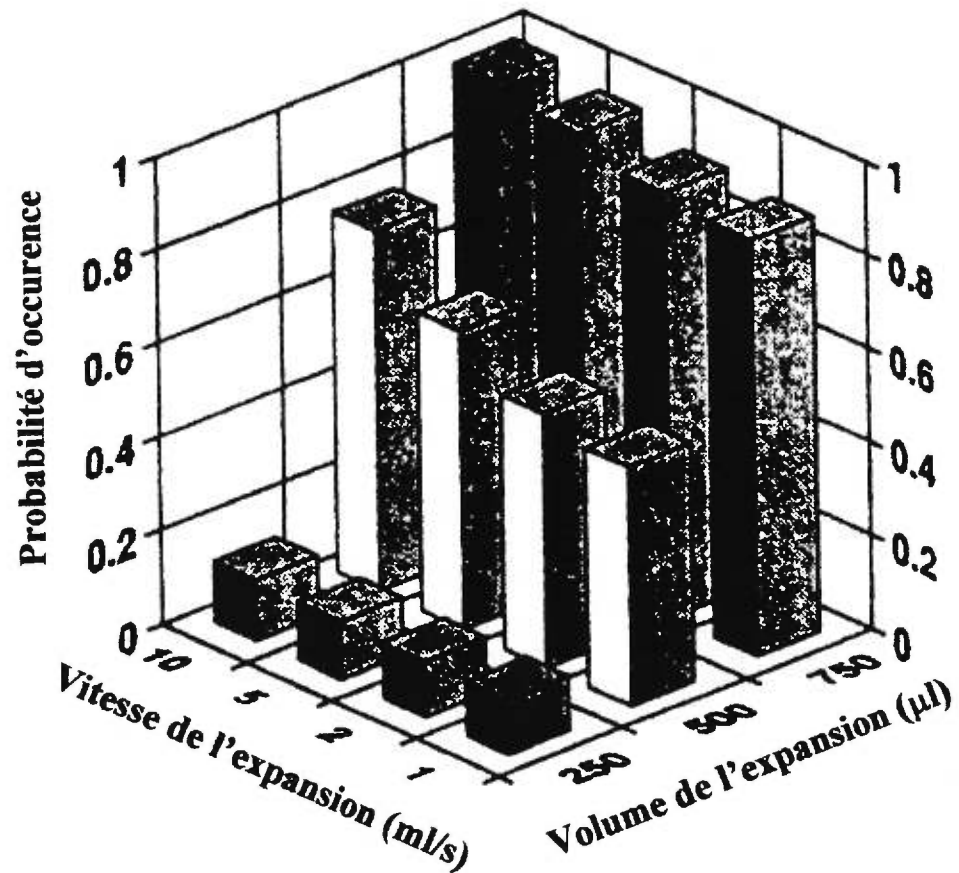


Fig. 13. Représentation en 3 dimensions de la probabilité d'occurrence des activités ectopiques en fonction de l'amplitude et de la vitesse de l'étirement volumétrique. Les données ont été tirées d'une régression logistique multiple incluant 6 paramètres. L'amplitude et la vitesse de l'expansion volumétrique furent les 2 seuls critères à prédire de façon significative l'induction d'activités ectopiques. Bien que l'amplitude de la surcharge volumétrique en fut un meilleur facteur prédictif, la vitesse de l'incrément volumétrique contribua également à augmenter significativement la probabilité d'occurrence des activités ectopiques lorsque l'amplitude de la surcharge volumétrique fut de moyenne importance. (D'après Franz *et al.*, 1992).

Les activités ectopiques naîtraient de dépolarisations membranaires. Ainsi, Franz *et al.* (1989, 1992) et Lab (1982) corrélèrent le déclenchement d'arythmie avec l'enregistrement de dépolarisations à l'épicarde et à l'endocarde lors de l'étirement du muscle cardiaque. Ce résultat fut cependant contesté par Calkins *et al.* (1991) qui ne mirent pas en évidence de relation entre la présence de dépolarisation à l'endocarde ventriculaire et le déclenchement d'arythmie. Le site endocardique du recueil des potentiels d'action pourrait néanmoins expliquer ce résultat négatif. L'étirement myocardique dépolariserait donc le potentiel de membrane jusqu'à un potentiel seuil d'induction d'un potentiel d'action et d'une activité ectopique.

4.3.2. RACCOURCISSEMENT ET ACTIVITES ECTOPIQUES

Un potentiel d'action et une contraction propagée purent être déclenchés par le relâchement du muscle cardiaque pendant une contraction isométrique (Kaufman *et al.*, 1971; Cranefield *et al.*, 1977 et Daniels *et al.*, 1991). Ils furent induits par une dépolarisation membranaire. Le relâchement du muscle cardiaque dut donc être suffisamment tardif, durant sa contraction isométrique, pour que la dépolarisation survienne sur des cardiomyocytes sortis de période réfractaire. L'amplitude de la dépolarisation dut en revanche être suffisamment importante pour que le potentiel de membrane atteigne le potentiel seuil d'induction d'un potentiel d'action et d'une contraction propagée. Le déclenchement d'une activité ectopique dépendrait donc d'un compromis entre l'importance de la dépolarisation qui lui donne naissance et qui est diminuée lorsque le muscle cardiaque est relâché tardivement et l'état de repolarisation et donc d'excitabilité des cardiomyocytes.

4.4. BASE IONIQUE DU FEEDBACK ELECTROMECHANIQUE

Le feedback électromécanique est expliqué par deux mécanismes:

- l'ouverture de canaux ioniques sensibles à l'étirement,
- la modification du métabolisme du calcium dont le facteur déclenchant semble être dominé par l'altération de l'affinité du calcium pour l'appareil contractile des cardiomyocytes.

4.4.1. LES CANAUX IONIQUES SENSIBLES A L'ETIREMENT

4.4.1.1. GENERALITES

Les canaux ioniques sensibles à l'étirement sont présents dans toutes les cellules, ils sont impliqués dans de nombreuses fonctions. Ainsi, ils peuvent intervenir dans des

domaines aussi variés que la facilitation de la libération de substances vasoactives de l'endothélium vasculaire (Naruse et Sokabe, 1993), la croissance du muscle strié squelettique (Franco et Lansman, 1990) ou la régulation du volume cellulaire (Sakadi et Parker, 1991; Suleymanian *et al.*, 1995). Leur sélectivité aux ions dépend de la lignée cellulaire à laquelle ils appartiennent. Ils peuvent être perméables à un ou plusieurs ions dont des anions (le Cl) ou des cations monovalents ou divalents (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}). Une cellule peut avoir un ou plusieurs types de canaux sensibles à l'étirement. Ces canaux sont caractérisés par leur courbe voltage/courant, leur perméabilité ionique et l'effet d'agents pharmacologiques (Franco et Lansman, 1990; Yang et Sachs, 1990; Hansen *et al.* 1991; Hansen *et al.* 1995).

4.4.1.2. LES CANAUX IONIQUES SENSIBLES A L'ETIREMENT DES CARDIOMYOCYTES

Outre le fait qu'ils peuvent être impliqués dans la croissance myocardique et le remodelage ventriculaire en réponse à une altération hémodynamique, les canaux ioniques sensibles à l'étirement des cardiomyocytes interviennent également dans la régulation de la contraction et de l'excitabilité. Ainsi, Sigurdson *et al.* (1992) montrèrent que l'activation des canaux ioniques sensibles à l'étirement augmentait le calcium intracellulaire de cardiomyocytes étirés de poulet. Ces canaux ioniques contribueraient ainsi à la loi de Frank-Starling.

Les dépolarisations membranaires décrites au chapitre 4.3.1 seraient induites par l'ouverture de canaux ioniques sensibles à l'étirement et perméables au calcium et au sodium. Ces canaux furent d'abord isolés dans les cardiomyocytes de lapin et d'embryon de poulet (Hagiwara *et al.*, 1992; Ruknudin *et al.*, 1993). Ainsi, les arythmies déclenchées par l'étirement volumétrique de ventricules gauches de cœurs isolés perfusés de chiens furent successivement facilitées puis inhibées par l'augmentation de la concentration en calcium puis par la diminution de la concentration en sodium du perfusé (Hansen *et al.*, 1995). Craelius *et al.* (1988) avaient préalablement identifié des canaux sensibles à l'étirement, au niveau de cardiomyocytes néonataux de rats, dont l'activation induisait une dépolarisation membranaire. Ces canaux s'étaient révélés non sélectifs aux cations et avaient un potentiel d'équilibre entre ceux imposés par le sodium et le potassium à -32 mV. Ils ne semblaient pas être soumis à des phénomènes adaptatifs puisqu'ils restaient ouverts pendant toute la

période de l'étirement myocardique sans signe de fatigue. Les propriétés électrophysiologiques de ces canaux ioniques concordèrent donc bien avec les résultats de Zabel *et al.* (1993): rappelons que, selon cette équipe, l'étirement du muscle cardiaque ramène en permanence le potentiel de membrane vers -30 mV et qu'il est sans effet sur du muscle cardiaque à moitié repolarisé à -30 mV. Les propriétés des canaux ioniques sensibles à l'étirement expliqueraient également que l'étirement du muscle cardiaque raccourcisse la durée du potentiel d'action en phase précoce de repolarisation, allonge la durée du potentiel d'action en phase tardive de repolarisation et dépolarise le potentiel de repos. L'inactivation, par le calcium, des canaux calciques voltage-dépendants et l'activation de canaux potassiques sensibles au calcium contribueraient également au raccourcissement, par l'étirement du muscle cardiaque, de la durée du potentiel d'action. Ce raccourcissement fut effectivement bien corrélé à l'augmentation du calcium intracellulaire dans l'étude de Lab (1984).

4.4.1.3. ASPECT PHARMACOLOGIQUE

Les canaux ioniques sensibles à l'étirement sont inhibés spécifiquement par les lanthanides. Le Gadolinium, un lanthanide trivalent, bloqua effectivement, de façon dose-dépendante, les canaux ioniques sensibles à l'étirement d'oocytes de *Xenopus* (Yang et Sachs, 1989). Ces résultats furent confirmés par Hansen *et al.* (1991) qui inhibèrent, de façon dose-dépendante, par le Gadolinium, des arythmies induites par l'étirement volumétrique du ventricule gauche de coeurs isolés perfusés de chiens.

Les antiarythmiques classiques se révélèrent par contre sans effet sur les canaux ioniques sensibles à l'étirement:

- les antagonistes des canaux calciques voltage-dépendants n'eurent d'effet ni sur la dépolarisation ni sur les arythmies déclenchées par l'étirement myocardique (Hansen *et al.*, 1991);

- la lidocaïne inhiba les arythmies sans modifier l'amplitude de la dépolarisation induite par l'expansion volumétrique dans l'étude de Hansen *et al.* (1995). Ainsi, l'effet antiarythmique de la lidocaïne fut uniquement expliqué par l'inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants et responsables de l'induction du potentiel d'action.

4.4.2. METABOLISME CALCIQUE ET MODIFICATIONS HEMODYNAMIQUES

Afin de mieux comprendre comment les modifications de l'étirement myocardique peuvent avoir une incidence sur le métabolisme calcique des cardiomyocytes, voici un rappel des différents mouvements calciques pendant un cycle cardiaque normal.

4.4.2.1. MOUVEMENT CALCIQUE PENDANT UN CYCLE CARDIAQUE NORMAL (BERS, 1995; FIG. 14)

Lorsque le muscle cardiaque est dépolarisé par un potentiel d'action, la pénétration du calcium dans le cardiomyocyte se fait essentiellement par les canaux calciques voltage-dépendants. L'antipore électrogénique Na/Ca qui échange 1 ion calcique contre 3 ions sodiques et les canaux ioniques sensibles à l'étirement participeraient également à l'influx calcique intracellulaire. L'antipore Na/Ca serait préférentiellement activé lorsque les concentrations sodiques intracellulaires sont élevées et à des potentiels membranaires très positifs. Pendant que quelques ions calciques intracellulaires vont directement activer les myofilaments par leur fixation sur la troponine C, la majeure partie d'entre eux déclenchent la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique. Les canaux ioniques perméables au calcium du réticulum sarcoplasmique sont effectivement activés par le calcium. Pendant une contraction normale, le réticulum sarcoplasmique libère ainsi 50% de son calcium gardé en réserve. Ce calcium va également activer les myofilaments par sa fixation sur la troponine C.

Le calcium se fixe sur le sarcomère du cardiomyocyte en fin de diastole mécanique alors que la contraction, qui raccourcit la longueur du sarcomère, libère le calcium dans le milieu intracellulaire en fin de systole. L'onde calcique qui en résulte peut être mesurée par les photoprotéines sensibles au calcium telle que l'aequorin (Allen et Kurihara, 1982, Allen et Kentish, 1988).

Pour que la relaxation survienne, le calcium est extrudé du cardiomyocyte par 4 systèmes transporteurs:

- la Ca^{++} -ATPase du réticulum sarcoplasmique,
- l'antipore Na/Ca,
- la Ca^{++} -ATPase de la membrane plasmique,
- l'uniporteur à calcium des mitochondries.

Les deux premiers systèmes sont de loin prépondérants et leur contribution respective dépend de l'espèce considérée. Ainsi, l'implication de l'antipore Na/Ca est plus

importante chez le lapin que chez le rat alors que la contribution de la Ca^{++} -ATPase du réticulum sarcoplasmique domine chez le rat (Bassani *et al.*, 1994).

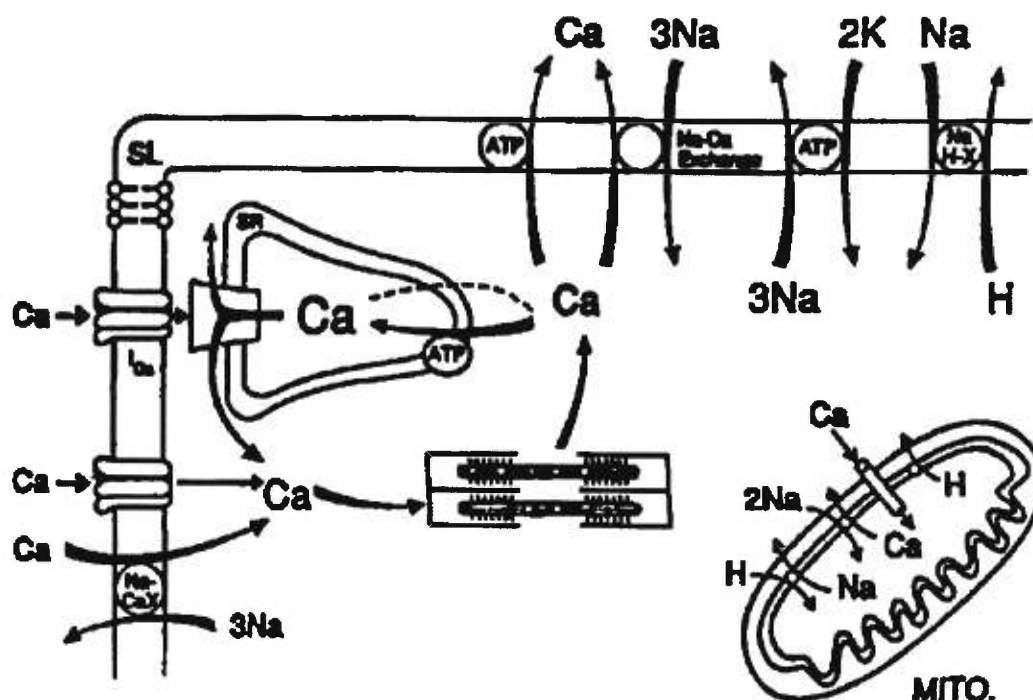


Fig. 14. Mouvement calcique cellulaire durant un cycle cardiaque normal

Lorsque le muscle cardiaque est dépolarisé par un potentiel d'action, la pénétration du calcium dans le cardiomyocyte se fait essentiellement par les canaux calciques voltage-dépendants. Le calcium libère alors le calcium du réticulum sarcoplasmique qui se fixe sur la troponine C et induit la contraction. En raccourcissant l'appareil contractile, la contraction myocardique détache le calcium du sarcomère. Le calcium est alors extrudé du cardiomyocyte par la Ca^{++} -ATPase du réticulum sarcoplasmique, l'antipore Na/Ca, la Ca^{++} -ATPase de la membrane plasmique et l'uniporteur à calcium des mitochondries. (D'après Bers, 1995).

Abréviations: Ica: courant calcique entrant par les canaux calciques voltage dépendant, Na-Ca Exchange ou Na-CaX: antipore Na/Ca, Na-HX: antipore Na/H, mito: mitochondrie, SR: réticulum sarcoplasmique, SL: sarcolème

4.4.2.2. CONSEQUENCE DE LA MODIFICATION DE L'ÉTIREMENT DU MUSCLE CARDIAQUE SUR LE METABOLISME DU CALCIUM

L'étirement du muscle cardiaque entraîne une augmentation:

- de la fixation du calcium sur les protéines contractiles,
- de la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique,
- de la pénétration du calcium dans les cardiomyocytes par les canaux ioniques sensibles à l'étirement.

La fixation du calcium sur la troponine C fut effectivement fonction de l'importance de la force développée par du muscle cardiaque dont on modifiait la longueur dans l'étude de Allen et Kurihara (1982). Ces résultats furent confirmés par Allen et Kentish (1988) sur du muscle cardiaque pelé de furet, débarrassé de son réticulum sarcoplasmique. Lakatta (1987) montra par ailleurs que l'augmentation, par l'étirement du muscle cardiaque, du calcium libre dans les cardiomyocytes était liée à une libération accrue du calcium du réticulum sarcoplasmique. La pénétration du calcium dans les cellules cardiaques par les canaux ioniques sensibles à l'étirement contribuerait également à cette augmentation.

La fixation du calcium sur les protéines contractiles serait néanmoins le premier paramètre à être affecté par l'étirement des fibres cardiaques. Ainsi, Allen et Kurihara (1982) montrèrent que la concentration en calcium libre, dans les cardiomyocytes, était transitoirement diminué par l'étirement du muscle cardiaque. A l'inverse, un brutal relâchement des fibres myocardiques, pendant une contraction isométrique, entraîna une augmentation du calcium libre dans la cellule cardiaque. L'extrusion de ce calcium serait alors assurée par l'antipore Na/Ca et la Ca^{++} -ATPase du réticulum sarcoplasmique. L'activation de l'antipore Na/Ca expliquerait ainsi, l'augmentation de la durée et/ou les dépolarisations en phase 3 du potentiel d'action enregistrées dans ce contexte (Kass *et al.*, 1978; Mullin, 1979).

4.5. FEEDBACK ELECTROMECHANIQUE ET ARYTHMIES SUR CŒUR *IN SITU*

Le feedback électromécanique a un effet direct sur le déclenchement des arythmies, il faciliterait également les phénomènes de réentrée ou les activités déclenchées.

4.5.1 EFFET DIRECT DU FEEDBACK ELECTROMECHANIQUE

Durant un cycle cardiaque normal, la contraction myocardique débute 50 ms après la phase 0 de son potentiel d'action. La tension développée par le muscle cardiaque atteint donc son maximum alors que le myocarde est à moitié repolarisé au potentiel d'équilibre des canaux ioniques sensibles à l'étirement à -30 mV. Le pic de pression intraventriculaire survient donc au moment où les cardiomyocytes sont majoritairement repolarisés à ce potentiel membranaire. La contraction musculaire diminue par ailleurs la distensibilité myocardique. On voit donc que par la polarité membranaire et par la diminution de la compliance des fibres myocardiques qu'elle impose durant le pic de pression intraventriculaire, la séquence du cycle cardiaque normal protège contre l'étirement brutal des fibres myocardiques et contre le développement d'arythmie cardiaque.

Ces arythmies ne peuvent donc être déclenchées que s'il existe une brutale modification des conditions de charge durant la diastole mécanique des ventricules ou si la contraction myocardique est suffisamment asynchrone pour que la région contractée étire du myocarde sorti de systole.

Une pic hypertensif pourrait donc constituer une première cause d'arythmie par étirement myocardique. La contraction myocardique est par ailleurs naturellement asynchrone puisque la dépolarisation myocardique, qui dicte la séquence de contraction et de relaxation du muscle cardiaque, dure 100 ms chez l'homme. Cet asynchronisme peut donc être aggravé par toute manoeuvre susceptible de ralentir la dépolarisation myocardique. On peut donc suspecter que les arythmies par étirement soient facilitées par un bloc de branche ou l'administration d'antiarythmiques de classe I. L'effet proarythmique de ces drogues semble d'ailleurs bien corrélé à l'élargissement des complexes QRS. La dyskinésie myocardique semble également pouvoir favoriser le déclenchement d'arythmie par étirement. Ainsi, les arythmies des cardiopathies ischémiques semblent naître préférentiellement du bord des cicatrices d'infarctus, zone frontière entre du myocarde sain et du myocarde akinétique (Tobler *et al.*, 1986; Calkins *et al.*, 1989). Dans le prolapsus de la valve mitrale, les tractions rythmiques des muscles papillaires paraissent également être responsables des extrasystoles ventriculaires fréquemment rencontrées dans ce contexte (Levy, 1992; Vohra *et al.*; 1993).

En augmentant la vigueur de la contraction myocardique et les conditions de charge des ventricules, l'activation du système sympathique semble pouvoir aggraver l'induction des arythmies par étirement. Il est également probable que l'augmentation chronique de la post- et ou de la pré-charge rencontrée dans l'HTA et l'insuffisance cardiaque favorise leur développement puisque Hansen *et al.* (1990) montrèrent que l'induction de ces arythmies était facilitée par l'augmentation du volume intraventriculaire basal.

4.5.2. FEEDBACK ELECTROMECHANIQUE ET PHENOMENE DE REENTREE

L'étirement myocardique favorise les phénomènes de réentrée puisqu'il diminue la durée du potentiel d'action et ralentit les vitesses de conduction. On abaissa ainsi le seuil de fibrillation ventriculaire de coeurs isolés perfusés de rats et de lapins en dilatant leurs ventricules (Rosen *et al.*, 1991; Jalal *et al.*, 1992). Cette diminution fut effectivement bien corrélée au raccourcissement de la durée des potentiels d'action et des périodes réfractaires ventriculaires (Jalal *et al.*; 1992). Ces modifications électrophysiologiques raccourcirent également les circuits de réentrée fonctionnelle puisque Waxman *et al.* (1991) ralentirent, en levant leurs patients, la fréquence de leur flutter auriculaire. On peut donc suspecter que l'étirement myocardique augmente aussi le créneau d'excitabilité des réentrées autour d'un obstacle fixe.

En augmentant la disparité des périodes réfractaires, l'étirement myocardique contribue encore, sur cœur sain comme sur cœur pathologique, à l'induction de phénomènes de réentrée. Les périodes réfractaires ventriculaires furent raccourcies de façon hétérogène par la dilatation du ventricule gauche de coeurs sains isolés perfusés de lapins (Reiter *et al.*, 1988). Cette hétérogénéité fut également enregistrée sur cardiopathies ischémiques puisque les périodes réfractaires furent plus courtes au bord de la cicatrice d'infarctus qu'en zone saine après une surcharge volumétrique ventriculaire (Tobler *et al.*, 1986; Calkins *et al.*, 1989).

Plus qu'une véritable cause d'arythmie par réentrée, les modifications électrophysiologiques, secondaires à l'étirement myocardique, constituent plutôt un milieu favorable au développement de réentrée à partir d'une extrasystole ventriculaire déclenchante.

4.5.3. FEEDBACK ELECTROMECHANIQUE ET TROUBLES DE L'EXCITABILITE

4.5.3.1. FEEDBACK ELECTROMECHANIQUE ET HYPERAUTOMATISME

Selon Kaufmann (1967), l'étirement des fibres cardiaques facilite l'automatisme du réseau de Purkinje et du noeud sinusal. Ce résultat reste néanmoins spéculatif puisqu'il est très difficile de différencier une dépolarisation membranaire simple d'une facilitation, par l'étirement myocardique, de la pente de dépolarisation spontanée d'un tissu doué d'excitabilité.

4.5.3.2. FEEDBACK ELECTROMECHANIQUE ET ACTIVITES DECLENCHEES

4.5.3.2.1. FEEDBACK ELECTROMECHANIQUE ET ACTIVITES DECLENCHEES SUR POST-DEPOLARISATIONS PRECOCES

Bien que les dépolarisations membranaires induites par l'étirement myocardique ressemblent parfois au post-dépolarisations précoces, elles ne peuvent être assimilées à ce trouble de l'excitabilité qui fait appel à un mécanisme électrophysiologique bien particulier. Les post-dépolarisations précoces naissent en effet d'un potentiel d'action dont l'allongement active de façon oscillatoire les canaux calciques ou sodiques voltage-dépendants. Les dépolarisations membranaires, qui sont déclenchées par l'étirement myocardique, ne requièrent pas de potentiel d'action, rappelons qu'elles peuvent faire battre, si elles atteignent le potentiel seuil, des coeurs en bloc auriculo-ventriculaire complet. Leur émergence, dans le cycle cardiaque, peut, d'ailleurs, être détachée du potentiel d'action puisqu'elle dépend du moment où le muscle cardiaque est étiré.

4.5.3.2.2. FEEDBACK ELECTROMECHANIQUE ET ACTIVITES DECLENCHEES SUR POST-DEPOLARISATIONS TARDIVES

En interférant avec le métabolisme calcique cellulaire, la modification brutale de la longueur des fibres cardiaques semble pouvoir favoriser l'émergence de post-dépolarisations tardives. Rappelons que le raccourcissement brutal des fibres cardiaques entraîne une dépolarisation membranaire qui semble dépendre de la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique (Daniels *et al.*, 1991). La modification des conditions de charge ventriculaire module d'ailleurs le régime des tachycardies ventriculaires idiopathiques dont les activités déclenchées sur post-dépolarisations tardives constituent le mécanisme électrophysiologique présumé. Les résultats obtenus sur ce sujet semblent cependant être contradictoires puisque Waxman *et al.* arrêtaient, en 1975, des tachycardies ventriculaires idiopathiques par un

étirement des fibres cardiaques. Ce même auteur montra, cependant, 5 ans plus tard, que ces tachycardies ventriculaires pouvaient être stoppées puis réinduites respectivement par une diminution puis une augmentation du remplissage ventriculaire (Waxman *et al.*, 1980; Fig. 15).

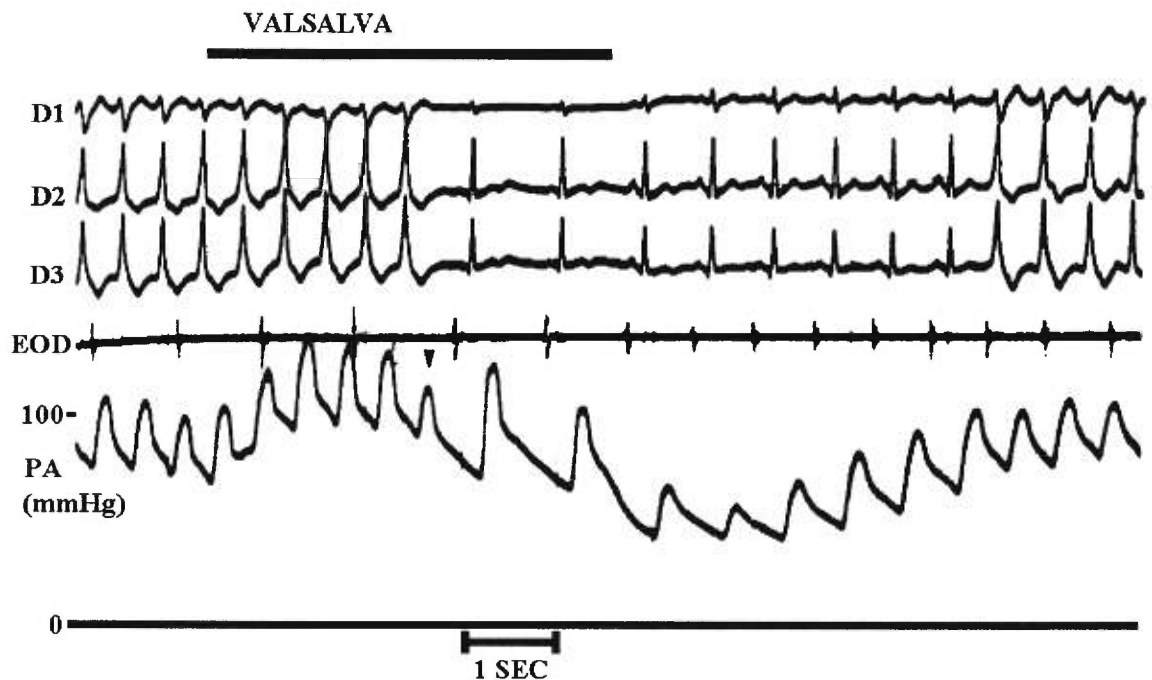


Fig. 15. Arrêt puis réinduction d'une tachycardie ventriculaire idiopathique par la diminution puis l'augmentation du remplissage ventriculaire respectivement lors des phases successives d'une manoeuvre de Valsalva (D'après Waxman *et al.*, 1980).

Abréviations: D1, D2, D3: dérivation 1, 2, 3, PA: pression artérielle, EOD: électrogramme de l'oreillette droite

L'étirement des fibres cardiaques charge lentement les cardiomyocytes en calcium mais ce calcium, dont l'affinité pour la troponine C, est augmentée, est harmonieusement utilisé par la cellule cardiaque pour la contraction. En diminuant l'affinité du calcium pour l'appareil contractile, le raccourcissement des fibres cardiaques augmente le calcium disponible dans les cardiomyocytes. Il semble donc être plus à même de faciliter les activités déclenchées sur post-dépolarisations tardives puisque le calcium disponible est extrudé des cellules par les mécanismes qui sont impliqués dans l'induction d'activités déclenchées sur post-dépolarisations tardives. La facilitation, par le raccourcissement des fibres cardiaques, des activités déclenchées sur post-dépolarisations peut d'ailleurs être comparée à celle d'un arrêt brutal d'une stimulation ventriculaire à fréquence rapide.

5. PRESENTATION DU PROJET

En résumant l'ensemble de ces résultats expérimentaux, il apparaît que le système nerveux central participe au déclenchement des troubles du rythme ventriculaire en activant le système nerveux autonome à destinée cardiovasculaire. Les voies GABAergique et glutamatergique semblent être particulièrement impliquées dans la neurotransmission centrale de ce système nerveux autonome puisque le GABA et le glutamate sont présents à plusieurs sites de la régulation centrale de la fonction cardiovasculaire (hippocampe, hypothalamus postérieur, bulbe, moelle). Très voisins en ce qui concerne leur synthèse et leur localisation dans le cerveau, ces deux neurotransmetteurs ont des effets opposés puisque le GABA est classiquement inhibiteur et le glutamate excitateur de la neurotransmission. La résultante de ces deux effets semble donc conditionner le niveau d'excitabilité des neurones qui activent le système nerveux autonome à destinée cardiovasculaire.

Le pôle sympathique du système nerveux autonome à destinée cardiovasculaire paraît jouer un rôle clef dans le déclenchement des troubles du rythme ventriculaire puisque son activation prédispose aux arythmies alors que la sympathectomie chirurgicale ou pharmacologique en protège. Les récepteurs α - et β -adrénergiques cardiaques et vasculaires sont tous les deux impliqués dans l'induction de ces troubles du rythme. Le rôle joué par ces récepteurs semble cependant particulièrement complexe puisque, leur activation peut faciliter directement l'hyperautomatisme, les activités déclenchées sur post-dépolarisations et les phénomènes de réentrée ou déclencher des troubles du rythme ventriculaire en modifiant l'hémodynamique cardiaque. L'augmentation concomitante de la post-charge et de l'inotropisme cardiaque, que cette activation génère, est effectivement susceptible d'induire des activités ectopiques en étirant les fibres cardiaques et en activant des canaux ioniques perméables aux cations. On peut par ailleurs suspecter que la perturbation des conditions hémodynamiques interfère avec l'émergence des activités déclenchées sur post-dépolarisations tardives. Le raccourcissement des fibres cardiaques semble en effet entraîner une brutale inadéquation entre la charge calcique intracellulaire et le calcium utilisé par la cellule cardiaque pour la contraction. Les activités déclenchées sur post-dépolarisations

tardives naîtraient alors des mécanismes cellulaires mis en jeu pour extruder le calcium disponible des cardiomyocytes.

Notre premier travail, réalisé à Strasbourg dans le laboratoire du Pr Bousquet, consista donc en l'étude des voies de neurotransmission centrale du système nerveux autonome à destinée cardiovasculaire et responsable de troubles du rythme ventriculaire. On mit d'abord au point un modèle d'arythmie cardiaque ventriculaire, chez le rat SH et son témoin normotendu WKY, par la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur. On chercha alors à mettre en évidence l'implication des voies GABAergique et glutamatergique en modulant la réponse arythmique par des agonistes GABAergiques et des antagonistes glutamatergiques d'action centrale.

On étudia, dans un deuxième temps, à Montréal dans le laboratoire des Pr Nadeau et Cardinal, le ou les mécanismes électrophysiologiques des troubles du rythme ventriculaire qui naissent de la stimulation du système nerveux autonome lorsque ce système nerveux autonome est activé de façon physiologique par le système nerveux central et que l'on tient compte de la modification des contraintes hémodynamiques. On déclencha donc des arythmies cardiaques ventriculaires chez le chat par une injection intracisternale de picrotoxine. Le choix de cette espèce fut motivé par le fait qu'elle offrit un bon compromis pour satisfaire les exigences liées à la stéréotaxie et à l'étude de la dépolarisation myocardique par la méthode de cartographie épicaudique. On étudia également les facteurs qui conditionnent, sur cœur sain, le tropisme particulier des arythmies pour certaines régions ventriculaires. L'influence de la modification des conditions de charge fut tout particulièrement recherchée puisque le raccourcissement des fibres cardiaques semble pouvoir faciliter l'émergence des post-dépolarisations tardives.

DEUXIEME CHAPITRE

**GABAERGIC AND GLUTAMATERGIC MODULATION
OF CENTRALLY EVOKED ARRHYTHMIAS IN RATS**

GABAergic and Glutamatergic Modulation of Centrally Evoked Arrhythmias in Rats

Anne Crambes, Laurent Monassier, Denis Chapleau*, Jean-Christophe Roegel, Josiane Feldman and Pascal Bousquet

Laboratoire de Pharmacologie Cardiovasculaire et Rénale, Centre National de Recherche Scientifique, Unité de Recherche Associée 589, Faculté de Médecine, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France.

*Département de Chirurgie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Québec, Canada.

Short title: Crambes *et al.* Arrhythmias of central origin in rats

Address for correspondence: Anne Crambes, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400 boul. Gouin ouest, Montréal, Québec, Canada H4J 1C5

Phone: (514) 338-2522

Fax: (514) 338-2694

Reprint address: Pascal Bousquet, Laboratoire de Pharmacologie Cardiovasculaire et Rénale, Centre National de Recherche Scientifique, Unité de Recherche Associée 589, Faculté de Médecine, Université Louis Pasteur, 11 rue Humann, 67000 Strasbourg, France

Modified from Hypertension 27: 148-154 (1996).

Abstract

A standard electrical stimulus applied to the posterior hypothalamus evoked cardiac arrhythmogenic responses in the spontaneously hypertensive rats. Isolated premature ventricular beats or doublets and non-sustained ventricular tachycardia salvos were observed. This effect was associated with a large rise in blood pressure (79 ± 3 mmHg). The same stimulus in normotensive Wistar-Kyoto rats produced no significant cardiac arrhythmias and the rise in blood pressure was smaller (36 ± 2 mmHg). We investigated the influence of baclofen, a GABA_B receptor agonist, and two N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on the arrhythmogenic response to hypothalamic stimulation. Intravenous baclofen (3mg/kg) had no effect in the normotensive Wistar-Kyoto rats, but in the spontaneously hypertensive rats it enhanced the adjusted mean value of the number of extrasystoles from 0.5 ± 0.5 to 18 ± 1 ($p<0.001$). This value was also increased (from 3 ± 1 to 17 ± 1 , $p<0.001$) by an intracisternal injection of baclofen ($1\mu\text{g}/\text{kg}$). This facilitatory effect of baclofen was prevented by a treatment with atenolol ($0.5\text{mg}/\text{kg}$). Two glutamate receptor antagonists, ketamine (7.5 mg/kg IV) and kynurenic acid (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intracerebroventricularly), prevented both the arrhythmogenic response to the hypothalamic stimulation and its facilitation by baclofen. The study confirms that hypothalamic stimulation facilitates the development of arrhythmias through a sympathetic drive and that these arrhythmias are easier to induce in spontaneously hypertensive rats than in normotensive Wistar-Kyoto rats. Both the central GABAergic and the glutamatergic systems are implicated in the development of these ventricular arrhythmias, since baclofen could disinhibit the glutamatergic central pathway. These results could account for the ability of the spontaneously hypertensive rats to develop ventricular arrhythmias of central origin.

Key Words • rats, inbred-SHR • rats, inbred-WKY • hypothalamus • arrhythmia • receptors, glutamate • receptors, GABA.

1. Introduction

Ventricular arrhythmias have been considered to be triggered by several factors, including sympathetic nervous system activation¹. The facilitating influence of stress is well documented². Tachycardia and ventricular fibrillation have also been described during epileptic seizures^{3,4}. Our aim was to study the role of the sympathetic nervous system and its central neurotransmitter activators in the development of ventricular arrhythmias.

First, we developed an experimental model in which ventricular tachyarrhythmias were induced by electrical stimulation of the posterior hypothalamus. The specific area chosen represents an integrative center of sympathetic regulation of both the vasomotor tone and the heart rate⁵. We then studied the roles of the GABA_B system and of the glutamate receptors in the modulation of this arrhythmogenic response. This experimental approach was justified by numerous reports of the high density of both GABA_B and glutamate receptors in the neuronal structures involved in cardiovascular regulation⁶⁻¹³.

In this report, the unexpected facilitating effect of baclofen, a GABA_B receptor agonist, on the arrhythmogenic response to hypothalamic stimulation in SHR is described. This response was possibly modulated by various NMDA receptor antagonists.

2. Methods

2.1. Animal preparation

Two strains of rats (Okamoto) from Janvier Laboratory were used: SHR and their normotensive controls, WKY rats. Eleven- to 13-week-old animals (240-350g) were anesthetized with sodium pentobarbitone (50 mg/kg IP). One femoral vein was catheterized to allow intravenous injections and one femoral artery to record MAP via a Statham P23Db pressure transducer connected to a pressure processor and recorder (Gould BS 271); the HR was obtained from the rapid running of the pressure recording. Animals were tracheotomized, immobilized with pancuronium bromide (1 mg/kg IV), and artificially ventilated with room air (Hugo Sachs Electronic 7025).

The electrical activity of the six standard cardiac derivations D1, D2, D3, aVR, aVL and aVF was recorded with an electrocardiograph (Hellige EK 512).

2.2. Stereotaxic procedure

The head of the rat was placed horizontally in a stereotaxic frame (Unimécanique). Electrical stimulation was performed with a concentric bipolar electrode (OD, 250 μm) (Phymep).

The electrode was inserted into the posterior hypothalamus at the following stereotaxical coordinates: bregma, -4 mm; lateral, 0.5 mm and depth, -8.3 mm according to the atlas of Paxinos and Watson¹⁴. At the end of each experiment, an electrolytic lesion was effected with a current of 1 mA during 10 seconds. After the animal was killed, the brain was removed and fixed in a 10% formol saline solution to verify the electrode position (Fig. 1).

Stimulation was obtained through a 2-second pulse with a current of 150 μA , 100 Hz (square current).

2.3. Intracerebral injections

A 10- μl Hamilton microsyringe (Bioblock) was used for both the intracisternal and intracerebroventricular injections. The intracisternal injections were made in the fourth ventricle through the atlanto-occipital membrane by use of a micromanipulator (Unimécanique) to hold the microsyringe at an angle of 30° with the horizontal. The intracerebroventricular injections were made in one of the lateral ventricles at the following stereotaxical coordinates: bregma, -0.8 mm; lateral, 1.5 mm and depth, -4.5 mm according to the atlas of Paxinos and Watson¹⁴. A solution of Evans blue dye injected under the same conditions at the end of the experiment allowed verification of the site of injection of the drugs and their distribution in the ventricular space.

2.4. Drugs

The following drugs were used: sodium pentobarbitone (Nembutal, Abbott Laboratories), pancuronium bromide (Pavulon, Organon Teknica), kynurenic acid (Tocris Neuramin), ketamine (Ketalar, Parke Davis), d,l-baclofen (Sigma Chemical Co), and atenolol (Tenormine, ICI Pharma). Kynurenic acid solutions were prepared in saline (0.9%) and adjusted to physiological pH.

2.5. Acute extrinsic elevation of blood pressure

After a median abdominal laparotomy, the abdominal aorta was exposed and manually compressed against the vertex to a degree sufficient to increase MAP to the same kinetics and level obtained during hypothalamic stimulation. The MAP was monitored through a carotid catheter.

2.6. Quantification of the ventricular cardiac arrhythmias

The electrically induced PVBs were quantified according to number and coupling mode. An NSVT was defined as the occurrence of at least three successive high-frequency PVBs (grade 4 of the Lown classification 1971^{15,16}). We counted the number of PVBs per stimulation (single PVB, doublet, NSVT) and the numbers of rats with arrhythmias and with NSVT (Tables 1 and 2).

Statistical analysis was done only on the number of PVBs per stimulation; animals with no arrhythmic response were scored 0. Thus, all the experiments were taken into account and all the results were then averaged within each group.

2.7. Statistical Analysis

All experiments were analyzed in a similar manner. The baseline characteristics (HR, MAP before and during stimulation and its difference: pressor response, and number of induced arrhythmias) of the control and experimental groups of rats were compared by the Mann-Whitney U test. If a difference in the baseline characteristics was found to be significant between groups an adjustment was made when meaningful in the analysis.

A multivariate linear model was fitted for each experiment with a downward stepwise linear regression¹⁷. Linear regression took into account the effects of other factors that may have affected the number of recorded arrhythmias. Having "removed" the possible effects of other factors enabled us to narrow down to the single effect of the drug. We could then compute a mean value of arrhythmias for both the control and the experimental groups, adjusting for the possible effects of other factors. The values thus computed were called "the mean adjusted values". The comparisons we then made using these adjusted means between the control and experimental groups were the reflection of the sole effect of the drug. Categorical variables included in the model used were drug, time and their interactions.

Covariates (the adjustment factors) were HR, MAP and the intensity of the pressor response.

If the interaction term between drug and time was found to be significant, the effect of the drug was tested at each individual time to determine when the drug produced its statistically significant effect. If the interaction term was not significant but the drug effect was significant, the main effect of the drug across all the categories of time was tested and presented.

The results are reported as mean \pm SEM in Tables 1 through 6. The mean adjusted values, from which conclusions were drawn, are presented and discussed in the text. All tests were two-tailed, and the results were considered significant at $P < 0.05$. All analyses were conducted with SYSTAT software (SYSTAT Inc).

3. Results

3.1. Cardiovascular responses to hypothalamic stimulation

3.1.1. WKY rats (Table 1)

Posterior hypothalamic stimulation always induced a fast and transient marked increase in MAP without any significant change in HR. It never induced any ventricular arrhythmia.

