

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Dynamique spatio-temporelle de circuits de réentrée chez le sujet humain et  
dans un modèle d'infarctus du myocarde chez le chien

par

François Hélie

Département de Pharmacologie

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Philosophiae Doctor (Ph.D.) en pharmacologie

Octobre 2002

©François Hélie, 2002



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Dynamique spatio-temporelle de circuits de réentrée chez le sujet humain et  
dans un modèle d'infarctus du myocarde chez le chien

présentée par :

François Hélie

a été évaluée par le jury composé des personnes suivantes:

Christine Lambert, présidente du jury  
René Cardinal, directeur de recherche  
Jacques Billette, membre du jury  
Michael Quirata, examinateur externe  
Alain Veinot, représentant du doyen

## SOMMAIRE EN FRANÇAIS

Les traitements chirurgical et pharmacologique des arythmies ventriculaires chez des malades souffrant d'un infarctus chronique implique une connaissance approfondie des propriétés électrophysiologiques du tissu endommagé par l'ischémie dans lequel évoluent les fronts de réentrée. Cette étude vise à caractériser la dynamique spatio-temporelle des tachycardies par réentrée, à décrire les mécanismes électrophysiologiques qui en sont responsables et l'effet sur cette dynamique de certains agents pharmacologiques qui dépriment l'excitabilité du tissu myocardique. Cette étude devrait avoir comme impact de faciliter la compréhension des mécanismes impliqués dans la réentrée et de fournir une grille d'analyse pour l'étude des antiarythmiques qui sont utilisés contre les réentrées ventriculaires post infarctus.

Chez des patients soumis à la cartographie peropératoire en vue d'une ablation de leur substrat arythmogène, nous avons remarqué que les tachycardies ventriculaires monomorphes présentaient des comportements dynamiques distincts. La cartographie de l'activation des ventricules montrait des séquences d'activation répétitives, mais une augmentation progressive de la longueur des cycles de 42% des tachycardies. Ceci a été interprété comme une manifestation des propriétés fréquence-dépendantes de l'excitabilité du tissu pendant la diminution de la fréquence d'activation. Nous retrouvons aussi une diminution progressive de la longueur du cycle dans 27% des tachycardies; ce raccourcissement a été interprété comme la manifestation de la diminution progressive fréquence-dépendante de la durée des potentiels d'action.

Nous avons émis l'hypothèse que les tachycardies du premier type provenaient de tissu cardiaque dont l'excitabilité était plus déprimée que celui des tachycardies du second type. Ainsi, le comportement dynamique des circuits de réentrée pourrait fournir des renseignements utiles quant aux propriétés électrophysiologiques du tissu qui les entretient. Nous avons retrouvé les mêmes propriétés dynamiques pour des tachycardies induites dans des préparations canines d'infarctus du myocarde. La cartographie de l'activation a permis d'extraire une variable des électrogrammes unipolaires, la pente

maximale de la déflexion intrinsèque (le  $|-dV/dt_{\max}|$ ) que nous avons employée comme mesure de l'excitabilité *in situ* pour la première fois à notre connaissance. Dans les préparations canines, des diminutions de  $|-dV/dt_{\max}|$  de 0.11 à 0.80 mV/ms étaient associées à l'augmentation progressive de la durée du cycle des tachycardies.

Nous avons poursuivi l'étude des propriétés dynamiques des circuits de réentrée en évaluant la procainamide et la lidocaine, deux bloqueurs des canaux sodiques dont les cinétiques de liaison et de dissociation avec leurs récepteurs sont différentes. Un médicament comme la procainamide qui a une cinétique d'interaction plus lente avec les canaux sodiques que celle de la lidocaine favorise la formation de tachycardies ventriculaires avec des longueurs de cycle croissantes en induisant une dépression cumulative de l'excitabilité (diminution de  $|-dV/dt_{\max}|$  de l'ordre de 0.4 mV/ms). Dans 3 cas sur 8, les tachycardies s'interrompaient sous procainamide. Ce phénomène était associé à un épuisement progressif de l'excitabilité dans un tronçon critique du circuit. La lidocaine, qui présente une cinétique d'interaction beaucoup plus rapide avec les canaux sodiques, permet la formation de circuits dans lesquels alternent le blocage et l'activation des fronts d'ondes, permettant ainsi aux tachycardies de toujours demeurer soutenues et même de présenter un décroissement progressif du cycle dans 2 cas sur 9.

La comparaison de la dynamique temporelle des cycles de tachycardies ventriculaires, de la dynamique spatio-temporelle des circuits de réentrée et de l'évolution temporelle du  $|-dV/dt_{\max}|$  permet une étude détaillée des propriétés électrophysiologiques des substrats. En plus, cette approche fournit un cadre d'analyse permettant d'aborder l'étude des médicaments antiarythmiques.