3.1.2. SHR (Table 1)

Posterior hypothalamic stimulation frequently triggered ventricular arrhythmias (induced arrhythmias): 6 of 10 SHRs exhibited isolated or doublet PVBs (Fig. 2) and in one experiment, NSVT. Neither sustained ventricular tachycardia nor ventricular fibrillation was observed. Hypothalamic stimulation also induced a large, rapid and transient increase in MAP without a change in HR in the 4 rats without arrhythmia. In the other 6 rats, arrhythmias occurred at the maximal elevation of blood pressure. It was impossible to estimate HR during the presence of the arrhythmias, however, no rhythmic disturbances preceded the observed arrhythmias. The role of an acute increase in MAP in the triggering of arrhythmias was studied in 5 other rats by acutely raising MAP by compressing the aorta. As shown in Table 2, PVBs were effectively induced at the maximal blood pressure elevation.

3.2. *GABAergic neurotransmission*

3.2.1. WKY rats treated with intravenous baclofen

No arrhythmic response to the electrical hypothalamic stimulation was observed.

3.2.2. SHRs treated with intracisternal baclofen (Table 3)

The induction of ventricular arrhythmias was facilitated by intracisternal baclofen: all the rats in the treated group developed ventricular arrhythmias that were more frequent and complex (NSVT) than in the control rats. The adjusted mean value of the induced PVBs was increased from 3 ± 1 in the control animals to 17 ± 1 in the treated animals ($p < 0.001$).

3.2.3. SHRs treated with intravenous baclofen (Table 3)

Reminiscent of the results obtained with intracisternal injections, intravenous injections of baclofen facilitated the induction of ventricular arrhythmias; all the treated rats became responsive, and the arrhythmias were more frequent and complex (NSVT) (Fig. 3). The mean adjusted value of the induced PVBs was increased from 0.5 ± 0.5 in the control animals to 18 ± 1 in the treated animals ($p < 0.001$).

3.3. *Glutamatergic neurotransmission*

3.3.1. SHRs treated with intravenous ketamine (Table 4)

Ketamine had no significant effect on the induced PVBs. The only factors statistically associated with the number of PVBs were HR and MAP.

3.3.2. SHRs treated with intracerebroventricular kynurenic acid (Table 4)

Kynurenic acid ($200\mu\text{g}/\text{kg}$) was given intracerebroventricularly because of its weak transmission across the blood brain barrier¹⁸. It had no significant effect on the induced PVBs. The only factor statistically associated with the number of PVBs was the intensity of the pressor response.

3.4. *GABA/glutamate interaction*

3.4.1. SHRs treated with intravenous baclofen after ketamine pretreatment (Table 5)

Ketamine prevented the baclofen facilitation of induced ventricular arrhythmias. The adjusted mean value of the PVBs decreased from 10 ± 1 in the control group to 6 ± 1 in the pretreated group ($p = 0.04$).

3.4.2. SHRs treated with intravenous baclofen after kynurenic acid pretreatment (Table 5)

Like ketamine, kynurenic acid prevented the baclofen facilitation of the induced ventricular arrhythmias. Ten minutes after baclofen administration, the adjusted mean value of the induced PVBs was decreased from 10 ± 2 in the control animals to -2 ± 2 in the pretreated animals ($p < 0.001$); at 20 and 30 minutes after baclofen administration, the values decreased from 20 ± 2 to -2 ± 2 ($p < 0.001$) and from 20 ± 2 to -1 ± 2 ($p < 0.001$), respectively.

3.5. Role of the sympathetic nervous system (Table 6)

The administration of the β -blocker, atenolol, after the baclofen facilitation of the induced arrhythmias caused a decrease in the adjusted mean values of the PVBs from 17 ± 2 to 7 ± 2 ($p = 0.001$) and from 15 ± 2 to 6 ± 2 ($p = 0.002$) 5 and 10 minutes, respectively, after administration.

4. Discussion

4.1. Cardiovascular responses to hypothalamic stimulation

We studied the role of the sympathetic nervous system and its central neurotransmitter activators in the development of ventricular arrhythmias by examining the effects of pharmacological agents on the frequency of the development of ventricular arrhythmias provoked by the electrical stimulation of the posterior hypothalamus in pentobarbitone-anesthetized rats. The latter procedure has been used previously to induce cardiac arrhythmias and/ or to lower the ventricular fibrillation threshold in various animal species¹⁹⁻²¹.

In our experiments, when an electrical stimulus compatible with a restricted spread around the point of stimulation to avoid tissue damage was applied to a discrete hypothalamic area, no significant or reproducible arrhythmogenic response was obtained in normotensive WKY rats, but the MAP increased. In contrast, the same experimental conditions induced ventricular arrhythmias in a large proportion of the SHRs. This response was associated with larger increases of blood pressure than in WKY rats (Table 1).

We suggest that the sympathetic nervous system was the principal triggering element of the induced arrhythmias in the SHRs because (1) as a sympathoexcitatory area⁵, posterior hypothalamic stimulation could increase MAP and the ventricular excitability, and (2) both

stectomy and β -blocker treatment could prevent ventricular arrhythmias of central origin^{20,22}. In addition, the left ventricular hypertrophy combined with the sympathetic hyperactivity to the cardiovascular system and the high vascular reactivity of the SHRs²³⁻²⁷ could account for the arrhythmogenic and the exaggerated pressor responses regularly observed in these animals. Furthermore, we could not eliminate the specific effect of the acute elevation of MAP as one of the triggering elements of the arrhythmias observed, because an extrinsic acute elevation of the MAP could induce ventricular arrhythmias in SHRs (Table 2).

4.2. GABAergic and glutamatergic neurotransmission

The capacity of both the central GABAergic and the glutamatergic systems to modulate the sympathetic traffic to the cardiovascular system is widely documented. Indeed, the inhibitory amino acid γ -aminobutyric acid (GABA) is the likely neurotransmitter that provides, through short ascending projections to the retrofacial neurons at the ventrolateral medulla, the inhibitory mechanism essential for the negative feedback loop inherent to the arterial baroreceptor reflex. In contrast, the excitatory amino acid glutamate seems to play a key role in these descending central retrofacial pathways that activate the spinal sympathetic preganglionic neurones²⁸. We examined the effects of different central agonists and antagonists of the amino acid receptors in the genesis of the ventricular arrhythmias.

4.2.1. GABAergic modulation

We studied the effects of baclofen on the induction of ventricular arrhythmias evoked by hypothalamic stimulation. Baclofen is a lipophilic analogue of GABA described as early as the 1980s as a selective agonist of GABA_B receptor subtype²⁹. It crosses the blood-brain barrier and has been used to treat spastic syndromes for many years. Its actions are considered to be of central origin.

We previously demonstrated that baclofen induced a marked hypotensive effect originating from the rostral part of the brain in anesthetized animals³⁰. We also reported that in rabbits, baclofen reduced the myocardial oxygen consumption during electrical stimulation of the hypothalamic area³¹.

Although the administration of intravenous baclofen caused no arrhythmogenic activity on electrical stimulation in normotensive WKY rats, it unexpectedly facilitated the

arrhythmogenic effect of the same stimulus in SHR. This effect was most probably of central origin, since a very low dose (1µg/kg) injected intracisternally facilitated the arrhythmogenic effect of the hypothalamic stimulation in the SHR (Table 3). This dose was 3.5 (log) times less than that necessary to obtain the same effect after systemic injection.

Baclofen acted through an activation of the sympathetic traffic, since (1) baclofen could also increase MAP (data not shown), probably through an activation of the sympathetic pathway to the vascular tree³², and (2) β-blockers could prevent ventricular arrhythmias induced by posterior hypothalamic stimulation and facilitated by baclofen (Table 6).

As previously reported, GABA probably inhibits the central retrofacial sympathoexcitatory neurones through short ascending projections belonging to the baroreflex arc. Since baclofen is known to be a GABA_B agonist, the increase in arrhythmias and MAP caused by its administration were unexpected. It could be that it acted through an inhibition of the inhibitory pathways of the baroreflex arc, since the activation of some GABA_B receptors could inhibit the release of various neurotransmitters. Thus, baclofen could inhibit both the release of GABA and the release of the neurotransmitters that activate the GABA neurons^{33,34}. The first relay of the baroreflex arc, the NTS, could be one of the targets of the effects of baclofen in our SHR, since (1) baclofen injected intracisternally could easily reach the NTS and (2) the effect of injecting baclofen directly into the NTS corroborated the effect of baclofen on MAP^{6,34}. Baclofen could thus disinhibit the central sympathoexcitatory neurons, which are partly glutamatergic.

4.2.2. Glutamatergic modulation

We studied the effects of two antagonists on different sites of the NMDA receptors to verify the involvement of the glutamatergic pathways in the arrhythmogenic response to hypothalamic stimulation and its facilitation by baclofen. Ketamine, a channel blocker at the phencyclidine site, had no significant effect on the induction of ventricular arrhythmias, but it prevented baclofen facilitation (Table 4 and 5). However, because of its short half-life³⁵, the effect was brief. Since, in our experimental system, ketamine could also act through a functional inhibition of the sympathetic activity³⁶, we attempted to confirm the involvement of NMDA receptors by using kynurenic acid, a selective antagonist at the glycine site of

these receptors. Like ketamine, kynurenic acid had no significant effect on the induction of ventricular arrhythmias, but it prevented baclofen facilitation (Table 4 and 5). Moreover, the induction of PVBs could be completely prevented by either ketamine or kynurenic acid, leading one to suspect that the number of the induced PVBs was too low to be significantly reduced by these two drugs. These results strongly suggest (1) the involvement of the central glutamatergic sympathoexcitatory pathway in the arrhythmogenicity of the hypothalamic stimulation and (2) the disinhibition of this pathway by baclofen. Of interest, we did not observe a significant elevation in baseline blood pressure subsequent to intracerebroventricular injection of kynurenic acid as Sun et al. did³⁷. These results could be explained by the different routes of administration and also by the strain differences.

This study has shown that it is easier to induce ventricular arrhythmias by posterior hypothalamic stimulation in SHR than WKY rats. The principal triggering element was the hyperactivation of the sympathetic pathway to the heart. The peripheral vascular tree might also play a role, since an acute elevation of the MAP could by itself induce ventricular arrhythmias.

Both the central NMDA (excitatory) and GABA_B (inhibitory) receptor pathways were involved in the induction of ventricular arrhythmias in the SHRs. The unexpected effect of baclofen observed in SHRs suggested that this drug acted mainly through an inhibition of the inhibitory pathways of the baroreflex arc in this strain of rats. We suggest that this disinhibition could partly explain the sympathetic hyperactivity of the SHRs and their ability to develop ventricular arrhythmias of central origin.

Acknowledgments

Dr Crambes was supported by la Fondation pour la Recherche Médicale and la Fédération Française de Cardiologie. The help of Dr Daniel Bichet and Hilda Warwick in rewriting the manuscript was most valuable.

Selected abbreviations and acronyms

GABA:	γ -aminobutyric acid
HR:	heart rate
MAP:	mean arterial blood pressure
NMDA:	N-methyl-D-aspartate
NSVT:	non sustained ventricular tachycardia
NTS:	nucleus tractus solitarius
PVB:	premature ventricular beat
SHR:	spontaneously hypertensive rat(s)
WKY:	Wistar-Kyoto

5. References

1. Myerburg R.J., Kessler K.M., Bassett A.L., Castellanos A.: A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1512-1516.
2. Verrier R.L.: Behavioral stress, myocardial ischemia, and arrhythmias. In: Zipes D.P., Jalife J. ed. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside* (ed 1). Philadelphia, W.B. Saunders Company pub., 1990, pp 343-352.
3. Dasheiff R.M., Dickinson L.J.: Sudden unexpected death of epileptic patient due to cardiac arrhythmia after seizure. *Arch Neurol.* 1986; 43: 194-196.
4. Achrafi H.: La mort subite épileptique: manifestations cardiaques. *Actualité Médicales Internationales* 1991; 8: 1807-1809.
5. Ciriello J., Calaresu F.R.: Descending hypothalamic pathways with cardiovascular function in the cat: a silver impregnation study. *Exp Neurol.* 1977; 57: 561-580.
6. Bousquet P., Feldman J., Bloch R., Schwartz J.: Evidence for a neuromodulatory role of GABA at the first synapse of the baroreceptor reflex pathway. Effects of GABA derivatives injected into the NTS. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1982; 319: 168-171.
7. Hong Y., Henry J.L.: Cardiovascular responses to intrathecal administration of L- and D-baclofen in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1991; 192: 55-62.
8. Hong Y., Henry J.L.: NMDA receptor antagonists block cardiovascular responses to intrathecal administration of D-baclofen in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1992; 216: 257-263.
9. Kubo T., Nagura J., Kihara M., Misu Y.: Cardiovascular effects of L-glutamate and γ -aminobutyric acid injected into the rostral ventrolateral medulla in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Arch int Pharmacodyn.* 1986; 279: 150-161.
10. Backman S.B., Henry J.L.: Effects of glutamate and aspartate on sympathetic preganglionic neurons in the upper thoracic intermediolateral nucleus of the cat. *Brain Res.* 1983; 277: 370-374.
11. Minson J., Pilowsky P., Llewellyn-Smith I., Kaneko T., Kapoor V., Chalmers J.: Glutamate in spinally projecting neurons of the rostral ventral medulla. *Brain Res.* 1991; 555: 326-331.
12. Morrison S.F., Callaway J., Milner T.A., Reis D.J.: Glutamate in the spinal sympathetic intermediolateral nucleus: localisation by light and electron microscopy. *Brain Res.* 1989; 503: 5-15.
13. Takayama K., Miura M.: Difference in distribution of glutamate-immunoreactive neurons projecting into the subretrofacial nucleus in the rostral ventrolateral medulla of SHR and WKY: a double-labeling study. *Brain Res.* 1992; 570: 259-266.
14. Paxinos G., Watson C.: *The rat brain in stereotaxic coordinates* (ed 2). London, Academic Press pub., 1986, fig. 34.
15. Lown B., Wolf M.: Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation.* 1971; 44: 130-142.

16. Podrid P.J., Lown B., Graboys T.B., Lampert S.: Use of short-term drug testing as part of a systematic approach for evaluation of antiarrhythmic drugs. *Circulation*. 1986; 73 (suppl II): II81-II91.
17. Kleinbaum D.G., Kupper L.L., Muller K.E.: *Applied regression analysis and other multivariable methods* (ed 2). Boston, PWS-Kent pub., 1988, pp 416-444.
18. Stone T.W.: Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids. *Pharm Rev*. 1993; 45: 309-379.
19. Korteweg G.C.J., Boeles J.T.F., Ten Cate J.: Influence of stimulation of some sub-cortical areas on electrocardiogram. *J Neurophysiol*. 1957; 20: 100-107.
20. Manning J.W., Cotten de V. M.: Mechanism of cardiac arrhythmias induced by diencephalic stimulation. *Am J Physiol*. 1962; 203: 1120-1124.
21. Verrier R.L., Calvert A., Lown B.: Effect of posterior hypothalamic stimulation on ventricular fibrillation threshold. *Am J Physiol*. 1975; 228: 923-927.
22. Hockman C.H., Mauck H.P., Hoff E.C.: ECG changes resulting from cerebral stimulation. II. A spectrum of ventricular arrhythmias of sympathetic origin. *Am Heart J*. 1966; 71: 695-700.
23. Adams M.A., Bobik A., Korner P.I.: Differential development of vascular and cardiac hypertrophy in genetic hypertension. Relation to sympathetic function. *Hypertension*. 1989; 14: 191-202.
24. Clark D.W.J., Jones D.R., Phelan E.L., Devine C.E.: Blood pressure and vascular resistance in genetically hypertensive rats treated at birth with 6-hydroxydopamine. *Circ Res*. 1978; 43: 293-300.
25. Provoost A.P.: Sympathectomy and the development of hypertension in rats. In: De Jong W. ed. *Handbook of Hypertension vol. 4: Experimental and genetic models of hypertension*. Amsterdam, Elsevier Sciences Pub., 1984, pp 495-517.
26. Okamoto K., Nosaka S., Yamori Y., Matsumoto M.: Participation of neural factor in the pathogenesis of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *Jpn Heart J*. 1967; 8: 168-180.
27. Takeda K., Bunag R.D.: Sympathetic hyperactivity during hypothalamic stimulation in spontaneously hypertensive rats. *J Clin Invest*. 1978; 62: 642-648.
28. Chalmers J., Arnolda L., Llewellyn-Smith I., Minson J., Pilowsky P.: Central nervous control of blood pressure. In: Swales J. D. ed. *Textbook of Hypertension*. Boston, Blackwell pub., 1994, pp 409-426.
29. Hill D.R., Bowery N.G.: ³H-baclofen and ³H-GABA bind to bicuculline-insensitive GABA_B sites in rat brain. *Nature*. 1981; 290: 149-152.
30. Bousquet P., Feldman J., Bloch R., Schwartz J.: The central hypotensive action of baclofen in the anaesthetized cat. *Eur J Pharmacol*. 1981; 76: 193-201.

31. Tibirica E., Monassier L., Feldman J., Brandt C., Verdun A., Bousquet P.: Baclofen prevents the increase of myocardial oxygen demand indexes evoked by the hypothalamic stimulation in rabbits. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1993; 348: 164-171.
32. Persson B., Henning M.: Central cardiovascular and biochemical effects of baclofen in the conscious rat. *Pharm Pharmacol.* 1980; 32: 417-422.
33. Pittaluga A., Asaro D., Pellegrini G., Raiteri M.: Studies on [³H]GABA and endogenous GABA release in rat cerebral cortex suggest the presence of autoreceptors of the GABA_B type. *Eur J Pharmacol.* 1987; 144: 45-52.
34. Florentino A., Varga K., Kunos G.: Mechanism of the cardiovascular effects of GABA_B receptor activation in the nucleus tractus solitarii of the rat. *Brain Res.* 1990; 535: 264-270.
35. Lodge D., Anis N.A., Burton N.R.: Effects of optical isomers of ketamine on excitation of cat and rat spinal neurones by amino acids and acetylcholine. *Neurosci Lett.* 1982; 29: 281-286.
36. Blake D.W., Korner P.I.: Role of baroreceptor reflexes in the haemodynamic and heart rate responses to althesin, ketamine and thiopentone anesthesia. *J Auton Nerv Syst.* 1981; 3: 55-70.
37. Sun M.K., Hackett J.T., Guyenet P.G.: Sympathoexcitatory neurons of rostral ventrolateral medulla exhibit pacemaker properties in the presence of a glutamate-receptor antagonist. *Brain Res.* 1988; 438: 23-40.

Table 1. Effects of the electrical posterior hypothalamic stimulation in WKY rats and SHR_s

rats	basal MAP mmHg	basal HR bpm	pressive reponse mmHg	HR during stimulation bpm	responders	PVBs	NSVTs (salvos)
WKY (n=10)	111±2	424±8	36±2	424±8	0/10	0	0/10
SHR _s (n=10)	168±6	399±9 (n=10)	79±3	412±9 (n=4)	6/10	4±1	1/10

bpm indicates beats per minute; Responders, number of rats that developed ventricular arrhythmias; PVBs, PVBs per stimulation; and NSVTs, number of rats that developed NSVT.

Table 2. Effects of an acute extrinsic increase of the arterial blood pressure in SHR_s

rats with aortic comp (n=5)	basal MAP (mmHg)	basal HR bpm	pressive response (mmHg)	responders	PVBs	NSVTs (salvos)
First comp	155±6	420±10	73±3	0/5	0	0/5
Second comp	159±6	408±10	76±8	3/5	1±1	0/5
Third comp	157±7	406±10	76±6	3/5	1±1	0/5

bpm indicates beats per minute; Aortic comp indicates aortic compression; Responders, number of rats that developed ventricular arrhythmias; PVBs, PVBs per stimulation; NSVTs, number of rats that developed NSVT. The aortic compressions were each separated by 5 minutes.

Table 3. Effects of baclofen on induced PVBs

times after baclofen *	A: PVBs in SHRs, Baclofen (1 μ g/kg IC) (n=5)		B: PVBs in SHRs, Baclofen (3mg/kg IV) (n=5)	
	Vehicle	Baclofen	Vehicle	Baclofen
Baseline	2 \pm 1	1 \pm 1	1 \pm 1	2 \pm 1
10 min	4 \pm 2	12 \pm 4	2 \pm 2	14 \pm 2
15 min	2 \pm 1	17 \pm 3	3 \pm 2	17 \pm 2
20 min	3 \pm 1	22 \pm 3	1 \pm 1	20 \pm 1
25 min	4 \pm 2	18 \pm 2	1 \pm 1	17 \pm 2
30 min	3 \pm 2	19 \pm 1	1 \pm 1	15 \pm 2
mean values	3 \pm 1	17 \pm 1 \dagger	2 \pm 1	17 \pm 1 \dagger

n=indicates number of animals.

* Time of application of posterior hypothalamic stimulations.

A. Regression model: $R^2 = 0.668$; drug effect: $F=96.4$, $P<0.001$; time: $P=NS$; covariates: $P=NS$. $\dagger P<0.001$ for the comparison of mean responses between control and treated animals.

B. Regression model: $R^2 = 0.888$; drug effect: $F=215,625$, $P<0.001$; time: $P=NS$; covariates: HR, $\beta=0.039$, $P=0.019$. $\dagger P<0.001$ for the comparison of mean responses between control and treated animals.

Table 4. Effects of ketamine or kynurenic acid on induced PVBs

time after drug *	A: PVBs in SHR, Ketamine (7.5mg/kg IV) (n=5)		B: PVBs in SHR, Kynurenic Acid (200µg/kg ICV) (n=5)	
	Vehicle	Ketamine	Vehicle	Kynurenic Acid
Baseline	1±1	3±1	1±1	3±1
10 min	2±1	0	3±1	0.2±0.2
20 min	2±2	1±1	3±1	0
30 min	2±1	4±1	4±2	0
40 min	3±1	4±2	6±1	0.2±0.2
mean values	2±1	2±1	4±1	0.1±0.1

n indicates number of animals; ICV: intracerebroventricular.

* Time of posterior hypothalamic stimulation after ketamine or kynurenic acid administration.

A. Regression model: $R^2=0.258$; drug effect: $P=NS$; time: $P=NS$; covariates: HR, $\beta=0.057$, $P=0.002$.

B. Regression model: $R^2=0.542$; drug effect: $P=NS$; time: $P=NS$; covariates: pressive response intensity, $\beta=0.087$, $P<0.001$.

Table 5. Effects of ketamine or kynurenic acid pretreatment on induced PVBs facilitated by baclofen

time after drugs *	A: PVBs in SHR _s		B: PVBs in SHR _s	
	Ketamine (7.5mg/kg IV) (n=5)	Ketamine	Kynurenic Acid (200µg/kg ICV) (n=5)	Kynurenic Acid
Baseline	1±1	2±1	3±2	1±1
10 min after ketamine or kynurenic acid	2±1	0	3±2	0
10 min after baclofen	15±3	0.2±0.2	15±3	0†
20 min after baclofen	13±2	2±1	19±2	0‡
30 min after baclofen	16±3	12±3	19±3	0§
mean values	12±2	3±1†	14±2	0

n indicates number of animals; ICV: intracerebroventricular.

* Baclofen was given 10 min after ketamine or kynurenic acid pretreatment. Posterior hypothalamic stimulations were applied 10 min after ketamine or kynurenic acid and 10, 20 and 30 min after baclofen administration.

A. Regression model: $R^2=0.719$; drug effect: $F=4.564$, $P=0.04$; time: $F=6.783$, $P=0.001$; covariates: MAP, $\beta=0.13$, $P=0.002$. † $p=0.04$ for the comparison of mean responses between control and pretreated animals.

B. Regression model: $R^2=0.855$; time and drug interaction effect: $F=8.947$, $P<0.001$; covariates: $P=NS$. † $p<0.001$ for the comparison between control and pretreated animals 10 min after baclofen administration. ‡ $P<0.001$ for the comparison between control and pretreated animals 20 min after baclofen administration. § $P<0.001$ for the comparison between control and pretreated animals 30 min after baclofen administration.

Table 6. Effects of atenolol on induced PVBs facilitated by baclofen

time after drugs *	PVBs in SHRs treated	
	with Vehicle (n=5)	with Atenolol (n=5)
Baseline	2±1	1±1
10 min after baclofen	14±2	15±3
20 min after baclofen	20±1	20±2
5 min after atenolol	17±2	6±1†
10 min after atenolol	15±2	4±2‡
mean values	17±1	11±2

n indicates number of animals.

* Atenolol was given 20 min after baclofen administration. The electrically induced PVBs were recorded 10 and 20 min after baclofen administration and 5 and 10 min after atenolol administration.

Regression model: $R^2=0.767$; time and drug interaction effect: $F=3.707$, $P=0.022$; covariates: MAP, $\beta_1=0.2$, $P=0.031$; pressive response intensity, $\beta_2=0.13$, $P=0.021$. † $P=0.001$ for the comparison between control and treated animals 5 min after atenolol administration. ‡ $P=0.002$ for the comparison between control and treated animals 10 min after atenolol administration.

Figure legends

Figure 1. Sketch of coronal section of rat brain at the level of the posterior hypothalamus (HP). Straight, vertical solid line represents the stimulation electrode; crosshatched region, the location of the mean points of the stimulation (modified from Paxinos and Watson, 1986). D3V indicates dorsal third ventricle; Gem, gemini hypothalamic nucleus; LH, lateral hypothalamus; LV: lateral ventricle; mt, mammillothalamic tract; PMD, premammillary nucleus, dorsal; PMV, premammillary nucleus, ventral; pv, periventricular fiber system; SMT, submammillothalamic nucleus; and 3V, third ventricle.

Figure 2. Tracing showing effect of the posterior hypothalamic stimulations on A, arterial blood pressure and B, cardiac rhythm (six standard leads of the electrocardiogram). S indicated electrical stimulus.

Figure 3. Tracing showing effect of the posterior hypothalamic stimulations 10 minutes after the intravenous baclofen injection (3mg/kg) on A, arterial blood pressure and B, cardiac rhythm (six standard leads of the electrocardiogram). S indicated electrical stimulus.

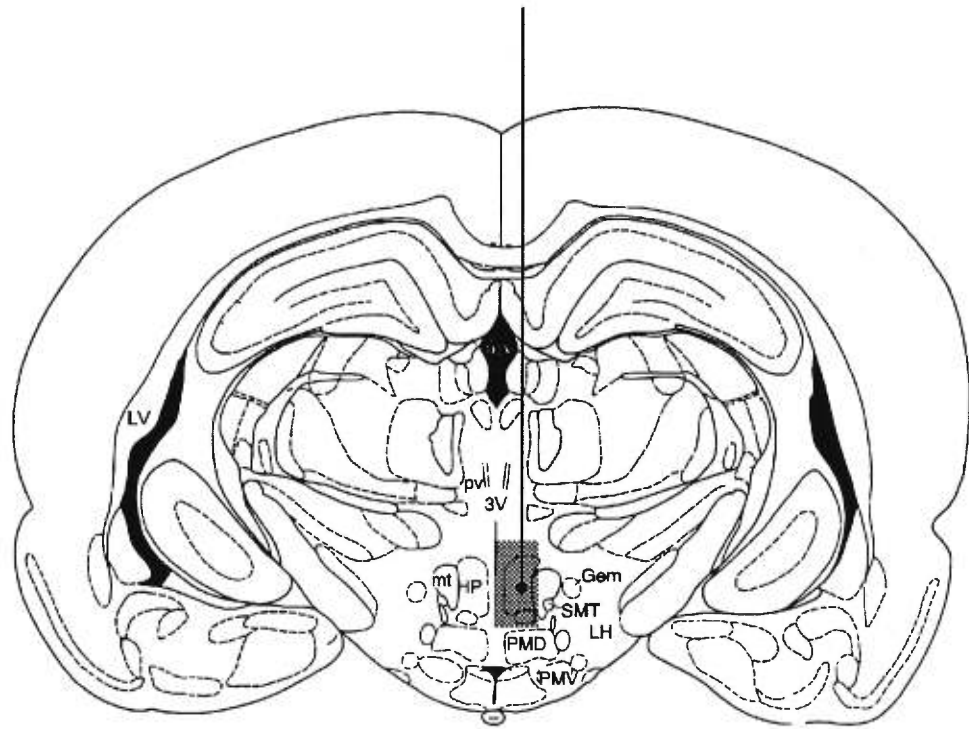


Fig. 1. Sketch of coronal section of rat brain at the level of the posterior hypothalamus

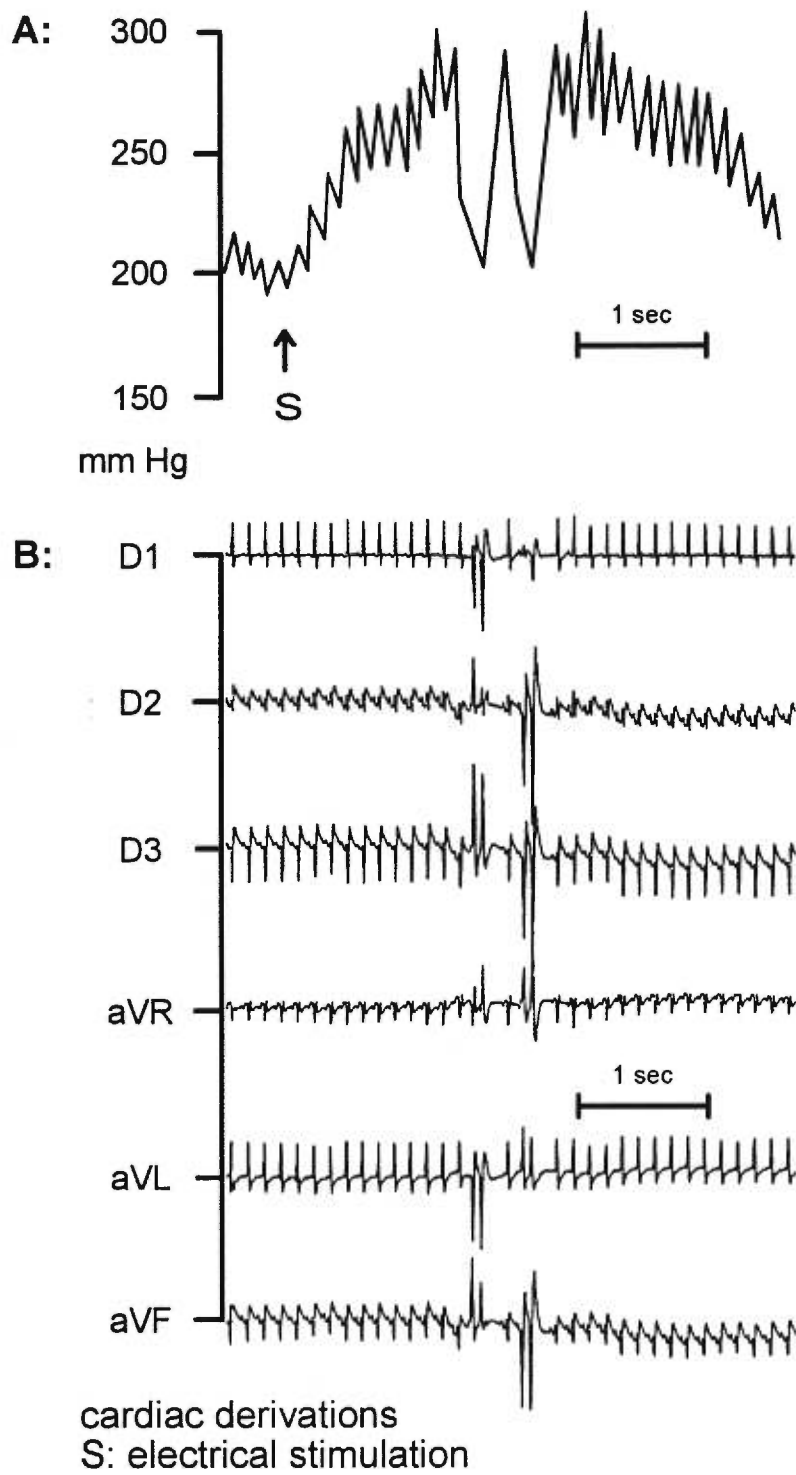


Fig. 2. Effects of the posterior hypothalamic stimulation on the arterial blood pressure and the cardiac rhythm

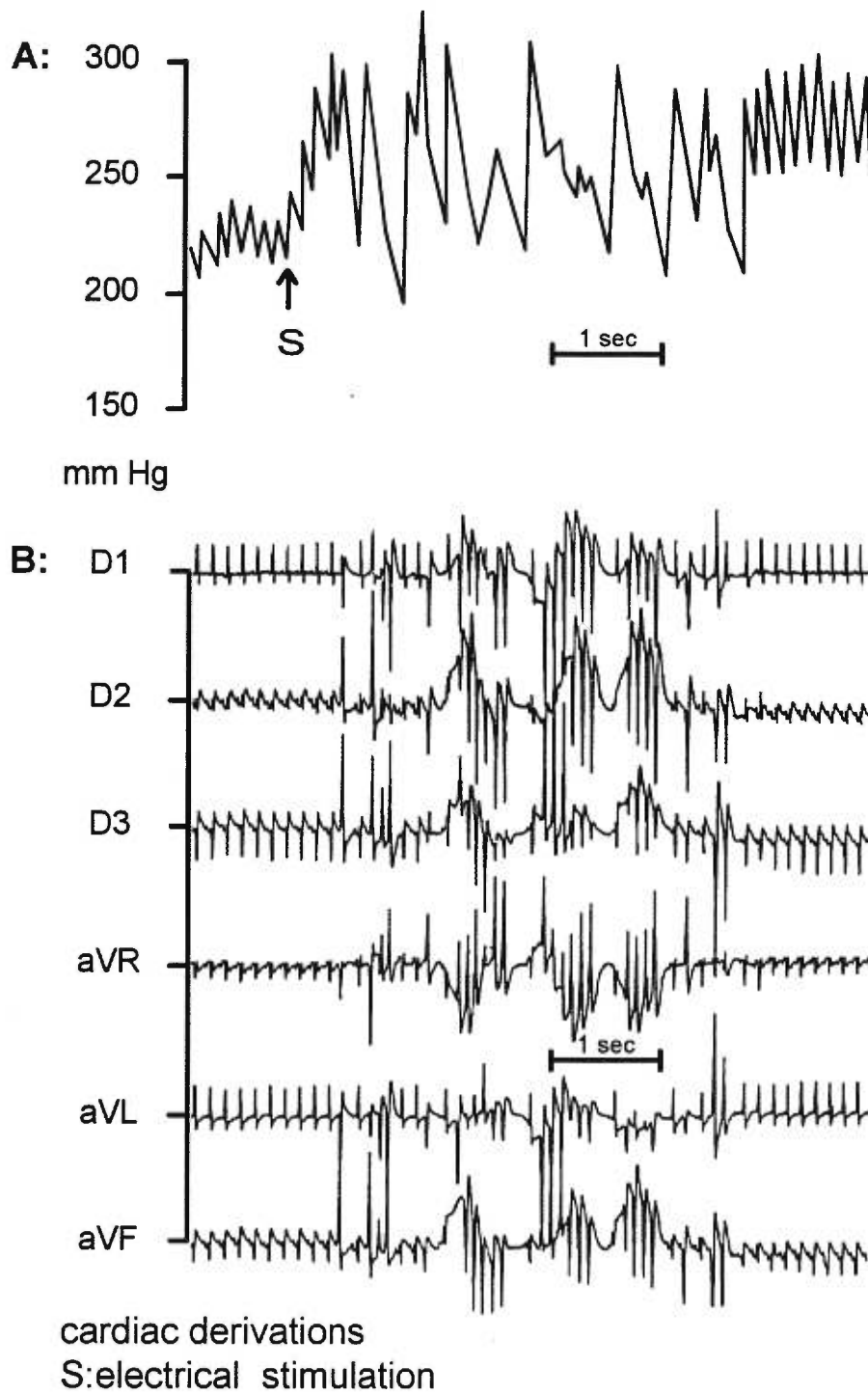


Fig. 3. Effects of the posterior hypothalamic stimulation on the arterial blood pressure and the cardiac rhythm 10 min after the intravenous baclofen injection (3mg/kg)

TROISIEME CHAPITRE

**EPICARDIAL MAPPING OF VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED BY
INTRACISTERNAL PICROTOXIN INJECTION AND
ELECTRICAL STIMULATION OF THE STELLATE GANGLIA
IN THE HEALTHY FELINE HEART**

EPICARDIAL MAPPING OF VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED BY
INTRACISTERNAL PICROTOXIN INJECTION AND
ELECTRICAL STIMULATION OF THE STELLATE GANGLIA
IN THE HEALTHY FELINE HEART

Anne Crambes, René Cardinal, Réginald Nadeau, Pierre Savard, Alain Vinet

From the Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
and the Department of Pharmacology, Université de Montréal

Correspondence to: René Cardinal, Ph.D.
Centre de recherche
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400 boul. Gouin ouest
Montréal, QC, Canada H4J 1C5

Abstract

The epicardial sites of origin of ventricular tachycardias occurring after intracisternal picrotoxin injection (pharmacological stimulation of the central nervous system) or during electrical stimulation of the right or left stellate ganglion (peripheral neuronal stimulation) were compared in 43 anesthetized open-chest feline preparations. Unipolar electrograms recorded from 127 epicardial sites were analyzed to generate isochronal maps of all beats of ventricular tachycardias. The epicardial distribution of sympathetic effects on repolarization intervals was also determined in 10 preparations. Induction of the ventricular tachycardias was facilitated by vagal stimulation or induction of atrioventricular block (counteracting supraventricular overdrive) as well as by transient, rapid pacing and hypercalcemia (consistent with triggered activity dependent on delayed afterdepolarizations). Ventricular arrhythmias were induced in all preparations in response to stellate ganglion stimulation or intracisternal picrotoxin injection. The majority of the earliest epicardial breakthrough sites were localized in the posterior wall in response to left stellate ganglion stimulation, while being preferentially localized in the lateral right ventricular wall and anterior wall in response to right stellate ganglion stimulation. Accordingly, shortening of repolarization intervals occurred regionally in response to right or left stellate ganglion stimulation. In contrast, the tachycardia sites of origin predominantly occurred in the anterior wall in response to intracisternal picrotoxin injection although generalized shortening of repolarization intervals occurred throughout the ventricles. The data suggest that, in spite of the high degree of inter-preparation variability, sympathetically-induced ventricular tachycardia foci arise from preferential ventricular locations, independently from the regional projections of the efferent sympathetic neurones.

Key Words • sympathetic nervous system • ventricular tachycardia • triggered activity • ventricular tachycardia sites of origin.

1. Introduction

VTs have been shown to be inducible by intense electrical stimulation of the stellate ganglia in healthy canines [1,2,5,25] and also in felines by intravenous injection of picrotoxin, a noncompetitive GABA receptor antagonist and central nervous system stimulant/convulsant drug [6]. These experiments raise the question whether the ventricular location of the arrhythmogenic foci depends on the locus of stimulation in the nervous system, or whether particular areas of the ventricles show an increased susceptibility to the arrhythmogenic action of autonomic nervous system arousal. In the present study, we compared the localizations of arrhythmogenic foci elicited by stimulation of either the right or left stellate ganglion (peripheral neuronal stimulation) and those of foci elicited by autonomic nervous system activation following the IC injection of picrotoxin (central nervous system stimulation), under the assumption that more regional ventricular effects would be induced by stellate ganglion stimulation whereas global effects might be induced by central nervous system stimulation. To substantiate this assumption, we also investigated the epicardial distribution of effects on repolarization intervals, a classical marker of adrenergic effects on the ventricles [7,11,30]. The experiments were conducted in anesthetized felines because IC picrotoxin injection can be readily performed under stereotaxic control in this species, and electrical stimulation of the vagus nerves or ventricular pacing after induction of AV block was used to control heart rate since this variable has been shown to influence the occurrence of sympathetically-induced VTs [2,26]. The localization of ventricular foci and distribution of repolarization intervals were determined from the analysis of 127 simultaneously recorded unipolar electrograms.

2. Methods

2.1. Animal preparation and experimental procedures

Anesthesia was induced with a sodium thiopental injection (30 mg/kg IV) followed by α -chloralose (60 mg/kg IV). The right and left stellate ganglia and the heart were exposed through a median thoracotomy. The right and left cervical vagus nerves were exposed bilaterally through skin incisions in the neck. Blood pressure was measured from the femoral artery via a cannula connected to a transducer (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) and was recorded, together with the surface ECG (lead II), on chart paper (Nihon Kohden). A sock electrode array comprising 127

unipolar recording contacts (interelectrode distance of 2-5 mm) was positioned onto the ventricular surface for epicardial mapping. The right or left stellate ganglion was stimulated using bipolar electrodes connected to an S4 stimulator and stimulus isolation unit (Grass Instrument, Quincy, MA, USA). The stimulation parameters (monitored on an oscilloscope) were set to achieve maximal physiological responses and then kept at the same level throughout the experiment (typically: 4-8 V, 10 Hz, 2 msec). For IC injection of picrotoxin (200-400 μ g dissolved in saline by warming), the anesthetized animal was immobilized with succinylcholine (1 mg/kg IV in bolus followed by a continuous infusion of 0.05 mg/kg/min.), its head was placed horizontally in a stereotaxic frame (Unimécanique) and the tip of a 100 μ l Hamilton syringe was introduced with a micromanipulator (Unimécanique) into the fourth ventricle at an angle of 30^o with reference to the horizontal via the atlanto-occipital membrane. The site of injection and distribution into the ventricular space was controlled by injecting Evans' blue dye under similar conditions at the end of the experiment.

To counteract the strong increase in the supraventricular rate in response to stellate ganglion stimulation or IC picrotoxin injection, the right or left vagal nerve was stimulated electrically as described above. In the feline preparation, the vagus nerves were found to be fragile and electrical stimulation was difficult. Vagal stimulation was done on the side yielding the best response, lowering the supraventricular rate by at least 10%. Alternatively, AV block was induced by injection of 0.1-1.0 ml of 37% formaldehyde into the region of the AV node in 6 preparations [2]. In the AV block preparations, adequate cardiac output was maintained by pacing (120/min) through a pair of bipolar electrodes attached to epicardial connective tissue via superficial sutures (avoiding any damage to the underlying muscle) but pacing was interrupted temporarily and the slow idioventricular rhythm resumed during the test periods. Hypercalcemia was induced in 20 cats by calcium gluconate infusion at a rate of 16 mg/kg/min, yielding plasma concentrations of 5 mM or more [8].

2.2. Protocol

In 33 preparations, records were first obtained during sinus rhythm and the right and left stellate ganglia were stimulated in turn. In 19 of these preparations, IC picrotoxin injection was then performed. Additional interventions facilitating the occurrence of sympathetically-induced VTs (vagal stimulation, hypercalcemia) were performed in a variable number of preparations as indicated in Table 1.

2.3. Activation Mapping

One hundred and twenty seven unipolar electrograms were simultaneously recorded with a sock electrode array connected to a digital data acquisition system based on a micro-VAX host computer (Digital Equipment Corporation, Maynard, MA, USA) and programmed with custom-made software, as reported previously [2]. Signals were amplified by programmable-gain analog amplifiers with a 0.05-200 Hz bandwidth, multiplexed, sampled at 500 Hz and converted to a 10-bit digital format. Files containing either 1 second or 43 seconds of data were selected and stored on hard disk during the experiment. During the analysis, activation time was automatically detected on each electrogram as the point of most rapid change in potential with a negative slope in excess of -0.5 mV/msec and the epicardial location of the arrhythmogenic focus was determined for each beat of the VT as the time of earliest epicardial activation. All computer-selected activation times were verified on a vide screen by the operator. Isochronal maps were determined by interpolation and drawn automatically by the computer for selected cycles of ventricular activation using the point of earliest activation as the zero reference time. The maps were displayed in a polar representation in which the base of the ventricles is located along the circumference, and the left ventricular apex is located at the center. The course of the LAD and that of the PDA were used as landmarks determining the anatomical position of the sock electrode array in each experiment (Fig. 1, A). In any experiment, the angle between the course of the LAD and that of the PDA was designated as θ . To be able to compare the locations of the earliest epicardial breakthrough sites between all VTs, the positions were normalized by transposing the epicardial site locations in any given experiment (angles α , β , γ for the 3 points shown in Fig. 1, A) to a new position (Fig. 1, B: angles α' , β' , γ') on an ideal grid common to all preparations, in which the LAD coursed from the center to 12 o'clock and the PDA ran from the center to 6 o'clock ($\theta'=180^\circ$). The epicardial surface of this common reference system was divided into 4 approximately equal quadrants (Fig. 1, C): 1) the AW quadrant encompassing the right and left ventricular outflow tracts and anterior paraseptal regions on either side of the LAD, 2) the PW quadrant encompassing the posterior paraseptal regions of the right and left ventricles on either side of the PDA, 3) the RVW and 4) LVW quadrants. In addition, the earliest epicardial breakthrough sites were classified as being located in either the basal or apical half of the recording field (Fig. 1, C).

2.4. Activation-recovery intervals

The effects of stimulation of both the right and the left stellate ganglion on repolarization intervals were determined in 5 preparations, and those of IC picrotoxin injection in 5 others. Activation-recovery intervals, an index of the local repolarization interval which correlates highly with refractory period measurements, were measured from dV/dt_{\max} in the activation complex (RS) to the maximum positive slope in the T wave of each of the 127 unipolar electrograms [14]. Activation-recovery interval measurements were made during ventricular pacing at 180/min in two beats recorded under baseline and in two beats recorded at maximum effect during stellate ganglion stimulation or after IC picrotoxin injection.

2.5. Statistical Analysis

All variables were expressed as mean \pm SEM. Activation-recovery intervals measured under basal conditions and under either stellate ganglion stimulation or IC picrotoxin were compared by 2-way ANOVA with one between factor (individual preparations) and one within factor (basal vs. stellate ganglion stimulation or picrotoxin). In each condition, measurements were repeated in two consecutive beats. The critical level for significance was set at $p < .05$. These statistical analyses were conducted using the SPSS software package. The probability that the early epicardial breakthroughs in all beats of all VTs induced by a given modality be distributed randomly between the four ventricular quadrants defined above, was analyzed using a previously reported approach [12]. Briefly, the probability of obtaining the experimental spatial distribution of breakthroughs was assessed by comparison with a cumulative probability distribution constructed from 20,000 spatial distributions of early epicardial breakthroughs reproducing the actual number of breakthroughs found in each episode. This was done assuming an equiprobable distribution among sites and using the outputs of a uniform random number generator (Matlab, Math Works, Inc.).

3. Results

3.1. Incidence of ventricular arrhythmias: effects of vagal stimulation and hypercalcemia

The heart rate and mean arterial blood pressure increased in response to right stellate ganglion stimulation (by 37 ± 3 /min and 38 ± 5 mm.Hg, respectively), left stellate ganglion stimulation (by 18 ± 2 /min and 33 ± 5 mm.Hg) and IC picrotoxin injection (by 35 ± 7 /min and 86 ± 10

mm.Hg). These effects were almost immediate in response to stellate ganglion stimulation whereas they developed progressively after picrotoxin injection, beginning at 15 min and stabilizing by 30 min. Ventricular arrhythmias consisting of either a single or double ventricular premature beats or monomorphic VTs lasting for 3-200 beats (Fig. 2) occurred in response to right stellate ganglion stimulation alone, to left stellate ganglion stimulation alone or to picrotoxin injection alone (7, 7 and 4 preparations, respectively). With concomitant vagal stimulation or hypercalcemia (5-11 mM), the incidence of ventricular arrhythmias in response to right and left stellate ganglion stimulation increased to a total of 28/33 and 25/33 preparations, respectively (Table 1, A and B: note that the numbers of preparations are not additive because, in some cases, arrhythmias occurred under vagal stimulation and also after calcium infusion). Ventricular arrhythmias occurred in all 19 preparations in which IC picrotoxin was injected either alone or in combination with vagal stimulation or hypercalcemia (Table 1, C).

3.2. Epicardial activation

During sinus rhythm, the earliest epicardial breakthrough occurred in the apical portion of the right ventricle in 10 preparations, in the antero-lateral left ventricular wall in 7 preparations and concomitantly in both regions (*i.e.* within 10 ms of each other) in the remaining animals, a situation which is illustrated in Fig. 3 (A: sinus rhythm). The total epicardial activation time was short (24 ± 1 ms, on the average). The unipolar electrogram recorded in the breakthrough area classically displayed an rS morphology. In the escape (idioventricular) beats arising spontaneously during AV block induced either by vagal stimulation or after AV node ablation, the earliest epicardial breakthrough areas were localized in similar regions as during sinus rhythm (Fig. 3: B, C beats 1 and 2) in accordance with their presumed origin in the His-Purkinje system [2]. The epicardial activation patterns of VT beats were different from those of sinus and idioventricular beats: 1) the size of the earliest 5-ms (or 10-ms) breakthrough region was smaller, 2) the total epicardial activation time was prolonged beyond 60 ms (Table 1), and 3) there was a marked shift in the epicardial breakthrough location in most VTs, suggesting the arousal of an ectopic focus (Fig. 4, B). However, in a minority of the VTs, the epicardial location of the early epicardial breakthrough was similar to that in sinus and idioventricular beats (Fig. 4, A), suggesting their possible origin in the His-Purkinje system. When variations in breakthrough location occurred in the initial beats of the VTs, it stabilized by the second to fourth beat (Fig. 4, B: beat 1 *versus* beats 2 and 4). According to the classification described above (Fig. 1), the early epicardial

breakthrough in the tachycardia shown in Fig. 4, A occurred in the apical portion of the AW, and the breakthrough in the tachycardia shown in Fig. 4, B (after stabilization: beats 2 and 4) occurred in the basal portion of the LVW.

Statistical analysis of all beats of all VTs induced by either left stellate ganglion stimulation, right stellate ganglion stimulation or IC picrotoxin injection indicated that the spatial distribution of the earliest epicardial breakthroughs between the 4 regions of the ventricles was significantly different from a random distribution ($p < .001$, in all 3 cases). The majority of the earliest epicardial breakthrough areas were localized in the PW in response to left stellate ganglion stimulation (Fig. 5, A) whereas they were preferentially localized in the AW and RVW in response to right stellate ganglion stimulation (Fig. 5, B) and in the AW in response to IC picrotoxin injection (Fig. 5, C). Also, the breakthroughs were preferentially localized in the basal parts of the ventricles in response to stimulation of either stellate ganglion while being equally distributed between the basal and apical regions of the ventricles when the VTs occurred after IC picrotoxin injection (Fig. 5: hatched bars). The distributions of foci were similar whether the VTs were induced by stellate ganglion stimulation (or picrotoxin injection) alone or in conjunction with vagal stimulation or hypercalcemia.

3.3. Effects on repolarization intervals: stellate ganglion stimulation

Unipolar electrograms recorded during ventricular pacing (to avoid modifications of the repolarization intervals related to changes in heart rate) were compared between basal conditions and stellate ganglion stimulation. Activation-recovery intervals were measured from the fastest negative slope in the activation complex to the maximum positive slope of the T wave (whether its polarity was positive or negative) as illustrated in Fig. 6. Regional changes occurred with marked shortening of the repolarization intervals in localized areas (Fig. 6: sites 1 and 3) whereas other areas showed either lengthening (Fig. 6: sites 2 and 4) or no change.

Figs. 7 and 8 illustrate the distribution of effects on repolarization intervals in response to right (A) and left (B) stellate ganglion stimulation in two preparations, one in which only 3- to 4-beats tachycardias occurred (Fig. 7) and another in which more protracted VTs (8-88 beats) were induced (Fig. 8). Repolarization interval shortening occurring in response to right stellate ganglion stimulation in Fig. 7, A was scattered in several small basal as well as apical areas and effects occurring in response to left stellate ganglion stimulation were greatest in the basal areas of the posterior wall, without there being any clear association with the early breakthrough sites

during the arrhythmias (indicated by asterisks). In the other preparation (Fig. 8, A), the changes induced in response to right stellate ganglion stimulation extended widely over the basal regions of the anterior right and left ventricular wall, and those induced in response to left stellate ganglion stimulation extended widely over the anterior, lateral and posterior wall of the right ventricle. Yet, the early epicardial breakthroughs during the VTs induced in this preparation occurred only in the AW.

In the 5 preparations in which activation-recovery intervals were measured at 127 epicardial sites under basal conditions and in response to right and left stellate ganglion stimulation, shortening occurred at 70 ± 17 and 68 ± 13 of the recording sites, respectively. No change or reciprocal lengthening occurred at the other recording sites (see below, Discussion). Because of the heterogeneous effects of stellate ganglion stimulation on activation-recovery intervals, with shortening in localized areas and more widespread prolongation (Figs. 7 and 8), there was no significant overall difference between basal measurements and those made under stellate ganglion stimulation in one preparation (Table 2, preparation 1), another (preparation 2) showed a significant overall prolongation, and the other 3 (preparations 3-5) displayed a significant overall shortening of repolarization intervals.

3.4. Effects on repolarization intervals: IC picrotoxin injection

In contrast to the heterogeneity of effects in response to stellate ganglion stimulation, shortening of the activation-recovery intervals occurred at a significantly greater number of the epicardial recording sites (105 ± 7 , $p < .05$) in the 5 preparations in which IC picrotoxin injection was performed. This is illustrated in Fig. 9 in which shortening occurred at 125 sites and lengthening at only a single site (preparation 4 in Table 3). Thus, a more generalized sympathetic response consisting of repolarization interval shortening was induced in response to IC picrotoxin injection. In the five preparations in which the effects of IC picrotoxin injection were studied (once heart rate and arterial pressure had stabilized), there was a statistically significant overall shortening of the activation-recovery intervals under picrotoxin (Table 3) which occurred homogeneously in all regions. Yet, 51% of the arrhythmic beats induced in these experiments originated from the AW. In the preparation illustrated in Fig. 9, two protracted VTs occurred, one with the earliest epicardial breakthrough site shifting between the basal (13 beats) and apical (87 beats) regions of the AW, and the other arising from a basal site in the PW (106 beats).

3.5. Facilitation by rapid ventricular pacing and dynamic behavior of the VTs

In 6 preparations with complete AV dissociation, the occurrence of VTs after abrupt termination of ventricular pacing during stellate ganglion stimulation was facilitated with progressively faster pacing rate (Fig. 10, A) and also under hypercalcemic conditions (Fig. 10, B). From their initiation, the cycle length of the VTs showed an initial phase of slight acceleration followed by deceleration before terminating spontaneously (16 tachycardias) (Fig. 11, A: left hand graph) or a monotonic decelerating trend (19 tachycardias) (Fig. 11, A: right hand graph). In a minority (7 tachycardias), the tachycardias terminated abruptly during the acceleration phase and did not show deceleration (not shown). All 3 dynamic behaviors occurred in similar proportions, whether the VTs were induced by stellate ganglion stimulation (Fig. 11, A) or in response to IC picrotoxin injection (Fig. 11, B: monotonic decelerating trend in the same preparation as in A).

4. Discussion

The major findings of this study were as follows. 1) The epicardial distribution of VT foci induced by sympathetic neuronal stimulation is statistically inhomogeneous, their incidence being relatively higher in some ventricular regions although potentially occurring in all regions. 2) The specific patterns of epicardial distribution of the VT foci are different in response to stimulation of the right stellate ganglion, the left stellate ganglion or stimulation at a more central level (IC picrotoxin). 3) The epicardial distributions of effects on repolarization intervals in response to stellate ganglion stimulation are highly heterogeneous between preparations. 4) In contrast, repolarization intervals are shortened in all ventricular regions in response to IC injection of picrotoxin. In the following, it is assumed that the VTs were induced by the stimulation of β -adrenergic receptors in muscle fibers (under the action of the released noradrenaline), although this was not directly demonstrated with the use of a β -adrenergic receptor blocker. Nadeau et al. have previously reported that the occurrence of VTs in response to stellate ganglion stimulation is correlated with noradrenaline outflow from the canine heart [16]. Facilitation of the ventricular arrhythmias under vagal stimulation was related to reduction of the supraventricular input to the ventricles.

4.1. Epicardial distribution of the arrhythmogenic foci

The epicardial activation patterns during the sympathetically-induced VTs differed from

those of idioventricular rhythms (which are known to originate in the conduction system) by the magnitude of the total epicardial activation time alone (bundle branch block pattern) or, more frequently, in combination with a shift in the location of the earliest epicardial breakthrough (suggesting an origin beyond the conduction system, in muscle). Arrhythmogenic foci arising in muscle are located in the area indicated by the earliest epicardial breakthrough (either superficially or more deeply into the wall) in healthy ventricles, in which the newly generated impulse almost immediately induces excitation of a sizeable amount of muscle, in contrast to the pathologic (*e.g.* infarcted) ventricle in which propagation from the site of origin may be grossly perturbed and excitation of a detectable mass of tissue may occur at some distance from the site of origin. Therefore, the position of the earliest epicardial breakthrough sites was considered as indicating the area from which the VTs originated. Detailed transmural mapping using needle electrodes was not performed in this study (data has been previously reported, see Cardinal et al., [1]), to avoid damage to efferent nerve projections and also because arrhythmogenic foci may artifactually arise from mechanically injured sites during stellate ganglion stimulation [3]. These findings and the interpretation provided herein are similar to those derived from experiments conducted in the canine heart [2].

This study reports with an unprecedented degree of detail the variability, but also the specificity, of the localization of arrhythmogenic foci induced by different modalities of sympathetic neuronal stimulation. Almost all regions of the ventricles were identified as potential locations for the generation of arrhythmogenic foci. But in a statistical perspective, they occurred preferentially in the PW in response to left stellate ganglion stimulation, and in the AW and RVW in response to right stellate ganglion stimulation.

4.2. Epicardial distribution of sympathetically-induced effects on repolarization intervals

Marked shortening of activation-recovery intervals also consistently occurred in the posterior wall in response to left stellate ganglion stimulation, and in both the lateral right and anterior quadrants in response to right stellate ganglion stimulation, although the regional patterns of activation-recovery interval shortening were variable between preparations. This is in agreement with earlier studies investigating ventricular patterns of efferent sympathetic nerve stimulations from their effects on refractory periods in the canine heart and reporting that the right and left stellate ganglia exerted quantitatively greater effects on the anterior and posterior

surfaces of the ventricles, respectively [7,11,30]. However, these authors also noted that there could be substantial overlap between right-sided and left-sided cardiac innervation, which was variable between preparations. In more recent studies using multi-electrode mapping approaches in the canine heart, the regional effects on repolarization intervals in response to stellate ganglion stimulation were found to be highly variable between preparations [17,24]. Yet, an effect in the posterior wall in response to left stellate ganglion stimulation appeared to be the most consistent. [24]

Activation-recovery intervals were found to be either shortened, prolonged or unaffected in the various ventricular regions. Reduction in refractory periods [7,11] and the underlying shortening of the action potential duration [23] are the classical responses to β -adrenergic receptor stimulation. However, prolongation of the action potential duration occurring at low β -adrenergic agonist concentration [10,20] and possibly also in response to α -adrenergic receptor stimulation [22] may be responsible for transient changes at the onset of stellate ganglion stimulation, although shortening is the more sustained effect [24]. Accordingly, shortening of the activation-recovery intervals was considered to be the direct, fully developed response to activation of the sympathetic nervous system in the present experiments. In contrast, prolongation of the activation-recovery intervals was interpreted as a reciprocal (mirror) electrostatic field effect caused by dipolar forces at the boundaries between regions where the action potential duration was effectively reduced and the other regions where it was not affected [9] (see Fig. 12). In this regard, Martins and Zipes [13] have presented data suggesting that, in the canine heart, efferent sympathetic nerve fibers travel at the surface of the ventricles, innervating the endocardium via small branches diving transmurally.

In contrast to the heterogeneity of changes in activation-recovery intervals in response to stellate ganglion stimulation, shortening occurred at the majority of sites after IC picrotoxin injection. This, we interpret as indicating that pharmacological stimulation at loci in the central nervous system produced generalized activation of all efferent neuronal projections to the heart and widespread shortening of repolarization intervals (action potential duration) throughout the ventricles. Yet, under these conditions the ventricular distribution of arrhythmogenic foci was inhomogeneous and a relatively greater proportion of the VTs still originated from the AW. This suggests that certain areas of the ventricles are especially prone to generation of ectopic activity.

4.3 Perspectives

The rate-dependence, calcium-dependence and dynamic characteristics of the VTs induced by activation of the autonomic nervous system (either through stellate ganglion stimulation or IC picrotoxin injection) were similar to those of triggered activity dependent on delayed afterdepolarizations [4,18,29]. This type of cellular mechanism can be induced through a direct action of catecholamines on cardiac muscle and might be facilitated by increased wall tension change, which may be relatively greater in the outflow tracts of the two ventricles, thus providing a possible explanation for the preferential location of tachycardia sites of origin in the AW. Interestingly, the preferential distributions of arrhythmogenic foci determined in the feline preparation are similar to those which were found in the canine preparation, and they are also reminiscent of the sites of origins of idiopathic VTs in humans [19,28,27]. Therefore, the yet unelucidated mechanisms underlying preferential distribution of arrhythmogenic foci appear to be common features shared by several mammalian species.

Selected abbreviations and acronyms

AV:	atrioventricular
AW:	anterior wall as defined in Fig. 1
ECG:	electrocardiogram
GABA:	γ -aminobutyric acid
IC:	intracisternal
LAD:	left anterior descending coronary artery
LVW:	left ventricular wall as defined in Fig. 1
PDA:	posterior descending coronary artery
PW:	posterior wall as defined in Fig. 1
RVW:	right ventricular wall as defined in Fig. 1
VT:	ventricular tachycardia

5. References

1. Cardinal, R., Savard, P., Armour, J.A., Nadeau, R., Carson, D.L. and Leblanc, A.R., Mapping of ventricular tachycardia induced by thoracic neural stimulation in dogs. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 64 (1986) 411-418.
2. Cardinal, R., Scherlag, B.J., Vermeulen, M., and Armour, J.A., Distinct activation patterns of idioventricular rhythms and sympathetically-induced ventricular tachycardias in dogs with atrioventricular block. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 15 (1992) 1300-1316.
3. Cardinal, R., Autonomic modulation of myocardial electrical properties and cardiac rhythm, In J.L. Ardell and J.A. Armour, *Neurocardiology*, Oxford University Press, New York, 1994, pp. 165-191.
4. Cranefield, P.F. and Aronson, R.S., *Cardiac Arrhythmias: The Role of Triggered Activity and Other Mechanisms*, Futura Publishing Company, Mount Kisco, New York, 1988.
5. D'Agrosa LS, Cardiac arrhythmias of sympathetic origin in the dog. *Am. J. Physiol.* 233 (1977) H535-H540.
6. DiMicco, J.A., Prestel, T., Pearle, D.L. and Gillis, R.A., Mechanism of cardiovascular changes produced in cats by activation of the central nervous system with picrotoxin, *Circ. Res.* 41 (1977) 446-451.
7. Haws, C.W. and Burgess, M.J., Effects of bilateral and unilateral stellate stimulation on canine ventricular refractory periods at sites of overlapping innervation. *Circ. Res.* 42 (1978) 195-198.
8. Hélie, F., Cossette, J., Vermeulen, M. and Cardinal, R., Differential effects of lignocaine and hypercalcemia on anisotropic conduction and reentry in the ischaemically damaged canine ventricle. *Cardiovasc. Res.* 29 (1995) 359-372.
9. Holland, R.P. and Brooks, H., TQ-ST segment mapping: Critical review and analysis of current concepts. *Am. J. Cardiol.* 40 (1977) 110-129.

10. Kass, R.S. and Wieggers, S.E., The ionic basis of concentration-related effects of noradrenaline on the action potential of calf cardiac Purkinje fibres. *J. Physiol.* 322 (1982) 541-558.
11. Kralios, F.A., Martin, L., Burgess, M.J., and Millar, C.K., Local ventricular repolarization changes due to sympathetic nerve branch stimulation. *Am. J. Physiol.* 228 (1975) 1621-1626.
12. LeFranc, P., Kus, T., Vinet, A., Rocque, P., Molin, F. and Costi, P., Underdetection of ventricular tachycardia using a 40 ms stability criterion: effect of antiarrhythmic therapy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 20 (1997) 2882-2892.
13. Martins, J.B. and Zipes, D.P., Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ Res* 46 (1980) 100-110.
14. Millar, C.K., F. A. Kralios and Lux, R.L., Correlation between refractory periods and activation-recovery intervals from electrograms: Effect of rate and adrenergic interventions. *Circulation* 72 (1985) 1372-1379.
15. Miller, W.T. and Geselowitz, D.B., Simulation studies of the electrocardiogram. I. The normal heart. *Circ. Res* 43 (1978) 301-315.
16. Nadeau R., Lamontagne, D., Cardinal, R., de Champlain, J. and Armour, J.A., Coronary sinus norepinephrine concentrations during ventricular tachycardia induced by left stellate ganglion stimulation in dogs. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 66 (1988) 419-421.
17. Opthof, T., Misier, A.R., Coronel, R., Vermeulen, J.T., Verberne, H.J., Frank, R.G.J., Moulijn, A.C., van Capelle, F.J.L. and Janse, M.J., Dispersion of refractoriness in canine ventricular myocardium. Effects of sympathetic stimulation. *Circ Res* 68 (1991) 1204-1215.
18. Priori, S.G. and Corr, P.B., Mechanisms underlying early and delayed afterdepolarizations induced by catecholamines. *Am. J. Physiol.* 258 (1990) H1796-H1805.

19. Proclemer, A., Ciani, R. and Feruglio, G.A., Right ventricular tachycardia with left bundle branch block and inferior axis morphology: Clinical and arrhythmological characteristics in 15 patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 12 (1989) 977-989.
20. Quadbeck, J. and Reiter M., Cardiac action potential and inotropic effect of noradrenaline and calcium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 286 (1975) 337-351.
21. Randall, W.C., Armour, J.A., Geis, W.P. and Lippincott, D.B., Regional cardiac distribution of the sympathetic nerves. *Fed. Proc.* 31 (1972) 1199-1208.
22. Rosen, M.R., Membrane effects of α -adrenergic catecholamines. In *Cardiac Electrophysiology: A Textbook*, Eds. M.R. Rosen, M.J. Janse and A.L. Wit, Futura Publishing Company, Mount Kisco, New York, 1990, pp. 847-856.
23. Sanguinetti, M.C., Jurkiewicz, N.K., Scott, A. and Siegl, P.K.S., Isoproterenol antagonizes prolongation of refractory period by the class III antiarrhythmic agent E-4031 in guinea pig myocytes. Mechanism of action. *Circ. Res.* 68 (1991) 77-84.
24. Savard, P., Cardinal, R., Nadeau, R. and Armour, J.A., Epicardial distribution of ST segment and T wave changes produced by stimulation of intrathoracic ganglia or cardiopulmonary nerves in dogs. *J. Auton. Nerv. Syst.* 34 (1991) 47-58.
25. Schwartz, P.J., Sympathetic imbalance and cardiac arrhythmias. In *Nervous Control of Cardiovascular Function*, Ed. W.C. Randall, Oxford University Press, New York, 1984, pp. 225-252.
26. Vassalle, M., Knob, R.E., Lara, G.A., and Stuckey, J.H., The effect of adrenergic enhancement on overdrive excitation, *J. Electrocardiol.* 9 (1976) 353-343.
27. Wichter, T., Hindricks, G., Lerch, H., Bartenstein, P., Borggrefe, M., Schoeber, O. and Breithardt, G., Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation* 89 (1994) 667-683.
28. Wilber, D.J., Blakeman, B.M., Pifarre, R. and Scanlon, P.J., Catecholamine sensitive right ventricular outflow tract tachycardia: Intraoperative mapping and ablation of a free-wall focus. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 12 (1989) 1851-1856.

29. Wit, A.L. and Rosen, M.R., Afterdepolarizations and triggered activity: distinction from automaticity as an arrhythmogenic mechanism. In *The Heart and Cardiovascular System, Scientific Foundations*, 2nd Edition, Eds. H.A. Fozzard, E. Haber, R.B. Jennings, A.M. Katz and H.E. Morgan, Raven Press, New York, 1991, pp. 2113-2163.
30. Yanowitz, R., Preston, J.B. and Abildskov, J.A., Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles: production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone. *Circ. Res.* 18 (1966) 416-428.

Table 1. Induction and characteristics of VTs

	Number of preparations	Number of ventricular arrhythmias	Number of beats per arrhythmia	Cycle length	Total activation time
A. Left stellate ganglion stimulation					
total	25	102	28±3	421±10 n=91	72±1
LSG alone	7	15	19±6	395±36 n=11	68±2
LSG+Vg	16	30	8±1	502±25 n=23	68±2
LSG+Ca	12	38	51±7	395±12 n=38	74±2
LSG+Ca+Vg	8	19	23±3	374±18 n=19	77±3
B. Right stellate ganglion stimulation					
total	28	105	33±3	402±10 n=92	69±1
RSG alone	7	13	45±11	420±36 n=11	69±3
RSG+Vg	19	32	9±2	453±24 n=22	69±2
RSG+Ca	10	39	54±7	383±9 n=38	75±2
RSG+Ca+Vg	11	21	24±3	374±20 n=21	72±2
C. IC Picrotoxin injection					
total	19	64	31±4	417±12 n=56	70±2
Pic. alone	4	7	4±2	312;486 n=2	55±5
Pic.+Vg	5	6	16±5	395±67 n=6	63±5
Pic.+Ca	10	28	43±7	432±19 n=25	72±2
Pic.+Ca+Vg	10	23	28±5	408±11 n=23	72±2

Values are means ± SEM. Ca indicates calcium; Vg: vagus nerve stimulation; RSG: right stellate ganglion stimulation, LSG: left stellate ganglion stimulation; Pic: IC picrotoxin injection; n: number of ventricular arrhythmias with more than one beat

Table 2. Effect of stellate ganglion stimulation on activation-recovery intervals

Prep.	Basal	RSG	LSG		RSG		LSG	
					-	+	-	+
				SI				
all	202±26	196±31	199±34	F=49.79				
	203±26	194±31	195±30	p<0.001				
1	226±14	222±21	235±21	NS	18.6±1.4	9.7±0.8	20.3±1.9	16.9±1
	227±13	219±16	223±17		(52)	(28)	(40)	(70)
2	207±21	214±21	210±21	F=7.48	14.2±2	13.7±1	12.9±1.2	19.4±1.8
	206±19	208±21	207±18	p<0.01	(25)	(70)	(44)	(45)
3	196±19	176±15	180±21	F=192.8	28.2±1.3	16±2	24.8±2.2	11.3±1
	201±20	180±21	180±16	p<0.001	(101)	(14)	(87)	(6)
4	169±16	154±15	155±16	F=122.1	17.8±0.6	5;14;5	16±0.7	9.4±2.4
	167±14	150±16	154±18	p<0.001	(115)	(3)	(110)	(5)
5	212±14	212±10	213±20	F=4.89	11.3±0.7	11.6±1.3	14.5±1.1	11.9±1.1
	216±17	211±9	208±19	p<0.05	(56)	(31)	(59)	(33)

Values are means ± SEM. SI indicates significant interaction; RSG: right stellate ganglion stimulation; LSG: left stellate ganglion stimulation; Prep.: preparation; - and + shortening and lengthening of the activation-recovery intervals respectively.

The effects of stellate ganglion stimulation on activation-recovery intervals were determined in 2 beats in 5 preparations.

Table 3. Effects of IC picrotoxin on activation-recovery intervals

	Basal	Picrotoxin		Shortening	Prolongation
all	173±21	155±15	SI		
	174±20	156±13	F=57.54 p<0.001		
prep. 1	162±10	150±6	F=101.9	14.5±0.7	12;6;10;8
	163±9	151±7	p<0.001	(103)	(4)
prep. 2	191±19	168±14	F=442.72	33.3±1.4	11.4±1.1
	191±20	166±13	p<0.001	(99)	(19)
prep. 3	175±10	157±13	F=312.36	22.3±0.8	8;8
	175±13	153±12	p<0.001	(116)	(2)
prep. 4	187±17	156±16	F=603.42	28±9	16
	187±15	161±14	p<0.001	(125)	(1)
prep. 5	151±11	142±9	F=39.92	12.3±0.7	14.2±1.9
	154±10	149±11	p<0.001	(83)	(10)

Values are means ± SEM. SI indicates significant interaction; Pic: IC picrotoxin injection; Prep.: preparation.

The effects of IC picrotoxin on activation-recovery intervals were determined in 2 beats in 5 preparations.

Figure legends

Figure 1. Epicardial mapping grid. A. Polar representation of the ventricular epicardial surface in which the base is along the circumference and the center is at the apex. The course of the LAD and that of the PDA are indicated. B. Geometrical transformation into an ideal grid common to all preparations, in which the LAD coursed from the center to 12 o'clock and the PDA ran from the center to 6 o'clock, and in which the position of each point (angles α , β , γ for the 3 points shown in A) was corrected for the distortion thus introduced (B: angles α' , β' , γ'). C. The epicardial surface was divided into four approximately equal quadrants: AW, PW, RVW and LVW. In addition, the earliest epicardial breakthrough sites were classified as being located in either the basal or apical half of the recording area.

Figure 2. Ventricular arrhythmias induced by right stellate ganglion stimulation (A: RSG) and after IC picrotoxin injection (B: PIC. IC.). Arrhythmias consisting of single or double premature ventricular depolarizations or VTs occurred spontaneously or were brought out by electrical stimulation of the left cervical vagus (LVg).

Figure 3. Epicardial mapping of beats recorded during sinus rhythm (A: SR) or idioventricular rhythm brought out by right vagal (RVg) stimulation (B: beats 1 and 2). Upper trace: ECG. Maps: polar representation, as described in Fig. 1. For clarity, activation times are indicated at only about half of the 127 recording sites. Isochronal lines were drawn at 10 ms intervals. Shading indicates the area of earliest 5-ms activation. See text for explanation.

Figure 4. Epicardial mapping of VTs brought out by a brief period of left vagal stimulation (LVg) after IC picrotoxin injection (A: PIC) and during left stellate ganglion stimulation (B: LSG). ECG and maps: same format as in Fig. 2. SR = sinus rhythm. Isochronal maps are shown for a SR beat and selected beats of the tachycardias, as indicated by numbers. In Fig. 4, A, the size of the earliest 10-ms breakthrough region was reduced and the total epicardial activation time was prolonged to 58-64 ms whereas the apical localization of the earliest epicardial breakthrough point was similar to that in sinus rhythm. In Fig. 4, B, the region of earliest epicardial activation was shifted to the PW in the first beat of the tachycardia and then to the basal LVW in the second and the following beats of the tachycardia.

Figure 5. Anatomical distribution of the earliest epicardial breakthrough sites during VTs induced by stimulation of the left (A: LSG) or right (B: RSG) stellate ganglion or following IC picrotoxin

injection (C). Dark bar diagrams: distribution between the RVW, AW, LVW and PW, as defined in Fig. 1. The distribution of the earliest breakthroughs is also expressed according to their basal or apical localization (hatched bars). A: 2894 breakthrough locations in 102 tachycardias induced in 25 preparations were analyzed, B: 3516 breakthrough locations in 105 tachycardias induced in 28 preparations, C: 2014 breakthrough locations in 64 tachycardias induced in 19 preparations. When VTs were induced repeatedly under a given condition in any preparation, the data derived from each of the tachycardias were weighed down to provide equal contributions to all preparations and avoid any bias from unequal numbers of tachycardia inductions between preparations under any given condition.

Figure 6. Selected unipolar electrograms recorded under basal conditions (sites 1-4) with corresponding electrograms recorded during right stellate (RSG: sites 1 and 2) or left stellate ganglion stimulation (LSG: sites 3 and 4). The upper diagram shows the location of recording sites on the epicardial mapping grid. Electrograms were selected to show localized shortening of repolarization intervals (sites 1 and 3 during right and left stellate ganglion stimulation, respectively). Prolongation of repolarization intervals occurred at other sites, as illustrated with electrograms recorded from sites 2 and 4. Complete isocontour maps depicting changes in repolarization intervals occurring in this preparation are presented in Fig. 7.

Figure 7. Isocontour mapping of repolarization interval shortening in response to stimulation of the right (RSG) and left stellate ganglion (LSG) in a preparation in which only short 3- to 4-beats VTs occurred. A: In response to RSG stimulation, reduction of the activation-recovery intervals by 5 ms or more occurred at 25 sites and an increase of 5 ms or more occurred at 70 sites, whereas changes were null or varied between -4 and +4 ms at the remaining sites. B: In response to LSG stimulation, reduction of the activation-recovery intervals by 5 ms or more occurred at 44 sites and an increase of 5 ms or more occurred at 45 sites, whereas changes were null or varied between -4 and +4 ms at the remaining sites. Isocontour lines are drawn at 10 ms intervals in the areas showing shortening of repolarization intervals and the progressively darker shading (scale) indicates progressively greater shortening. Clear areas are those where repolarization intervals were prolonged or remained unchanged. Positive and negative numbers indicate repolarization interval prolongation and shortening, respectively, at selected sites. Circles: asterisks indicate the locations of the sites of earliest epicardial breakthrough during the ventricular arrhythmias and

numbers indicate their duration (beat number).

Figure 8. Isocontour mapping of repolarization interval shortening in response to stimulation of the right (RSG) and left stellate ganglion (LSG) in a preparation in which protracted VTs (8-88 beats) occurred. A: In response to RSG stimulation, reduction of the activation-recovery intervals by 5 ms or more occurred at 52 sites and an increase of 5 ms or more occurred at 28 sites, whereas changes were null or varied between -4 and +4 ms at the remaining sites. B: In response to LSG stimulation, reduction of the activation-recovery intervals by 5 ms or more occurred at 40 sites and an increase of 5 ms or more occurred at 70 sites, whereas changes were null or varied between -4 and +4 ms at the remaining sites. Same format as in Fig. 7.

Figure 9. Isocontour mapping of repolarization interval shortening after IC injection of picrotoxin (PIC.). Reduction of the activation-recovery intervals by 5 ms or more occurred at 125 sites, at another site reduction was of only 2 ms and at the remaining site there was an increase of 16 ms. Map: same format as in Figs. 7 and 8. Representative unipolar electrograms illustrate the shortening of activation-recovery intervals.

Figure 10. Facilitation of VT induction by rapid ventricular pacing and under hypercalcemic conditions. Upper trace: ECG showing the induction of VT after abrupt termination of ventricular pacing. Graphs show the incidence of VT among 6 felines in relation to pacing rate under normocalcemic (A) and hypercalcemic conditions (B).

Figure 11. Cycle length dynamics of VT. The upper electrogram shows the initiation of a 28-beat episode of VT following termination of ventricular pacing. The graphs show the beat-to-beat course of the tachycardia cycle length (CL) from its initiation to spontaneous termination. Similar time courses with exponential deceleration occurred whether the tachycardias were induced during stellate ganglion stimulation (A: 2 examples) or after I.C. picrotoxin injection (B: same preparation as in A).

Figure 12. Sympathetically-mediated shortening and reciprocal prolongation of repolarization intervals. Unipolar electrograms (right) were generated by computer simulation [15] during both activation and repolarization using a two dimensional ring model consisting of an array of 30 x 30 cell elements (top left). Activation was initiated at a single ectopic epicardial site (top left, circle) and propagated to neighboring cells with a uniform velocity. For each cell element, the transmembrane potential was computed at each sampling instant from the local activation time

and a data bank of action potential waveforms. The action potential durations were uniform in each concentric layer (top left, shaded areas) and decreased from the endocardium to the epicardium (bottom left, light tracings). Epicardial unipolar electrograms were computed from the transmembrane potential gradient according to the uniform dipole layer theory for an homogeneous conductive medium. To simulate the effects of neural stimulation, the action potential durations were shortened (bottom left, heavy tracing) in a subepicardial region (top left, in black). This localized action potential shortening: reduced the activation-recovery interval on the epicardial electrogram computed directly over the affected region (right, b); increased the activation-recovery interval on the epicardial electrogram computed across the border of the shortened region because of electrostatic mirror effects (right, a); did not affect epicardial electrograms computed at distant sites (right, c).