**MOTS-CLÉS :** Tachycardie ventriculaire  
Circuits de réentrée  
Dynamique spatio-temporelle  
 $dV/dt$   
Infarctus du myocarde  
Préparations canines  
Procainamide  
Lidocaine

## SOMMAIRE EN ANGLAIS

The rational surgical and pharmacological treatments of ventricular tachycardias in patients with chronic myocardial infarction depend on the electrophysiological properties of the ischemically damaged tissue in which reentrant circuits occur. The aim of this study is to characterize the spatio-temporal dynamics of reentrant tachycardias, describe the electrophysiological mechanisms that cause them and the effects of pharmacological agents that depress the excitability of the myocardial tissue.

In a group of patients subjected to intraoperative mapping for the surgical ablation of reentrant circuits, we have shown that monomorphic ventricular tachycardias display distinct dynamic properties. Mapping of activation on the ventricular surfaces showed repetitive activation sequences in cardiac muscle but we found a progressive increase in the cycle length of 42% of the tachycardias. This can be interpreted as the manifestations of the frequency-dependent properties of depression of excitability when decreasing the depolarization rate. We also found a progressive decrease in the cycle length of 27% of the tachycardias, which can be interpreted as the result of an increase in rate on the frequency-dependent decrease in action potential duration.

We hypothesized that the tachycardias of the first group originated from tissue with more depressed properties of excitability than those of the second group. The dynamic behavior of the tachycardias could therefore provide useful information regarding the electrophysiological properties of their substrate. We found that ventricular tachycardias induced in canine preparations of myocardial infarction display similar dynamic properties. High resolution mapping of activation allowed us to establish the maximal slope of the intrinsic deflexion of unipolar electrograms (the  $|-dV/dt_{\max}|$ ), as an *in situ* measure of excitability. In canine preparations, we showed that a decrease in  $|-dV/dt_{\max}|$  of 0.11 to 0.80 mV/ms is associated to a decrease in conduction velocities causing a progressive increase in the cycle length of the tachycardias.

We took advantage of the frequency-dependent properties of class 1 antiarrhythmic drugs to further characterize the dynamic properties of the reentrant substrates of ventricular tachycardias. We showed that a drug like procainamide that displays slower kinetics of interaction with sodium channels than lidocaine favors the induction of ventricular tachycardias displaying increasing trends in cycle length. This was associated with a progressive depression of conduction in critical parts of the circuits (decrease of mean  $|dV/dt_{\max}|$  of  $\sim 0.4$  mV/ms). This resulted, in 3 of 8 cases, in spontaneous termination that was associated with a progressive depression of the excitability in a critical part of the circuit. Under lidocaine, which displays much faster kinetics of interaction with the sodium channels, the activation sequences alternated between two or more circuits, allowing the tachycardias to remain sustained and to display a progressive decrease in cycle length (in 2 of 9 cases).

By using a comparative study of the temporal dynamics of ventricular tachycardias, of the spatio-temporal dynamics of reentrant circuits and of the temporal behavior of  $|dV/dt_{\max}|$  we could provide a much more detailed description of the electrophysiological properties of the reentrant circuits. This new approach also provides more precise tools for the evaluation of antiarrhythmic drugs.

**KEY WORDS :** Ventricular tachycardia  
Reentrant circuits  
Spatio-temporal dynamics  
 $dV/dt$   
Myocardial infarction  
Canine preparations  
Procainamide  
Lidocaine

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE EN FRANÇAIS .....	i
MOTS-CLÉS EN FRANÇAIS .....	ii
SOMMAIRE EN ANGLAIS .....	iii
MOTS-CLÉS EN ANGLAIS .....	iv
TABLE DES MATIÈRES .....	v
LISTE DES TABLEAUX.....	x
LISTE DES FIGURES .....	xii
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xvii
REMERCIEMENTS.....	xix
DÉDICACE .....	xx
CHAPITRE I : INTRODUCTION .....	1
1 Transition d'un rythme cardiaque lent à un rythme rapide : excitabilité du muscle cardiaque .....	3
Un ralentissement de la propagation est observé pendant la phase stabilisée d'une stimulation rapide.....	5
L'inactivation des canaux sodiques .....	8
Induction des tachycardies ventriculaires par réentrée .....	9
2 Caractéristiques du substrat d'une réentrée : le tissu endommagé par l'ischémie....	11
Conduction électrique déprimée .....	12
Dépression du couplage intercellulaire .....	13
Modèle canin de tissu endommagé sous l'épicarde suite à l'ischémie .....	15
Évaluation électrographique unipolaire du trajet, de la vitesse et de la dimension des fronts d'onde dans le tissu endommagé.....	18
Caractérisation du tissu endommagé par l'ischémie à l'aide du $dV/dt_{\max}$ (une nouvelle approche).....	21
Différentes formes de réentrée.....	24



3 La lidocaine et la procainamide : deux bloqueurs sodiques voltage- et fréquence- dépendants avec des propriétés distinctes.....	27
Classification basée sur les données cliniques.....	28
La théorie du récepteur modulé .....	35
Différences profondes entre la lidocaine et la procainamide.....	36
La classification en 1a, 1b et 1c .....	41
Effets arythmogènes et antiarythmiques.....	44
Utilisation de la lidocaine et de la procainamide dans le traitement des tachycardies ventriculaires soutenues de l'infarctus chronique.....	46
Répercussion des effets différentiels de la lidocaine et de la procainamide sur la dynamique de l'excitabilité du tissu endommagé par l'ischémie .....	48
4 Buts et objectifs.....	49
 CHAPITRE II : CYCLE LENGTH DYNAMICS AND SPATIAL STABILITY AT THE ONSET OF POSTINFARCTION MONOMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED IN PATIENTS AND CANINE PREPARATIONS.....	
Abstract.....	51
Introduction.....	52
Methods.....	53
Intraoperative mapping in patients.....	53
Experimental procedures in canine preparations of myocardial infarction .....	53
Time course of mean cycle length .....	53
Interelectrode cycle length variations .....	54
Spatial stability of ventricular activation sequences.....	54
Statistical comparisons.....	54
Results.....	54
Decelerating trend in rate.....	55
Accelerating trend in rate.....	55
Constant cycle length.....	57

Summary of ventricular tachycardias induced in patients .....	57
Canine preparations of myocardial infarction.....	59
Discussion.....	60
Spatial stability of activation sequences .....	60
Relationship between tachycardia onset dynamics and the functional properties of the underlying reentry circuits: a hypothesis .....	62
Study limitations .....	63
Conclusions.....	64
Appendix A: Determination of activation times.....	64
Appendix B: Principal-component analysis.....	64
Acknowledgments.....	65
References.....	65

CHAPITRE III : CYCLE LENGTH DYNAMICS AT THE ONSET OF POSTINFARCTION VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED IN CANINES: DEPENDENCE ON INTERVAL-DEPENDENT EXCITATION PROPERTIES OF THE REENTRANT SUBSTRATE .....		67
Abstract.....		68
Introduction.....		68
Methods.....		69
Canine preparations of myocardial infarction.....		69
Electrophysiologic study.....		69
Epicardial mapping .....		69
Results.....		70
Responses to programmed stimulation .....		70
Constant cycle length (Group A) .....		70
Cycle length prolongation (Group B) .....		74
Discussion.....		77
-dV/dt <sub>max</sub> of unipolar electrograms: a measure of depressed excitation properties?.....		78
Electrophysiologic alterations in healing infarction .....		79

Properties of the reentrant substrate.....	79
Limitations .....	79
Conclusion and perspective .....	80
References.....	80

#### CHAPITRE IV : SPATIO-TEMPORAL DYNAMICS OF REENTRANT

VENTRICULAR TACHYCARDIAS IN CANINE MYOCARDIAL INFARCTION: PHARMACOLOGICAL MODULATION.....	82
Abstract.....	84
Key words .....	84
Abrégé.....	85
Introduction.....	86
Methods.....	87
Canine preparations of myocardial infarction and electrophysiologic study.....	87
Epicardial mapping .....	88
Pharmacological studies.....	89
Data analysis .....	89
Results.....	90
Procainamide and lidocaine effects on the responses to programmed stimuli inducing reentrant patterns.....	90
Procainamide effects on the dynamic properties of ventricular tachycardias.....	92
Lidocaine effects on the dynamic properties of ventricular tachycardias.....	93
Discussion.....	94
Temporal dynamic patterns.....	94
Spatial dynamic patterns.....	95
Acknowledgments.....	96
References.....	97

#### CHAPITRE V : DISCUSSION, CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES DE

RECHERCHE.....	114
Discussion.....	115

1 Comportement dynamique du cycle temporel des tachycardies ventriculaires monomorphes soutenues.....	115
Hypothèses sur les causes des différents comportements dynamiques des tachycardies.....	116
2 Examen des hypothèses en relation avec une approche nouvelle pour mesurer l'excitabilité dans le tissu endommagé par l'ischémie : le $ -dV/dt_{\max} $ .....	120
Nouvelle utilisation du $ -dV/dt_{\max} $ comme mesure de l'excitabilité locale ...	120
Dépression de $ -dV/dt_{\max} $ et ralentissement progressif des fronts d'onde réentrants.....	122
3 Manifestations <i>in situ</i> des propriétés fréquence-dépendantes spécifiques à la lidocaïne et à la procainamide.....	123
Variabilité fine dans la propagation des fronts réentrants à l'état basal .....	123
Sous procainamide : épuisement des propriétés actives de la membrane du tissu endommagé par l'ischémie et interruption des circuits de réentrée	124
Sous lidocaïne : alternance blocage-récupération dans la propagation des fronts d'onde .....	128
Implications des effets différentiels de la procainamide et de la lidocaïne ...	130
Conclusions et perspectives de recherche.....	132
ANNEXE A .....	135
L'augmentation du temps de propagation normalisé lors d'une diminution de $ -dV/dt_{\max} $ : dépression de l'excitabilité membranaire ou de la conductivité intercellulaire?.....	136
Corrélations entre les données expérimentales et les résultats de simulation.....	139
SOURCES DOCUMENTAIRES .....	142

## LISTE DES TABLEAUX

### CHAPITRE I: INTRODUCTION

Tableau I: Caractéristiques des potentiels d'action .....	11
Tableau II: Premières classifications des antiarythmiques .....	30
Tableau III: Effets de la lidocaine et de la procainamide sur $\dot{V}_{\max}$ ou sur la vitesse de conduction.....	38
Tableau IV: Classification en 1a, 1b et 1c .....	42