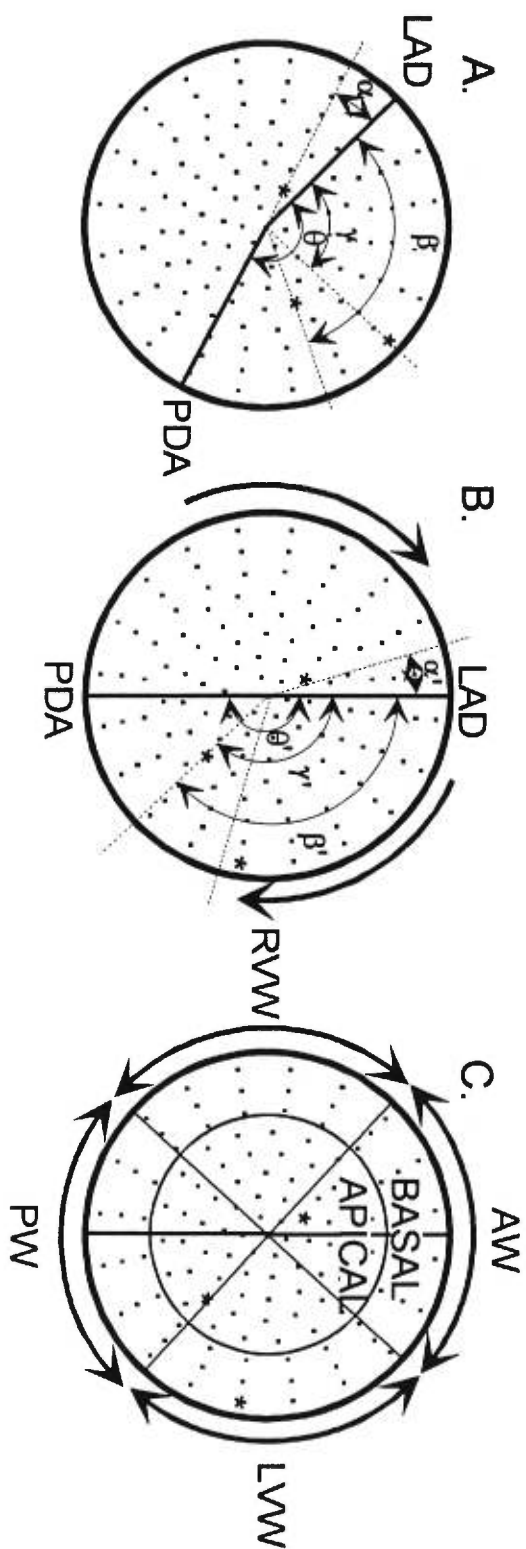


Fig. 1. Epicardial mapping grid

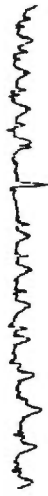
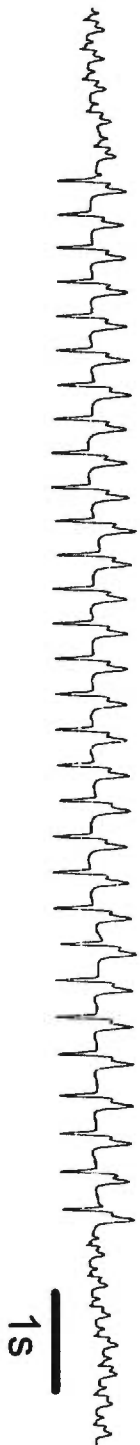
A. RSG stimulation**LVg****B. PIC. IC.****LVg****1s**

Fig. 2. Ventricular arrhythmias induced by right stellate ganglion stimulation and after IC picrotoxin injection

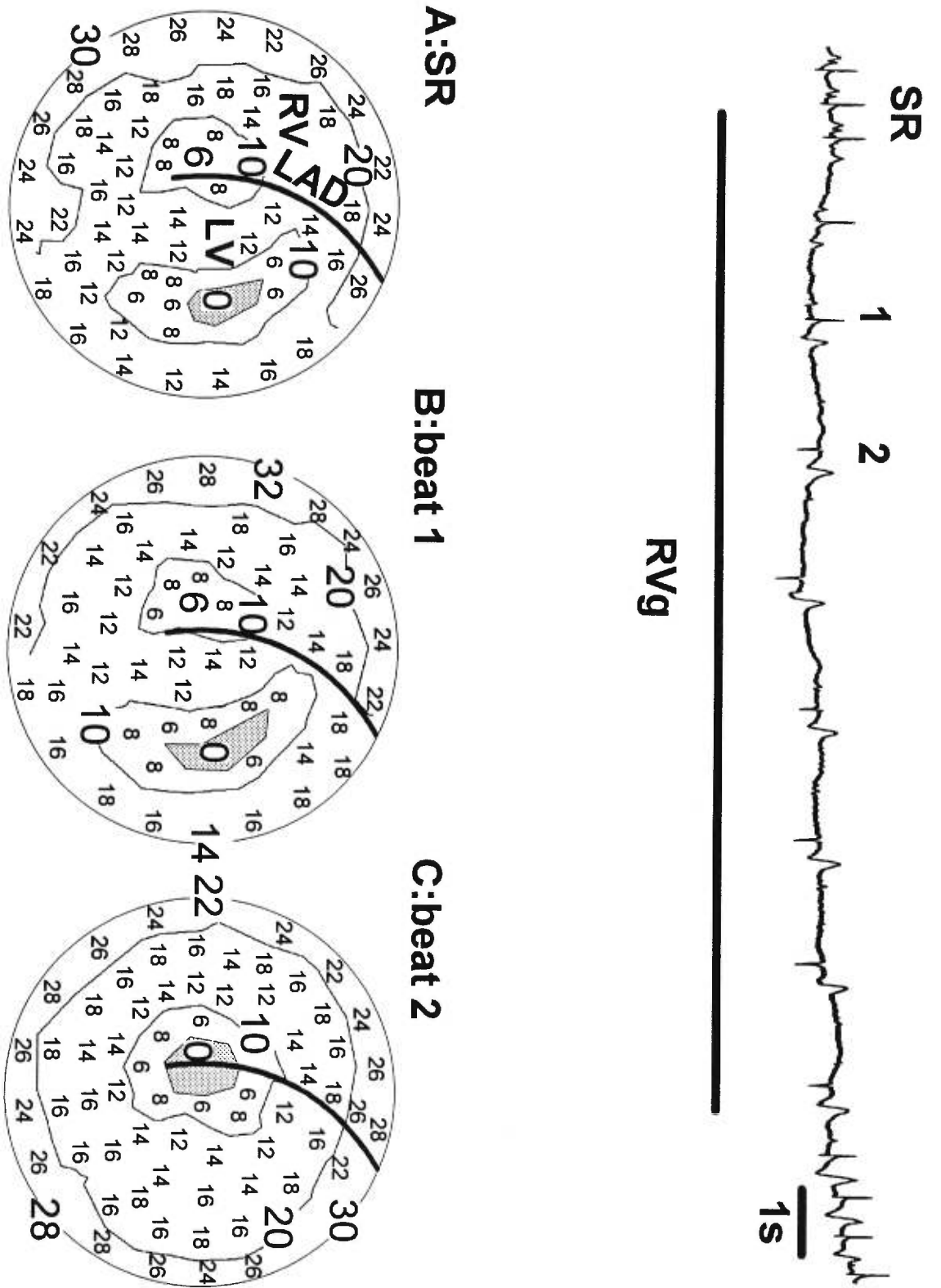


Fig. 3. Epicardial mapping of beats recorded during sinus rhythm or idioventricular rhythm brought out by right vagal stimulation

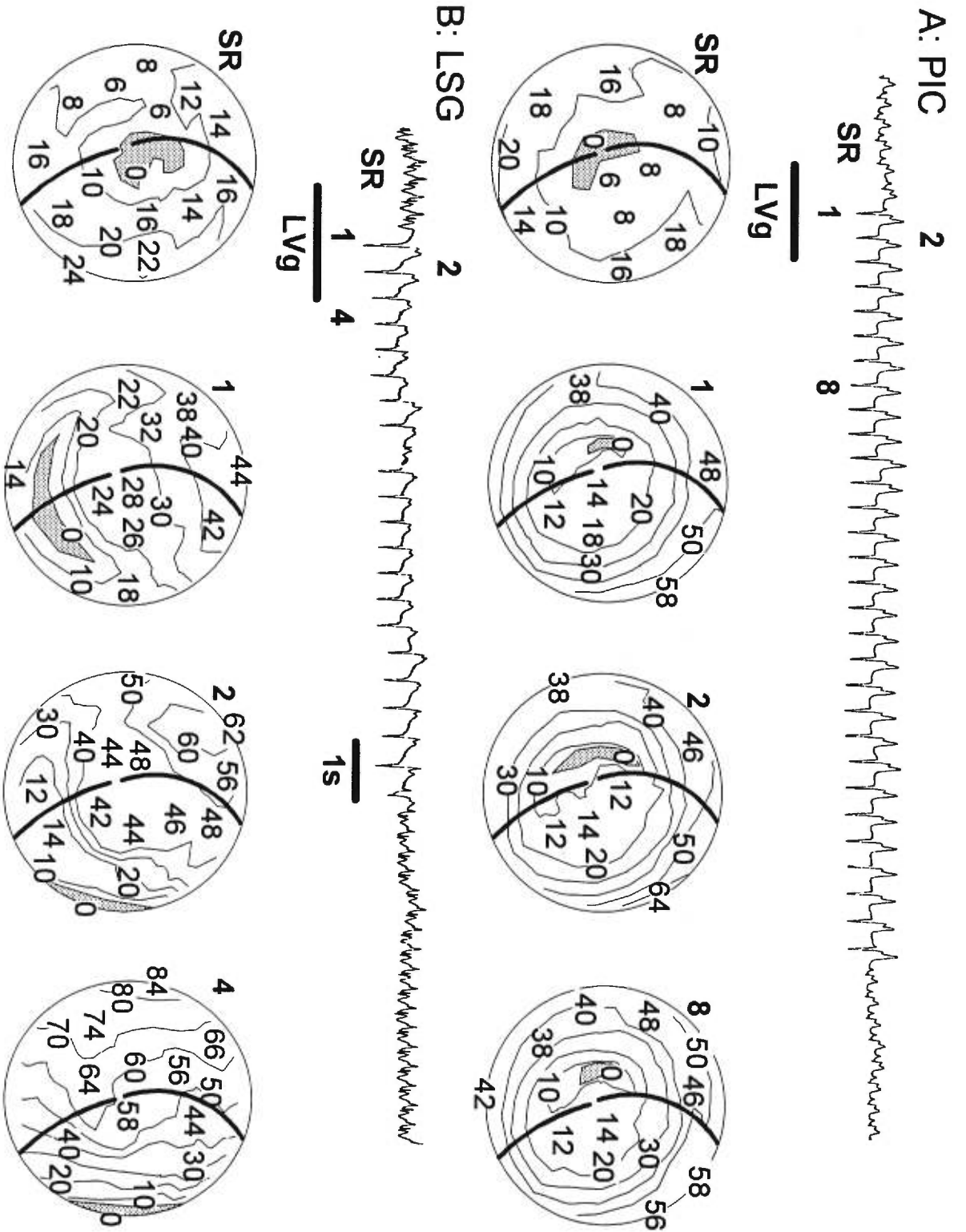


Fig. 4. Epicardial mapping of VTs brought out by a brief period of left vagal stimulation after IC picrotoxin injection and during left stellate ganglion stimulation

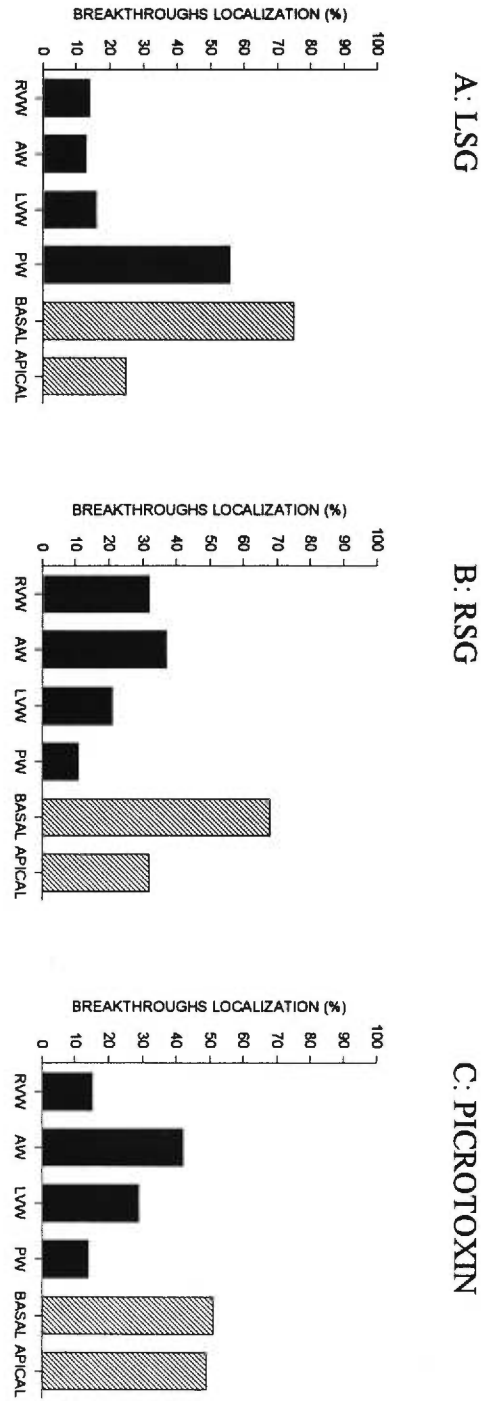


Fig. 5. Anatomical distribution of the earliest epicardial breakthrough sites during VTs

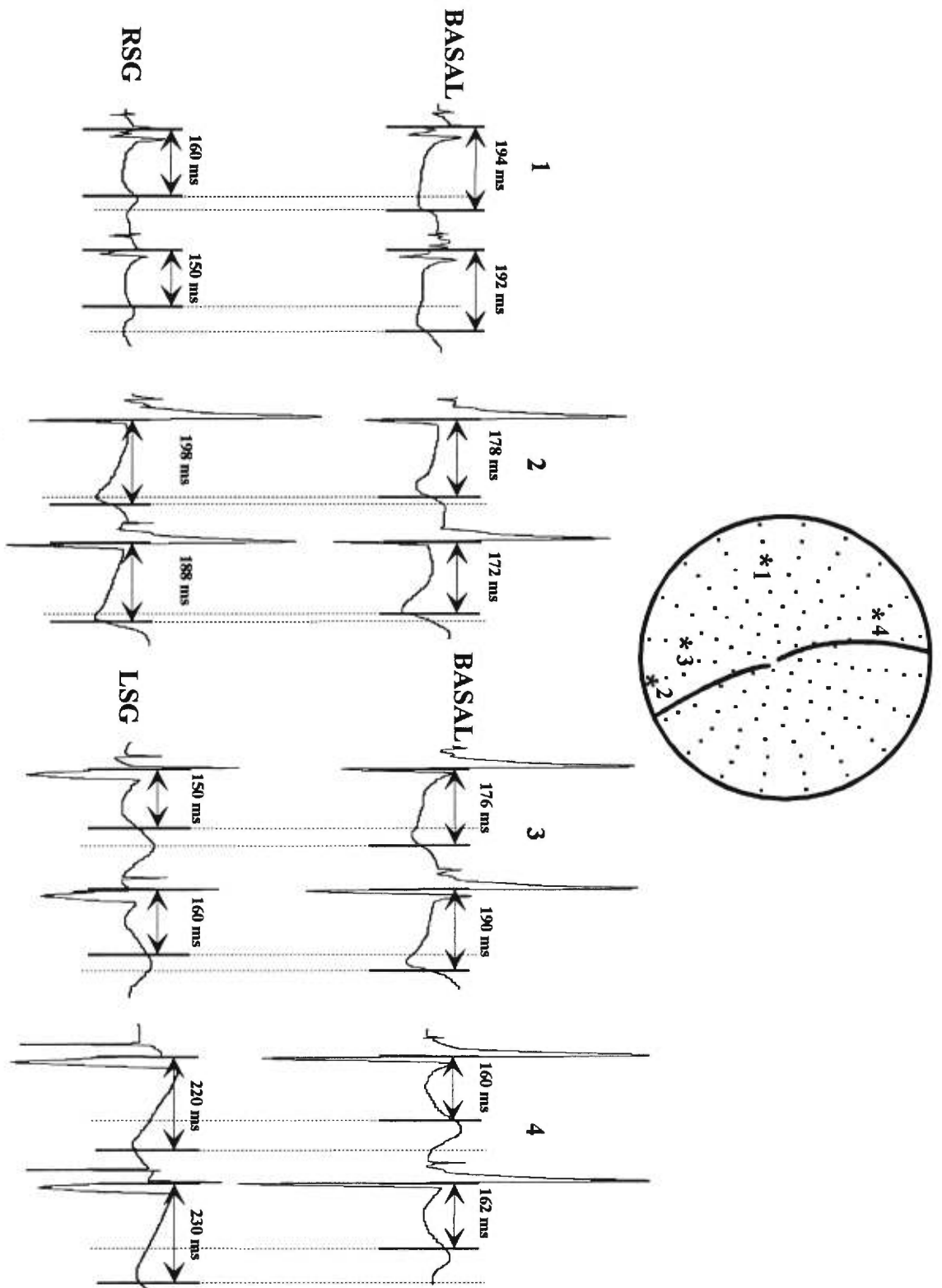


Fig. 6. Selected unipolar electrograms recorded under basal conditions with corresponding electrograms recorded during right stellate or left stellate ganglion stimulation

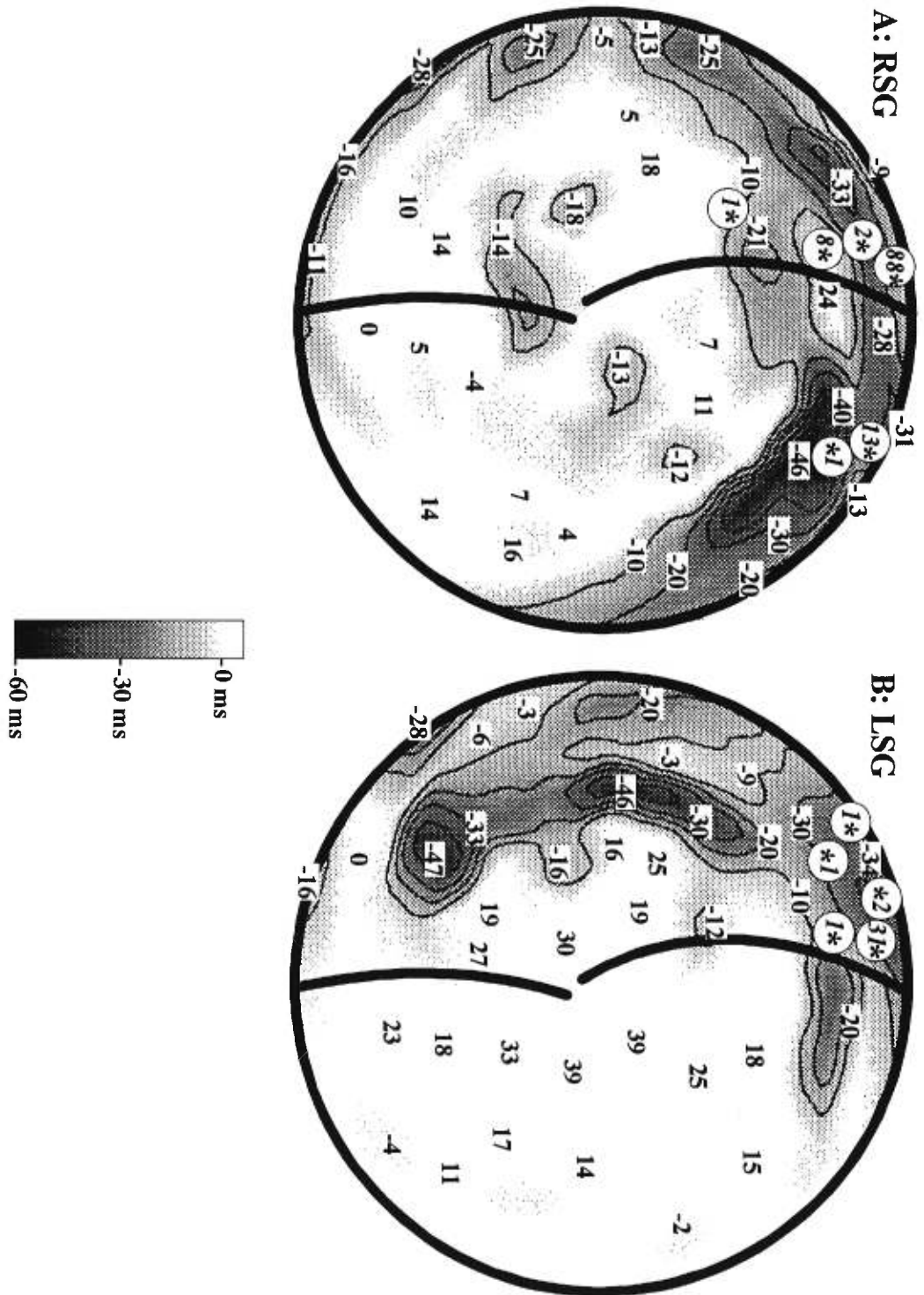


Fig. 8. Isocontour mapping of repolarization interval shortening in response to stimulation of the right and left stellate ganglion in a preparation in which protracted VTs (8-88 beats) occurred

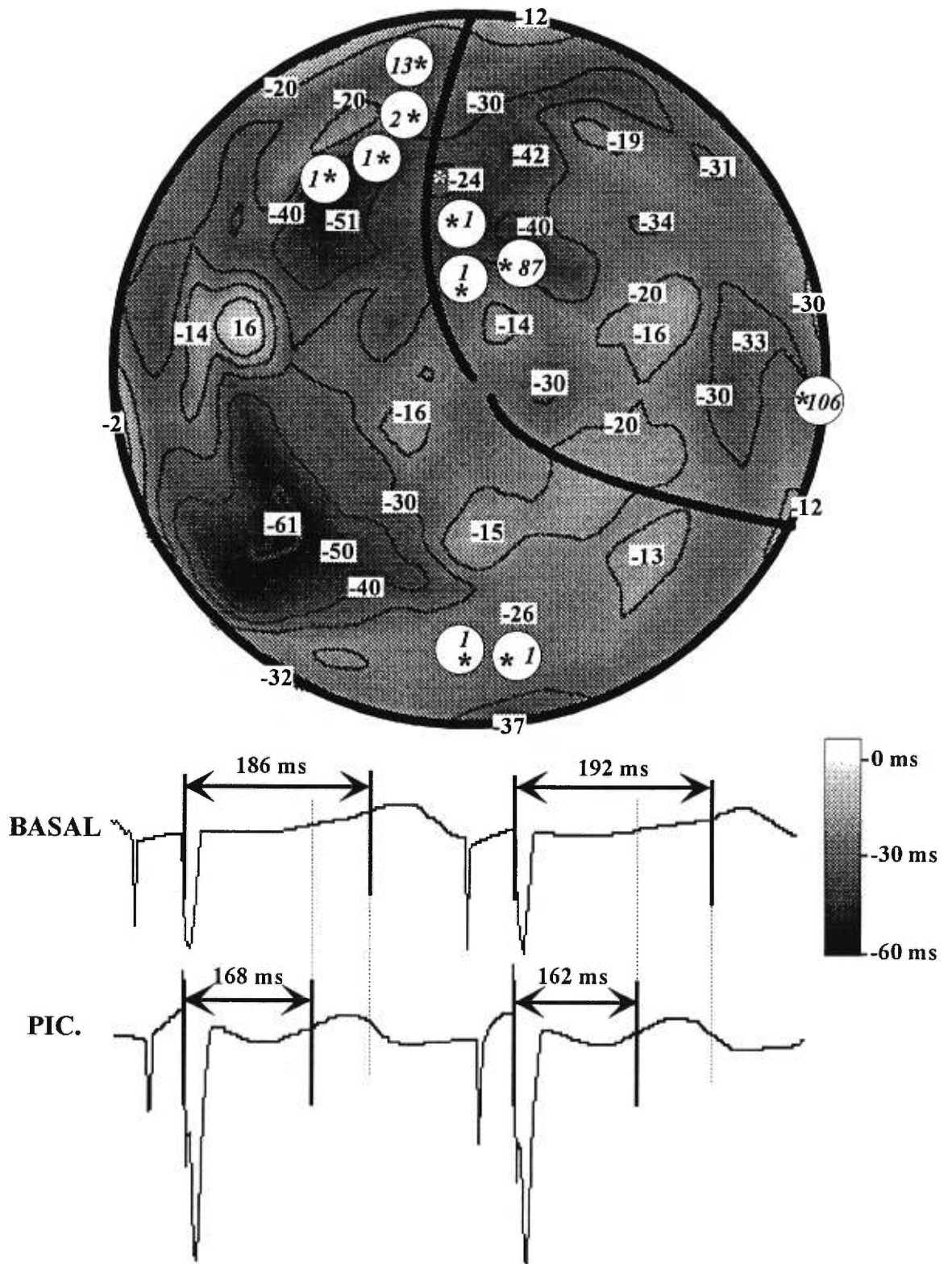
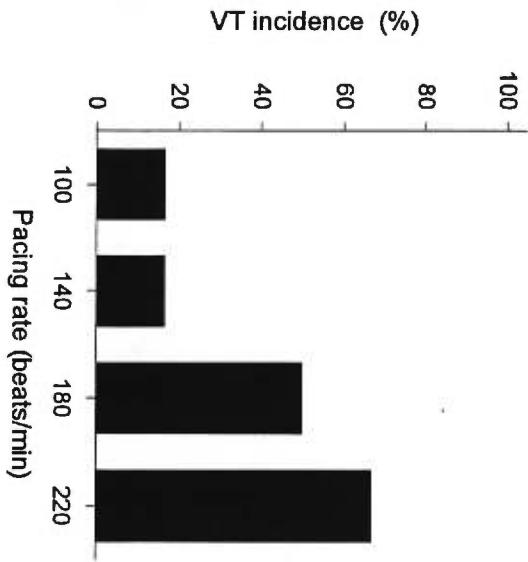


Fig. 9. Isocontour mapping of repolarization interval shortening after IC injection of picrotoxin



A: NORMOCALCEMIA



B: HYPERCALCEMIA

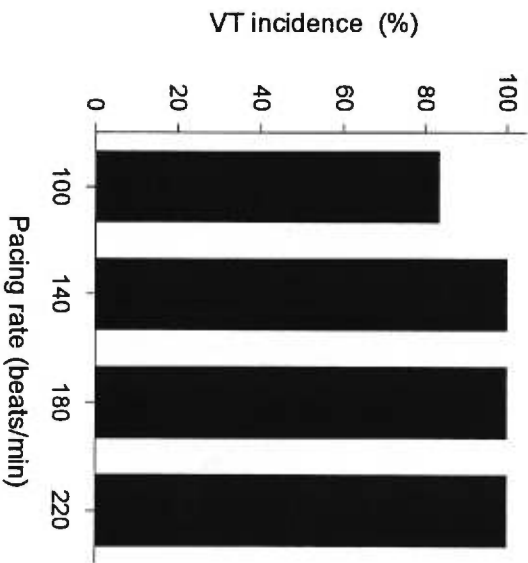


Fig. 10. Facilitation of VT induction by rapid ventricular pacing and under hypercalcemic conditions

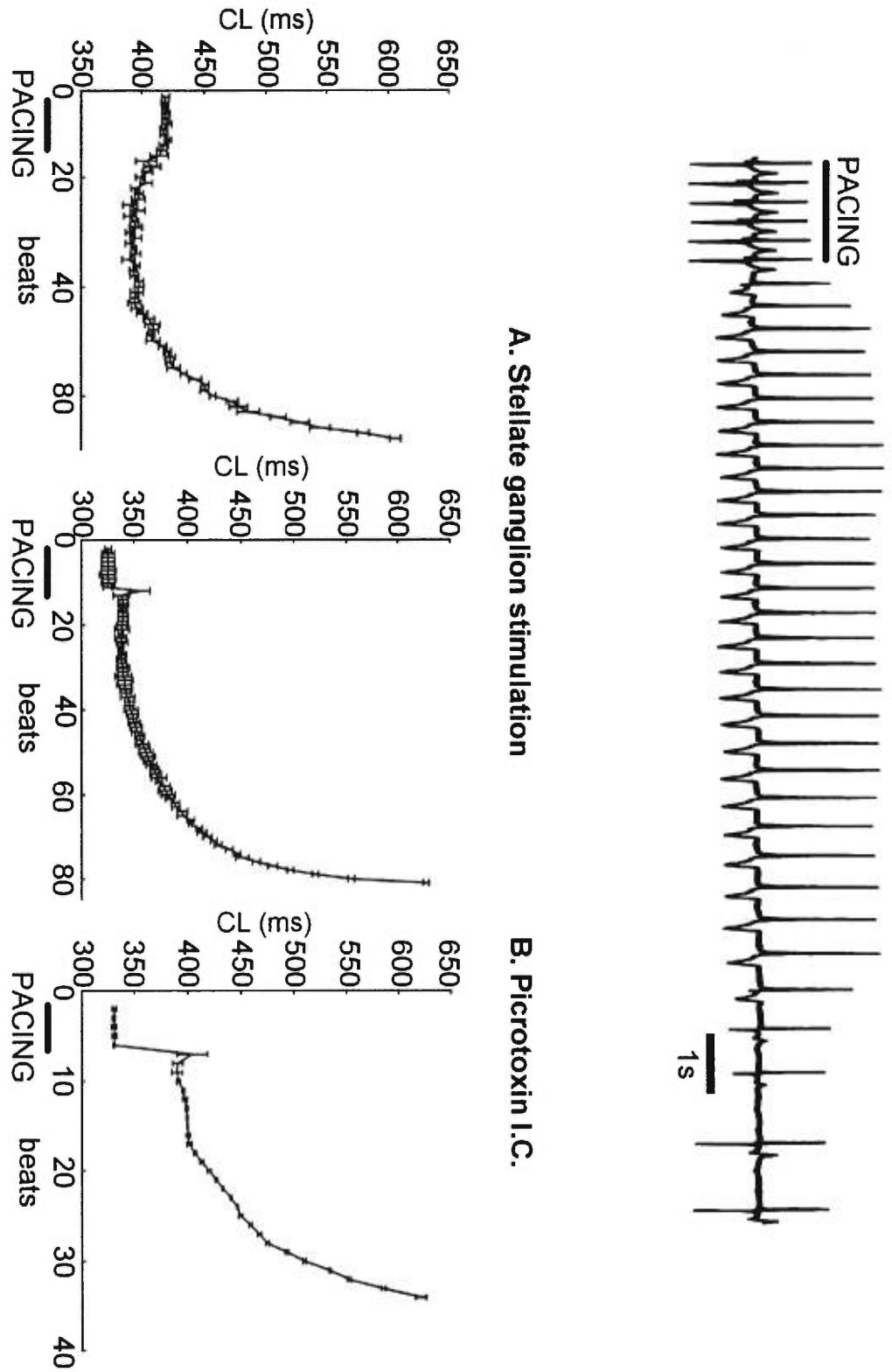


Fig. 11. Cycle length dynamics of VTs

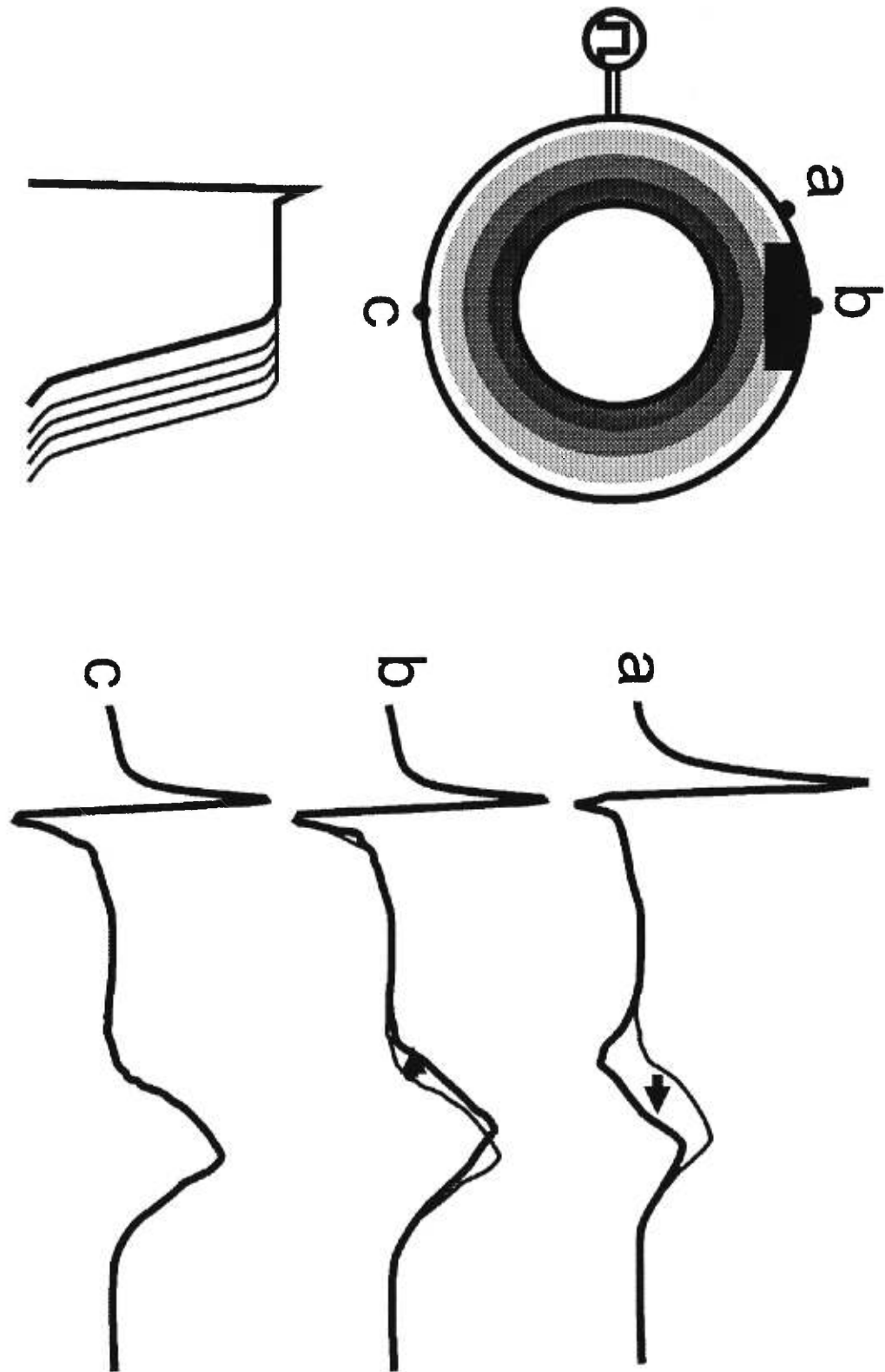


Fig. 12. Sympathetically-mediated shortening and reciprocal prolongation of repolarization intervals

QUATRIEME PARTIE

**HYPERCALCEMIA AND ABRUPT REDUCTIONS IN HEART RATE OR
ARTERIAL BLOOD PRESSURE FACILITATE THE OCCURRENCE OF
VENTRICULAR TACHYCARDIAS AFTER INTRACISTERNAL PICROTOXIN
INJECTION**

HYPERCALCEMIA AND ABRUPT REDUCTIONS IN HEART RATE OR
ARTERIAL BLOOD PRESSURE FACILITATE THE OCCURRENCE OF
VENTRICULAR TACHYCARDIAS AFTER INTRACISTERNAL PICROTOXIN
INJECTION

Anne Crambes, René Cardinal, Alain Vinet, Réginald Nadeau

From the Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
and the Département of Pharmacologie, Université de Montréal

Correspondence to: René Cardinal, Ph.D.
Centre de recherche
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
5400 boul. Gouin ouest
Montréal, QC, Canada H4J 1C5

Abstract

To investigate the role of variations in heart rate and hemodynamic conditions on sympathetically-induced ventricular arrhythmias, the sympathetic nervous system was activated by intracisternal injection of the central stimulant picrotoxin in 12 anesthetized felines. We studied the effects of vagus nerve stimulation, abrupt termination of rapid ventricular pacing (200 beats/min) and exsanguination on the incidence and cycle length of ventricular arrhythmias under normocalcemic or hypercalcemic conditions. The sites of origin of the arrhythmias were localized by epicardial mapping (127 electrograms).

RESULTS: Intracisternal picrotoxin increased plasma catecholamines (adrenaline: by 18842 ± 9692 pg/ml, noradrenaline: by 20229 ± 6858 pg/ml), heart rate (by 44 ± 7 beats/min) and arterial blood pressure (by 80 ± 12 mmHg). The incidence of ventricular arrhythmias increased from 2/12 to 6/12 and 7/12 preparations in response to transient pacing and vagus nerve stimulation under normocalcemic conditions, and to 10/12 and 11/12 under hypercalcemic conditions, and their duration was also prolonged. Ventricular tachycardias were induced in 8/12 preparations in response to exsanguination producing a fall in arterial blood pressure by 114 ± 7 (studied under hypercalcemic conditions only). With all induction modalities, the ventricular tachycardias arose preferentially from foci localized in the anterior wall of the ventricles. The course of the tachycardia cycle length displayed dynamic patterns (accelerating or decelerating before terminating, with or without an initial accelerating phase) which were consistent with triggered activity dependent on delayed afterdepolarizations.

CONCLUSION: Sympathetically-induced ventricular arrhythmias are facilitated by hypercalcemia and abrupt reductions in heart rate or wall tension, probably through the mobilization of cytosolic calcium ions.

Key Words • sympathetic nervous system • ventricular tachycardia • triggered activity • heart rate reduction • wall tension reduction.

1. Introduction

The most likely mechanism for idiopathic VTs is triggered activity dependent on delayed afterdepolarizations [1-8]. Exercise-induced VTs are thus facilitated by conditions in which the cardiomyocyte calcium load is increased. Accordingly, they can effectively be initiated by isoproterenol infusion [9] and in response to rapid pacing [10-12]. However, the VTs are not induced during the actual rapid pacing, but after abrupt termination. Similarly, they occur more frequently during recovery from exercise, while the heart rate and hemodynamic conditions are settling back to resting levels [13]. A range of heart rates in which idiopathic VTs are better induced has been described [14]. Thus, the heart rate variation even more than its high level could be involved in arrhythmia generation. Variations in ventricular wall tension and stretch, too, are known to alter cardiomyocyte calcium mobilization [15-18]. Moreover, both sinus tachycardia and increased myocardial tension contribute to positive inotropism during exercise [15], the former through the staircase effect and the latter through the Frank-Starling mechanism. In the present study, we studied the effects of abrupt variations in heart rate induced either by termination of rapid pacing or vagus nerve stimulation, on the incidence of ventricular arrhythmias in healthy cats in which the heart rate and arterial blood pressure were increased by generalized arousal of the sympathetic nervous system through intracisternal picrotoxin injection. We selected, to induce arousal of the sympathetic nervous system, pharmacological stimulation at the level of the brain because it produces global effects on the ventricles, as previously demonstrated using epicardial mapping of repolarization intervals [19]. This procedure also induces an increase in arterial blood pressure, which is also important for arrhythmia generation in this model [20,21]. We verified that induction of the VTs would be potentiated under hypercalcemic conditions and that their CL dynamics would follow those expected from triggered activity due to delayed afterdepolarizations. Finally, we investigated whether an abrupt fall in arterial blood pressure (and wall tension) induced by exsanguination would also facilitate the arrhythmias.

2. Methods

2.1. Animal preparation and experimental procedures

Anesthesia was induced with sodium thiopental (30 mg/kg IV) followed by α chloralose (60 mg/kg IV) in 12 cats. The heart was exposed through a median thoracotomy. An electrode was sutured to the ventricular outflow tract to pace the right ventricle. The right and the left cervical vagus nerves were exposed through skin incisions in the neck and cut. Either the right or the left femoral artery was cannulated to record blood pressure by means of a Nihon Kohden pressure transducer (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) and for exsanguination. The blood pressure and surface lead ECG (lead II) were monitored using a Nihon Kohden chart paper recorder and stored on magnetic tape (FM analog tape recorder, Hewlett-Packard, San Diego, CA, USA) along with a verbal account of the experiment. A sock electrode array comprising 127 unipolar recording contacts (evenly distributed with an interelectrode distance of 2-5 mm) was positioned on the ventricular surface for epicardial mapping as described previously. Unipolar contacts were referred to Wilson's central.

The sympathetic nervous system was activated centrally by IC picrotoxin injection of 800 μ g (dissolved in saline by warming), after immobilization with vecuronium (0.1 mg/kg IV in bolus followed by a continuous infusion of 1 μ g/kg/min.). The head of the cat was placed horizontally in a stereotaxic frame (Unimécanique). The needle tip of a 100 μ l Hamilton microsyringe (Bioblock) was introduced at an angle of 30⁰ with reference to the horizontal into the fourth ventricle via the atlanto-occipital membrane with the use of a micromanipulator (Unimécanique). The site of injection of the drug and its distribution in the ventricular space was controlled by injecting a solution of Evans blue dye under similar conditions at the end of the experiment.

To induce an abrupt reduction in heart rate, the right vagus nerve was stimulated using bipolar electrodes connected to a Grass S4 stimulator and stimulus isolation unit (Grass Instrument, Co., Quincy, MA, USA). The two electrodes were implanted directly into the right vagus nerve with needle. The effectiveness of vagal stimulation on heart rate was then tested before cutting the right vagus nerve cranial to the electrodes. The stimulation parameters (monitored on an oscilloscope) were set to achieve maximal physiological responses and then kept at the same level during all the experiment (typically:

4-8 V, 10 Hz, 2 msec). Alternatively, right ventricular pacing was performed at 200 beats per minute during one minute and then stopped abruptly.

The arterial blood pressure was reduced by exsanguination with a 60 ml heparinised syringe connected to the left femoral artery. Exsanguination was performed until the occurrence of arrhythmias or up to 60 ml (total exsanguination). The ventricular arrhythmias were considered to have been induced by exsanguination when they occurred either during or within 15s of the end of the exsanguination.

Hypercalcemic conditions were induced by calcium gluconate infusion at 16 mg/kg/min for 20 min.

2.2. Protocol

1) Records were first obtained during sinus rhythm, and under vagus nerve stimulation and right ventricular pacing. 2) IC picrotoxin injection was then performed and the increase in heart rate and arterial blood pressure were monitored. 3) At a constant, augmented level of heart rate and arterial pressure, vagus nerve stimulation and right ventricular pacing were then repeated. 4) Step 3 was repeated after calcium gluconate infusion. 5) Exsanguination was then performed twice. After the first, the exsanguinated blood was slowly reinjected into the animal, which was then allowed to recover. After at least 10 min of hemodynamic stability, a second exsanguination was performed.

2.3. Epicardial Mapping

One hundred and twenty seven unipolar electrograms were simultaneously recorded with a sock electrode array connected to a digital data acquisition system based on a micro-VAX host computer (Digital Equipment Corporation, Maynard, MA, USA) and programmed with custom-made software, as reported previously. Signals were amplified by programmable-gain analog amplifiers with a 0.05-200 Hz bandwidth, multiplexed, sampled at 500 Hz and converted to a 10-bit digital format. Files containing either 1 second or 43 seconds of data were selected and stored on hard disk during the experiment. The computer automatically detected activation times on each electrogram as the points of most rapid change in potential with a negative slope in excess of -0.5 mV/msec. The 43-second time windows allowed the analysis of all beats of the VTs (up to 113 beats). The localization of their site of origin was determined from the earliest epicardial activation time. All computer-selected activation times were verified on a vide screen by the

operator. Isochronal maps were determined by interpolation and drawn automatically by the computer for selected cycles of ventricular activation with use of the point of earliest activation as the zero reference time. The maps were displayed in a polar representation in which the base of the ventricles is located along the circumference, and the left ventricular apex is located at the center. The course of the LAD and that of the PDA were used as landmarks determining the anatomical position of the sock electrode array in each experiment. The epicardial surface was divided into four approximately equal quadrants: the AW quadrant encompassed the right and left ventricular outflow tracts and anterior paraseptal regions of the right and left ventricles on either side of the LAD, the PW quadrant encompassed the posterior paraseptal regions of the right and left ventricles on either side of the PDA, the RVW and LVW quadrants corresponded to the lateral free wall between the anterior and posterior paraseptal walls in either ventricle.

2.4. Rate characteristics of the VTs

The ventricular arrhythmias were characterized by their min. CL, max. CL, mean CL and their CI. Each CL value corresponded to the average of the 127 CLs recorded from the epicardial sites. The dynamic behavior of each VT with more than 3 beats was analyzed by plotting the CL against beat number.

2.5. Calcium and catecholamine plasma concentration

The plasma level of calcium was evaluated under basal conditions, and after each attempt to induce VT, i.e. after abrupt termination of right ventricular pacing, vagus nerve stimulation and exsanguination.

The plasma level of both the norepinephrine and the epinephrine was evaluated in 5 cats: during the basal conditions, after the IC picrotoxin injection, just before exsanguination and after the first exsanguination.

Norepinephrine and epinephrine levels were measured by high performance liquid chromatography from thawed plasma and tissue samples. One millilitre of plasma or 100 mg of tissue homogenate was mixed with 50 mg of acid-washed alumina (aluminum oxide). An internal standard was added (2 ng/mL of 3,4-dihydroxybenzylamine). After addition of 1 mL tris-(hydroxymethyl)-aminomethane (Tris) buffer (1.0 mM, pH 8.6) containing 2% disodium EDTA, the mixture was shaken and centrifuged (4000 rpm during 15 min at 4°C) and the supernatant removed. The alumina was washed three times with distilled water, and

adsorbed catecholamines were eluted with 200 ml of 0.2 M HCl. Catecholamine concentrations were measured by high performance liquid chromatography using a Waters (Milford, Mass.) 460 electrochemical detector [22]. Total plasma calcium was measured by absorbance spectrophotometry with a Beckman calcium reagent kit (part No 450890) on a SYNCHRON CX3 System (Beckman Instruments).

2.6. Statistical Analysis

All variables were expressed as mean \pm SEM, were compared by an ANOVA test or a paired t-test as suitable. The incidences of VTs were compared by the binomial law. The incidences of the VT sites of origin in the different ventricular quadrants were expressed as percentage of the total. The critical level of significance was set at $p < 0.05$. Statistical analyses were done using the SPSS software package (SPSS, USA).

3. Results

3.1. Spontaneous occurrence of ventricular arrhythmias after IC picrotoxin injection

IC picrotoxin injection increased both the mean arterial blood pressure from 83 ± 5 mmHg to 163 ± 10 mmHg, $p < 0.001$ and the heart rate from 127 ± 7 beats per minute to 171 ± 4 beats per minute, $p < 0.001$. These effects developed progressively, beginning at 15 min and stabilizing after an extra 10 min. IC picrotoxin, without intervention, induced ventricular arrhythmias in only 2 preparations, single ventricular premature beats in one case and polymorphic doublets and triplets in the other case (Table 1, A). The arrhythmias occurred once the arterial blood pressure had peaked to its highest level and disappeared after a few minutes. Remarkably, these were the two preparations in which the mean arterial blood pressure reached the highest levels (190 mmHg and 233 mmHg) among the 12 preparations.

3.2. Facilitation of arrhythmias by transient, rapid pacing and vagus nerve stimulation

Under basal conditions, ventricular arrhythmias were not induced following termination of pacing or during vagus nerve stimulation (reducing sinus rate by 69 ± 7 /min). After IC picrotoxin injection, the incidence of ventricular arrhythmias was significantly increased in response to transient pacing and vagus nerve stimulation (Table 1, A: to 6/12 and 7/12 preparations, respectively). However, only single premature ventricular beats were

induced after abrupt termination of rapid pacing whereas ventricular arrhythmias lasting up to 97 beats were induced by vagus nerve stimulation. (In the 5 animals in which ventricular arrhythmias did not occur, sinus rate was seen to decrease from $167\pm 6/\text{min}$ to $99\pm 19/\text{min}$ in response to vagal stimulation).

3.3. Facilitation of arrhythmias by hypercalcemia

Following IC picrotoxin injection and the induction of hypercalcemia, ventricular arrhythmias still did not occur spontaneously, but their incidence in response to transient pacing (Fig. 1, A) and vagus nerve stimulation (Fig. 1, B) was even higher than under normocalcemic conditions (Table 1, B: 10/12 and 11/12 preparations, respectively). Also, their duration was prolonged lasting from 1 to 105 beats and from 33 to 149 beats, respectively ($p<0.05$), and both their CI and their CLs were reduced (Table 1, B: $p<0.001$ for CI, mean CL and min. CL, and $p<0.01$ for max. CL) compared to normocalcemia.