### CHAPITRE II : CYCLE LENGTH DYNAMICS AND SPATIAL STABILITY AT THE ONSET OF POSTINFARCTION MONOMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED IN PATIENTS AND CANINE PREPARATIONS

Table 1: Temporal and spatial characteristics of monomorphic ventricular tachycardias in patients .....	59
---	----

### CHAPITRE III : CYCLE LENGTH DYNAMICS AT THE ONSET OF POSTINFARCTION VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED IN CANINES: DEPENDENCE ON INTERVAL-DEPENDENT EXCITATION PROPERTIES OF THE REENTRANT SUBSTRATE

Table 1: Coupling intervals of extrastimuli and $dV/dt_{\max}$ of responses to the earliest and latest extrastimuli .....	74
Table 2: $dV/dt_{\max}$ of early and late beats of ventricular tachycardia .....	75
Table 3: Exponential course of tachycardia cycle length deceleration.....	76

### CHAPITRE IV : SPATIO-TEMPORAL DYNAMICS OF REENTRANT VENTRICULAR TACHYCARDIAS IN CANINE MYOCARDIAL INFARCTION: PHARMACOLOGICAL MODULATION

Table 1: Effects of procainamide and lidocaine on $ -dV/dt_{\max} $ in the responses to S1 and premature stimulation.....	112
---	-----

Table 2: Effects of procainamide and lidocaine on tachycardia cycle length and the course of $ -dV/dt_{\max} $ from tachycardia onset to stabilization.....	113
---	-----

## LISTE DES FIGURES

### CHAPITRE I : INTRODUCTION

Figure 1: Effets de la fréquence de stimulation sur la forme des potentiels d'action et des électrogrammes extracellulaires .....	4
Figure 2: Changements de vitesses de conduction transverse et du ratio ( $V_{lon}/V_{trans}$ ) produits par une augmentation brusque de la fréquence de stimulation.....	6
Figure 3: Structure des canaux sodiques et mécanisme possible de l'inactivation.....	9
Figure 4: Décours temporel du recouvrement d' $I_{Na}$ dans des cellules isolées du tissu normal et du tissu endommagé par l'ischémie.....	13
Figure 5: Localisation de la plaque-électrode d'enregistrement à l'épicarde du ventricule gauche et coupes transversales des ventricules trois jours après une occlusion coronarienne .....	17
Figure 6: Potentiel extracellulaire unipolaire enregistré à l'aide d'une électrode métallique.....	19
Figure 7: Enregistrements d'électrogrammes unipolaires près d'une cicatrice d'infarctus .....	20
Figure 8: Relation entre l'apparition de délais de conduction et la modification de la forme de la déflexion intrinsèque lorsqu'un front d'onde traverse une zone de blocage partiel.....	22
Figure 9: Différentes formes de réentrée .....	25
Figure 10: Comparaison entre les structures chimiques primaire et tertiaire de la lidocaine et de la procainamide.....	28
Figure 11: Assises de la tentative de classification par Hoffman et Bigger [1971] et répercussions sur les mécanismes d'action supposés de la procainamide et d'un médicament classé avec la lidocaine.....	31
Figure 12: Effets de la lidocaine sur le décours temporel du recouvrement de la disponibilité des canaux sodiques.....	34
Figure 13: Diagramme qui décrit la théorie du récepteur modulé de Hondeghem et Katzung .....	35
Figure 14: Hypothèses pour expliquer le blocage par les anesthésiques locaux .....	39

Figure 15: Variations du blocage induit par la lidocaine et par la procainamide en fonction du temps pendant une stimulation avec un cycle de 1000 ms .....	40
Figure 16: Effets de la lidocaine (1b), de la disopyramide (1a) et de l'encainide (1c) sur la pente maximale de la phase 0 de potentiels d'action ( $\dot{V}_{\max}$ ) pendant la transition entre un état de repos et une stimulation avec un cycle de 300 ms .....	43

## CHAPITRE II : CYCLE LENGTH DYNAMICS AND SPATIAL STABILITY AT THE ONSET OF POSTINFARCTION MONOMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED IN PATIENTS AND CANINE PREPARATIONS

Figure 1: Decelerating trend in rate at the onset of a sustained monomorphic ventricular tachycardia induced in a patient with anterior infarction .....	55
Figure 2: Reentrant activation sequence associated with a decelerating trend in rate at the onset of a monomorphic ventricular tachycardia induced in a patient with anterior infarction.....	56
Figure 3: Accelerating trend in rate at the onset of a fast monomorphic ventricular tachycardia induced during surgery .....	57
Figure 4: Modulation of the activation sequence corresponding to the first principal component by a second component in the early beats of a monomorphic ventricular tachycardia.....	58
Figure 5: Constant cycle length from the onset of a monomorphic ventricular tachycardia induced in a patient with an inferior scar .....	59
Figure 6: Dynamic patterns displaying a double trend, alternans superimposed on a decelerating trend in rate, and irregular cycle length variations at the onset of ventricular tachycardias induced in patients .....	60
Figure 7: Reentry substrates with distinctive functional properties in canine preparations of myocardial infarction.....	61
Figure 8: Accelerating behavior (accelerating rate) during circus movement reentry induced in a 3-day-old infarct canine preparation .....	62



Figure 9: Decelerating dynamic behavior (decelerating rate) during reentry in functionally depressed subepicardial muscle surviving in a 3-day-old infarct canine preparation.....	63
Figure 10: Determination of activation times .....	65

### CHAPITRE III : CYCLE LENGTH DYNAMICS AT THE ONSET OF POSTINFARCTION VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED IN CANINES: DEPENDENCE ON INTERVAL-DEPENDENT EXCITATION PROPERTIES OF THE REENTRANT SUBSTRATE

Figure 1: Unipolar electrogram characteristics in the responses to programmed stimulation inducing ventricular tachycardia.....	71
Figure 2: Effects of programmed stimulation on conduction time and $-dV/dt_{max}$ .....	72
Figure 3: Stability of the activation pattern during reentrant ventricular tachycardia displaying a constant cycle length .....	73
Figure 4: Stability of $ dV/dt_{max} $ during reentrant ventricular tachycardia displaying a constant cycle length.....	74
Figure 5: Cycle length dynamics after induction of a decelerating reentrant ventricular tachycardia in another canine preparation .....	75
Figure 6: Increase in normalized conduction times (NCTs) during tachycardia cycle length prolongation .....	76
Figure 7: Reduction in $ dV/dt_{max} $ during the course of tachycardia cycle length prolongation .....	77
Figure 8: Prolongation of normalized conduction time at low $ dV/dt_{max} $ values.....	78

### CHAPITRE IV : SPATIO-TEMPORAL DYNAMICS OF REENTRANT VENTRICULAR TACHYCARDIAS IN CANINE MYOCARDIAL INFARCTION: PHARMACOLOGICAL MODULATION

Figure 1: Prolongation of activation times and depression of $-dV/dt_{max}$ in response to premature stimulation inducing reentrant activity in ischemically damaged myocardium .....	100
---	-----

Figure 2: Further depression of excitability and $-dV/dt_{\max}$ under procainamide and modification of the reentrant pattern.....	102
Figure 3: Differential effects of procainamide and lidocaine on cycle length dynamics at tachycardia onset.....	104
Figure 4: Cycle length prolongation at tachycardia onset and conversion to non-sustained tachycardia under procainamide .....	106
Figure 5: Cycle length prolongation and cumulative depression of excitability ( $-dV/dt_{\max}$ ) leading to termination of reentrant activity under procainamide .....	108
Figure 6: Cycle length shortening at tachycardia onset and beat-to-beat variations in local conduction characteristics under lidocaine .....	110

## CHAPITRE V : DISCUSSION, CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Figure 1: Les tachycardies avec des cycles croissants pourraient être causées par une réentrée avec un front d'onde qui circule dans un tissu de plus en plus déprimé	116
Figure 2: Les tachycardies avec des cycles décroissants pourraient être causées par des circuits de réentrée dont l'onde de dépolarisation pourrait accélérer.....	119
Figure 3: Schémas expliquant l'induction et la stabilisation partielle d'un circuit de réentrée dans le tissu endommagé par l'ischémie à l'état basal.....	124
Figure 4: Schémas expliquant l'induction, la stabilisation complète et l'interruption spontanée d'un circuit de réentrée dans le tissu endommagé par l'ischémie sous procainamide.....	126
Figure 5: Schémas expliquant l'induction et la stabilisation partielle d'un circuit de réentrée dans le tissu endommagé par l'ischémie sous lidocaine.....	129

## ANNEXE A

Figure 1: Diminution du temps de conduction normalisé (NCT) en fonction de l'augmentation du $ dV/dt_{\max} $ en utilisant toutes les mesures disponibles.....	137
Figure 2: La diminution progressive de l'excitabilité produit une diminution monotone de $dV/dt_{\max}$ mais pas la diminution progressive du couplage intercellulaire .....	138

Figure 3: Comparaison entre la courbe de la Fig. 1 et celle de la Fig. 2A.....140

**LISTE DES ABRÉVIATIONS**

ATP :	adénosine tri-phosphate
AV :	auriculo-ventriculaire
Ca :	calcium
cm :	centimètre
<i>d-</i> :	dextrogyre
DPA :	durée du potentiel d'action
DPA <sub>50</sub> :	durée du potentiel d'action à 50% de repolarisation
DPA <sub>90</sub> :	durée du potentiel d'action à 90% de repolarisation
DPH :	diphénylhydantoïne
dV/dt :	dérivée du voltage sur le temps
dV/dt <sub>max</sub> :	dérivée maximale du voltage sur le temps
e :	exponentielle
exp :	exponentielle
Fig :	figure
g :	gramme
H <sup>+</sup> :	proton
HH :	Hodgkin-Huxley
Hz :	Hertz
I :	courant
i.e. :	id est
I <sub>max</sub> :	courant maximum
I <sub>Na</sub> :	courant sodique
IZ :	« <i>ischemic zone</i> »; zone de tissu ischémique
K :	potassium
l :	litre
lido :	lidocaine
ln :	logarithme népérien
Log P :	coefficient de partition dans l'octanol : indice de liposolubilité
λ :	longueur d'onde