3.4. Effect of exsanguination

This was performed as the last intervention because it could jeopardize the stability of the preparation. Therefore, data are available under hypercalcemic conditions only. Sinus rate was not changed in response to exsanguination, suggesting that IC picrotoxin had already produced a maximum sympathetically-mediated sinus tachycardia. The first and second exsanguinations reduced the mean arterial blood pressure from 130 ± 6 to 16 ± 1 mmHg ($p<0.001$) and from 84 ± 6 to 16 ± 1 ($p<0.001$), respectively. Thus, the magnitude of the reduction was greater during the first than the second exsanguination ($p<0.001$), even though the mean arterial pressures were similar after the two. The first exsanguination induced ventricular arrhythmias in 8/12 preparations and the second, in only 2 preparations (Fig. 1, C and Table 1, B). Note that ventricular arrhythmias could be triggered by the second exsanguination in 2 preparations in which they had also been induced during the first exsanguination. These ventricular arrhythmias were more sustained than those induced by pacing ($p<0.001$) but shorter than those induced by vagus nerve stimulation ($p<0.05$). Their CI and CLs were similar to those of arrhythmias induced by vagus nerve stimulation. However, the mean and max. CL of the ventricular arrhythmias induced by transient pacing were shorter than those of the arrhythmias induced by either vagus nerve stimulation or exsanguination ($p<0.01$) (Table 1, B). There was a close relationship between the course of

arterial blood pressure variation and the occurrence of the ventricular arrhythmias induced by exsanguination. In the case shown in Fig. 2, exsanguination induced a reduction of mean arterial blood pressure from 133 mmHg to 25 mmHg over 15 sec, and the VT developed 2 sec after the arterial blood pressure had reached its minimum level. Conversely, the ventricular tachycardia was terminated by reinfusing the exsanguinated blood, increasing the mean arterial blood pressure back to its previous level (Fig. 3).

3.5. Epicardial mapping of the beats in sinus rhythm

During sinus rhythm, the earliest epicardial breakthrough occurred in the lateral portion of the right ventricle in 6 preparations (Fig. 2, SR) and concomitantly in the lateral portion of the right ventricle and in the apical region of the left ventricle (*i.e.* within 10 ms of each other) in the remaining animals (Fig. 3, C: SR). During the sinus bradycardia induced by vagus nerve stimulation either under basal conditions or after IC picrotoxin injection, the earliest epicardial breakthrough areas were localized in similar regions. The total epicardial activation time was short (25 ± 2 ms) and the unipolar electrogram recorded in the breakthrough area classically displayed an rS morphology.

3.6. Epicardial mapping in beats of the ventricular arrhythmias

The epicardial activation patterns were modified in 3 ways: 1) reduction in the size of the earliest 5-ms breakthrough region, 2) prolongation of the total epicardial activation time (see Table 1), 3) shift in the localization of the earliest epicardial breakthrough *i.e.* the site of origin to the AW of the right or left ventricle (Fig. 2) or to the PW (Fig. 3). When the ventricular arrhythmias were induced by either pacing, vagus nerve stimulation or exsanguination, the earliest epicardial breakthroughs often shifted from one localization to another at the beginning before stabilizing at one site in the remaining beats. In Fig. 2, C, the site of origin of the tachycardia induced by exsanguination shifted from the basal part of the RVW to the basal portion of the right AW, and then to the basal portion of the left AW where it stabilized after the eighth beat.

Under all modalities of induction, the localizations of the earliest epicardial breakthroughs were preferentially distributed in the AW of the ventricles (Table 2: 54%-76%) although there was also a high incidence in the PW (19%-40%). The lowest incidences were found in the RVW and LVW. The sites of origin of tachycardias induced by either

exsanguination, pacing or vagus nerve stimulation were similar in 4 preparations, as illustrated in Fig. 4. They were localized in the basal portion of the right AW in two cases, in the apical portion of the left AW in one case, in the basal or apical portion of the left PW in one case (Fig. 4).

3.7. Dynamic behavior of the VTs (Table 3)

Since the CL dynamics could only be studied for VTs (more than 3 beats), this was done in 4 tachycardias induced by vagus nerve stimulation under normocalcemic conditions, and also in 4 tachycardias induced by rapid pacing, in 11 induced by vagus nerve stimulation and in 10 induced by exsanguination under hypercalcemic conditions. Two main types of dynamic patterns were identified. The first one, in its complete form consisted of an initial phase of slight acceleration followed by deceleration before spontaneous termination, as illustrated in Fig. 5, A (vagus nerve stimulation) and B (exsanguination) induced in the same preparation. Variant forms displayed only the accelerating or the decelerating phase. However, acceleration could also follow a phase of deceleration when a shift of the tachycardia site of origin occurred (Fig. 6). The second type of dynamic variations consisted of alternation between short and long CLs, as illustrated in Fig. 7. The two types of dynamic variations could be superimposed, yielding a mixed dynamic behavior. Overall, 2 tachycardias were considered to have a mixed dynamic behavior, one induced by pacing and the other by right vagus nerve stimulation (Table 3). Their dynamic behavior began with a phase of alternation followed by a phase of deceleration. The dynamic patterns of the VTs induced with different modalities were distributed in any of these types (Table 3).

3.8. Plasma levels of catecholamines and calcium

The basal plasma levels of epinephrine and norepinephrine were 189 ± 35 pg/ml and 330 ± 122 pg/ml respectively. IC picrotoxin injection increased plasma level of epinephrine and norepinephrine by 18842 ± 9692 pg/ml and by 20229 ± 6858 pg/ml respectively. Exsanguination did not change the plasma norepinephrine level but it increased the plasma epinephrine level by 21573 ± 6416 pg/ml ($p < 0.05$).

Calcium gluconate infusion produced a significant increase in plasma calcium levels ($p < 0.001$) from 1.8 ± 0.11 mmol/l to 5.94 ± 0.48 , 5.52 ± 0.36 , 5.19 ± 0.31 , 5.19 ± 0.27 mmol/l at times when VTs were induced by pacing, vagus nerve stimulation and the two periods of

exsanguinations, respectively. Thus, the plasma calcium levels were stable throughout the protocol.

4. Discussion

It is important to note that all ventricular arrhythmias occurring in the experiments reported herein were generated after IC picrotoxin injection causing an increase in sympathetic neuronal activity with the attendant sinus tachycardia (maintaining a high background heart rate), increase in arterial blood pressure and elevated circulating catecholamine. However, except for a spontaneous extrasystole and a doublet occurring in two preparations, the induction of VTs required facilitatory interventions (abrupt termination of rapid pacing, vagus nerve stimulation), which per se (i.e. without IC picrotoxin) could not induce the arrhythmias. The major findings in this study were as follows. 1) After picrotoxin injection, hypercalcemia facilitated the induction of ventricular arrhythmias by vagus nerve stimulation and following abrupt termination of rapid pacing (without, however, increasing their spontaneous occurrence). 2) VTs also occurred, in the majority of the preparations, after reduction of the mean arterial pressure by exsanguination (which, however, was studied only under hypercalcemic conditions). 3) With all three modalities (pacing, vagus, exsanguination), the VTs originated preferentially from sites located in the AW and, to a lesser degree, in the PW of the ventricles. 4) The beat to beat CL variations from the onset of the tachycardias followed typical dynamic patterns which were found with all three modalities. In particular, the dynamic pattern in which there was an initial shortening of the CL (acceleration of the instantaneous rate) followed by prolongation of the CL (deceleration) is similar to the time course of triggered activity dependent on delayed afterdepolarizations, as reported in several isolated muscle and Purkinje fiber preparations [23-26]. The epicardial maps of VT beats displaying concentric spread of activation away from the site of origin were consistent with a focal mechanism of impulse formation.

Delayed afterdepolarizations are thought to be generated by a transient inward current caused by increased intracellular calcium, β -adrenergic receptor stimulation and a rapid heart rate, which were essential ingredients in the induction of the VTs, both increase intracellular calcium (and so does hypercalcemia). Under conditions of increased cardiac

work load, a greater proportion of intracellular calcium is bound to the contractile proteins. When the VTs were induced by abrupt termination of pacing or by vagus nerve stimulation, the abrupt reduction in rate per se, along with the interruption of the positive inotropic effect associated with it, probably released calcium ions from their binding sites into the cytoplasm where they could contribute to increase intracellular calcium loading. Similarly, calcium ions would be made available by a sudden reduction in fiber length [16-18] concomitantly with afterload and cardiac work reductions (when the VTs were induced after exsanguination). These effects would then be responsible for a contraction-excitation feedback mechanism [17,27,28] activating an inward current, prolonging the action potential duration and possibly generating afterdepolarizations, perhaps through the electrogenic sodium-calcium exchanger [29].

Daniels and ter Keurs [30] have demonstrated that stretch followed by rapid shortening in cardiac muscle bundles which had been mechanically damaged (causing calcium overload), can induce propagated afterdepolarizations and aftercontractions. They incriminated calcium ions dissociated from the myofilaments causing calcium release from the sarcoplasmic reticulum and sodium-calcium exchanger activation. Daniels and ter Keurs' *in vitro* paradigm may reproduce the *in situ* experimental situation reported herein, in which exsanguination was abruptly produced in hypercalcemic preparations in which the sympathetic tone was high and the ventricular wall was stretched by an elevated arterial blood pressure. Exsanguination was performed as the last intervention, because of its drastic character, and therefore it was only performed after hypercalcemia had been induced. As a matter of fact, the arterial blood pressure did not recover completely after reinfusion of the exsanguinated blood. The second exsanguination therefore produced a smaller blood pressure variation and the incidence of VT was lower, thereby suggesting that the arrhythmias were determined by blood pressure variations rather than absolute levels.

Thus, the data presented herein suggest that under conditions of increased intracellular calcium, abrupt reductions in heart rate, wall tension (segment length) and cardiac work can mobilize enough extra calcium ions to induce the cellular phenomena leading to the generation of delayed afterdepolarizations and triggered activity (calcium-induced calcium release from the sarcoplasmic reticulum and electrogenic sodium-calcium

exchanger). The facilitatory effect of segment length reduction on delayed afterdepolarizations could provide an explanation for the preferential localization of the VT sites of origin in the AW, since the distensibility and shortening of anterior wall segments have been shown to be greater than those of either the lateral or posterior wall [31]. In a clinical perspective, the dependence of triggered activity associated with delayed afterdepolarizations on wall tension could provide an explanation for the termination of idiopathic VTs by increasing arterial blood pressure with phenylephrine [32]. Also, the facilitatory effect of segment length and heart rate reduction could explain why idiopathic VTs may be more likely to occur at the end rather than during an exercise test.

Selected abbreviations and acronyms

AW:	anterior wall as defined in chapter number 2.3.
CI:	coupling interval between the first beat of ventricular tachycardia and the last preceding rhythm beat (sinus or rapid pacing)
CL:	cycle length
ECG:	electrocardiogram
IC:	intracisternal
LAD:	left anterior descending coronary artery
LVW:	left ventricular wall as defined in chapter number 2.3.
max. CL	maximum cycle length
min. CL:	minimum cycle length
PDA:	posterior descending coronary artery
PW:	posterior wall as defined in chapter number 2.3.
RVW:	right ventricular wall as defined in chapter number 2.3.
VT:	ventricular tachycardia

5. References

1. Belhassen B., Shapira I., Pelleg A., Copperman I., Kauli N., Laniado S. (1984): Idiopathic recurrent sustained ventricular tachycardia responsive to verapamil: an ECG-electrophysiologic entity. *Am. Heart J.*, 4: 1034-1037.
2. Buxton A.E., Marchlinski F.E., Doherty J.U., Cassidy D.M., Vassallo J.A., Flores B.T., Josephson M.E. (1984): Repetitive, monomorphic ventricular tachycardia: Clinical and electrophysiologic characteristics in patients with and in patients without organic heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 54: 997-1002.
3. Buxton A.E., Waxman H.L., Marchlinski F.E., Simson M.B., Cassidy D., Josephson M.E. (1983): Right ventricular tachycardia: Clinical and electrophysiologic characteristics. *Circulation*, 68: 917-927.
4. Coumel P., Attuel P. (1983): Which arrhythmias are specifically susceptible to calcium antagonists? In: *Frontiers of cardiac electrophysiology*, edited by M.B. Rosenbaum and M.V. Elizari, pp. 341-348. Martinus Nyhoff, Boston.
5. Coumel P., Attuel P., Leclercq J.F. (1980): The role of calcium antagonists in ventricular arrhythmias. In: *Calcium antagonism in cardiovascular therapy: Experience with verapamil*, edited by A. Zanchetti and D.M. Krikler, pp. 373-387. Excerpta Medica, Amsterdam.
6. Mason J.W., Swerdlow C.D., Mitchell L.B. (1983): Efficacy of verapamil in chronic, recurrent ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.*, 51: 1614-1617.
7. Sung R.J., Shapiro W.A., Shen E.N., Morady F., Davis J. (1983): Effects of verapamil on ventricular tachycardias possibly by reentry, automaticity, and triggered activity. *J. Clin. Invest.*, 72: 350-360.
8. Ward D.E., Nathan A.W., Camm A.J. (1984): Fascicular tachycardia sensitive to calcium antagonists. *Eur. Heart J.*, 5: 896-905.
9. Freedman R.A., Swerdlow C.D., Echt D.S., Winkle R.A., Soderhold-Difatte V., Mason J.W. (1984): Facilitation of ventricular tachyarrhythmic induction by isoproterenol. *Am. J. Cardiol.*, 54: 765-770.

10. German L.D., Packer D.L., Bardy G.H., Gallagher J.J. (1983): Ventricular tachycardia induced by atrial stimulation in patients without symptomatic cardiac disease. *Am. J. Cardiol.*, 52: 1202-1207.
11. Wellens H.J.J., Bar F.W., Farre J., Ross D.L., Weiner I., Vanagt E.J. (1980): Initiation and termination of ventricular tachycardia by supraventricular stimuli: Incidence and electrophysiologic determinants as observed during programmed stimulation of the heart. *Am. J. Cardiol.*, 46: 576-580.
12. Zipes D.P., Foster P.R., Troup P.J., Pedersen D.H. (1979): Atrial induction of ventricular tachycardia: Reentry vs. Triggered automaticity. *Am. J. Cardiol.*, 44: 1-7.
13. Coumel P. (1989): Rate dependence and adrenergic dependence of arrhythmias. *Am. J. Cardiol.*, 64: 41-45.
14. Coumel P., Leclercq J.F., Slama R.(1985): Repetitive monomorphic idiopathic ventricular tachycardia. In: *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*, edited by D.P. Zipes and J. Jalife, pp 457-468. Grune & Stratton, Orlando.
15. Lakatta E.G., Brian R.J. (1977): Length-dependent activation, its effect on the length-tension relation in cat ventricular muscle. *Circ. Res.*, 40: 251-257.
16. Allen D.G., Kurihara S. (1982): The effects of muscle length on intracellular calcium transients in mammalian cardiac muscle. *J. Physiol. (Lond.)*, 327: 79-94.
17. Lab M.J., Allen D.G., Orchard C.H. (1984): The effect of shortening on myoplasmic calcium concentration and on the action potential in mammalian ventricular muscle. *Circ. Res.*, 55: 825-829.
18. Allen D.G., Kentish J.C. (1988): Calcium concentration in the myoplasm of skinned ferret ventricular muscle following changes in muscle length. *J. Physiol. (Lond.)*, 407: 489-503.
19. Crambes A., Cardinal R., Nadeau R., Savard P., Vinet A.: Epicardial mapping of ventricular tachycardias induced by intracisternal picrotoxin injection and electrical stimulation of the stellate ganglia in the healthy feline heart. *J. Auton. Nerv. Syst.* (submitted).

20. DiMicco J.A., Prestel T., Pearle D.L., Gillis R.A. (1977): Mechanism of cardiovascular changes produced in cats by activation of the central nervous system with picrotoxin. *Circ. Res.*, 41: 446-451.
21. Crambes A., Monassier L., Chapleau D., Roegel J.C., Feldman J., Bousquet P. (1996): GABAergic and glutaminergic modulation of centrally evoked arrhythmias in rats. *Hypertension*, 27: 148-154.
22. Cardinal R., Nadeau R., Laurent C., Boudreau G., Armour J.A. (1996): Reduced capacity of cardiac efferent sympathetic neurons to release noradrenaline and modify cardiac function in tachycardia-induced canine heart failure. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 74: 1070-1078.
23. Wit A.L., Cranefield P.F., Gadsby D.C.(1981): Electrogenic sodium extrusion can stop triggered activity in the canine coronary sinus. *Circ. Res.*, 49: 1029-1042.
24. Kline R.P., Kupersmith J. (1982): Effects of extracellular potassium accumulation and sodium pump activation on automatic canine Purkinje fibers. *J. Physiol. (Lond.)*, 324: 507-533.
25. Valenzuela F., Vassalle M. (1983): Interaction between overdrive excitation and overdrive suppression in canine Purkinje fibers. *Cardiovasc. Res.*, 17: 608-619.
26. Henning B, Kline R.P., Siegel M.S., Wit A.L. (1987): Triggered activity in atrial fibers of canine coronary sinus: Role of extracellular potassium accumulation and depletion. *J. Physiol. (Lond.)*, 383: 191-211.
27. Fords L.E., Campbell N.P.S. (1980): Effect of myocardial shortening velocity on duration of electrical and mechanical systole. S2T interval as measure of shortening rate. *Br. Heart J.*, 44: 179-183.
28. Lab M.J. (1982): Contraction-excitation feedback in the myocardium. Physiological basis and clinical relevance. *Circ. Res.*, 50: 757-766.
29. Kass R.S., Tsien R.W., Weingart R. (1978): Ionic basis of transient inward current induced by strophanthidin in cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol. (Lond.)*, 281: 209-226.

30. Daniels M.C.G., ter Keurs H.E.D.J. (1990): Spontaneous contractions in rat cardiac trabeculae; triggered mechanism and propagation velocity. *J. Gen. Physiol.*, 95: 1123-1137.
31. Lew W.Y.W., LeWinter M.M. (1986): Regional comparison of midwall segment and area shortening in the canine left ventricle. *Circ. Res.*, 58: 678-691.
32. Waxman M.B., Downar E., Berman N.D., Felderhof C.H. (1975): Phenylephrine (Neo-synephrine) terminated ventricular tachycardia. *Circulation*, 50: 656-664.

Table 1. VT characteristics

	I.C. PICROTOXIN INJECTION							
	A. NORMOCALCEMIA			B. HYPERCALCEMIA				
	induced spontaneously	pacing induced	vagally induced	induced spontaneously	pacing induced	vagally induced	induced by exs. I	induced by exs. II
incidence	2/12	6/12*	7/12*	0/12	10/12**	11/12***	8/12	2/12
beats number	1, 2	1	23±13	-	25±11	98±12	65±11	45±19
C.I.(ms)	283±17	541±26	502±26	-	430±13	444±17	462±15	491±32
min.C.L.(ms)	256	-	574±26	-	379±13	393±11	406±21	435±14
max.C.L.(ms)	345	-	632±58	-	410±19	548±38	562±51	502±20
mean C.L.(ms)	315	-	540±28	-	393±15	458±17	473±28	468±5
mean A.T.(ms)	52±2	60±11	68±4	-	72±6	76±4	76±5	72±4
calcaemia (mmol/l)		1.80±0.11		-	5.94±0.48	5.52±0.36	5.19±0.31	5.19±0.27

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, compared to basal

Exs: indicates exsanguination; mean A.T., mean activation time.

Table 2. VT sites of origin

	arrhythmias	beats	breakthroughs	AW	RVW	PW	LVW
pacing	6	6	6	67%	0%	33%	0%
Vg	7	144	144	58%	1%	40%	1%
pacing+Ca	10	237	237	74%	0%	26%	0%
Vg+Ca	11	938	947	76%	2%	19%	3%
Exs.+Ca	10	593	595	54%	1%	35%	10%

Table 3. Dynamic behavior according to VT mode of induction

induction	arrhythmias	first dynamic				second dynamic		both the two dynamics
		full	acceleration phase only	deceleration phase only	repeated	alternation	mixed	
Vg	4	1	0	2	1	0	0	
pacing+Ca	4	0	1	0	1	1	1	
Vg+Ca	11	3	1	2	3	1	1	
Exs.+Ca	10	4	0	3	0	3	0	

Ca indicates calcium; Exs., exsanguination; Vg, vagus nerve stimulation.

Figure legends

Figure 1. ECGs of VTs induced in the same preparation by abrupt termination of pacing (A), vagus nerve stimulation (B) or exsanguination (C) after IC picrotoxin injection and calcium gluconate infusion. The horizontal bar (A) indicates the termination of pacing, and the beginning of vagus nerve stimulation (Vg) is indicated by an arrow. SR indicates sinus rhythm and the numbers the beats whose epicardial activation maps are shown in Fig. 4.

Figure 2. Relationship between the onset of VT (A) and reduction in arterial blood pressure (B) during exsanguination. C: epicardial maps of a sinus rhythm beat (SR) and 3 selected beats of the arrhythmia (indicated by numbers). Most of the tachycardia beats (illustrated by beats 8 and 30) displayed a site of origin in the AW of the right (8) or left ventricle (30).

Figure 3. Relationship between termination of VT (A) and recovery of arterial blood pressure (B) after reinfusion of the exsanguinated blood. C: epicardial maps of a sinus rhythm beat (SR) and 3 selected beats of VT (indicated by the numbers). Most of the tachycardia beats originated from the PW of the right ventricle.

Figure 4. Epicardial activation patterns of selected beats of the VTs induced by transient pacing (A), vagus nerve stimulation (B) and exsanguination (C) illustrated in Fig.1. SR: epicardial map of a sinus rhythm beat. The earliest epicardial breakthroughs in all beats of VT indicate common sites of origin in the basal portion or at mid-level in the PW of the left ventricle.

Figure 5. Dynamic behavior of VTs induced by vagus nerve stimulation (A) and exsanguination (B) in the same preparation. CL calculated by averaging the CLs measured at all 127 epicardial recording sites (mean \pm SEM) is shown plotted as a function of beat number after the onset of the VT (VT: arrow). The VTs displayed complete type 1 dynamic patterns with both an initial accelerating phase (decreasing CL) followed by deceleration (increasing CL) before spontaneous VT termination.

Figure 6. Accelerating phase following an initial decelerating phase of a VT (induced by vagus nerve stimulation). The change in dynamic behavior occurred at the moment of a shift of the earliest epicardial breakthrough from the basal portion of the PW to the basal portion of the AW.

Figure 7. Type 2 dynamic behavior in VTs induced by vagus nerve stimulation (A) or exsanguination (B). This dynamic pattern was characterized by alternation of short and long CLs.

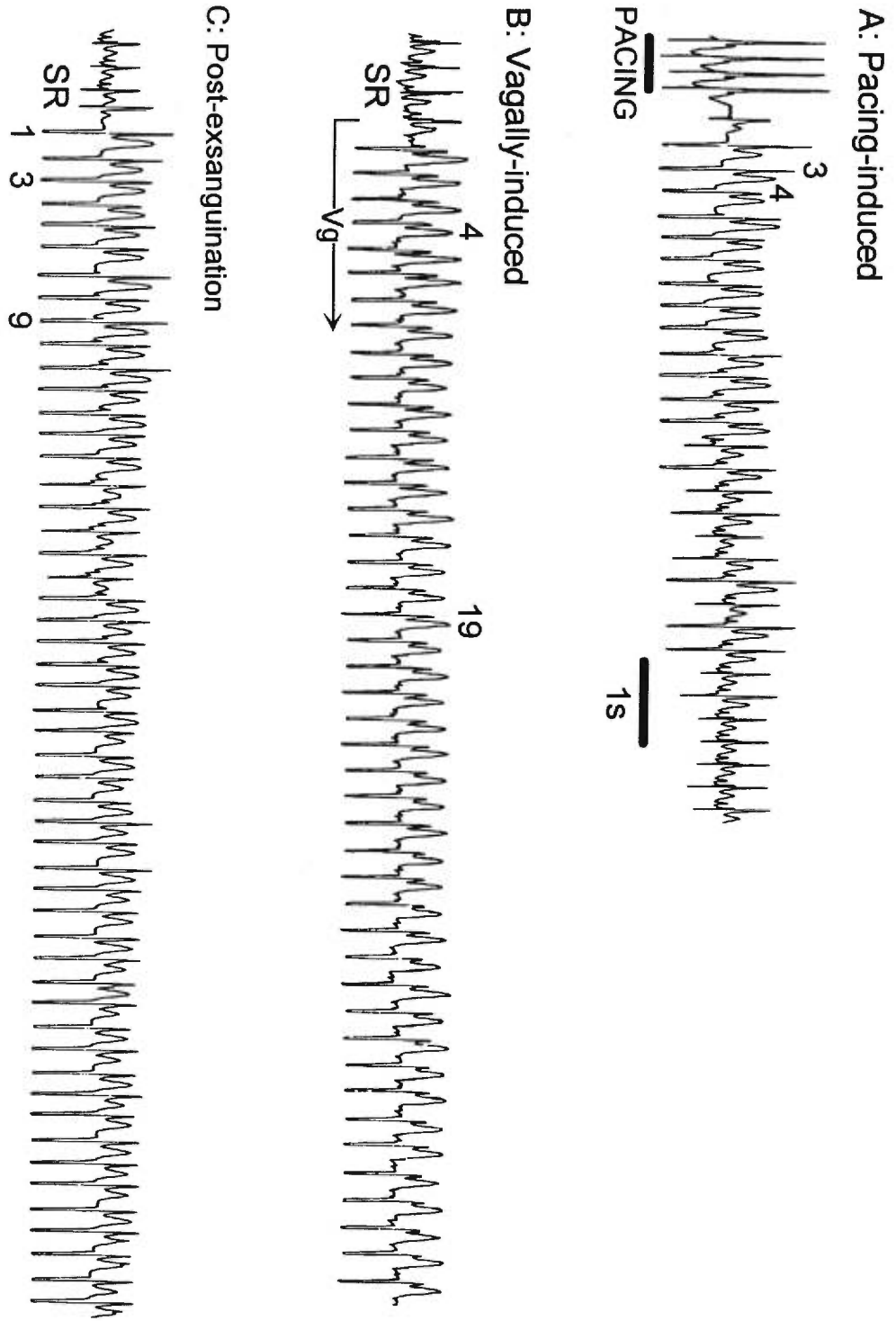


Fig. 1. ECGs of VTs induced in the same preparation by abrupt termination of pacing, vagus nerve stimulation or exsanguination after IC picrotoxin injection and calcium gluconate infusion

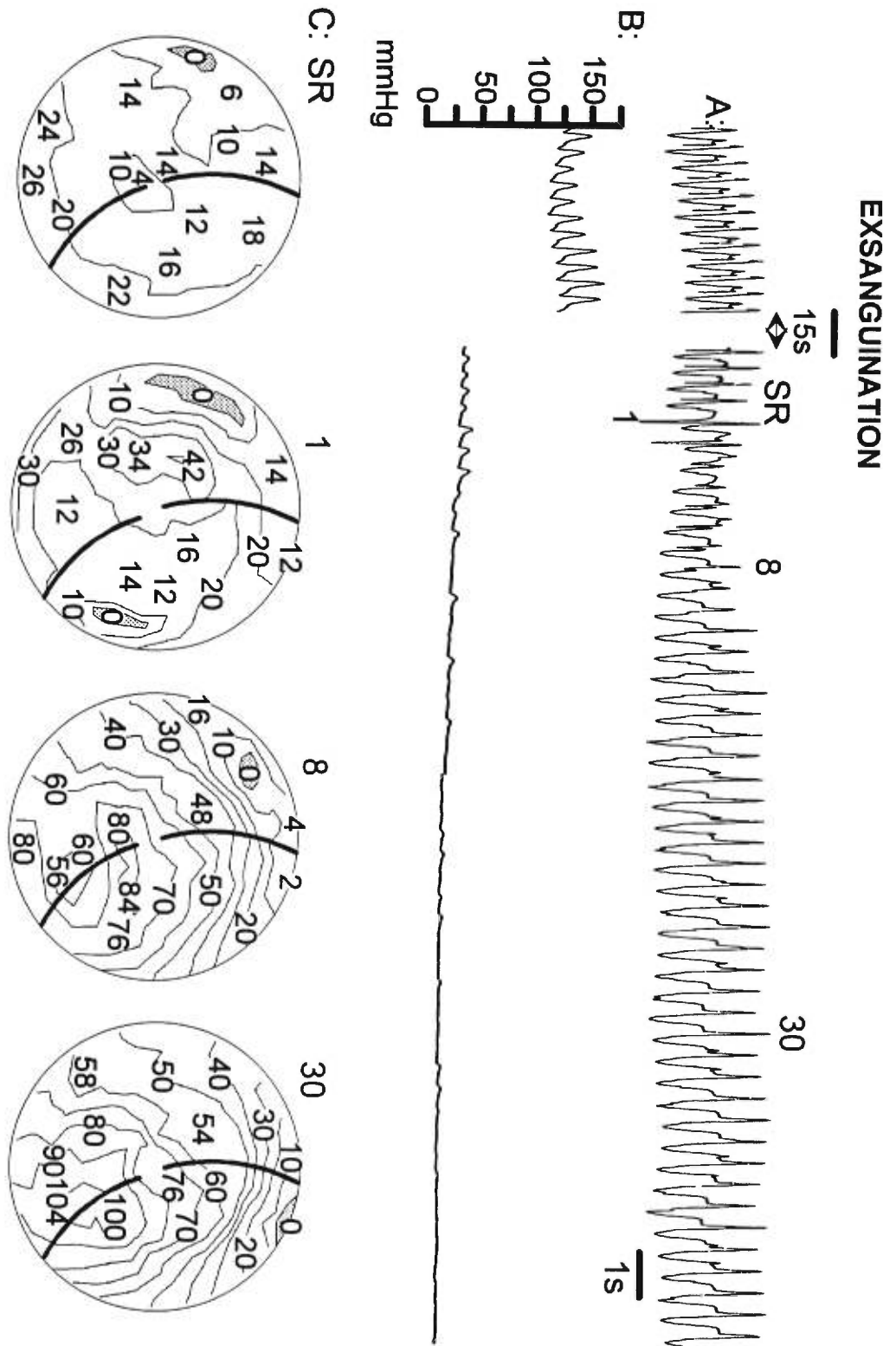


Fig. 2. Relationship between the onset of VT and reduction in arterial blood pressure during exsanguination

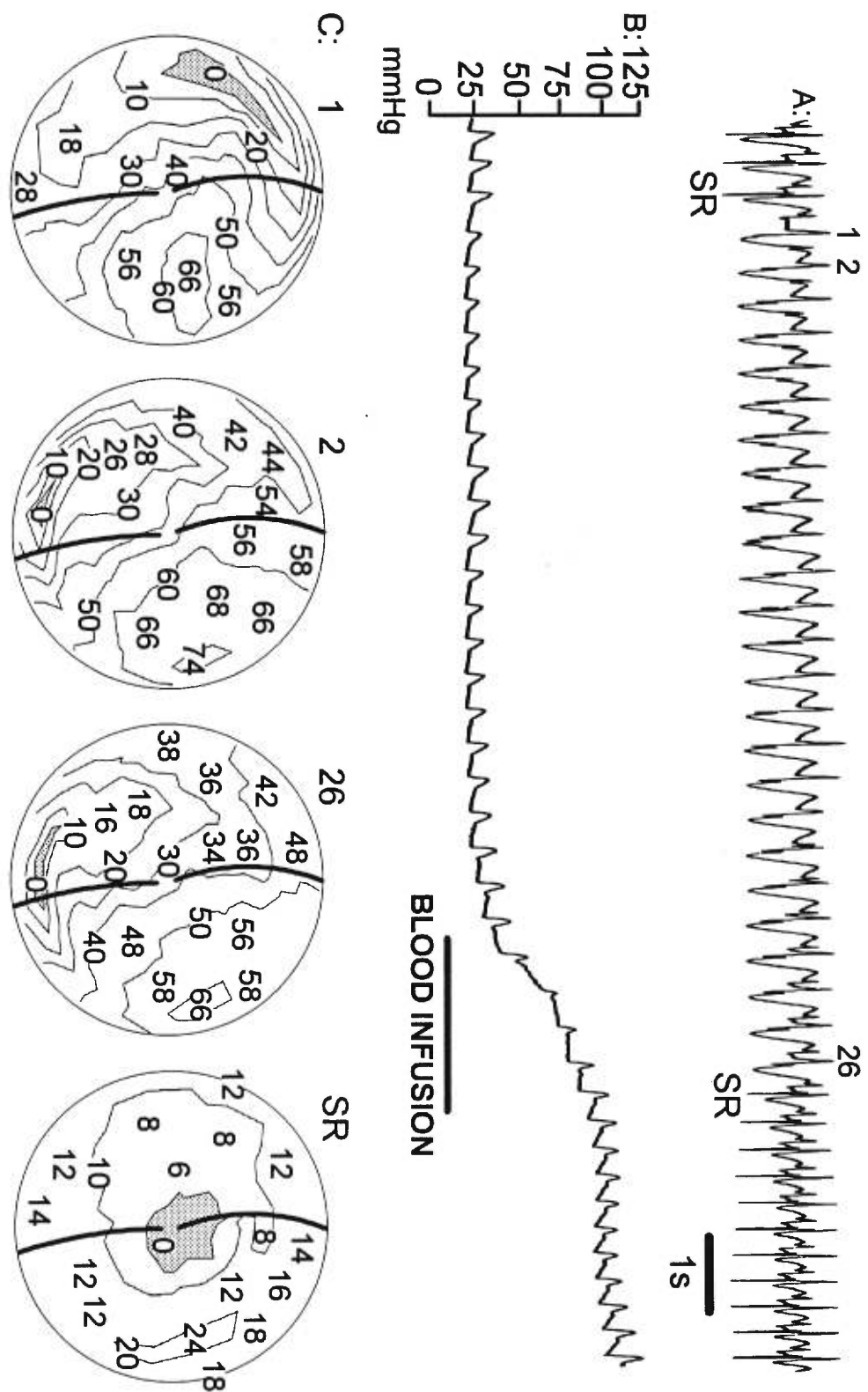
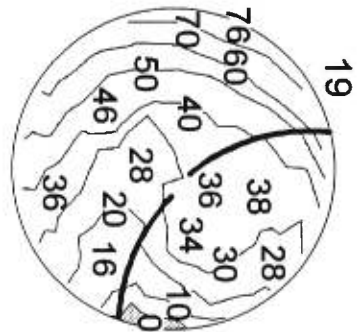
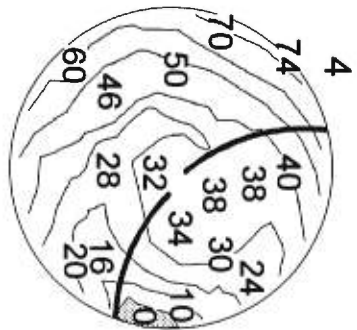
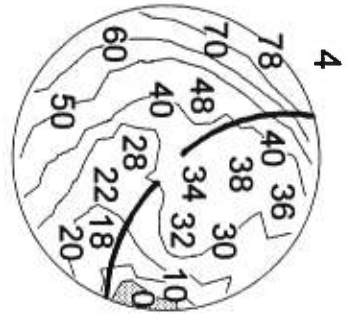
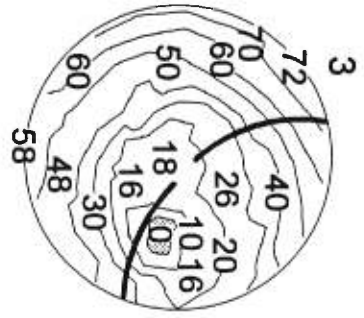


Fig. 3. Relationship between termination of VT and recovery of arterial blood pressure after reinfusion of the exsanguinated blood

A: Pacing-induced



B: Vagally-induced

C: Post-exsanguination

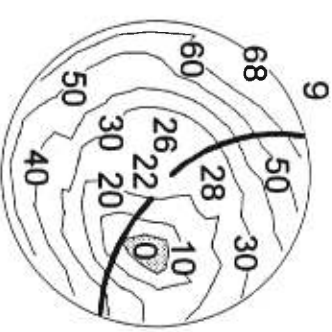
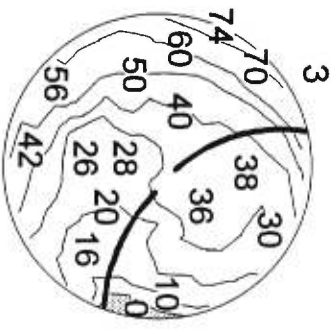
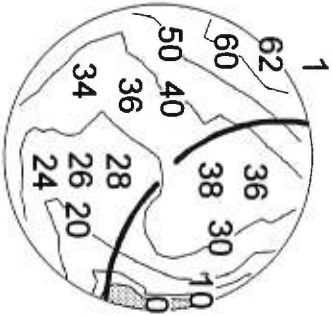
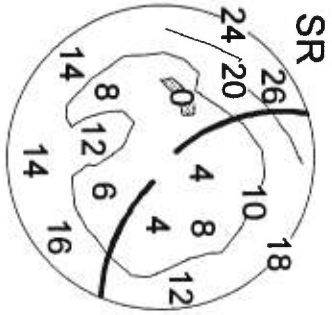


Fig. 4. Epicardial activation patterns of selected beats of the VTs induced by transient pacing, vagus nerve stimulation and exsanguination

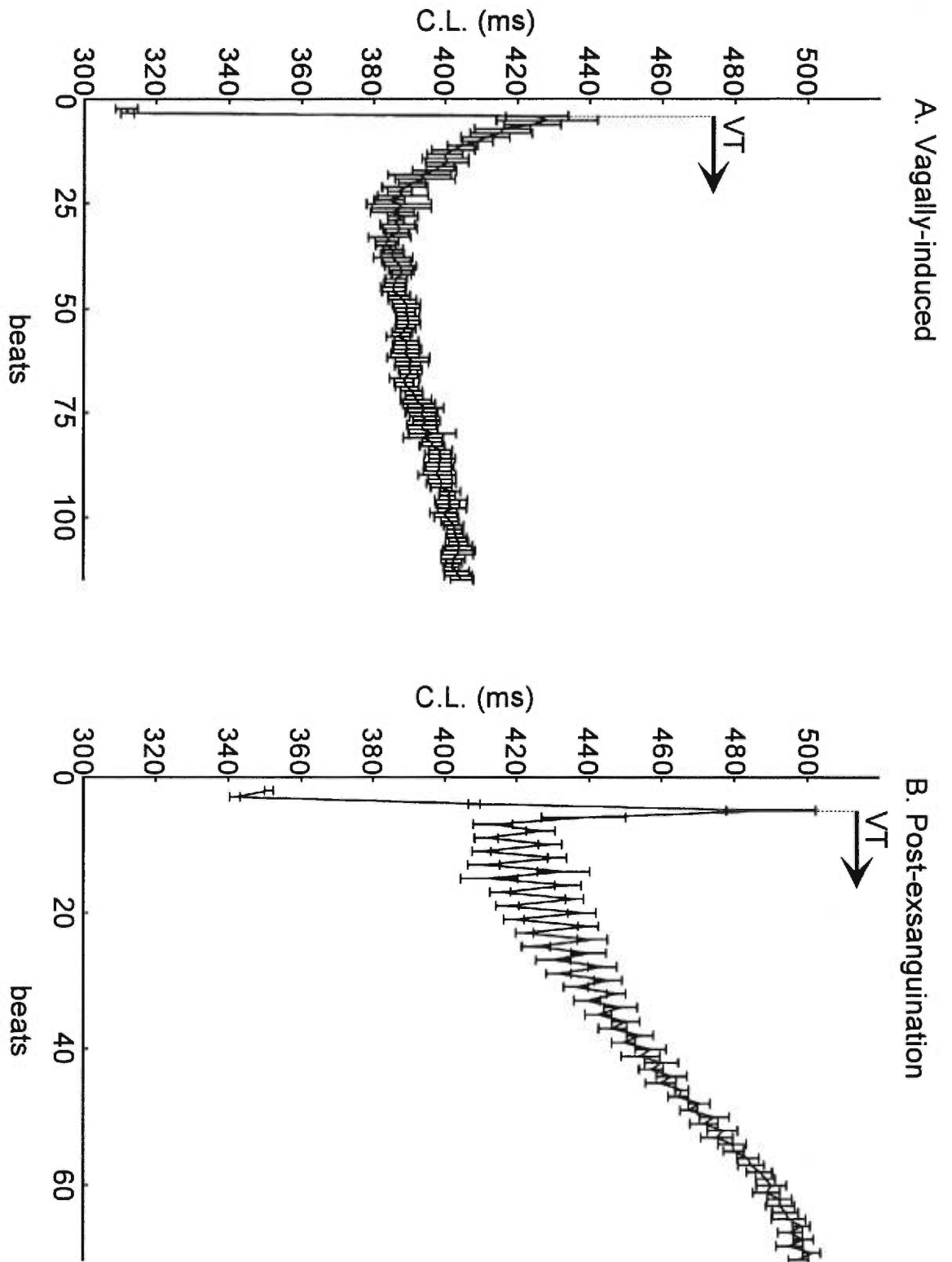


Fig. 5. Dynamic behavior of VTs induced by vagus nerve stimulation and exsanguination in the same preparation

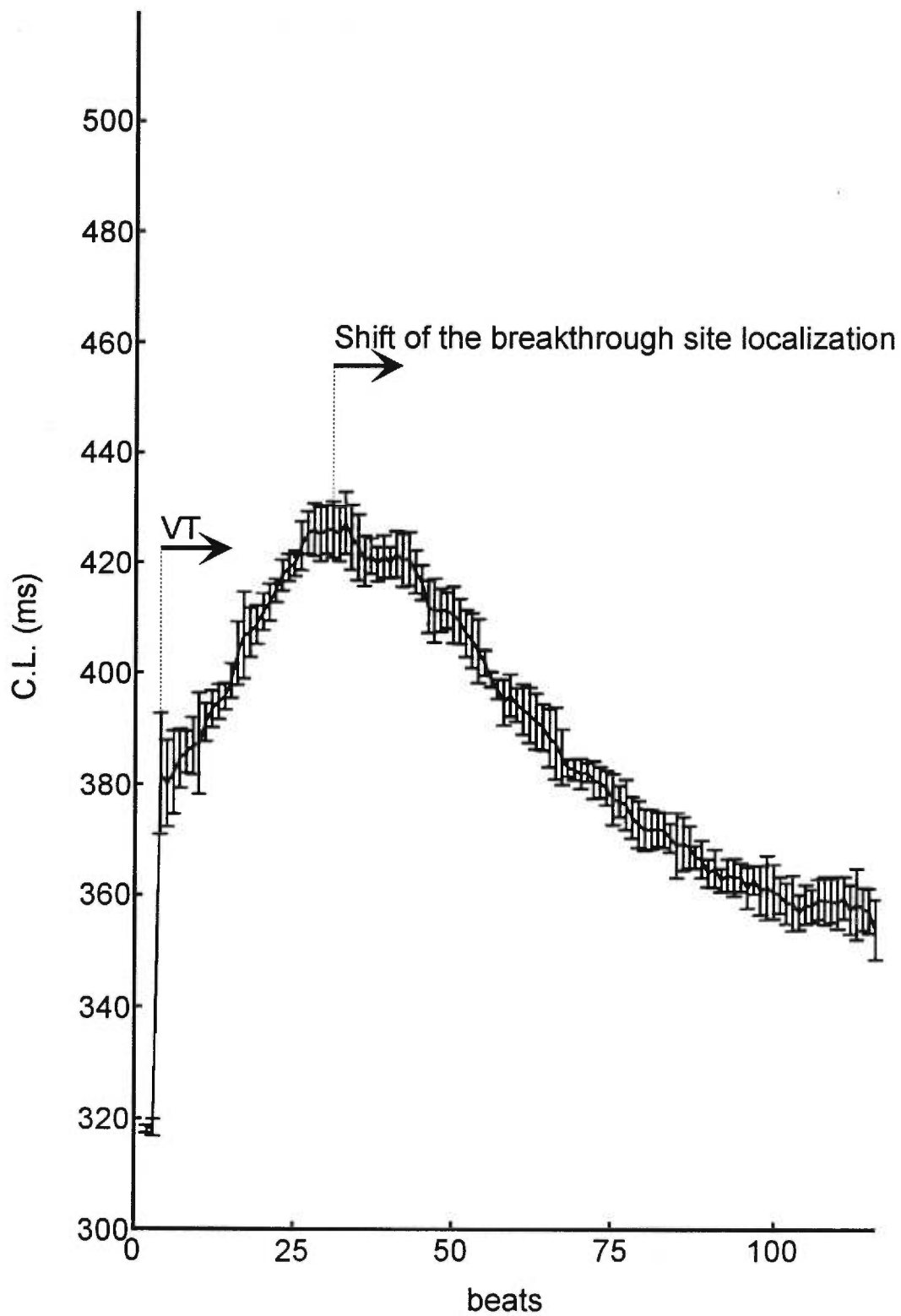
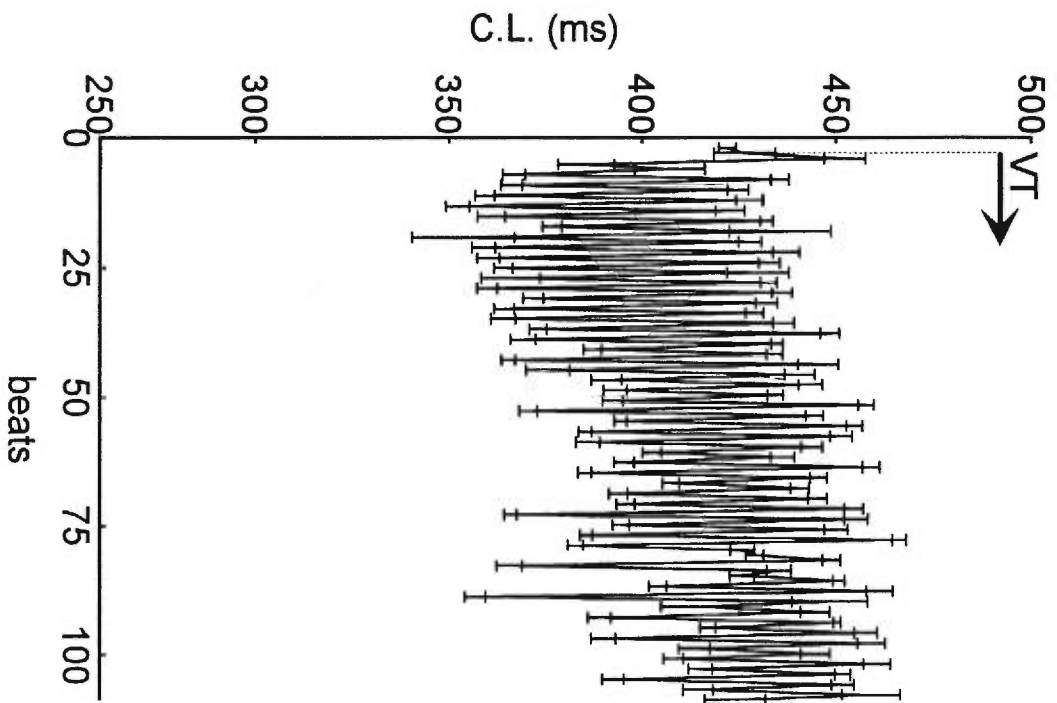


Fig. 6. Accelerating phase following an initial decelerating phase of a VT induced by vagus nerve stimulation

A. Vagally-induced



B. Post-exsanguination

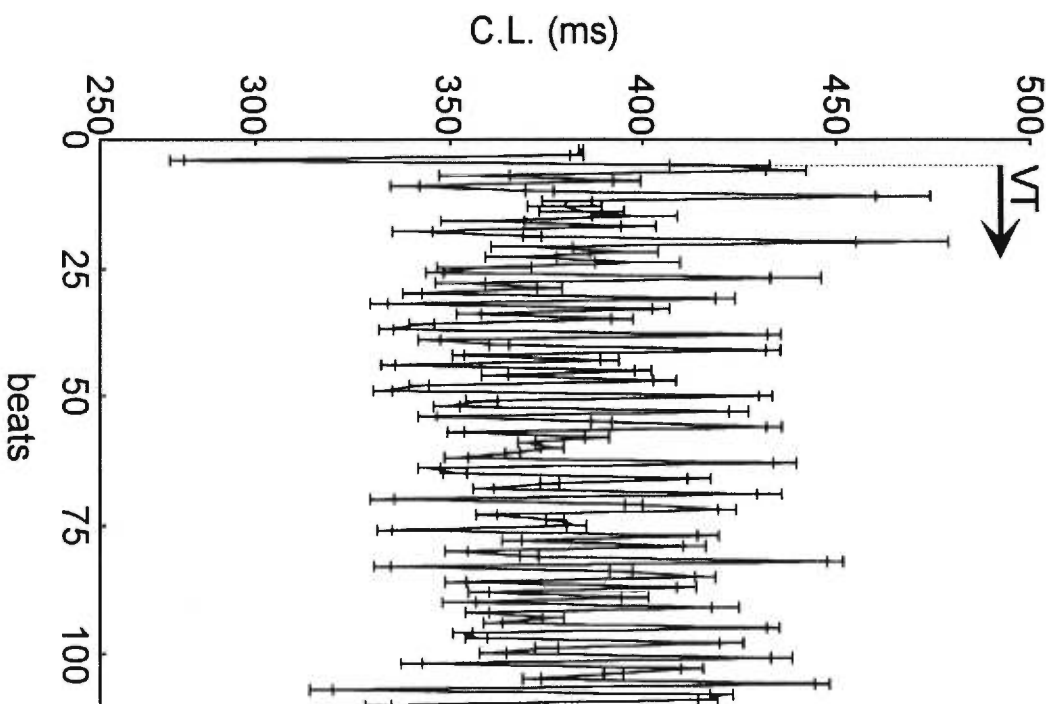


Fig. 7. Type 2 dynamic behavior in VTs induced by vagus nerve stimulation or exsanguination

CINQUIEME PARTIE
CONCLUSION ET DISCUSSION

1. LES VOIES DE NEUROTRANSMISSION

1.1. LE MODELE EXPERIMENTAL

1.1.1. REPONSE AUX STIMULATIONS TEMOINS

Afin d'étudier les voies de neurotransmission cérébrale des arythmies cardiaques ventriculaires lorsqu'elles sont déclenchées par la stimulation du système nerveux central, nous avons développé une méthode de stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur chez le rat anesthésié au pentobarbital. La stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur fut déjà employée par plusieurs auteurs pour induire des arythmies cardiaques ventriculaires dans diverses espèces animales (Manning et Cotten, 1962; Korteweg *et al.*, 1957; Mauck *et al.*, 1964; Hockman *et al.*, 1966) et Verrier *et al.* (1975) montrèrent que la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur diminuait le seuil de fibrillation ventriculaire parce qu'elle était activatrice du système nerveux sympathique. L'influx nerveux produit par la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur active en effet les zones pressives du bulbe puis la partie intermédiolatérale de la moelle épinière dont les neurones font relais au niveau des ganglions sympathiques avec les neurones noradrénergiques du système sympathique (Natelson, 1985). Cet influx nerveux inhibe également le noyau du faisceau solitaire, les noyaux ambigu et dorsal du vague et donc le système parasympathique. La stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur induisit donc, chez nos rats, des troubles du rythme ventriculaire et une augmentation concomitante de la pression artérielle parce qu'elle activa le système nerveux sympathique à destinée cardiovasculaire.

Dans nos conditions expérimentales, le rat WKY ne présenta aucun trouble du rythme ventriculaire lors des stimulations témoins. Il fut donc moins susceptible que son homologue hypertendu le rat SH. Ces résultats furent en accord avec ceux de Tisne Versailles *et al.* (1982) qui déclenchèrent plus facilement, par la stimulation endocavitaire, des fibrillations ventriculaires chez le rat SH que chez le rat WKY. Le rat SH serait prédisposé aux troubles du rythme ventriculaire en raison de sa cardiopathie hypertrophique arythmogène mais aussi parce qu'il présente une augmentation du tonus sympathique de base (Okamoto *et al.*, 1967) et à la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur (Takeda et Bunag, 1978). Dans notre travail, nous n'avons pas quantifié l'importance de

l'activation du système sympathique. L'incrément de la pression artérielle, qui rendit compte de l'activation de ce système, fut néanmoins plus important et plus brutal chez le rat SH que chez son témoin normotendu, le rat WKY.

1.1.2. REPONSE AUX STIMULATIONS ITERATIVES

Les arythmies cardiaques ventriculaires furent potentialisées par les stimulations électriques itératives de l'hypothalamus postérieur (150 μ A, 100Hz pendant 2 secondes). De rares ESV furent déclenchées dès la 8^{ième} stimulation chez le rat WKY (résultat non montré) et les troubles du rythme ventriculaire du rat SH semblèrent facilités par les stimulations électriques successives. Cette facilitation parut résulter de l'activation progressivement croissante du système sympathique au cours des stimulations itératives de l'hypothalamus postérieur puisque l'incrément de la pression artérielle augmenta progressivement.

1.2. IMPLICATION DES SYSTEMES GLUTAMATERGIQUE ET GABAERGIQUE

La richesse des relais glutamatergique et GABAergique est bien connue dans le contrôle central du système sympathique à destinée cardiovasculaire. Le GABA est effectivement le neurotransmetteur inhibiteur des projections du NFS sur les neurones sympathoexcitateurs, principalement glutamatergiques, de la face ventrale du bulbe (Chalmers *et al.*, 1994).

L'implication des systèmes glutamatergique et GABAergique fut donc tout particulièrement recherchée dans la réponse arythmique à la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur.

1.2.1. SYSTEME GLUTAMATERGIQUE

Afin de vérifier la participation du maillon glutamatergique, nous avons modulé, par des antagonistes des récepteurs glutamatergiques, la réponse arythmique à la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur. Ainsi, nous avons montré que la kétamine, antagoniste du site allostérique intracanaux du récepteur NMDA, et l'acide kynurénique, antagoniste des différents sous-types de récepteurs glutamatergiques, prévenaient l'induction d'arythmie. La kétamine eut néanmoins une action de courte durée, en raison de sa demi-vie (Lodge *et al.*, 1982) et elle put avoir un effet antiarythmique myocardique direct (Cook *et al.*, 1990). On testa donc l'effet d'un autre antagoniste des récepteurs glutamatergiques,

l'acide kynurénique administré par voie intracérébrale. Le site d'action de cette drogue fut bien central puisque l'acide kynurénique fut efficace par voie intracérébro-ventriculaire à des doses trop faibles pour être actives en périphérie.

On sait que, dans certaines conditions expérimentales, les circuits neuronaux contrôlés, au moins partiellement, par le glutamate, sont susceptibles de développer un phénomène de potentialisation post-synaptique à long terme (PLT). Ce phénomène se définit comme l'augmentation persistante du potentiel post-synaptique exciteur lorsque le circuit neuronal est soumis, de façon itérative, à des stimulations de fréquence intrinsèque élevée c'est-à-dire 100 Hz (Bliss et Lomo, 1973). Compte tenu justement du caractère itératif des stimulations que nous avons appliquées et du maillon glutamatergique que nous avons mis en évidence pharmacologiquement, il se pourrait qu'un tel phénomène de PLT ait existé dans notre modèle. Cette PLT permettrait alors d'expliquer la facilitation de l'arythmie cardiaque par les stimulations itératives de l'hypothalamus postérieur que nous avons observée chez les rats WKY et SH. Certes, cette facilitation ne survint que tardivement alors que, d'après le modèle de la PLT, elle aurait dû être mise en évidence dès la 2^{ième} stimulation électrique. Deux hypothèses semblèrent pouvoir expliquer ce retard:

1) l'incrément de la pression artérielle dès la 2^{ième} stimulation suggéra qu'il existait, dès ce stade, une potentialisation de l'activation du système sympathique. Mais cette potentialisation ne fut probablement pas encore suffisante pour faciliter l'arythmie cardiaque ventriculaire.

2) outre les récepteurs glutamatergiques, il existe, au niveau de l'hypothalamus postérieur, des récepteurs GABA_A (Soltis et Dimicco, 1991) dont l'activation pourrait retarder et réduire les phénomènes de PLT. A l'appui de cette hypothèse, rappelons que dans le modèle hippocampique, la potentialisation fut mise en évidence dès la 2^{ième} stimulation à condition de prétraiter les neurones avec de la bicuculline, antagoniste des récepteurs GABA_A (Collingridge et Bliss, 1987).

1.2.2. SYSTEME GABAERGIQUE

Nous avons étudié les effets du baclofène sur l'induction, par la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur, des arythmies cardiaques ventriculaires. Rappelons que le baclofène est un analogue lipophile du GABA et un agoniste sélectif du sous-type B

des récepteurs GABAergiques. Il franchit la barrière hémato-encéphalique. Depuis de nombreuses années, il est utilisé chez l'homme pour traiter la spasticité. On explique l'effet antispastique du baclofène par son action au niveau de sites médullaires.

Il n'a jamais été mis en évidence de récepteur GABA_B dans le système cardiovasculaire. On considère donc que les effets cardiovasculaires du baclofène sont d'origine centrale (Bousquet *et al.*, 1985b). Ainsi, Bousquet *et al.* (1981) montrèrent que le baclofène était susceptible d'avoir un effet hypotenseur très marqué lorsqu'il était administré par voie intracérébro-ventriculaire chez l'animal anesthésié par du pentobarbital. Le baclofène réduisit également la demande en oxygène myocardique lors de l'activation, par la stimulation électrique du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, de la contractilité myocardique (Tibirica *et al.*, 1993).

Alors que le baclofène entraîna une hypotension artérielle modérée et non significative et ne révéla pas d'activité arythmogène en réponse à la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur chez le rat normotendu de la souche WKY, il fut hypertenseur et potentialisa l'effet arythmogène de cette même stimulation chez le rat spontanément hypertendu de la souche SH. Cet effet put être attribué à l'activation du système sympathique puisque le traitement par β -bloquant supprima l'effet facilitateur du baclofène sur la capacité arythmogène de la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur. L'effet facilitateur du baclofène fut bien central puisqu'il fut également observé après que l'on ait administré des doses très faibles de baclofène (de l'ordre de $1\mu\text{g}/\text{kg}$) par voie intracisternale. Ces doses furent effectivement 3000 fois inférieures à celles qui induisirent le même effet après administration systémique. Le site d'action du baclofène sembla par ailleurs être diencephalique caudal et sous-diencephalique puisque l'administration intracérébro-ventriculaire de baclofène ne potentialisa pas la réponse arythmique à la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur (non publié).

L'effet facilitateur du baclofène fut inattendu puisque conformément au rôle habituel du système GABAergique, nous attendions un effet sympathoinhibiteur et donc une inhibition de l'arythmie. En fait, il existe d'assez nombreux modèles expérimentaux dans lesquels le baclofène exerce des actions activatrices. Le baclofène s'avéra en effet proépileptique dans certains modèles d'épilepsie, il aggrava en particulier les phénomènes

épileptiques non convulsifs dans le modèle animal, GAERS, d'épilepsie généralisée non convulsive (Marescaux *et al.*, 1992). Il put également, chez l'homme sain, déclencher des crises d'épilepsie et une HTA prolongée à des doses toxiques (Nugent *et al.*, 1986). Bien que généralement hypotenseur, par inhibition sympathique, chez l'animal anesthésié par du pentobarbital, il put être hypertenseur par activation du système sympathique chez l'animal éveillé (Persson et Henning, 1980). Ces résultats furent en accord avec les données à l'échelon cellulaire puisque le baclofène favorisa, à faible dose et dans certains circuits neuronaux, l'activation des neurones du gyrus dentelé (Mott *et al.*, 1989). Certains auteurs montrèrent par ailleurs que la stimulation des récepteurs GABA_B pouvait désinhiber les voies glutamatergiques *in vitro* (Burgard et Sarvey, 1991) comme *in vivo* (Hong et Henry, 1992). Nous avons donc vérifié s'il existait, dans notre modèle, des arguments pharmacologiques en faveur de l'existence d'un maillon glutamatergique dans la voie désinhibée par le baclofène et donc dans la facilitation par le baclofène de l'arythmie cardiaque ventriculaire induite par la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur. La kétamine intraveineuse et l'acide kynurénique par voie intracérébro-ventriculaire prévinrent effectivement la facilitation par le baclofène de l'arythmie induite. Les sites d'action du baclofène et de l'acide kynurénique semblèrent cependant différents. L'effet du baclofène sembla prendre son origine dans les régions diencephaliques caudales et sous-diencephaliques du cerveau alors que l'acide kynurénique ne prévint l'effet du baclofène que lorsque qu'il fut administré par voie intracérébro-ventriculaire.

Il est classiquement admis que les agonistes des récepteurs GABA_B diminuent la libération de glutamate dans la fente synaptique via l'activation d'hétérorécepteurs pré-synaptiques (Potashner, 1979; Johnston *et al.*, 1980), ils s'opposent également à la dépolarisation neuronale et à la neurotransmission en augmentant la conductance potassique (Newberry et Nicoll, 1985). Comment, compte tenu de ces données, expliquer l'effet désinhibiteur du baclofène sur les voies centrales impliquées dans l'activation du système sympathique?

Trois particularités du système GABA_B pourraient expliquer cet effet:

-il existe des récepteurs GABAergiques au niveau du NFS dont l'activation est sympathoexcitatrice parce qu'elle inhibe les projections GABAergiques inhibitrices du NFS

sur la face ventrale du bulbe (Bousquet *et al.*, 1982; Florentino *et al.*, 1990). L'implication de ces récepteurs expliquerait donc que le baclofène et l'acide kynurénique n'agissent pas au même site;

-il existe des autorécepteurs pré-synaptiques GABA_B qui inhibent la libération de GABA (Harrison *et al.*, 1988) et par conséquent réduisent l'inhibition GABAergique;

-en augmentant la conductance potassique via l'activation de récepteurs post-synaptiques, les agonistes des récepteurs GABA_B hyperpolarisent les neurones en amenant le potentiel membranaire à proximité du potentiel d'équilibre du potassium (-85 mV). Ce potentiel est le potentiel de *désinactivation* des canaux calciques "transitoires". La moindre dépolarisation entraîne donc, à ce potentiel, un influx calcique et donc des bouffées de potentiels d'action à une fréquence intrinsèque élevée (McCormick et Pape, 1990). Ceci suggère que l'effet sympathoexcitateur du baclofène pourrait résulter de l'inhibition de la libération de GABA, d'une hyperpolarisation neuronale ou encore de la conjonction de ces deux phénomènes. La réduction de la libération du GABA diminuerait en effet ses concentrations extracellulaires et intrasynaptiques au niveau de la face ventrale du bulbe. Les récepteurs GABAergiques, dont l'affinité est la plus élevée pour le GABA, seraient donc les seuls à répondre au GABA présent en quantité réduite. Ces récepteurs seraient, selon Lovinger *et al.* (1992), les autorécepteurs GABA_B et les récepteurs GABA_B post-synaptiques.

Dans nos conditions expérimentales de stimulations hypothalamiques itératives, la réduction, par le baclofène, de l'inhibition des neurones glutamatergiques put favoriser l'induction d'une PLT. Cette PLT fut d'autant plus probable que son induction requiert des fréquences de dépolarisation de 100 Hz (Bliss et Lomo, 1973) qui furent à la fois celles de nos propres stimulations et celles des neurones soumis à l'action des agonistes GABA_B (Crunelli et Leresche, 1991). Ainsi, le baclofène put, dès la 1^{ère} stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur, favoriser l'induction de l'arythmie cardiaque ventriculaire. Le phénomène de PLT fut préalablement induit par les "burst", bouffées de potentiels d'action secondaires à l'hyperpolarisation neuronale induite par le baclofène.

Il se pourrait que les agonistes GABA_A s'opposent à la désinhibition, par les agonistes GABA_B, des neurones glutamatergiques. Le pentobarbital est un anesthésique qui facilite la fixation du GABA sur les récepteurs GABA_A, il semble que cette drogue puisse,

dans certains cas, prévenir la sympathoexcitation induite par le baclofène. Nous avons par ailleurs montré que les agonistes des récepteurs GABA_A pouvaient prévenir la facilitation par le baclofène de l'arythmie cardiaque ventriculaire induite (résultat préliminaire). Cet effet semble pouvoir être expliqué par le fait que les agonistes GABA_A préviennent l'hyperpolarisation neuronale induite par les agonistes GABA_B (Crunelli et Leresche, 1991). Les agonistes GABA_A augmentent en effet la conductance au chlore, ils maintiennent donc le potentiel de membrane au potentiel d'équilibre du chlore: -58 mV, s'opposant ainsi à l'hyperpolarisation induite par les agonistes GABA_B.

Cet ensemble de données suggère donc l'implication des récepteurs glutamatergiques et GABAergiques de type A et B dans les voies de neurotransmission des troubles du rythme ventriculaire lorsqu'ils sont déclenchés par le système nerveux central. L'effet de la stimulation des récepteurs GABA_B semble d'ailleurs dépendre de l'activation préalable des récepteurs GABA_A. Le rat SH est plus sensible à l'effet facilitateur du baclofène que son témoin normotendu, on peut supposer que les récepteurs GABA_B prédominent chez le rat SH au niveau des régions cérébrales, en partie glutamatergiques, impliquées dans l'activation du système sympathique à destination cardiovasculaire. A l'appui de cette hypothèse, les récepteurs GABA_B sont plus denses que les récepteurs GABA_A au niveau des régions du cerveau où l'effet du baclofène semble prendre son origine dans notre expérimentation (Bowery et Pratt, 1992). La prédominance des récepteurs GABA_B et donc de leur activation favoriserait la désinhibition neuronale et l'induction de PLT. A cet égard, il convient de rapporter qu'une hyperglutamatergie et une sensibilité accrue des récepteurs glutamatergiques pour les agonistes glutamatergiques ont été constatées à plusieurs reprises chez le rat SH au niveau de la face ventrale du bulbe (Takayama et Miura, 1992, Miura *et al.*, 1991).

2. LES MECANISMES PERIPHERIQUES

2.1. ARYTHMIES CARDIAQUES VENTRICULAIRES ET MECANISMES ELECTROPHYSIOLOGIQUES

Le chat fut préférentiellement choisi pour étudier les mécanismes électrophysiologiques, sur cœur sain, des arythmies cardiaques ventriculaires qui naissent de

la stimulation du système nerveux central. Le cœur du rat fut en effet trop petit pour permettre sa manipulation électrophysiologique dont l'étude de la dépolarisation myocardique par la méthode de cartographie épicaudique. L'utilisation du chat nous obligea cependant à changer le mode de stimulation du système nerveux central puisque la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur se révéla trop difficile, dans nos conditions expérimentales, chez cet animal, elle fut donc remplacée par la stimulation pharmacologique du bulbe rachidien, consistant en une injection de 400 à 800 µg de picrotoxine dans le IV^{ième} ventricule.

En tant qu'antagoniste du canal chlore des récepteurs GABA_A, la picrotoxine est un puissant stimulant neuronal. Son injection intracérébrale a souvent été utilisée pour induire des troubles du rythme ventriculaire, notamment chez le chat (Varma *et al.*, 1962; Dimicco *et al.*, 1977a; Dimicco *et al.*, 1977b; Segal *et al.*, 1984, Segal et Gillis, 1989). Injectée dans le IV^{ième} ventricule, la picrotoxine stimule en effet la face ventrale du bulbe, le noyau du faisceau solitaire, le noyau ambigu et le noyau dorsal du vague, elle active donc, de façon concomitante, les systèmes sympathique et parasympathique à destinée cardiovasculaire. Dans notre expérimentation, la modification, par l'injection intracisternale de picrotoxine, des paramètres hémodynamiques, témoigna effectivement d'une importante activation du système nerveux sympathique puisque la stimulation pharmacologique du bulbe rachidien augmenta progressivement la pression artérielle et la fréquence sinusale jusqu'à un plateau qui se maintint pendant 1 heure. Le système nerveux sympathique se révéla donc déterminant dans le déclenchement, par l'injection intracisternale de picrotoxine, des troubles du rythme ventriculaire puisque ces arythmies purent être induites après la section des deux nerfs vagues à condition de soumettre préalablement les ventricules cardiaques à une stimulation rapide ou d'inhiber l'activité supraventriculaire par la destruction mécanique du noeud auriculo-ventriculaire.

L'injection intracisternale de picrotoxine induisit des tachycardies ventriculaires souvent monomorphes et parfois soutenues dont la fréquence fut identique au rythme sinusal qui les précéda. Ces troubles du rythme furent sans relation avec la modification des paramètres hémodynamiques puisqu'ils furent déclenchés après que la pression artérielle et la fréquence cardiaque aient atteint leur plateau. Ils purent être reproduits par la stimulation

des ganglions stellaires et facilités par la stimulation ventriculaire à fréquence rapide et l'hypercalcémie. Ils furent donc secondaires à des post-dépolarisations tardives via l'activation des récepteurs β - et/ ou α -adrénergiques myocardiques. La dynamique de leur fréquence vint conforter cette hypothèse puisqu'elle fut caractéristique de celle de la fréquence des activités déclenchées sur post-dépolarisations tardives (Kline et Kupersmith, 1982; Henning *et al.*, 1987; Wit *et al.*, 1981; Valenzuela *et al.*, 1983). La stimulation des nerfs vagues démasqua donc les post-dépolarisations tardives d'origine catécholaminergique puisque son effet fut reproduit par un bloc auriculo-ventriculaire au fomaldéhyde.

2.2. SITES D'EMERGENCE ET POST-DEPOLARISATIONS TARDIVES

Le tropisme particulier, pour la chambre de chasse du ventricule droit, des tachycardies ventriculaires idiopathiques n'a jamais été clairement expliqué. Ces tachycardies se caractérisent par le fait qu'elles surviennent sur cœur sain et qu'elles sont induites par l'activation du système sympathique. Leur potentialisation par la stimulation ventriculaire à fréquence rapide suggère par ailleurs qu'elles sont déclenchées par des post-dépolarisations tardives (Belhassen *et al.*, 1984; Buxton *et al.*, 1984; Buxton *et al.*, 1983; Coumel et Attuel, 1983; Coumel *et al.*, 1980; Mason *et al.*, 1983; Sung *et al.*, 1983; Ward *et al.*, 1984; Freedman *et al.*, 1984; German *et al.*, 1983; Wellens *et al.*, 1980; Zipes *et al.*, 1979). L'injection intracisternale de picrotoxine déclencha donc des arythmies cardiaques ventriculaires qui purent être considérées comme un bon modèle expérimental de ces tachycardies ventriculaires idiopathiques. Les facteurs qui influencèrent, chez nos préparations au coeur sain, le tropisme de ces troubles du rythme furent donc étudiés. L'influence de l'anatomie des projections des nerfs sympathiques fut tout particulièrement recherchée. On compara donc la localisation des foyers arythmogènes des arythmies cardiaques ventriculaires lorsqu'elles furent tour à tour déclenchées par la stimulation des ganglions stellaires droit et gauche et par l'injection intracisternale de picrotoxine.

Les foyers arythmogènes des troubles du rythme ventriculaire furent localisés par des cartes d'activation épicaudique qui furent générées à partir d'électrogrammes enregistrés à 127 sites épicaudiques uniformément répartis sur les deux ventricules. Les foyers arythmogènes furent alors situés dans les différentes régions myocardiques après que l'on ait divisé les cartes d'activation épicaudique en 4 cartiers égaux consistant en la paroi antérieure

des deux ventricules, la paroi latérale du ventricule droit, la paroi postérieure des deux ventricules et la paroi latérale du ventricule gauche (Fig. 1 de la 3^{ième} partie). Les foyers arythmogènes furent également localisés dans la profondeur du myocarde par la forme de leur électrogramme. Une grande positivité première signifia une émergence dans les couches sous-endocardiques puisque la dépolarisation vint vers le capteur. Une émergence à l'épicaarde se traduisit par contre par une négativité première puisque la dépolarisation s'éloigna du capteur.

Les électrogrammes permirent également la localisation du site d'action des catécholamines. Le raccourcissement des intervalles de repolarisation des électrogrammes épicaardiques fut en effet bien corrélé à celui des périodes réfractaires et donc à l'importance de la stimulation adrénergique dans les expériences de Millar *et al.* (1985) chez le chien. Le site d'action des catécholamines sur l'épicaarde fut ainsi étudié chez 5 préparations après l'injection intracisternale de picrotoxine et chez 5 autres préparations durant la stimulation de chacun des ganglions stellaires.

Afin d'en augmenter le nombre, les arythmies cardiaques ventriculaires furent potentialisées par l'inhibition de l'activités supraventriculaire et/ ou par l'hypercalcémie. On put donc étudier la localisation de 8424 foyers arythmogènes dont 3516 furent déclenchés par la stimulation du ganglion stellaire droit chez 28 chats, 2894 par la stimulation du ganglion stellaire gauche chez 25 chats et 2014 par l'injection intracisternale de picrotoxine chez 19 chats.

L'injection intracisternale de picrotoxine raccourcit, à plus de sites (83 à 125 sites), l'intervalle de repolarisation des électrogrammes que les stimulations du ganglion stellaire droit (25 à 115 sites) ou du ganglion stellaire gauche (40 à 110 sites). La stimulation pharmacologique du bulbe rachidien raccourcit donc, de façon significative, l'intervalle de repolarisation des 127 électrogrammes chez les 5 préparations étudiées. Ce raccourcissement fut plus inconstant durant la stimulation des ganglions stellaires puisqu'il ne fut significatif que chez 3 préparations. Le site d'action des catécholamines fut donc plus homogène sur le myocarde après l'injection intracisternale de picrotoxine que durant la stimulation des ganglions stellaires. L'activation concomitante, par la stimulation du bulbe rachidien, des nerfs sympathiques et de la surrénale expliqua ce résultat.

La stimulation des ganglions stellaires induisit un effet dont la localisation correspondit, plutôt, à l'anatomie des terminaisons nerveuses noradrénergiques sur les ventricules. Les régions intéressées par le raccourcissement des périodes réfractaires furent néanmoins différentes d'une préparation à l'autre. Il existerait donc, selon certains auteurs, une variabilité interindividuelle dans l'anatomie des projections, sur les ventricules, des ganglions stellaires (Savard *et al.*, 1991; Cardinal *et al.*, 1993). Cependant, la stimulation des ganglions stellaires déclencha, préférentiellement, des troubles du rythme ventriculaire dans les régions innervées par les projections principales des ganglions stellaires droit et gauche telles qu'elles furent localisées par Kralios *et al.* (1975) et Dae *et al.* (1989). La stimulation du ganglion stellaire droit induisit ainsi des troubles du rythme ventriculaire dans la région innervée par le nerf récurrent. Les arythmies cardiaques ventriculaires déclenchées par la stimulation du ganglion stellaire gauche émergèrent dans le territoire innervé par le nerf cardiaque ventrolatéral. La localisation des terminaisons nerveuses noradrénergiques, sur le myocarde, expliqua également le tropisme particulier de ces troubles du rythme pour la base des ventricules (Angelakos, 1965 et Pierpont *et al.*, 1984) et pour les couches épicaudiques et sous-épicaudiques du muscle cardiaque (Barber *et al.*, 1984).

L'injection intracisternale de picrotoxine déclencha, préférentiellement, des troubles du rythme ventriculaire à la paroi antérieure des deux ventricules et dans les couches épicaudiques et sous-épicaudiques du muscle cardiaque. Ces arythmies émergèrent par ailleurs indistinctement à l'apex et à la base des ventricules. La distribution de leurs foyers arythmogènes fut donc différente de celles des sites d'émergence des arythmies cardiaques ventriculaires qui furent déclenchées par la stimulation de chacun des ganglions stellaires. Cette distribution ne sembla donc pas être expliquée par l'anatomie des projections, sur le myocarde, des ganglions stellaires.

Les cardiomyocytes de la paroi antérieure des deux ventricules présentent donc une aptitude particulière à développer des post-dépolarisations tardives. Les propriétés électrophysiologiques intrinsèques de la paroi antérieure des deux ventricules semblent pouvoir expliquer cette aptitude puisque cette région est riche en cellules M (Sicouri et Antzelevitch, 1991c), cardiomyocytes qui ont la potentialité de développer des post-dépolarisations (Sicouri et Antzelevitch, 1993; Sicouri et Antzelevitch, 1991b). La paroi

antérieure des deux ventricules présente également une hémodynamique particulière puisqu'elle s'étire et se raccourcit mieux que les autres régions du myocarde (Lew et LeWinter, 1986). Cette hémodynamique pourrait donc contribuer au développement et donc au tropisme particulier des troubles du rythme. Nous avons effectivement montré qu'elle était impliquée dans le déclenchement des arythmies cardiaques ventriculaires qui naissent de la stimulation du système nerveux central.

2.3. HEMODYNAMIQUE CARDIAQUE ET TROUBLES DU RYTHME VENTRICULAIRE

La stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur induisit des ESV, des doublets ou de courtes salves de tachycardies ventriculaires polymorphes et non soutenues dont la fréquence fut deux fois plus rapide que le rythme sinusal qui les précéda. La morphologie de ces troubles du rythme fut donc très différente de celle des arythmies cardiaques ventriculaires qui furent déclenchées par la stimulation pharmacologique du bulbe rachidien chez le chat. Elle ne sembla pas s'expliquer par l'hypertrophie du coeur des rats SH puisque ce type d'arythmie put également être déclenché chez les rats normotendus WKY après que l'intensité de la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur ait été augmentée à 1 mA dans nos résultats préliminaires. Ces troubles du rythme survinrent par ailleurs au pic d'une augmentation rapide et fugace de la pression artérielle. Ces résultats suggérèrent donc l'implication de l'augmentation brutale de la post-charge et donc de l'étirement rapide des fibres cardiaques ventriculaires dans le déclenchement, par la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur, des arythmies cardiaques ventriculaires. L'étirement des fibres cardiaques peut effectivement activer des canaux ioniques perméables au calcium et au sodium et déclencher des dépolarisations membranaires et des activités ectopiques (Hagiwara *et al.*, 1992; Ruknudin *et al.*, 1993; Hansen *et al.*, 1995; Craelius *et al.*, 1988). A l'appui de cette hypothèse, ces troubles du rythme furent inhibés par les α -bloquants et l'exsanguination (résultat préliminaire) et reproduits par la compression brutale de l'aorte abdominale. Ils ressemblèrent par ailleurs aux arythmies cardiaques induites par l'étirement volumétrique brutal des fibres cardiaques ventriculaires chez le chien dans les expériences de Hansen *et al.* (1990). Leur déclenchement fut néanmoins peu lié statistiquement à l'augmentation de la pression artérielle durant la stimulation électrique de

l'hypothalamus postérieur mais bien corrélé à la pression artérielle basale. Ces résultats furent cependant en accord avec ceux de Hansen *et al.* (1990) qui corrélèrent également l'induction de leurs arythmies au volume intraventriculaire gauche de base. L'augmentation de ce volume diminue donc l'amplitude de l'expansion volumétrique à ajouter au volume intraventriculaire gauche de base pour déclencher des troubles du rythme ventriculaire. On peut expliquer, par la diminution de la vigueur de la contraction myocardique, l'inhibition, par les β -bloquants, des arythmies cardiaques ventriculaires induites par la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur. L'étirement des fibres cardiaques semble effectivement dépendre également de l'importance de l'inotropisme cardiaque puisque la contraction ventriculaire n'est pas synchrone, le myocarde contracté peut donc étirer du muscle cardiaque en diastole mécanique. Le déclenchement, par la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur, des troubles du rythme ventriculaire chez nos rats fut donc expliqué par l'effet conjugué de l'élévation brutale de la post-charge et de l'augmentation de l'inotropisme cardiaque.

L'étirement des fibres cardiaques semble également pouvoir interférer, par son effet sur le métabolisme calcique cellulaire, avec l'émergence de post-dépolarisations tardives. L'étirement des fibres cardiaques augmente en effet la charge calcique intracellulaire, l'affinité du calcium pour la troponine C et l'inotropisme cardiaque, tandis que le raccourcissement brutal des cardiomyocytes défixe le calcium du sarcomère et diminue la contraction myocardique, et qu'il en résulte une élévation du calcium intracellulaire (Allen et Kurihara, 1982; Lab *et al.*, 1984; Allen et Kentish, 1988). Ce calcium active alors l'antipore Na/Ca et allonge la durée du potentiel d'action (Lab, 1982; Lab *et al.*, 1984). Il peut également induire une nouvelle dépolarisation et un potentiel d'action lorsque l'activation de l'antipore Na/Ca survient sur des cardiomyocytes suffisamment repolarisés. Cette nouvelle dépolarisation et ce potentiel d'action peuvent être inhibés par la ryanodine (Daniels et Ter Keurs, 1990). L'implication, dans ses conséquences électrophysiologiques, du réticulum sarcoplasmique et de l'antipore Na/Ca, suggère donc que le raccourcissement brutal des fibres cardiaques facilite l'émergence de post-dépolarisations tardives. Cette facilitation est d'autant plus probable qu'elle peut être comparée à celle du ralentissement brutal de la fréquence cardiaque. On peut en effet remarquer que les post-dépolarisations tardives ne

naissent pas pendant mais à l'arrêt brutal d'une stimulation ventriculaire à fréquence rapide. Plus que par l'augmentation du calcium intracellulaire, ces post-dépolarisations semblent donc naître d'une brutale inadéquation entre la charge calcique intracellulaire et l'utilisation, par les cardiomyocytes, de ce calcium pour la contraction. Le calcium disponible est alors extrudé des cardiomyocytes par des mécanismes qui induisent des post-dépolarisations tardives.

Afin d'explorer le rôle du raccourcissement des fibres cardiaques ventriculaires dans le déclenchement de post-dépolarisations tardives, on étudia l'aptitude de ce raccourcissement à induire des tachycardies ventriculaires après que le système sympathique ait été stimulé par une injection intracisternale de picrotoxine et que la concentration plasmatique en calcium ait été augmentée par une infusion de gluconate de calcium. Ces tachycardies ventriculaires furent alors comparées à celles qui furent déclenchées, dans les mêmes conditions, par le ralentissement de la fréquence cardiaque. On sait, en effet, que les tachycardies qui naissent, dans ces conditions, du ralentissement de la fréquence cardiaque, sont déclenchées par des post-dépolarisations tardives. Les fibres cardiaques furent raccourcies par une exsanguination qui diminua la pré- et la post-charge. L'exsanguination fut préférée à l'administration de drogue hypotensive parce qu'elle évita toute interférence directe avec les récepteurs pharmacologiques. La fréquence cardiaque fut ralentie par l'arrêt brutal d'une stimulation ventriculaire à fréquence rapide ou par la stimulation du nerf vague droit. Les troubles du rythme ventriculaire furent caractérisés par leur intervalle de couplage, leur fréquence, leur comportement dynamique et leur site d'émergence.

L'exsanguination induisit effectivement des troubles du rythme ventriculaire chez 8 des 12 préparations étudiées. Des arythmies cardiaques ventriculaires furent également déclenchées chez 10 et 11 préparations respectivement par l'arrêt de la stimulation ventriculaire à fréquence rapide et par la stimulation vagale.

Qu'ils soient induits par l'exsanguination ou le ralentissement de la fréquence cardiaque, ces troubles du rythme ventriculaire présentèrent des caractéristiques communes, ils eurent le même intervalle de couplage, la même fréquence maximum, ils émergèrent au même site chez 4 préparations et leur fréquence, qui comporta, dans la grande majorité des cas, une phase d'accélération et/ou de ralentissement avant l'arrêt, suivit la dynamique de la

fréquence des post-dépolarisations tardives. Le raccourcissement des fibres cardiaques induisit donc, comme le ralentissement de la fréquence cardiaque, des troubles du rythme ventriculaire qui furent déclenchés par des post-dépolarisations tardives.

L'expérimentation *in vivo* eut l'avantage de conserver le cœur dans son intégralité et de permettre l'activation physiologique, par le système nerveux central, du système nerveux autonome. Elle ne permit qu'un contrôle imparfait des conséquences de l'exsanguination. L'exsanguination augmenta donc l'adrénaline plasmatique. La participation de cette adrénaline fut cependant peu probable dans le déclenchement de post-dépolarisations tardives puisque les récepteurs adrénergiques myocardiques furent probablement déjà saturés après l'activation du système sympathique par l'injection intracisternale de picrotoxine. L'augmentation de l'adrénaline plasmatique n'induisit, en effet, ni tachycardie sinusale ni augmentation de l'inotropisme cardiaque. On put même soupçonner que si l'augmentation de l'adrénaline avait activé les récepteurs catécholaminergiques, la tachycardie sinusale aurait masqué l'induction des arythmies cardiaques ventriculaires. On suspecta donc que l'activation de l'arc baroréflexe puisse prévenir l'émergence des post-dépolarisations tardives.

L'exsanguination put également être à l'origine d'une ischémie myocardique. Pour en limiter l'importance, les arythmies cardiaques ventriculaires ne furent prises en compte que si elles étaient déclenchées pendant l'exsanguination ou très précocément après la fin de cette dernière. L'ischémie myocardique ne joua donc qu'un rôle mineur dans leur induction. L'effet de la 2^{ième} exsanguination vint confirmer cette hypothèse, elle déclencha moins de troubles du rythme ventriculaire que la 1^{ère} exsanguination alors qu'elle diminua la pression artérielle au même niveau. L'incidence des troubles du rythme fut par contre bien corrélée à l'amplitude de la chute de la pression artérielle et donc à l'amplitude du raccourcissement des fibres cardiaques puisque la chute de la pression artérielle fut plus importante durant la 1^{ère} exsanguination. Les post-dépolarisations tardives semblent par ailleurs être plutôt inhibées par l'ischémie myocardique et préférentiellement déclenchées pendant la reperfusion. Les expériences menées sur du muscle papillaire de cobayes montrèrent que les post-dépolarisations tardives étaient inhibées par l'augmentation du potassium extracellulaire, par la diminution de la pression en oxygène et par l'exposition au lactate à

pH 7 en l'absence de glucose (Coetzee et Opie, 1988). Hayashi *et al.* (1988) mirent également en évidence que les post-dépolarisations tardives ne survenaient pas pendant l'ischémie mais une minute après la reperfusion de cardiomyocytes de ventricules de cobayes.

Le raccourcissement des fibres cardiaques peut donc, comme le ralentissement de la fréquence cardiaque, faciliter l'émergence de post-dépolarisations tardives. Cette facilitation semble pouvoir expliquer le tropisme particulier des troubles du rythme du chat pour la paroi antérieure des deux ventricules puisque cette région s'étire et se contracte mieux que les autres parois.