M. :	cellule musculaire
m :	mètre
mm :	millimètre
mmol :	millimole
ms :	milliseconde
msec :	milliseconde
mV :	millivolt
$\mu\text{mol}$ :	micromole
$\mu\text{S}$ :	microSiemens
Na :	sodium
NCT :	« <i>normalized conduction time</i> » ou temps de conduction normalisé
NZ :	« <i>normal zone</i> »; zone de tissu normal
P. :	cellule de Purkinje
PA :	procainamide
pA :	pico-Ampère
pH :	potentiel hydrogène
pKa :	potentiel de la constante d'affinité
PR :	période réfractaire
PRE :	période réfractaire effective
s :	seconde
sec :	seconde
$\tau_{\text{am}}$ :	constante de temps de l'amorce de la liaison au récepteur
$\tau_{\text{rec}}$ :	constante de temps de la récupération de la liaison au récepteur
V :	Volt
$\dot{V}_{\text{max}}$ :	vitesse maximale de montée de la phase 0 du potentiel d'action
VC :	vitesse de conduction
$V_{\text{H}}$ :	potentiel de départ
$V_{\text{lon}}$ :	vitesse longitudinale aux fibres de cardiomyocytes
$V_{\text{trans}}$ :	vitesse orthogonale aux fibres de cardiomyocytes

## REMERCIEMENTS

« L'admiration est une subite surprise de l'âme qui fait qu'elle se porte à considérer avec attention les objets qui lui semblent rares et extraordinaires. »

René Descartes

Je remercie chaleureusement mon directeur, le docteur René Cardinal, qui m'a confié ces projets et qui, avec une intelligence aiguë, a toujours veillé à ce que je puisse les réaliser et à guider ma formation académique avec patience, bienveillance et compréhension;

Je remercie aussi particulièrement le docteur Alain Vinet pour les très nombreuses conversations stimulantes et analyses mathématiques qui m'ont aidées à mener mes projets et à toujours les considérer dans un contexte général;

Je tiens à remercier tous ceux que j'ai côtoyés de proche et qui m'ont beaucoup aidés chacun à sa façon; je pense surtout à Caroline Bouchard, Denis Guérette, aux Drs Teresa Kus, Pierre LeFranc, Robert L Lux, Réginald A Nadeau et Pierre L Pagé, à Pierre Rocque, Suzan Senechal, Gaétan Tremblay et Michel Vermeulen;

En fait, je remercie tous les membres du Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, de Pierre Fortier à Diane Abastado en passant par chaque étudiant et chaque chercheur avec lesquels j'ai eu le privilège d'interagir pendant mes travaux de recherche.

Enfin, je remercie tous les organismes qui ont subventionné mes travaux, en particulier la Fondation canadienne des maladies du cœur et le Fonds de la recherche en santé du Québec pour les bourses dont j'ai bénéficié pendant plusieurs années.

xx

à Suzie

## CHAPITRE I : INTRODUCTION



## **Introduction**

Cinq jours après un infarctus du myocarde, 10% des patients développent des tachycardies ventriculaires [Kuck et al., 1986]. Cette proportion passe à 20 et même à 50% trois semaines plus tard [Breithardt et al., 1985; Roy et al., 1985; Waspe et al., 1985; Kuck et al., 1986]. Plusieurs mécanismes électrophysiologiques peuvent causer la mort subite post-infarctus. Dans le muscle cardiaque endommagé par l'ischémie, un blocage et un ralentissement de la conduction des fronts d'activation électrique peuvent survenir en réponse à une stimulation prématurée. Ensuite, la dissociation des fronts d'onde et le retard de conduction qui peuvent en résulter conduiront à la formation du bloc de conduction unidirectionnel et à son tour à un mécanisme de réentrée. Ensuite, la réentrée peut (1) s'interrompre d'elle-même après avoir changé de parcours de battement en battement (produisant ainsi une tachyarythmie polymorphe non soutenue); (2) se stabiliser grossièrement selon un seul circuit (et produire une tachycardie monomorphe qui pourra demeurer soutenue); ou (3) dégénérer (et se convertir en fibrillation ventriculaire). La façon dont un circuit de réentrée évolue pendant les premiers battements d'une tachycardie ventriculaire est déterminée par la dynamique des propriétés électrophysiologiques du tissu impliqué. C'est ce que les travaux qui suivent s'emploieront à démontrer.

Nous examinerons la dynamique spatio-temporelle des tachycardies ventriculaires et nous déterminerons son lien avec l'excitabilité électrique du tissu survivant à un infarctus du myocarde. Dans le Chapitre I, nous introduisons d'abord les mécanismes électrophysiologiques impliqués dans la transition entre un rythme lent et un rythme rapide. Nous énumérons ensuite les propriétés électrophysiologiques du tissu endommagé par l'ischémie à l'origine de différentes formes de mécanismes de réentrée qui causent les tachycardies ventriculaires chez l'homme et dans un modèle d'infarctus de trois jours chez le chien. Enfin, nous décrivons les liens qui unissent et qui différencient les bloqueurs sodiques qui sont des agents pharmacologiques qui diminuent l'excitabilité du myocarde.