CONCLUSION

Conformément aux données de la littérature, on déclencha des troubles du rythme ventriculaire par la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur et par la stimulation pharmacologique du bulbe rachidien. Le système nerveux autonome, directement activé par le système nerveux central, s'imposa en "trigger" de ces arythmies. Dans cette activation, le rôle joué par l'hypothalamus postérieur et par les régions bulbaires sous-jacentes releva vraisemblablement de la fonction de ces structures dans l'élaboration du comportement émotionnel. Stimulé, l'hypothalamus et les régions bulbaires reproduisent, en effet, au niveau des systèmes nerveux central et autonome, l'activation que l'on observe lors du stress, de l'émotion et de toute situation nécessitant des modifications cardiovasculaires (la préparation à l'effort et l'effort par exemple). Dans le rôle joué par le système nerveux autonome, la participation du système nerveux sympathique sembla prédominer dans le déclenchement de troubles du rythme ventriculaire. Le système sympathique augmenta, en effet, l'excitabilité des cardiomyocytes en stimulant les récepteurs α - et β - adrénergiques myocardiques et en élevant la post-charge. On ne put cependant exclure que le système parasympathique ait également un rôle arythmogène puisqu'il permit de démasquer des arythmies cardiaques ventriculaires après que le système sympathique ait été stimulé par l'injection intracisternale de picrotoxine. Ce système parasympathique ne joua par contre aucun rôle, dans le déclenchement, par la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur, des troubles du rythme ventriculaire dans les expériences menées chez les rats.

Afin d'étudier les voies de neurotransmission cérébrale des arythmies cardiaques ventriculaires, on modula, chez le rat WKY et chez son homologue hypertendu, le rat SH, la réponse arythmique à la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur par des drogues d'action centrale. D'après les expériences pharmacologiques que nous avons menées, le système glutamatergique participa à l'activation du système sympathique et donc à l'induction de troubles du rythme ventriculaire. Le système GABAergique fut également impliqué puisque le baclofène facilita la stimulation du système nerveux sympathique et l'induction d'arythmie chez le rat SH. Le site d'action du baclofène fut principalement bulbaire mais on ne put exclure l'implication de récepteurs d'autres régions. L'effet facilitateur du baclofène fut prévenu par les antagonistes des récepteurs glutamatergiques. Les agonistes GABAergiques de type B désinhibèrent donc les neurones glutamatergiques responsables de l'activation du système sympathique. Il est alors probable que les neurones glutamatergiques, ainsi désinhibés, aient été le siège d'un processus de potentialisation post-synaptique à long terme renforçant encore l'activation du système sympathique. Les récepteurs au GABA de type B pourraient donc être impliqués dans la dysrégulation du tonus sympathique rencontrée chez le rat SH puisque cette souche présenta une sensibilité accrue à l'effet facilitateur du baclofène par rapport à son témoin normotendu WKY.

Bien que l'extrapolation soit encore, à ce stade, peu aisée, certains résultats suggèrent l'existence d'une telle modulation GABAergique, chez l'homme, des voies impliquées dans l'activation du système sympathique et responsables de troubles du rythme ventriculaire. On a décrit des hypertensions artérielles prolongées et des crises d'épilepsie lors d'intoxication au baclofène. L'implication des récepteurs GABA_B commence à être bien documentée dans l'épilepsie et l'induction de certaines phases de sommeil, circonstances au cours desquelles on a rapporté des morts subites par troubles paroxystiques du rythme ventriculaire.

L'hémodynamique cardiaque sembla déterminante dans le déclenchement, par la stimulation du système nerveux central, des troubles du rythme ventriculaire. Nos résultats montrèrent donc que les expériences, qui étudient les mécanismes arythmogènes du système nerveux autonome sur du muscle cardiaque inerte dans un bain de tissu, sont insuffisantes. En augmentant l'inotropisme cardiaque et la post-charge, la stimulation électrique de

l'hypothalamus postérieur étira, chez le rat, le myocarde et activa des canaux ioniques perméables aux cations. Il en résulta des activités ectopiques. La stimulation pharmacologique du bulbe rachidien induisit des troubles du rythme ventriculaire qui furent déclenchés par des post-dépolarisations tardives via l'activation des récepteurs α - et β -myocardiques. On ne put, cependant, nier la participation d'une composante hémodynamique dans leur incidence puisque l'injection intracisternale de picrotoxine augmenta également la post-charge et l'inotropisme cardiaque. Dans cette situation, le raccourcissement brutal des fibres cardiaques put alors faciliter l'émergence de post-dépolarisations tardives. L'augmentation du calcium disponible dans les cardiomyocytes fut incriminée, ce calcium activerait en effet les systèmes de son extrusion, responsables des post-dépolarisations tardives. Dans cette facilitation, le raccourcissement des fibres cardiaques put d'ailleurs être comparé à l'arrêt d'une stimulation ventriculaire à fréquence rapide ou au ralentissement brutal, par la stimulation du nerf vague droit, de la fréquence sinusale.

La facilitation, par le raccourcissement des fibres cardiaques, des post-dépolarisations tardives suggéra deux remarques:

- cette facilitation pourrait expliquer, en partie, le tropisme particulier des post-dépolarisations tardives pour la paroi antérieure des deux ventricules;
- on put suspecter que l'étirement des fibres cardiaques ait un rôle protecteur contre les post-dépolarisations tardives.

On ne put expliquer, par l'anatomie des projections des nerfs sympathiques sur le myocarde, le tropisme particulier des post-dépolarisations tardives pour la paroi antérieure des deux ventricules. Ce tropisme put, par contre, être mis en relation avec la facilitation, par le raccourcissement des fibres cardiaques, des post-dépolarisations tardives puisque la paroi antérieure des deux ventricules s'étire et se contracte mieux que les autres régions du myocarde. Les propriétés électrophysiologiques intrinsèques des cardiomyocytes pourraient également expliquer ce tropisme puisque la paroi antérieure des deux ventricules est riche en cellules M, cardiomyocytes qui ont la potentialité de développer des post-dépolarisations tardives. Il est d'ailleurs possible que la sélection des cellules M, par l'évolution biologique, à la paroi antérieure des ventricules, puisse être expliquée par l'hémodynamique particulière

de cette région. Ces cellules semblent effectivement mieux adaptées pour faire face à la tension à laquelle est soumise la paroi antérieure des deux ventricules puisqu'elles ont la possibilité de libérer, de façon oscillatoire, du calcium du réticulum sarcoplasmique. Il est donc probable qu'elles se contractent mieux que les autres cardiomyocytes.

En augmentant l'affinité du calcium pour le sarcomère et en réutilisant le calcium pour la contraction, l'étirement des fibres cardiaques inhibe probablement l'émergence des post-dépolarisations tardives. Ainsi, des tachycardies ventriculaires idiopathiques ont pu être arrêtées par une augmentation brutale de la post-charge chez l'homme. Cette inhibition put également expliquer que la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur n'ait pas déclenché de trouble du rythme ventriculaire par post-dépolarisations tardives. La stimulation de l'hypothalamus postérieur déclencha effectivement des arythmies cardiaques ventriculaires qui auraient dû constituer, dans un contexte d'activation du système sympathique, un bon facteur déclenchant des post-dépolarisations tardives. Ces post-dépolarisations tardives furent donc probablement prévenues par l'augmentation brutale de la pression artérielle.

BIBLIOGRAPHIE

- Achrafi H. (1991). La mort subite épileptique: manifestations cardiaques. *Act. Med. Int.*, 8: 1807-1809.
- Adamantidis M.M., Caron J.F., Dupuis B.A. (1986): Triggered activity induced by combined mild hypoxia and acidosis in guinea pig Purkinje fibers. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 18: 1287-1299.
- Ader J.L. (1986): Le système nerveux sympathique dans l'hypertension artérielle expérimentale. Dans: Bès A., Géraud G., eds. *Cerveau et hypertension artérielle*. Paris: Masson, 50-75.
- Agarwal S.K., Gelsema A.J., Calaresu F.R. (1989): Neurons in rostral VLM are inhibited by chemical stimulation of caudal VLM in rats. *Am. J. Physiol.*, 257 (Regulatory Integrative Comp. Physiol.): R265-R270.
- Alanis J., Benitez D. (1967): Transitional potentials and the propagation of impulses through different cardiac cells. Dans: Sano T., Mizuhira V., Matsuda K., eds. *Electrophysiology and ultrastructure of the heart*. New York: Grune & Stratton, 153-175.
- Alexander R.S. (1946): Tonic and reflex functions of medullary sympathetic cardiovascular centers. *J. Neurophysiol.*, 9: 205-217.
- Allen D.G., Kurihara S. (1982): The effects of muscle length on intracellular calcium transients in mammalian cardiac muscle. *J. Physiol. (Lond.)*, 327: 79-94.
- Allen D.G., Kentish J.C. (1988): Calcium concentration in the myoplasm of skinned ferret ventricular muscle following changes in muscle length. *J. Physiol. (Lond.)*, 407: 489-503.
- Allen W.F. (1931). An experimentally produced premature systolic arrhythmia (pulsus bigeminus) in rabbits. IV Effective areas in the brain. *Am. J. Physiol.*, 98: 344-351.
- Angelakos E.T. (1965): Regional distribution of catecholamines in the dog heart. *Circ. Res.*, 16: 39-44.
- Antzelevitch C., Litovsky S.H., Lukas A. (1990): Ventricular epicardium vs. endocardium. *Electrophysiology and pharmacology*. Dans: Zipes D., Jalife J., eds. *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*. Philadelphie: WB Saunders, 386-395.
- Antzelevitch C., Sicouri S., Litovsky S.H., Lukas A., Krischnan S.C., Di Diego J.M., Gintant G.A., Liu D.W. (1991): Heterogeneity within the ventricular wall: electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial and M cells. *Circ. Res.*, 69: 1427-1449.
- Antzelevitch C., Sicouri S. (1994): Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsade de pointes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 23: 259-277.
- Attwell D., Cohen I., Eisner D., Ohba M., Ojeda C. (1979). The steady-state TTX-sensitive (window) sodium current in cardiac Purkinje fibers. *Pflügers Arch.*, 379: 137-142.
- Axelrod P.J., Verrier R.L., Lown B. (1975). Vulnerability to ventricular fibrillation during acute coronary occlusion and release. *Am. J. Cardiol.*, 36: 776-782.

- Baraban J.M., Aghajanian G.K. (1985): Suppression of firing activity of 5-HT neurons in the dorsal raphe by α -adrenoreceptor antagonists. *Neuropharmacol.*, 19: 355-363.
- Barber M.J., Mueller T.M., Davies B.G., Zipes D.P. (1984): Phenol topically applied to canine left ventricular epicardium interrupts sympathetic but not vagal afferents. *Circ. Res.*, 55: 532-544.
- Barhanin J., Lesage F., Guillemare E., Fink M., Lazdunski M., Romey G. (1996): KvLQT1 and IsK (minK) proteins associate to form the I_{ks} cardiac potassium current. *Nature*, 384: 78-80.
- Bassani J.W.M., Bassani R.A., Bers D.M. (1994): Relaxation in rabbit and rat cardiac cells: Species-dependent differences in cellular mechanism. *J. Physiol. (Lond.)*, 476: 279-293.
- Bauer R.M., Vela M.B., Simon T., Waldrop T.G. (1988): A GABAergic mechanism in the posterior hypothalamus modulates baroreflex bradycardia. *Brain Res. Bull.*, 20: 633-641.
- Belhassen B., Shapira I., Pellag A., Copperman I., Kauli N., Laniado S. (1984): Idiopathic recurrent sustained ventricular tachycardia responsive to verapamil: an ECG-electrophysiologic entity. *Am. Heart J.*, 4: 1034-1037.
- Benditt D.G., Kriett J.M., Tobler H.G., Gornick C.C., Detloff B.L.S., Anderson R.W. (1985): Electrophysiological effects of transient aortic occlusion in intact canine heart. *Am. J. Physiol.*, 249 (Heart Circ. Physiol.): H1017-H1023.
- Bers D.M. (1995): Calcium regulation in cardiac myocytes (abstr.). The Institute of Electrical and Electronics Engineers, 1741-1742.
- Blessing W.W., Reis D.J. (1982): Inhibitory cardiovascular function of neurons in the caudal ventrolateral medulla of the rabbit: relationship to the area containing A1 noradrenergic cells. *Brain Res.*, 253: 161-171.
- Blessing W.W., Willoughby J.O. (1985): Inhibiting the rabbit caudal ventrolateral medulla prevents baroreceptor-initiated secretion of vasopressin. *J. Physiol. (Lond.)*, 367: 253-265.
- Blessing W.W., Willoughby J.O. (1988): Adrenoceptor agents and baroreceptor-initiated secretion of vasopressin. Dans: Cowley A.W., Liard J.F., Ausiello D.A., eds. *Vasopressin: Cellular and integrative functions*. New York: Raven Press, 349-353.
- Blessing W.W., Li Y. (1989): Inhibitory vasomotor neurons in the caudal ventrolateral region of the medulla oblongata. *Prog. Brain Res.*, 81: 83-97.
- Bliss T.V.P., Lomo T. (1973): Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. (Lond.)*, 232: 331-356.
- Boland J., Troquet J. (1980): Intracellular action potential changes induced in both ventricles of the rat by an acute right ventricular pressure overload. *Cardiovasc. Res.*, 14: 735-740.
- Bolme P., Novotny J., Uvnas B., Wright P.G. (1970): Species distribution of sympathetic cholinergic vasodilator nerves in skeletal muscles. *Acta Physiol. Scand.*, 78: 60-64.

- Bousquet P., Feldman J., Bloch R., Schwartz J. (1981): The central hypotensive action of baclofen in the anaesthetized cat. *Eur. J. Pharmacol.*, 76: 193-201.
- Bousquet P., Feldman J., Bloch R., Schwartz J. (1982): Evidence for a neuromodulatory role of GABA at the first synapse of the baroreceptor reflex pathway. Effect of GABA derivatives injected into the NTS. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 319: 168-171.
- Bousquet P., Feldman J., Schwartz J. (1985a): The medullary cardiovascular effects of imidazolines and some GABA analogues: a review. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 14: 263-270.
- Bousquet P., Feldman J., Schwartz J. (1985b): GABA et régulation centrale de la fonction cardiovasculaire. *J. Pharmacol.*, 16 (suppl. II): II29-II50.
- Bowery N.G., Pratt G.D. (1992): GABA_B Receptors as targets for drug action. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 42: 215-223.
- Boyett M.R. (1981): Effect of rate-dependent changes in the transient outward current on the action potential in sheep Purkinje fibres. *J. Physiol. (Lond.)*, 319: 23-41.
- Boyett M.R., Fedida D. (1988): The effect of heart rate on the membrane currents of isolated sheep Purkinje fibres. *J. Physiol. (Lond.)*, 399: 467-491.
- Bozler E. (1943): The initiation of impulses in cardiac muscle. *Am. J. Physiol.*, 138: 273-282.
- Brody M.J., Fink G.D., Buggy J., Haywood J.R., Gordon F.J., Johnson A.K. (1978): The role of the anteroventral third ventricle (AV3V) region in experimental hypertension. *Circ. Res.*, 1 (suppl. I): I2-I13.
- Brooks W.W., Verrier R.L., Lown B. (1976). Effects of stellectomy on vulnerability to ventricular fibrillation: vagal interaction (abstr.). *Clin. Res.*, 24: 611A.
- Brown A.M. (1967). Excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibers during myocardial ischemia. *J. Physiol. (Lond.)*, 190: 35-53.
- Brown A.M. (1980): Receptors under pressure. An update on baroreceptors. *Circ. Res.*, 46: 1-10.
- Burgard E.C., Sarvey J.M. (1991): Long-lasting potentiation and epileptiform activity produced by GABA_B receptor activation in the dentate gyrus of rat hippocampal slice. *J. Neurosci.*, 11: 1198-1209.
- Buxton A.E., Waxman H.L., Marchlinski F.E., Simson M.B., Cassidy D., Josephson M.E. (1983): Right ventricular tachycardia: Clinical and electrophysiologic characteristics. *Circulation*, 68: 917-927.
- Buxton A.E., Marchlinski F.E., Doherty J.U., Cassidy D.M., Vassallo J.A., Flores B.T., Josephson M.E. (1984): Repetitive, monomorphic ventricular tachycardia: Clinical and electrophysiologic characteristics in patients with and in patients without organic heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 54: 997-1002.
- Calaresu F.R., Ciriello J., Caverson M.M., Cechetto A.M., Krukoff T.F. (1984). Functional neuro-anatomy of central pathways controlling the circulation. Dans: Guthrie G.P., ed. *Hypertension and brain*. Mount Kisco: Futura, 3-21.

- Calkins H., Maughan W.L., Weisman H.F., Sugiura S., Sagawa K., Levine J.H. (1989): Effect of acute volume load on refractoriness and arrhythmia development in isolated, chronically infarcted canine hearts. *Circulation*, 79: 687-697.
- Calkins H., Levine J.H., Kass D.A. (1991): Electrophysiological effect of varied rate and extent of acute in vivo left ventricular load increase. *Cardiovasc. Res.*, 25: 637-644.
- Cardinal R., Savard P., Armour J.A., Nadeau R., Carson D.L., Leblanc C.A.R. (1986). Mapping of ventricular tachycardia induced by thoracic neural stimulation in dogs. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 64: 411-418.
- Cardinal R., Scherlag B.J., Vermeulen M., Armour J.A. (1992): Distinct activation patterns of idioventricular rhythm and sympathetically-induced ventricular tachycardias in dogs with atrioventricular block. *Pace*, 15: 1300-1316.
- Cardinal R., Savard P., Armour A., Scherlag B.J., Vermeulen M., Pagé P., Nadeau R. (1993): Ventricular patterns of efferent sympathetic innervation and origins of sympathetically induced ventricular tachycardias. Dans: Shenesa M., Borggreffe M., Breithard G., eds. *Cardiac mapping*. Mount Kisco: Futura, 263-273.
- Carmeliet E., Mubagwa K. (1986). Characterization of the acetylcholine-induced potassium current in rabbit cardiac Purkinje fibres. *J. Physiol. (Lond.)*, 371: 219-237.
- Chalmers J., Arnolda L., Llewellyn-Smith I., Minson J., Pilowsky P. (1994): Central nervous control of blood pressure. Dans: Swales J. D. ed. *Textbook of Hypertension*. Boston: Blackwell pub., 409-426.
- Chung J.M., Chung K., Wurster R.D. (1975): Sympathetic preganglionic neurons of the cat spinal cord: horseradish peroxidase study. *Brain Res.*, 91: 126-131.
- Ciriello J., Calaresu F.R. (1977): Descending hypothalamic pathways with cardiovascular function in the cat. *Exp. Neurol.*, 57: 561-580.
- Ciriello J., Calaresu F.R. (1980a): Role of paraventricular and supraoptic nuclei in central cardiovascular regulation in the cat. *Am. J. Physiol.*, 239 (Regulatory Integrative Comp. Physiol.): R137-R142.
- Ciriello J., Calaresu F.R. (1980b): Autoradiographic study of ascending projections from cardiovascular sites in the nucleus tractus solitarius in the cat. *Brain Res.*, 186: 448-453.
- Ciriello J., Calaresu F.R. (1983): Central projections of afferent renal fibers in the rat: an anterograde transport study of horseradish peroxidase. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 8: 273-292.
- Ciriello J., Kline R.L., Zhang T.X., Caverson M.M. (1984): Lesion of the paraventricular nucleus alter the development of spontaneous hypertension in the rat. *Brain Res.*, 310: 355-359.
- Ciriello J., Caverson M.M., Polosa C. (Ed.) (1989): The central neural organization of cardiovascular control. *Prog. Brain Res.* 81.
- Coetzee W.A., Opie L.H. (1988): Effects of components of ischemia and metabolic inhibition on delayed afterdepolarizations in guinea pig papillary muscle. *Circ. Res.*, 61: 157-165.

- Collingridge G.L., Bliss T.V.P. (1987): NMDA receptors, their role in long-term potentiation. *Trends Neurosci.*, 10: 288-293.
- Cook D.J., Carton E.G., Housmans P.R. (1990): Direct and indirect effects of ketamine HCl in isolated ventricular myocardium (Abstr.). *Anesthesiology*, 73: A617.
- Coraboeuf E., Carmeliet E. (1982): Existence of two transient outward currents in sheep cardiac Purkinje fibers. *Pflügers Arch.*, 392: 352-359.
- Coumel P., Attuel P., Leclercq J.F. (1980): The role of calcium antagonists in ventricular arrhythmias. Dans: Zanchetti A. et Krikler D.M. eds. *Calcium antagonism in cardiovascular therapy: Experience with verapamil*. Amsterdam: Excerpta Medica, 373-387.
- Coumel P., Attuel P. (1983): Which arrhythmias are specifically susceptible to calcium antagonists? Dans: M.B. Rosenbaum M.B. et Elizari M.V. eds. *Frontiers of cardiac electrophysiology*. Boston: Martinus Nyhoff, 341-348.
- Coumel P., Leclercq J., Dessertenne F. (1984): Torsades de pointes. Dans: Josephson M.E., Wellens H.J.J., eds. *Tachycardias: mechanisms, diagnosis, treatment*. Philadelphia: Lea & Febiger, 325-351.
- Craelius W., Chen V., El-Sherif N. (1988): Stretch activated ion channels in ventricular myocytes. *Biosci. Rep.*, 8: 407-414.
- Cranefield P.F. (1975). *The conduction of the cardiac impulse: The slow response and cardiac arrhythmias*. Mount Kisco, Futura.
- Cranefield P.F. (1977). Action potentials, afterpotentials and arrhythmias. *Circ. Res.*, 41: 415-423.
- Crunelli C., Leresche N. (1991): A role for GABA_B receptors in excitation and inhibition of thalamocortical cells. *Trends Neurosci.*, 14: 16-21.
- Curran M.E., Splawski I., Timothy K.W., Vincent G.M., Green E.D., Keating M.T. (1995). A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*, 80: 795-803.
- Dae M.W., O'Connell J.W., Botvinick E.H., Ahearn T., Yee E., Huberty J.P., Mori H., Chin M.C., Hattner R.S., Herre J.M., Munoz L. (1989): Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation*, 79: 634-644.
- Dahlström A., Fuxe K. (1964): Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I Demonstration of monoamines in the cell bodies of brainstem neurons. *Acta Physiol. Scand.*, 62 (suppl. 232): 1-55.
- Damiano B.P., Rosen M. (1984). Effects of pacing on triggered activity induced by early afterdepolarizations. *Circulation*, 69: 1013-1025.
- Dammann F., Fuder H., Giachetti A., Giraldo E., Kilbinger H., Micheletti R. (1989). AF-DX 116 differentiates between prejunctional muscarine receptors located on noradrenergic and cholinergic nerves. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 339: 268-271.
- Dampney R.A.L., Moon E.A. (1980): Role of ventrolateral medulla in vasomotor response to cerebral ischemia. *Am. J. Physiol.*, 239 (Heart Circ. Physiol.): H435-H460.

- Daniels M.C.G., Ter Keurs H.E.D.J. (1990): Spontaneous contractions in rat cardiac trabeculae, trigger mechanism and propagation velocity. *J. Gen. Physiol.*, 95: 1123-1137.
- Dantzer R. (1992). Adaptation à l'environnement: du stress à la maladie. Dans: Laboratoire Ardix, Ed. Paris: Collection scientifique Stablon.
- Dasheiff R.M., Dickinson L.J. (1986). Sudden unexpected death of epileptic patient due to cardiac arrhythmia after seizure. *Arch. Neurol.*, 43: 194-196.
- Day T.A., Renaud R.A., Renaud L.P. (1983): Depressor area within caudal ventrolateral medulla of the rat does not correspond to the A1 catecholamine cell group. *Brain Res.*, 279: 299-302.
- Day T.A. (1989): Control of neurosecretory vasopressin cells by noradrenergic projections of the caudal ventrolateral medulla. *Prog. Brain Res.*, 81: 303-317.
- Dean C., Coote J.H. (1986): A ventromedullary relay involved in the hypothalamic and chemoreceptor activation of sympathetic post-ganglionic nerves to skeletal muscle, kidney and splanchnic areas. *Brain Res.*, 377: 279-285.
- Dean J.W., Lab M.J. (1989): Effect of changes in load on monophasic action potential and segment length in pig heart in situ. *Cardiovasc. Res.*, 23: 887-896.
- Deck K.A. (1964): Aenderungen des ruhepotentials und der kabeleigenschaften von Purkinje-faeden bei der dehnung. *Pflügers Arch.*, 280: 131-140.
- Deferrari G.M., Vanoli E., Tommasini G., Grossoni M., Uckmar G., Patrono C., Schwartz P.J. (1989). Antiarrhythmic effect of muscarinic agonists during acute myocardial ischemia (abstr.). *Circulation*, 80 (suppl. II): II202.
- Delgado J.M.R. (1960). Circulatory effects of cortical stimulation. *Physiol. Rev.*, 40 (suppl. 4): 146-171.
- Desilva R.A. (1982). Central nervous system risk factors for sudden cardiac death. *Ann NY Acad. Sci.*, 382: 143-161.
- Di Diego J.M., Antzelevitch C. (1993): Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues. Does activation of ATP-regulated potassium current promote phase 2 reentry? *Circulation*, 88: 1177-1189.
- Di Diego J.M., Antzelevitch C. (1994): High $[Ca^{2+}]_0$ -induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in isolated canine ventricular epicardium. Phase 2 Reentry. *Circulation*, 89: 1839-1850.
- Dietl H. (1987): Differential effects of experimentally induced blood pressure changes on the release of catecholamine in hypothalamic and limbic areas of rats. *Life Sci.*, 41: 217-226.
- Dikshit B.B. (1934). Action of acetylcholine on the brain and its occurrence therein. *J. Physiol. (Lond.)*, 80: 409-421.
- Dimicco J.A., Prestel T., Pearle D.L., Gillis R.A. (1977a): Mechanism of cardiovascular changes produced in cats by activation of the central nervous system with picrotoxin. *Circ. Res.*, 41: 446-451.

- Dimicco J.A., Hamilton B.L., Gillis R.A. (1977b): Central nervous system sites involved in the cardiovascular effects of picrotoxin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 203: 64-71.
- Doba N., Reis D.J. (1973): Acute fulminating neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in rat. *Circ. Res.*, 32: 584-593.
- Dominguez G., Fozzard H.A. (1979): Effect of stretch on conduction velocity and cable properties of cardiac Purkinje fibers. *Am. J. Physiol.*, 237 (Cell Physiol.): C119-C124.
- Dormer K.J., Andrezik J.A., Person R.J., Braggio J.T., Forman R.D. (1986): Fastigial nucleus cardiovascular response and brainstem lesions in the beagle. *Am. J. Physiol.*, 250 (Heart Circ. Physiol.): H231-H239.
- Douglas W.W., Ritchie J.M., Schaumann W. (1956): Depressor reflexes from medullated and nonmedullated fibres in the rabbit's aortic nerve. *J. Physiol. (Lond.)*, 132: 173-186.
- Dudel J., Trautwein W. (1954): Das aktionpotential und mechanogramm des herzmuskels unter dem einfluss der dehnung. *Cardiologie*, 25: 344-362.
- Ebert P.A., Vanderbeek R.B., Allgood R.J., Sabiston D.C. (1970): Effect of chronic cardiac denervation on arrhythmias after coronary artery ligation. *Cardiovasc. Res.*, 4: 141-147.
- Einbrodt (1859). Ueber Herzreizung und ihr Verhaeltnis zum Blutdruck. Akademie der Wissenschaften (Vienna) Sitzungsberichte, 38: 345-359.
- Elharrar V., Surawicz B. (1983): Cycle length effect on restitution of action potential duration in dog cardiac fibers. *Am. J. Physiol.*, 244 (Heart Circ. Physiol.): H782-H792.
- El-Sherif N., Caref E.B., Yin H., Restivo M. (1996): The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome: tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ. Res.*, 79: 474-492.
- Evans M.H. (1976): Stimulation of the rabbit hypothalamus: caudal projections to respiratory and cardiovascular centres. *J. Physiol. (Lond.)*, 260: 205-222.
- Ewing D.J. (1978). Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 55: 321-327.
- Fabiato A. (1983): Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am. J. Physiol.*, 245 (Cell Physiol.): C1-C14.
- Ferguson D.W., Berg W.J., Roach P.J., Oren R.M., Mark A.L., Kempf J.S. (1992). Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am. J. Cardiol.*, 69: 523-531.
- Fintel M.C., Langer G.A. (1986): Compartmentation of cellular calcium in rabbit ventricle dependent upon its trans-sarcolemmal route. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 18: 1277-1286.
- Florentino A., Varga K., Kunos G. (1990): Mechanism of the cardiovascular effects of GABA_B receptor activation in the nucleus tractus solitarii of the rat. *Brain Res.*; 535: 264-270.
- Folkow B., Johansson B., Oberg B. (1959): A hypothalamic structure with a marked inhibitory effect on tonic sympathetic activity. *Acta Physiol. Scand.*, 47: 262-270.

- Forfar J.C., Russel D.C., Riemersma R.A. (1985). Control of myocardial catecholamine release during acute ischemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, (Suppl. 5): S33-S39.
- Francis G.C., Hagestad E.L., Verrier R.L. (1986). Influence of sleep stage on ventricular refractoriness (Abstr.). *Physiologist.*, 29: 163.
- Franco A., Lansman J.B. (1990): Stretch-sensitive channels in developing muscle cells from a mouse cell line. *J. Physiol. (Lond.)*, 427: 361-380.
- Franz M.R., Burkhoff D., Yue D.T., Sagawa K. (1989): Mechanically induced action potential changes and arrhythmia in isolated and in situ canine hearts. *Cardiovasc. Res.*, 23: 213-233.
- Franz M.R., Cima R., Wang D., Profitt D., Kurz R. (1992): Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias. *Circulation*, 86: 968-978.
- Freedman R.A., Swerdlow C.D., Echt D.S., Winkle R.A., Soderhold-Difatte V., Mason J.W. (1984): Facilitation of ventricular tachyarrhythmic induction by isoproterenol. *Am. J. Cardiol.*, 54: 765-770.
- Friedman M., Manwaring J.H., Rosenman R.H., Donlon G., Ortega P., Grubes S.M. (1973). Instantaneous and sudden deaths. Clinical and pathological differentiation in coronary artery disease. *JAMA*, 225: 1319-1328.
- Fritschy J.M., Grzanna R. (1990): Demonstration of two separate descending noradrenergic pathways to the rat spinal cord: evidence for an intragriseal trajectory of locus coeruleus axons in the superficial layers of the dorsal horn. *J. Comp. Neurol.*, 291: 553-582.
- Fuder H., Kilbinger H., Müller H. (1985). Organ selectivity of hexahydroisiladifenidol in blocking pre- and post-junctional muscarinic receptors studied in guinea-pig ileum and rat heart. *Eur. J. Pharmacol.*, 113: 125-127.
- Fulton J.F. (1947): *Physiology of the nervous system*. 3rd ed. New York, Oxford University: Press.
- Furukawa T., Myerburg R.J., Furukawa N., Bassett A.L., Kimura S. (1990): Differences in transient outward currents of feline endocardial and epicardial myocytes. *Circ. Res.*, 67: 1287-1291.
- Furukawa T., Kimura S., Furukawa N., Bassett A.L., Myerburg R.J. (1991): Role of cardiac ATP-regulated potassium channels in differential responses of endocardial and epicardial cells to ischemia. *Circ. Res.*, 68: 1693-1702.
- Furukawa T., Kimura S., Furukawa N., Bassett A.L., Myerburg R.J. (1992): Potassium rectifier currents differ in myocytes of endocardial and epicardial origin. *Circ. Res.*, 70: 91-103.
- Garvey H.L., Melville K.I. (1969). Cardiovascular effects of lateral hypothalamic stimulation in normal and coronary-ligated dogs. *J. Cardiovasc. Surg.*, 10: 377-385.
- Gay L.A., Stanfield P.R. (1977). Cs^{++} causes a voltage-dependant block of inward K current in resting skeletal muscle fibres. *Nature*, 267: 169-170.

- Gebber G.L., Taylor D.G., Weaver L.C. (1973): Electrophysiological studies on organization of central vasopressor pathways. *Am. J. Physiol.* 224: 470-481.
- Gebber G.L., McCall R.B. (1976): Identification and discharge patterns of spinal sympathetic interneurons. *Am. J. Physiol.*, 231: 722-733.
- Geis G.S., Wurster R.D. (1980): Horseradish peroxidase localization of cardiac vagal preganglionic somata. *Brain Res.*, 182: 19-30.
- Gelband H., Rosen M.R., Myerburg R.J., Bush H.L., Bassett A.L., Hoffman B.F. (1977). Restorative effect of epinephrine on electrophysiologic properties of depressed human atrial tissue. *J. Electrocardiol.*, 10: 313-320.
- German L.D., Packer D.L., Bardy G.H., Gallagher J.J. (1983): Ventricular tachycardia induced by atrial stimulation in patients without symptomatic cardiac disease. *Am. J. Cardiol.*, 52: 1202-1207.
- Gilby M.P., Jordan D., Richter D.W., Spyer K.M. (1984): Synaptic mechanism involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurones in the cat. *J. Physiol. (Lond.)*, 356: 65-78.
- Godin D., Campeau N., Nadeau R., Cardinal R., de Champlain J. (1985). Catecholamine release and ventricular arrhythmias during coronary occlusion and reperfusion in the dog. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 63: 1088-1095.
- Gornick C.C., Tobler H.G., Pritzker M.C., Tuna I.C., Almquist A., Benditt D.G. (1986): Electrophysiologic effects of papillary muscle traction in intact heart. *Circulation*, 5: 1013-1021.
- Grassi G., Giannattasio C., Seravalle G., Osculati G., Valagussa F., Zanchetti A., Mancia G. (1992). Cardiopulmonary receptor and arterial baroreceptor reflexes after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 69: 873-878.
- Greene W.A., Goldstein S., Moss A.J. (1972). Psychosocial aspects of sudden death. *Arch. Intern. Med.*, 219: 725-731.
- Guyenet P.G., Filtz T.M., Donaldson S.R. (1987): Role of excitatory amino acids in rat vagal and sympathetic baroreflexes. *Brain Res.*, 470: 272-284.
- Guyenet P.G., Haselton J.R., Sun M.K. (1989): Sympathoexcitatory neurons of the rostroventrolateral medulla and the origin of the sympathetic vasomotor tone. *Prog. Brain Res.*, 81: 105-116.
- Hagestad E.L., Verrier R.L. (1988). Delayed myocardial ischemia following the cessation of sympathetic stimulation. *Am. Heart J.*, 115: 45-53.
- Hagiwara N., Masuda H., Shoda M., Irisawa H. (1992): Stretch-activated anion currents of rabbit cardiac myocytes. *J. Physiol. (Lond.)*, 456: 285-302.
- Han X., Ferrier G.R. (1990): Effects of Alpha-adrenergic agents on generation of oscillatory afterpotentials and triggered activity in rabbit Purkinje fibers. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 22: 871-882.

- Hansen D.E., Craig C.S., Hondeghem L.M. (1990): Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. Evidence for the importance of mechanoelectrical feedback. *Circulation*, 81: 1094-1105.
- Hansen D.E., Borganelli M., Stacy G.P., Taylor L.K. (1991): Dose-dependent inhibition of stretch-induced arrhythmias by Gadolinium in isolated canine ventricle. Evidence for a unique mode of antiarrhythmic action. *Circ. Res.*, 69: 820-831.
- Hansen D.E. (1993): Mechanoelectrical feedback effects of altering preload, afterload, and ventricular shortening. *Am. J. Physiol.*, 264 (Heart Circ. Physiol.): H423-H432.
- Hansen D.E., Stacy G.P., Taylor L.K., Jobe R.L., Wang Z., Denton P.K., Alexander J. (1995): Calcium- and sodium-dependent modulation of stretch-induced arrhythmias in isolated canine ventricles. *Am. J. Physiol.*, 268 (Heart Circ. Physiol.): H1803-H1813.
- Harris A.S., Estandia A., Tillotson R.F. (1951). Ventricular ectopic rhythms and ventricular fibrillation following cardiac sympathectomy and coronary occlusion. *Am. J. Physiol.*, 165: 505-512.
- Harris A.S., Otero H., Bocage A. (1971). The induction of arrhythmias by sympathetic activity before and after occlusion of a coronary artery in canine heart. *J. Electrocardiol.*, 4: 34-43.
- Harris M.C. (1979): The effect of chemoreceptor and baroreceptor stimulation on the discharge of hypothalamic supraoptic neurones in rats. *J. Endocr.*, 82: 115-125.
- Harrison N.L., Lange G.D., Barker J.L. (1988): (-)Baclofen activates presynaptic GABA_B receptors on GABAergic inhibitory neurons from embryonic rat hippocampus. *Neurosci. Letters*, 85: 105-109.
- Hartzell H.C., Fischmeister R. (1986). Opposite effect of cyclic GMP and cyclic AMP on Ca²⁺ current in single heart cells. *Nature*, 323: 273-275.
- Hayashi H., Ponnambalam C., McDonald T.F. (1988): Arrhythmic activity in reoxygenated guinea pig papillary muscles and ventricular cells. *Circ. Res.*, 61: 124-133.
- Hennekes R., Kaufmann R., Lab M.J., Steiner R. (1977): Feedback loops involved in cardiac excitation contraction coupling: Evidence for two different pathways. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 9: 669-713.
- Henning B, Kline R.P., Siegel M.S., Wit A.L. (1987): Triggered activity in atrial fibers of canine coronary sinus: Role of extracellular potassium accumulation and depletion. *J. Physiol. (Lond.)*, 383: 191-211.
- Hescheler J., Kameyama M., Trautwein W. (1986). On the mechanism of muscarinic inhibition of cardiac Ca²⁺ current. *Pflügers Arch.*, 407: 182-189.
- Hilton S.M., Redfern W.S. (1986): A search for brain stem cell groups integrating the defence reaction in the rat. *J. Physiol. (Lond.)*, 378: 213-228.
- Hirsch M.D., Helke C.J. (1988): Bulbospinal thyrotrophin-releasing hormone projections to the intermediolateral cell column: a double fluorescence immunohistochemical-retrograde tracing study in the rat. *Neurosci.*, 25: 625-637.

- Hockman C.H., Mauck H.P., Hoff E.C. (1966): ECG changes resulting from cerebral stimulation. II. A spectrum of ventricular arrhythmias of sympathetic origin. *Am. Heart J.*, 71: 695-700.
- Hoff E.C., Kell J.F., Carroll M.N. (1963). Effects of cortical stimulation and lesions on cardiovascular function. *Physiol. Rev.*, 43: 68-114.
- Hong Y., Henry J.L. (1992): NMDA receptor antagonists block cardiovascular responses to intrathecal administration of D-baclofen in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 216: 257-263.
- Huang-Fu D.H., Li P. (1986): Effect of deep peroneal nerve inputs on ventral medullary defense-related neurons. *Chin. J. Physiol. Sci.*, 2: 123-131.
- Inoue H., Zipes D.P. (1987): Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant spontaneous sinus cycle length. *Circ. Res.*, 60: 942-951.
- Jalal S., Williams G.R., Mann D.E., Reiter M. (1992): Effect of acute ventricular dilatation on fibrillation thresholds in the isolated rabbit heart. *Am. J. Physiol.*, 263 (Heart Circ. Physiol.): H1306-H1310.
- Janse M.J., Schwartz P.J., Wilms-Schopman F., Peters R.J., Durrer D. (1985). Effects of unilateral stellate ganglion stimulation and ablation on electrophysiologic changes induced by acute myocardial infarction in dogs. *Circulation*, 72: 585-595.
- Jewitt D.E., Mercer C.J., Reid D., Valori C., Thomas M., Shillingford J.P. (1969). Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to the development of cardiac arrhythmias and heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Lancet*, 1: 635-641.
- Johnston G.A.R., Hailstone M.H., Freeman C.G. (1980): Baclofen: stereoselective inhibition of excitant amino-acid release. *J. Pharm. Pharmacol.*, 32: 231-238.
- Jordan D., Spyer K.M. (1979): Studies on the excitability of sinus nerve afferent terminals. *J. Physiol. (Lond.)*, 297: 123-134.
- Jordan D., Mifflin S.W., Spyer K.M. (1988): Hypothalamic inhibition of neurones in the nucleus tractus solitarius of the cat is GABA mediated. *J. Physiol. (Lond.)*, 399: 389-404.
- Joynt R.J., Feibel J.H. (1982). Stroke: Another view. *Perspect. Biol. Med.*, 26: 116-126.
- Kardon M.B., Peterson D.F., Bishop V.S. (1973): Reflex bradycardia due to aortic nerve stimulation in the rabbit. *Am. J. Physiol.*, 225: 7-11.
- Kardon M.B., Peterson D.F., Bishop V.S. (1975): Reflex heart rate control via specific aortic nerve afferents in the rabbit. *Circ. Res.*, 37: 41-47.
- Kaseda S., Zipes D.P. (1988): Contraction-excitation feedback in the atria: A cause of changes in refractoriness. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 11: 1327-1336.
- Kaseda S., Gilmour R.F., Zipes D.P. (1989): Depressant effect of magnesium on early afterdepolarizations and triggered activity induced by cesium, quinidine, and 4-aminopyridine in canine cardiac Purkinje fibers. *Am. Heart J.*, 118: 458-466.

- Kass R.S., Lederer W.J., Tsien R.W., Weingart R. (1978): Role of calcium ions in transient inward currents and aftercontractions induced by strophantidin in cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol. (Lond.)*, 281: 187-208.
- Katholi R.E. (1983): Renal nerves in pathogenesis of hypertension in experimental animals and humans. *Am. J. Physiol.*, 245 (Renal, Fluid, Electrolyte Physiol.): F1-F14.
- Katholi R.E., McCann W.P., Woods W.T. (1985): Intrarenal adenosine produces hypertension via renal nerves in one-kidney, one-clip rat. *Hypertension*, 7 (suppl. I): I88-I93.
- Katona P.G., Jih F. (1975). Respiratory sinus arrhythmia: Noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J. Appl. Physiol.*, 39: 801-805.
- Kaufmann R.L., Theophile U. (1967): Automatie-foerdernde dehnungseffekte an Purkinjefaeden, papillarmuskeln und vorhoftrabekeln von rhesusaffen. *Pflügers Arch.*, 291: 174-189.
- Kaufmann R.L., Lab M.J., Hennekes R., Krause H. (1970): Feedback interaction of mechanical and electrical events in the isolated mammalian ventricular myocardium (cat papillary muscle). *Pflügers Arch.*, 324: 100-123.
- Kaufmann R.L., Lab M.J., Hennekes R., Krause H. (1971): Feedback interaction of mechanical and electrical events in the isolated ventricular myocardium (cat papillary muscle). *Pflügers Arch.*, 332: 96-116.
- Kent K.M., Smith E.R., Redwood D.R., Epstein S.E. (1973). Electrical stability of acutely ischemic myocardium: influences of heart rate and vagal stimulation. *Circulation*, 47: 291-298.
- Kimura S., Cameron J.S., Kozlovskis P.L., Bassett A.L. Myerburg R.J. (1984). Delayed afterdepolarizations and triggered activity induced in feline Purkinje fibers by alpha-adrenergic stimulation in the presence of elevated calcium. *Circulation*, 70: 1074-1082.
- Kleber A.G. (1983). Resting membrane potential, extracellular potassium activity and intracellular sodium activity during acute global ischemia in isolated perfused guinea pig heart. *Circ. Res.*, 52: 442-450.
- Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 59: 256-262.
- Klein L.S., Miles W.N., Zipes D.P. (1990): Effect of atrioventricular interval during pacing or reciprocating tachycardia on atrial size, pressure, and refractory period. Contraction-excitation feedback in human atrium. *Circulation*, 82: 60-68.
- Kline R.P., Kupersmith J. (1982): Effects of extracellular potassium accumulation and sodium pump activation on automatic canine Purkinje fibers. *J. Physiol. (Lond.)*, 324: 507-533.
- Kolman B.S., Verrier R.L., Lown B. (1975). The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle: role of sympathetic-parasympathetic interactions. *Circulation*, 52: 575-585.