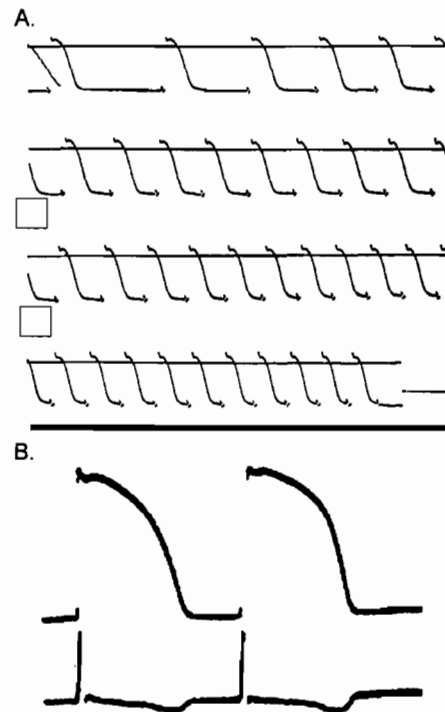
Dans le Chapitre II, nous étudierons la dynamique spatio-temporelle de tachycardies ventriculaires monomorphes. Nous utiliserons des données originales de cartographie de l'activation du myocarde de tachycardies obtenues chez des patients et dans des préparations canines porteuses d'un infarctus. Nous formulerons l'hypothèse que les différentes propriétés électrophysiologiques dynamiques de ces tachycardies constituent une sorte de signature du tissu ischémique sous-jacent. Dans le Chapitre III, nous examinerons avec une plus grande définition d'électrodes les circuits de réentrée dans le modèle canin et nous verrons comment la conduction des fronts d'activation et le  $|-dV/dt_{\max}|$  des électrogrammes unipolaires extracellulaires évoluent selon la dynamique temporelle des tachycardies. Devant l'observation que l'excitabilité du tissu endommagé par l'ischémie semble affecter la dynamique des tachycardies ventriculaires, nous verrons dans le Chapitre IV les effets sur les circuits de réentrée et sur la dynamique spatio-temporelle des tachycardies ventriculaires de deux agents pharmacologiques qui bloquent les canaux sodiques (i.e. la lidocaine et la procainamide).

### **1 Transition d'un rythme cardiaque lent à un rythme rapide : excitabilité du muscle cardiaque**

Lors d'une transition d'un rythme lent à un rythme rapide, les cellules myocardiques subissent des modifications de leurs propriétés électrophysiologiques semblables à celles qui sont observées lors de l'induction de tachycardies ventriculaires. Les premières études sur le sujet (résumées par Hoffman et Cranefield [1960]) font état (1) d'un abrègement progressif des durées des potentiels d'action sur un enregistrement intracellulaire pendant l'accélération progressive du muscle ventriculaire normal (Fig. 1A) et (2) de modifications de la durée et de l'amplitude de l'onde de repolarisation (T) sur un électrogramme extracellulaire unipolaire (Fig. 1B) en réponse à une stimulation prématurée.

Ces effets sur la phase de repolarisation ne sont pas les seuls que puisse produire la stimulation rapide. Contrairement à ces travaux anciens, les études présentées ici ne sont pas basées sur le passage progressif d'un rythme lent à un rythme rapide, mais sur la transition abrupte entre un régime de stimulation lent et un régime de stimulation rapide.

Lors d'une telle transition instantanée entre la stimulation lente et la stimulation rapide, il existe deux phases dans la réponse myocardique: la première phase est constituée des quelques battements initiaux transitoires dont le premier battement est nommé battement prématuré, et la seconde phase est constituée d'une séquence de battements pendant laquelle les fronts d'onde se succèdent à un rythme rapide et à peu près constant.