- Korteweg G.C.J., Boeles J.T.F., Ten Cate J. (1957). Influence of stimulation of some sub-cortical areas on electrocardiogram. *J. Neurophysiol.*, 20: 100-107.
- Korth C., Marx H., Weinberg S. (1937). Ueber die Wirkung des Strophanthins auf das Zentralnervensystem. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp. Pathol. Pharmacol.*, 185: 42-56.
- Kralios F.A., Martin L., Burgess M.J., Millar K. (1975): Local ventricular repolarization changes due to sympathetic nerve-branch stimulation. *Am. J. Physiol.*, 228: 1621-1626.
- Krishnan S.C., Antzelevitch C. (1991): Sodium channel blockade produces opposite electrophysiologic effects in canine ventricular epicardium and endocardium. *Circ. Res.*, 69: 277-291.
- Krishnan S.C., Antzelevitch C. (1993): Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium. Phase 2 reentry? *Circulation*, 87: 562-572.
- Kubo T., Kyhara M. (1988): Evidence of N-methyl-D-aspartate receptor-mediated modulation of the aortic baroreceptor reflex in the rat nucleus tractus solitarii. *Neurosci. Lett.*, 87: 69-74.
- Kuhn D.M., Wolf W.A., Lovenberg W. (1980): Pressor effects of electrical stimulation of the dorsal and median raphe nuclei in anesthetized rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 214: 403-409.
- Kunze D.L. (1985): Role of baroreceptor resetting in cardiovascular regulation: acute resetting. *Fed. Proc.*, 44: 2408-2411.
- La Rovere M.T., Specchia G., Mortara A., Schwartz P.J. (1988). Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: a prospective study. *Circulation*, 78: 816-824.
- Lab M.J. (1968): Is there mechano-electric transduction in cardiac muscle? The monophasic action potential of frog ventricle during isometric and isotonic contraction with calcium deficient perfusion (abstr.). *S. Afr. J. Med. Sci.*, 33: 60.
- Lab M.J. (1978): Mechanically dependent changes in action potentials recorded from the intact frog ventricle. *Circ. Res.*, 42: 519-528.
- Lab M.J. (1980): Transient depolarisations and action potential alterations following mechanical changes in isolated myocardium. *Cardiovasc. Res.*, 14: 624-637.
- Lab M.J. (1982): Contraction-excitation feedback in myocardium. Physiological basis and clinical relevance. *Circ. Res.*, 50: 757-766.
- Lab M.J., Allen D.G., Orchard C.H. (1984): The effect of shortening on myoplasmic calcium concentration and on the action potential in mammalian ventricular muscle. *Circ. Res.*, 55: 825-829.
- Lakatta E.G. (1987): Starling's law of the heart is explained by an intimate interaction of muscle length and myofilament calcium activation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 10: 1157-1164.
- Lappe R.W., Webb R.L., Boutelle S., Brody M.J. (1982): Identification of central projections of renal afferent nerves (abstr.). *Fed. Proc.*, 41: 1258.

- Lavallée M., de Champlain J., Nadeau R.A., Yamaguchi N. (1978). Muscarinic inhibition of endogenous myocardial catecholamine liberation in the dog. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 56: 642-649.
- Lavy S., Yaar I., Melamed E., Stern S. (1974). Effect of acute stroke on cardiac functions as observed in an intensive stroke care unit. *Stroke*, 5: 775-780.
- Lee J.H., Rosen M.R. (1993): Modulation of delayed afterdepolarisations by $\alpha 1$ adrenergic receptor subtypes. *Cardiovasc. Res.*, 27: 839-844.
- Leriche R., Herrmann L., Fontaine R. (1931a). Ligature de la coronaire gauche et fonction cardiaque chez l'animal intact. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 107: 545-546.
- Leriche R., Herrmann L., Fontaine R. (1931b). Ligature de la coronaire gauche et fonction du coeur après énérvation sympathique. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 107: 547-548.
- Lerman B.B., Burkoff D., Yue D.T., Sagawa K. (1985): Mechanoelectrical feedback: Independent role of preload and contractility in modulation of canine ventricular excitability. *J. Clin. Invest.*, 76: 1843-1850.
- Lester B.K., Block R., Gunn C.G. (1969). The relation of cardiac arrhythmias to phases of sleep (Abstr.). *Clin. Research*, 17: 456.
- Levy A.G. (1912, 1913). The exciting causes of ventricular fibrillation in animals under chloroform anesthesia. *Heart*, 4: 319-378.
- Levy A.G. (1913, 1914). The genesis of ventricular extrasystoles under chloroform; with special reference to consecutive ventricular fibrillation. *Heart*, 5: 229-234.
- Levy M.N., Blattberg B. (1976). Effect of vagal stimulation on the overflow of norepinephrine into the coronary sinus during cardiac sympathetic nerve stimulation in the dog. *Circ. Res.*, 38: 81-85.
- Levy S. (1992): Arrhythmias in the mitral valve prolapse syndrome: Clinical significance and management. *Pace*, 15: 1080-1088.
- Lew W.Y.W., LeWinter M.M. (1986): Regional comparison of midwall segment and area shortening in the canine left ventricle. *Circ. Res.*, 58: 678-691.
- Liang B., Verrier R.L., Melman J., Lown B. (1979). Correlation between circulating catecholamine levels and ventricular vulnerability during psychological stress in conscious dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 161: 266-269.
- Litovsky S.H., Antzelevitch C. (1988): Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ. Res.*, 62: 116-126.
- Litovsky S.H., Antzelevitch C. (1989): Rate dependence of the action potential duration and refractoriness in canine ventricular endocardium differs from that of epicardium: the role of the transient outward current. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 14: 1053-1066.
- Litovsky S.H., Antzelevitch C. (1990): Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Circ. Res.*, 67: 615-627.

- Liu D.W., Antzelevitch C. (1993): Delayed rectifier K^+ current differs among canine ventricular myocytes of epicardial midmyocardial and endocardial origin (abstr.). *Pace*, 16 (suppl. II): II870.
- Liu D.W., Gintant G.A., Antzelevitch C. (1993): Ionic bases for electrophysiologic distinctions among epicardial midmyocardial and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle. *Circ. Res.*, 72: 671-687.
- Liu D.W., Antzelevitch, C. (1995): Characteristics of the delayed rectifier current (I_{kr} and I_{ks}) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes: a weaker I_{ks} contributes to the longer action potential of the M cell. *Circ. Res.*, 76: 351-365.
- Lodge D., Anis N.A., Burton N.R. (1982): Effect of optical isomers of ketamine on excitation of cat and rat spinal neurones by amino acids and acetylcholine. *Neurosci. Lett.*, 29: 281-286.
- Loewy A.D., Gregorie E.M., McKellar S., Baker R.P. (1979): Electrophysiological evidence that the A5 catecholamine cell group is a vasomotor center. *Brain Res.*, 178: 196-200.
- Löffelholz K., Muscholl E. (1969). A muscarinic inhibition of the noradrenaline release evoked by sympathetic nerve stimulation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 265: 1-15.
- Löfving B. (1961): Cardiovascular adjustments induced from the rostral cingulate gyrus with special reference to sympatho-inhibitory mechanisms. *Acta Physiol. Scand.*, 53 (suppl. 184): 1-82.
- Lovinger D.M., Harrison N.L., Lambert N.A. (1992): The action of 3-aminopropanephosphinic acid at $GABA_B$ receptors in rat hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.*, 211: 337-341.
- Lown B., Verrier R.L., Corabalan R. (1973a): Psychologic stress and threshold for repetitive ventricular response. *Science*, 182: 834-836.
- Lown B., Tykocinski M., Garfein A., Brooks P. (1973b). Sleep and ventricular premature beats. *Circulation*, 48: 691-701.
- Lown B., Temte J.V., Reich P., Gaughan C., Regestein Q., Hal H. (1976). Basis for recurring ventricular fibrillation in the absence of coronary artery disease and its management. *N. Engl. J. Med.*, 294: 623-629.
- Lukas S.C., Antzelevitch C. (1993): Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia. Role of the transient outward current. *Circulation*, 88: 2913-2915.
- Malliani A., Schwartz P.J., Zanchetti A. (1969). A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am. J. Physiol.*, 217: 703-709.
- Mameli P., Mameli O., Tolu E., Padua G., Giraudi D., Caria M.A., Melis F. (1988). Neurogenic myocardial arrhythmias in experimental focal epilepsy. *Epilepsia*, 29: 74-82.
- Manning J.W., Cotten de V. M. (1962). Mechanism of cardiac arrhythmias induced by diencephalic stimulation. *Am. J. Physiol.*, 203: 1120-1124.

- Marescaux C., Vergnes M., Bernusconi R. (1992): GABA_B receptor antagonists: potential new anti-absence drugs. *J. Neural Transm., (Suppl. 35)*: 179-188.
- Marson O., Chernicky C.L., Barnes K.L., Diz D.I., Slugg R.M., Ferrario C.M. (1985): The anteroventral third ventricle region. Participation in the regulation of blood pressure in conscious dogs. *Hypertension, 7 (suppl. 1)*: I80-I87.
- Mason J.W., Swerdlow C.D., Mitchell L.B. (1983): Efficacy of verapamil in chronic, recurrent ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol., 51*: 1614-1617.
- Matoba T., Toshima H., Nagae K., Yamazaki S. (1979). Changes of ventricular monophasic action potential duration by stellate ganglion stimulation in dogs. *Jpn Heart J. 20*: 477-484.
- Mauck H.P., Hockman C.H., Hoff E.C. (1964): ECG changes after cerebral stimulation. I. Anomalous atrioventricular excitation elicited by electrical stimulation of the mesencephalic reticular formation. *Am. Heart J., 68*: 98-101.
- McAllen R.M., Spyer K.M. (1976): The location of cardiac vagal preganglionic motoneurons in the medulla of the cat. *J. Physiol. (Lond.)*, 258: 187-204.
- McCall R.S., Gebber G.L., Barman S.M. (1977): Spinal interneurons in the baroreflex arc. *Am. J. Physiol., 232 (Heart Circ. Physiol.)*: H637-H665.
- McCormick D.A., Pape H.C. (1990): Properties of a hyperpolarisation-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones. *J. Physiol. (Lond.)*, 431: 291-318.
- McNair J.L., Clower B.R., Sanford R.A. (1970). Effect of reserpine pretreatment on myocardial damage associated with simulated intracranial hemorrhage in mice. *Eur. J. Pharmacol., 9*: 1-6.
- Mehler W.R. (1969): Some neurological species differences-a posteriori. *Ann. NY Acad. Sci., 167*: 424-428.
- Meisel S.R., Kutz I., Dahan K.I., Pauzner H., Chetboun I., Arbel Y., David D. (1991). Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet, 338*: 660-661.
- Mifflin S.W., Spyer K.M., Whithington-Wray D.J. (1988): Baroreceptor inputs to the nucleus tractus solitarius in the cat: modulation by the hypothalamus. *J. Physiol. (Lond.)*, 399: 369-388.
- Mikolich J.R., Jacobs W.C., Fletcher G.F. (1981). Cardiac arrhythmias in patients with acute cerebrovascular accidents. *JAMA, 246*: 1314-1317.
- Millar C.K., Kralios F.A., Lux R.L. (1985): Correlation between refractory periods and activation-recovery intervals from electrograms: effects of rate and adrenergic interventions. *Circulation, 72*: 1372-1379.
- Minson J., Pilowsky P., Llewellyn-Smith I., Kaneto T., Kapoor V., Chalmer J. (1991): Glutamate in spinally projecting neurons of the rostral ventral medulla. *Brain Res. 555*: 326-331.

- Miura M., Reis D.J. (1972): Role of the solitary and paramedian reticular nuclei in mediating cardiovascular reflex responses from carotid baro- and chemoreceptors. *J. Physiol. (Lond.)*, 223: 525-548.
- Miura M., Takayama K., Okada J. (1991): Difference in sensitivity of cardiovascular and respiratory control neurons in the subretrofacial nucleus to glutamate receptor subtype agonists in SHR, WKY and cats. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 36: 1-12.
- Mohrman D.E., Feigl E.O. (1978). Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic vasodilatation in the canine coronary circulation. *Circ. Res.*, 42: 79-86.
- Mott D.D., Bragdon A.C., Lewis D.V., Wilson W.A. (1989): Baclofen has a proepileptic effect in the rat dentate gyrus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 249: 721-725.
- Motte G., Slama R. (1987): Le rythme cardiaque normal et physiopathologie des arythmies. Dans: Motte G., Slama R., eds. Aide mémoire de rythmologie. Paris: Flammarion, 1-24.
- Mullins L.J. (1979): The generation of electric currents in cardiac fibers by Na/Ca exchange. *Am. J. Physiol.*, 263 (Cell Physiol.): C103-C110.
- Munch P.A., Andersen M.C., Brown A.M. (1983): Rapid resetting of aortic baroreceptors in vitro. *Am. J. Physiol.*, 244 (Heart Circ. Physiol.): H673-H680.
- Myers A., Dewar H.A. (1975). Circumstances attending 100 sudden deaths from coronary artery disease with coroners' necropsies. *Br. Heart J.*, 37: 1133-1143.
- Myers R.W., Pearlman A.S., Hyman R.M., Goldstein R.A., Kent K.M., Goldstein R.E., Epstein S.E. (1974). Beneficial effects of vagal stimulation and bradycardia during experimental acute myocardial ischemia. *Circulation*, 49: 943-947.
- Nadeau R., Lamontagne D., Cardinal R., De Champlain J. (1987). Coronary sinus norepinephrine concentrations during ventricular tachycardia induced by left stellate ganglion stimulation in dogs. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 66: 419-421.
- Nakayama T., Fozzard H.A. (1988): Adrenergic modulation of the transient outward current in isolated canine Purkinje cells. *Circ. Res.*, 62: 162-172.
- Naruse K., Sokabe M. (1993): Involvement of stretch-activated ion channels in Ca²⁺ mobilization to mechanical stretch in endothelial cells. *Am. J. Physiol.*, 264 (Cell Physiol.): C1037-C1044.
- Natelson B.H. (1985): Neurocardiology, an interdisciplinary area for the 80s. *Arch. Neurol.*, 42: 178-184.
- Neil J.J., Loewy A.D. (1982): Decrease in blood pressure in response to L-glutamate microinjection into the A5 catecholamine cell group. *Brain Res.*, 241: 271-278.
- Neil-Dwyer G., Walter P., Cruickshank J.M., Doshi B., O'Gorman P. (1978). Effect of propranolol and phentolamine on myocardial necrosis after subarachnoid hemorrhage. *Br. Med. J.*, 2: 990-992.
- Newberry N.R., Nicoll R.A. (1985): Comparison of the action of baclofen with γ -aminobutyric acid on rat hippocampal pyramidal cells in vitro. *J. Physiol. (Lond.)*, 360: 161-185.

- Nosaka S., Yamamoto T., Yasunaga K. (1979): Localization of vagal cardioinhibitory preganglionic neurons within rat brain stem. *J. Comp. Neurol.*, 186: 79-92.
- Nugent S., Katz M.D., Little T.E. (1986): Baclofen overdose with cardiac conduction abnormalities: Case report and review of the literature. *Clin. Toxicol.*, 24: 321-328.
- Ohta H., Nakamura S., Watanabe S., Ueki S. (1985): Effect of L-glutamate, injected into the posterior hypothalamus, on blood pressure and heart rate in unanesthetized and unrestrained rats. *Neuropharmacology*, 24: 445-451.
- Okamoto K., Nosaka S., Yamori Y., Matsumoto M. (1967): Participation of neural factor in the pathogenesis of hypertension in spontaneously hypertensive rat. *Jpn Heart J.*, 8: 168-180.
- Oppenheimer S.M., Wilson J.X., Guiraudon C., Cechetto D.F. (1991). Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death? *Brain Research.*, 550: 115-121.
- Osaka T., Kodama I., Tsuboi N., Toyama J., Yamada K. (1987): Effects of activation sequence and anisotropic cellular geometry on the repolarization phase of action potential of dog ventricular muscles. *Circulation*, 76: 226-236.
- Ozaki M., Ogawa M., Fujita Y., Niwa M. (1979): Central noradrenergic and serotonergic mechanisms in hypertension produced by chemical lesions of the locus coeruleus in the rat. *Jpn Heart J.*, 20 (suppl. I): I79-I81.
- Paintal A.S. (1972): Cardiovascular receptors. Dans: Neil E., ed. *Handbook of sensory physiology*, Vol. III/1. Enteroreceptors. Berlin: Springer, 1-45.
- Palkovits M., Mezey E., Zaborsky L. (1979): Neuroanatomical evidences for direct neural connections between the brain stem baroreceptor centers and the forebrain areas involved in the neural regulation of the blood pressure. Dans: Meyer P., Schmitt H., eds. *Nervous system and hypertension*. Paris-New York: Wiley-Flammarion, 18-30.
- Papageorgiou P., Hagestad E.L., Verrier R.L. (1988). Coronary distending pressure and delayed myocardial ischemia. *Am. Heart J.*, 116: 59-66.
- Parkes C.M., Benjamin B., Fitzgerald R. (1969). Broken heart: statistical study of increased mortality among widowers. *Br. Med. J.*, 1: 740-743.
- Parmer R.J., Cervenka J.H., Stone R.A. (1992). Baroreflex sensitivity and heredity in essential hypertension. *Circulation*, 85: 497-503.
- Penefsky Z.J., Hoffman B.F. (1963): Effects of stretch on mechanical and electrical properties of cardiac muscle. *Am. J. Physiol.*, 204: 433-438.
- Persson B., Henning M. (1980): Central cardiovascular and biochemical effects of baclofen in conscious rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, 32: 417-422.
- Philippu A., Schartner P. (1976): Inhibition by locally applied α -adrenoreceptor blocking drugs of depressor response to the stimulation of anterior hypothalamus. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 295: 1-7.

- Philippu A., Dietl H., Sinha J.N. (1980): Rise in blood pressure increases the release of endogenous catecholamines in the anterior hypothalamus of the cat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 310: 237-240.
- Pierpont G.L., Demaster E.G., Cohn J.N. (1984): Regional differences in adrenergic function within the left ventricle. *Am. J. Physiol.*, 246 (Heart Circ. Physiol.): H824-H829.
- Pitts R.F., Larrabee M.G., Bronk D.W. (1941): An analysis of hypothalamic cardiovascular control. *Am. J. Physiol.*, 134: 359-383.
- Potashner S.J. (1979): Baclofen: effects on amino-acid release and metabolism in slices of guinea pig cerebral cortex. *J. Neurochem.*, 32: 103-110.
- Priori S.G., Mantica M., Schwartz P.J. (1988). Delayed afterdepolarization elicited in vivo by left stellate ganglion stimulation. *Circulation*, 78: 178-185.
- Priori S.G., Corr P.B. (1989). Cellular mechanisms underlying triggered activity induced by catecholamines (Abstr.). *Circulation*, 80 (suppl. II): II130.
- Rabinowitz S.H., Verrier R.L., Lown B. (1976). Muscarinic effects of vagosympathetic trunk stimulation on the repetitive extrasystole threshold. *Circulation*, 53: 622-627.
- Rahe R.H., Bennett L., Romo M., Siltanen P., Arthur R.J. (1973). Subjects' recent life changes and coronary heart disease in Finland. *Am. J. Psychiatry*, 130: 1222-1226.
- Rahe R.H., Romo M., Bennett L., Siltanen P. (1974). Recent life changes, myocardial infarction and abrupt coronary death. *Studies in Helsinki. Arch. Intern. Med.*, 133: 221-228.
- Randall W.C., Rohse W.G. (1956). The augmentor action of the sympathetic cardiac nerves. *Circ. Res.*, 4: 470-475.
- Randall W.C., Szentivanyi M., Pace J.B., Wechsler J.S., Kaye M.P. (1968): Patterns of sympathetic nerve projections onto the canine heart. *Circ. Res.*, 22: 315-323.
- Rawling D.A., Joyner R.W., Overholt E.D. (1985): Variations in the functional electrical coupling between the subendocardial Purkinje and ventricular layers of the canine left ventricle. *Circ. Res.*, 57: 252-261.
- Rawling D.A., Joyner R.W. (1987): Characteristics of junctional regions between Purkinje and ventricular muscle cells of canine ventricular subendocardium. *Circ. Res.*, 60: 580-585.
- Reich P., Desilva R.A., Lown B, Murawski B.J. (1981). Acute psychological disturbances preceding life-threatening ventricular arrhythmias. *JAMA*, 246: 233-235.
- Reinstein L., Gracey J.G., Kline J.A., Van Buskirk C. (1972). Cardiac monitoring of the acute stroke patient. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 53: 311-314.
- Reis D.J. (1984): The brain and hypertension: reflexions on 35 years of inquiry into the neurobiology of the circulation. *Circulation* 70 (suppl. III): III31-III45.
- Reiter M.J., Synhorst D.P., Mann D.E. (1988): Electrophysiological effects of acute ventricular dilatation in the isolated rabbit heart. *Circ. Res.*, 62: 554-562.

- Ricksten S.E., Noresson E., Thoren P. (1979): Inhibition of renal sympathetic nerve traffic from cardiac receptors in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol. Scand.*, 106: 17-22.
- Rockhold R.W., Jin C., Huang H.M., Farlexy J.M. (1987): Acute tachycardia and pressor effects following injections of kainic acid into the antero-dorso-medial hypothalamus. *Neuropharmacology*, 26: 567-574.
- Rosen M.R., Danilo P., Robinson R.B. (1988). Sympathetic neural and alpha-adrenergic modulation of arrhythmias. *Ann NY Acad. Sci.*, 533: 200-209.
- Rosen S., Lahorra M., Cohen M.V., Buttrick P. (1991): Ventricular fibrillation threshold is influenced by left ventricular stretch and mass in the absence of ischaemia. *Cardiovasc. Res.*, 25: 458-462.
- Rosenblatt G., Zwilling G., Hartman E. (1969). Electrocardiographic changes during sleep in patients with cardiac abnormalities (abstr.). *Psychophysiology*, 6: 233.
- Ross C.A., Ruggiero D.A., Park D.H., Joh J.H., Sved A.F., Fernandez-Pardal J., Saavedra J.M., Reis D.J. (1984): Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate and plasma catecholamines and vasopressin. *J. Neurosci.*, 4: 479-494.
- Ross C.A., Ruggiero D.A., Reis D.J. (1985): Projection from the nucleus tractus solitarii to the rostral ventrolateral medulla. *J. Comp. Neurol.*, 242: 511-534.
- Rougeot V. (1992). Bradycardie et arrêts cardiaques au cours des crises d'épilepsie. Thèse de doctorat en médecine U.L.P. Strasbourg.
- Ruknudin A., Sachs F., Bustamante J.O. (1993): Stretch-activated ion channels in tissue-cultured chick heart. *Am. J. Physiol.*, 264 (Heart Circ. Physiol.): H960-H972.
- Sakmann B., Noma A., Trautwein W. (1983). Acetylcholine activation of single muscarinic K⁺ channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature*, 303: 250-253.
- Sanguinetti M.C., Jiang C., Curran M.E., Keating M.T. (1995): A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell*, 81: 299-307.
- Sanguinetti M.C., Curran M.E., Zou A., Shen J., Spector P.S., Atkinson D.L., Keating M.T. (1996): Coassembly of KvLQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I_{Ks} potassium channel. *Nature*, 384: 80-83.
- Sapru H.N., Wang S.C. (1976): Modification of aortic baroreceptor resetting in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, 230: 664-674.
- Sarkadi B., Parker J.C. (1991): Activation of ion transport pathways by changes in cell volume. *Biochem. Biophys. Acta*, 1071: 407-427.
- Saum W.R., Ayachi S., Brown A.M. (1977): Action of sodium and potassium on baroreceptors of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.*, 41: 768-774.

- Savard P., Cardinal R., Nadeau R.A., Armour J.A. (1991): Epicardial distribution of ST segment and T waves changes produced by stimulation of intrathoracic ganglia or cardiopulmonary nerves in dogs. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 34: 47-57.
- Schaal S.F., Wallace A.G., Sealy W.C. (1969). Protective influence of cardiac denervation against arrhythmias of myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.*, 3: 241-244.
- Schechter E., Freeman C.C., Lazzara R. (1984). Afterdepolarizations as a mechanism for the long QT syndrome: electrophysiologic studies of a case. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 3: 1556-1561.
- Schwartz P.J., Stone H.L., Brown A.M. (1976a). Effects of unilateral stellate ganglion blockade on the arrhythmias associated with coronary occlusion. *Am. Heart J.* 92: 589-599.
- Schwartz P.J., Snebold N.G., Brown A.M. (1976b). Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *Am. J. Cardiol.*, 37: 1036-1040.
- Schwartz P.J., Verrier R.L., Lown B. (1977). Effect of stellectomy and vagotomy on ventricular refractoriness. *Circ. Res.*, 40 (6): 536-540.
- Schwartz P.J. (1978). Experimental reproduction of the long Q-T syndrome (abstr.). *Am. J. Cardiol.*, 41: 374.
- Schwartz P.J., Vanoli E., Zaza A., Zuanetti G. (1985a). The effect of antiarrhythmic drugs on life-threatening arrhythmias induced by the interaction between acute myocardial ischemia and sympathetic hyperactivity. *Am. Heart J.*, 109: 937-948.
- Schwartz P.J., Motolese M., Pollavini G. (1985b). Surgical and pharmacological antiadrenergic intervention in the prevention of sudden death after the first myocardial infarction (abstr.). *Circulation*, 72 (suppl. III): III385.
- Schwartz P.J., Zaza A., Pala M., Locati E., Beria G., Zanchetti A. (1988). Baroreflex sensitivity and its evolution during the first year after a myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 12: 629-636.
- Schwartz P.J., La Rovere M.T., Vanoli E. (1992). Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation*, 85 (suppl. I): I77-I91.
- Segal A.S., Pearle D.L., Gillis R.A. (1981). Coronary spasm produced by picrotoxin in cats. *Eur. J. Pharmacol.*, 76: 447-451.
- Segal A.S., Jacob T., Gillis R.A. (1984): Blockade of central nervous system GABAergic tone causes sympathetic-mediated increases in coronary vascular resistance in cats. *Circ. Res.*, 55: 404-415.
- Segal A.S., Gillis R.A. (1989): Increases in coronary vascular resistance initiated by blockade of CNS GABAergic tone occurs in the hindbrain. *Neuropharmacol.*, 28: 367-372.
- Sheridan D.J., Penkoske P.A., Sobel B.E., Corr P.B. (1980). Alpha-adrenergic contributions to dysrhythmia during myocardial ischemia and reperfusion in cats. *J. Clin. Invest.*, 65: 161-171.

- Sicouri S., Antzelevitch C. (1991a): A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. *Circ. Res.*, 68: 1729-1741.
- Sicouri S., Antzelevitch C. (1991b): Afterdepolarizations and triggered activity develop in a select population of cells (M cell) in canine ventricular myocardium: the effects of acetylstrophanthidin and Bay K 8644. *Pace*, 14: 1714-1720.
- Sicouri S., Antzelevitch C. (1991c): Electrophysiologic characteristics and transmural distribution of M cells in the canine ventricle (Abstr.). *Circulation*, 84 (suppl. II): II179.
- Sicouri S., Antzelevitch C. (1993): Drug-induced afterdepolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cell (M cells) in the canine heart: Quinidine and digitalis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 4: 48-58.
- Siegelbaum S.A., Tsien R.W. (1980): Calcium-activated transient outward current in calf cardiac Purkinje fibres. *J. Physiol. (Lond.)*, 299: 485-506.
- Sigurdson W., Ruknudin A., Sachs F. (1992): Calcium imaging in mechanically induced fluxes in tissue-cultured chick heart: role of stretch-activated ion channels. *Am. J. Physiol.*, 262 (Heart Circ. Physiol.): H1110-1115.
- Skinner J.E., Lie J.T., Entman M.L. (1975). Modification of ventricular fibrillation latency following coronary artery occlusion in the conscious pig: the effect of the psychological stress and beta adrenergic blockade. *Circulation*, 51: 656-667.
- Skinner J.E., Verrier R.L. (1982). Task force report on sudden cardiac death and arrhythmias. Dans: Smith O.A., Galosy R.A., Weiss S.M., eds. *Circulation, neurobiology, and behavior*. New York: Elsevier Science, 309-316.
- Soltis R.P., Dimicco J.A. (1991): GABA_A and excitatory amino acid receptors in dorsomedial hypothalamus and heart rate in rats. *Am. J. Physiol.*, 260 (Regulatory Integrative Comp. Physiol.): R13-R20.
- Sommer J.R., Johnson E.A. (1968): Cardiac muscle. A comparative study of Purkinje fibers and ventricular fibers. *J. Cell Biol.*, 36: 497-526.
- Spach M.S., Miller W.T., Geselowitz D.B., Barr R.C., Kootsey J.M., Johnson E.A. (1981): The discontinuous nature of propagation in normal cardiac muscle: evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circ. Res.*, 48: 39-54.
- Spach M.S., Dolber P.C., Heidelberg J.F., Kootsey J.M., Johnson E.A. (1987): Propagating depolarization in anisotropic human and canine cardiac muscle: a simplified model for selective directional effects of modifying the sodium conductance on V_{max}, τ_{foot}, and the propagation safety factor. *Circ. Res.*, 60: 206-219.
- Spear J.F., Moore E.N. (1974): Supernormal excitability and conduction in His-Purkinje system of the dog. *Circ. Res.*, 35: 782-792.
- Spyer K.M. (1979): Baroreceptor control of vagal preganglionic activity. Dans: McBrooks C., Koizumi K., Sato A., eds. *Integrative functions of the autonomic nervous system*. Tokyo: University of Tokyo Press, 283-292.

- Stacy G., Jobe R.L., Taylor L.K., Hansen D.E. (1992): Stretch-induced depolarization as a trigger of arrhythmias in isolated canine left ventricles. *Am. J. Physiol.*, 263 (Heart Circ. Physiol.): H613-H621.
- Stauch V.M. (1960): Die QT-zeit des isolierten froschherzen bei isotonischer und isometrischer kontraktion. *Z. für Kreislaufforschung*, 49: 986-998.
- Stauch V.M. (1966): Electromechanische beziehungen am isolierten frosch herzen (das monophasische aktionpotential bei isotonischer und isometrischer kontraktion). *Arch. Kreislaufforschung*, 49: 1-14.
- Stornetta R.L., Morrison S.F., Ruggiero D.A., Reis D.J. (1989): Neurons of rostral ventrolateral medulla mediate somatic pressor reflex. *Am. J. Physiol.*, 256 (Regulatory Integrative Comp. Physiol.): R448-R462.
- Strack A.M., Sawyer W.B., Platt K.B., Loewy A.D. (1989): CNS cell groups regulating the sympathetic outflow to adrenal gland as revealed by transneuronal cell body labeling with pseudorabies virus. *Brain Res.*, 491: 274-296.
- Suleymanian M.A., Clemo H.F., Cohen N.M., Baumgarten C.M. (1995): Stretch-activated channel blockers modulate cell volume in cardiac ventricular myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 27: 721-728.
- Sun M.K., Hackett J.T., Guynet P.G. (1988a): Sympathoexcitatory neurons of the rostral ventrolateral medulla exhibit pacemaker properties in the presence of a glutamate-receptor antagonist. *Brain Res.*, 438: 23-40.
- Sun M.K., Young B.S., Hackett J.T., Guynet P.G. (1988b): Reticulospinal pacemaker neurons of the rat rostral ventrolateral medulla with putative sympathoexcitatory function: an intracellular study in vitro. *Brain Res.*, 451: 345-349.
- Sung R.J., Shapiro W.A., Shen E.N., Morady F., Davis J. (1983): Effects of verapamil on ventricular tachycardias possibly by reentry, automaticity, and triggered activity. *J. Clin. Invest.*, 72: 350-360.
- Sved A.F., Felsen G. (1987): Stimulation of the locus coeruleus decreases arterial pressure. *Brain Res.*, 277: 21-40.
- Swanson L.W., Hartman B.K. (1975): The central adrenergic system. An immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine- β -hydroxylase as a marker. *J. Comp. Neur.*, 163: 467-506.
- Swanson L.W., Hartman B.K. (1980): Biochemical specificity in central pathways related to peripheral and intracerebral homeostatic functions. *Neurosci. Lett.*, 16: 55-60.
- Szentivanyi M., Pace J.B., Wechsler J.S., Randall W.C. (1967): Localized myocardial responses to stimulation of cardiac sympathetic nerves. *Circ. Res.*, 21: 691-702.
- Taggart P., Carruthier M., Somerville W. (1973). Electrocardiogram, plasma catecholamines and lipids, and their modification by oxprenolol when speaking before an audience. *Lancet*, 2: 341-346.

- Taggart P., Sutton P.M., Treasure T., Lab M., O'Brien W., Runnalls M., Swanton R.H., Emanuel R.W. (1988): Monophasic action potentials at discontinuation of cardiopulmonary bypass: Evidence for contraction-excitation feedback in man. *Circulation*, 77: 1266-1275.
- Takayama K., Miura M. (1992): Difference in distribution of glutamate-immunoreactive neurons projecting into the subretrofacial nucleus in the rostral ventrolateral medulla of SHR and WKY: a double-labeling study. *Brain Res.*, 570: 259-266.
- Takeda K., Bunag R.D. (1978): Sympathetic hyperactivity during hypothalamic stimulation in spontaneously hypertensive rats. *J. Clin. Invest.*, 78: 642-648.
- Talman W.T., Perrone M.H., Reis D.J. (1980a): Evidence for L-glutamate as the neurotransmitter of baroreceptor afferent nerve fibers. *Science*, 209: 813-815.
- Talman W.T., Snyder D., Reis D.J. (1980b): Chronic lability of arterial pressure produced by destruction of A2 catecholaminergic neurons in rat brainstem. *Circ. Res.*, 46: 842-853.
- Tan E., Dampney R.A.L. (1983): Cardiovascular effects of stimulation of neurones within the "defense area" of the hypothalamus and midbrain of the rabbit. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 10: 299-303.
- Terui N., Saeki Y., Kumada M. (1987): Confluence of barosensory and non barosensory inputs at neurons in the ventrolateral medulla in rabbits. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65: 1584-1590.
- Terui N., Masuda N., Saeki Y., Kumada M. (1990): Activity of barosensitive neurons in the caudal ventrolateral medulla that send axonal projections to the rostral ventrolateral medulla in rabbits. *Neurosci. Lett.*, 118: 211-214.
- Thorens P., Jones V. (1977): Characteristics of aortic baroreceptor C-fibres in the rabbit. *Acta Physiol. Scand.*, 99: 448-456.
- Tibirica E., Monassier L., Feldman J., Brandt C., Verdun A., Bousquet P. (1993): Baclofen prevents the increase of myocardial oxygen demand indexes evoked by the hypothalamic stimulation in rabbits. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 348: 164-171.
- Timms R.J. (1981): A study of the amygdaloid defence reaction showing the value of althesin anaesthesia in studies of the functions of the fore-brain in the cats. *Pflügers Arch.*, 391: 49-56.
- Tisne Versailles J., Verscheure Y., Le Kim A., Pourrias B. (1982): Comparison between the ventricular fibrillation thresholds of spontaneously hypertensive and normotensive rats- Investigation of antidysrhythmic drugs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 4: 430-435.
- Tobler H.G., Gornick C.C., Anderson R.W., Benditt D.G. (1986): Electrophysiologic properties of the myocardial infarction border zone: Effects of transient aortic occlusion. *Surgery*, 100: 150-156.
- Trichopoulos D., Katsouyanni K., Zavitsanos X., Tzonou A., Dalla-Vorgia P. (1983). Psychological stress and fatal heart attack: The Athens (1981) earthquake natural experiment. *Lancet*, 1: 441-444.
- Valenzuela F., Vassalle M. (1983): Interaction between overdrive excitation and overdrive suppression in canine Purkinje fibers. *Cardiovasc. Res.*, 17: 608-619.

- Varma D.R., Share N.N., Melville K.I. (1962): Cardiovascular responses following injection of picrotoxin into the lateral cerebral ventricle of rabbits. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1: 203-206.
- Vassalle M., Stuckey J.H., Levine M.J. (1969). Sympathetic control of ventricular automaticity: role of the adrenal medulla. *Am. J. Physiol.*, 217: 930-937.
- Vassalle M., Bhattacharyya M.T. (1978): Role of sodium in strophanthidin toxicity in cardiac Purkinje fibers. *Am. J. Physiol.*, 243 (Heart Circ. Physiol.): H477-H486.
- Veenstra R.D., Joyner R.W., Rawling D.A. (1984): Purkinje and ventricular activation sequences of canine papillary muscle. Effects of Quinidine and calcium on the Purkinje-ventricular conduction delay. *Circ. Res.*, 54: 500-515.
- Verrier R.L., Thompson P., Lown B. (1974). Ventricular vulnerability during sympathetic stimulation: role of heart rate and blood pressure. *Cardiovasc. Res.*, 8: 602-610.
- Verrier R.L., Calvert A., Lown B. (1975). Effect of posterior hypothalamic stimulation on ventricular fibrillation threshold. *Am. J. Physiol.*, 228: 923-927.
- Verrier R.L., Lown B. (1977). Effects of left stellectomy on enhanced cardiac vulnerability induced by psychologic stress (Abstr.). *Circulation*, 55/56 (suppl. III): III80.
- Verrier R.L., Lown B. (1978): Influence of neural activity on ventricular electrical stability during acute myocardial ischemia and infarction. Dans: Sandoe E., Julian D.G., Bell J.W., eds. *Management of ventricular tachycardia: role of mexiletine*. Amsterdam: Excerpta Medica, 133-150.
- Verrier R.L., Lown B. (1979). Influence of psychologic stress on susceptibility to spontaneous ventricular fibrillation during acute myocardial ischemia and reperfusion (Abstr.). *Clin. Res.*, 27: 570A.
- Verrier R.L., Hagestad E.L., Lown B. (1987). Delayed myocardial ischemia induced by anger. *Circulation*, 75: 249-254.
- Verrier R.L., Moya-Huff F.A. (1988). Fear-induced changes in plasma catecholamines and coronary hemodynamic function (Abstr.). *Soc. Neurosci. Abstr.*, 14: 617.
- Vohra J., Sathe S., Warren R., Tatoulis J., Hunt D. (1993): Malignant ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse and mild mitral regurgitation. *Pace*, 16: 387-393.
- Wallace A.G., Sarnoff S.J. (1964). Effects of cardiac sympathetic stimulation on conduction in the heart. *Circ. Res.*, 14: 86-92.
- Wang Q., Shen J., Splawski I., Atkinson D., Li Z.Z., Robinson J.L., Moss A.J., Towbin J.A., Keating M.T. (1995). SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*, 80: 805-811.
- Wang Q., Curran M.E., Splawski I., Burn T.C., Millholland J.M., Van Raay T.J., Shen J., Timothy K.W., Vincent G.M., De Jager T., Schwartz P.J., Towbin J.A., Moss A.J., Atkinson D., Landes G.M., Connors T.D., Keating M.T. (1996). Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat. Genet.*, 12: 17-23.

- Ward D.E., Nathan A.W., Camm A.J. (1984): Fascicular tachycardia sensitive to calcium antagonists. *Eur. Heart J.*, 5: 896-905.
- Waxman M.B., Downar E., Berman N.D., Felderhof C.H. (1975): Phenylephrine (Neosynephrine) terminated ventricular tachycardia. *Circulation*, 50: 656-664.
- Waxman M.B., Wald R.W., Finley J.P., Bonet J.F., Downar E., Sharma A.D. (1980): Valsalva termination of ventricular tachycardia. *Circulation*, 62: 843-851.
- Waxman M.B., Yao L., Cameron D.A., Kirsh J.A. (1991): Effects of posture, Valsalva maneuver and respiration on atrial flutter rate: An effect mediated through cardiac volume. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 17: 1545-1552.
- Wellens H.J.J., Bar F.W., Farre J., Ross D.L., Weiner I., Vanagt E.J. (1980): Initiation and termination of ventricular tachycardia by supraventricular stimuli: Incidence and electrophysiologic determinants as observed during programmed stimulation of the heart. *Am. J. Cardiol.*, 46: 576-580.
- Westlund K.N., Bowker R.M., Ziegler M.G., Coulter J.D. (1981): Origins of spinal noradrenergic pathways demonstrated by retrograde transport of antibody to dopamine- β -hydroxylase. *Neurosci. Lett.*, 25: 243-249.
- Winternitz S.R., Oparil S. (1982): Importance of renal nerves in the pathogenesis of experimental hypertension. *Hypertension*, 4 (suppl. III): III108-III115.
- Wit A.L., Cranefield P.F. (1976). Triggered activity in cardiac muscle fibers of the simian mitral valve. *Circ. Res.*, 38: 85-98.
- Wit A.L., Cranefield P.F. (1977). Triggered and automatic activity in the canine coronary sinus. *Circ. Res.*, 41: 435-445.
- Wit A.L., Cranefield P.F., Gadsby D.C. (1981): Electrogenic sodium extrusion can stop triggered activity in the canine coronary sinus. *Circ. Res.*, 49: 1029-1042.
- Yamaguchi N., de Champlain J., Nadeau R.A. (1975). Correlation between the response of the heart to sympathetic stimulation and the release of endogenous catecholamines into the coronary sinus of the dog. *Circ. Res.*, 36: 662-668.
- Yang X.C., Sachs F. (1989): Block of stretch activated ion channels in *Xenopus* oocytes by Gadolinium and calcium ions. *Science*, 243: 1068-1071.
- Yang X.C., Sachs F. (1990): Characterization of stretch-activated ion channels in *Xenopus* oocytes. *J. Physiol. (Lond.)*, 431: 103-122.
- Zabel M., Koller B., Franz M.R. (1993): Amplitude and polarity of stretch-induced systolic and diastolic voltage changes depend on the timing of stretch: A means to characterize stretch-activated channels in the intact heart (Abstr.). *Pace*, 16: 886.
- Zipes D.P., Foster P.R., Troup P.J., Pedersen D.H. (1979): Atrial induction of ventricular tachycardia: Reentry vs. Triggered automaticity. *Am. J. Cardiol.*, 44: 1-7.