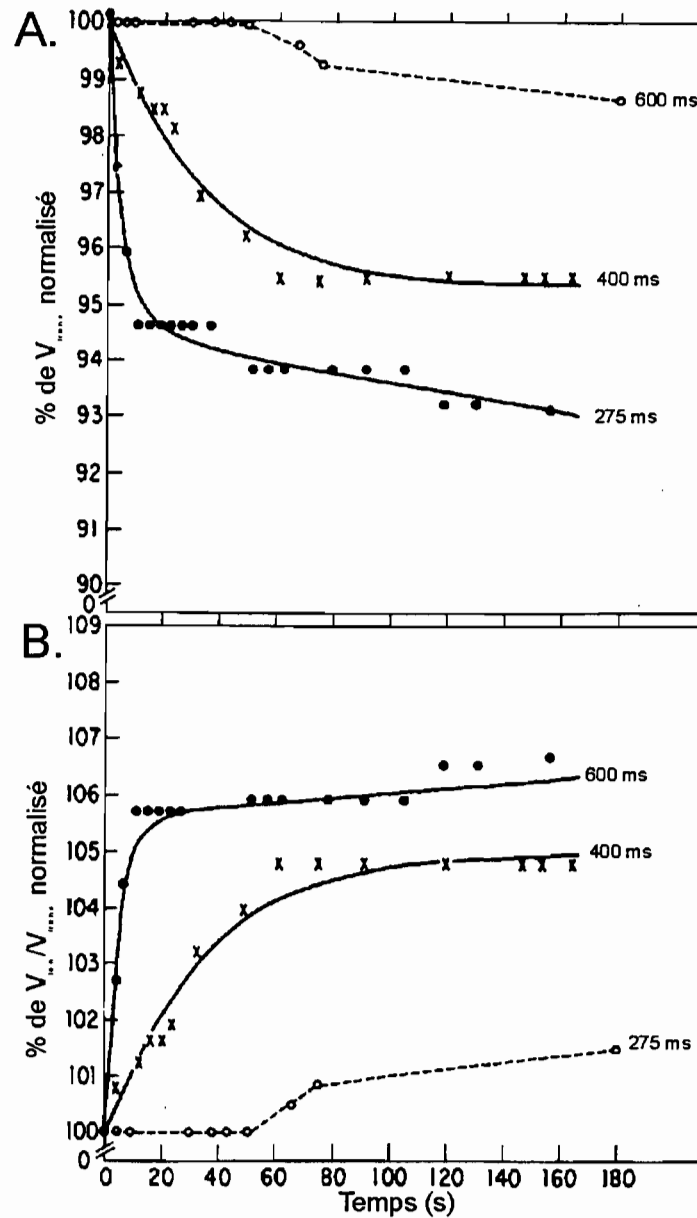
**Figure 1 : Effets de la fréquence de stimulation sur la forme des potentiels d'action (A) et des électrogrammes extracellulaires (B) [Hoffman & Cranefield, 1960].**

A. Le cycle de stimulation passe progressivement de 822 à 220 ms. La diminution progressive de la durée du potentiel d'action est principalement causée par une diminution progressive de la durée de la phase 2. La pente de la phase 3 est très peu modifiée. Aucune modification de la phase 0 n'a été observée. B. Potentiels d'action et électrogrammes unipolaires enregistrés à partir d'un muscle papillaire canin : effet d'un extrastimulus dans l'espace diastolique. Observez les changements dans les phases 2 et 3 des potentiels d'action et dans le segment ST et dans l'onde T du signal extracellulaire en réponse à une stimulation prématurée. Curieusement, dans ce cas-ci, la durée du potentiel d'action provenant de la stimulation prématurée n'est pas diminuée comme c'est habituellement le cas.

***Un ralentissement de la propagation est observé pendant la phase stabilisée d'une stimulation rapide.***

Les principaux travaux qui évoquent l'effet d'une transition abrupte entre un rythme lent et un rythme rapide sur les propriétés électrophysiologiques du muscle cardiaque datent des années 1980 : ils ont été effectués par Spach et ses collaborateurs [1982] dans le cadre de l'étude des propriétés anisotropiques de la conduction électrique dans le muscle cardiaque. Ces auteurs ont montré que les caractéristiques électrophysiologiques de la propagation des fronts d'onde varient selon leur angle d'incidence par rapport à l'orientation des fibres myocardiques. Les vitesses de conduction sont beaucoup plus élevées en direction longitudinale qu'en direction transverse par rapport aux fibres.

Toutefois, contrairement à ce qu'on aurait pu prévoir d'après les propriétés de câble, ces auteurs ont démontré qu'une intervention diminuant l'excitabilité des cellules cardiaques comme la dépolarisation partielle de la membrane [Spach et al., 1982] ralentit davantage la conduction dans le sens longitudinal que dans le sens transverse. Inversement, une intervention diminuant la conductivité entre les cellules comme l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire consécutive à l'augmentation de la fréquence de stimulation [Spach et al., 1982] a un effet préférentiel dans le sens orthogonal aux fibres. Il ressort de leurs travaux sur l'augmentation de la fréquence de stimulation que celle-ci produit une diminution de la vitesse de conduction qui suit une fonction exponentielle, et que le degré de cette réduction de la vitesse de conduction est plus important dans le sens transverse que dans le sens longitudinal (Fig. 2). Spach et ses collaborateurs en ont donc conclu que la stimulation rapide stabilisée produit une accumulation de calcium à l'intérieur de la cellule et que celle-ci produit la fermeture des jonctions gap et une diminution de la conductivité entre les cellules.



**Figure 2 :** *Changements de vitesses de conduction transverse ( $V_{trans}$ ) et du ratio ( $V_{ion}/V_{trans}$ ) produits par une augmentation brusque de la fréquence de stimulation.* (adapté de [Spach et al., 1982]).

Dans les trois minutes qui suivent la diminution du cycle de stimulation,  $V_{trans}$  diminue de façon exponentielle (A) alors que  $V_{ion}$  ne diminue pas dans une proportion égale comme l'indique la croissance exponentielle du ratio  $V_{ion}/V_{trans}$  dans le même intervalle de temps (B). Données obtenues avec une préparation de myocarde ventriculaire de chien de 15 cm de diamètre superfusée avec un flot intense et rapide.

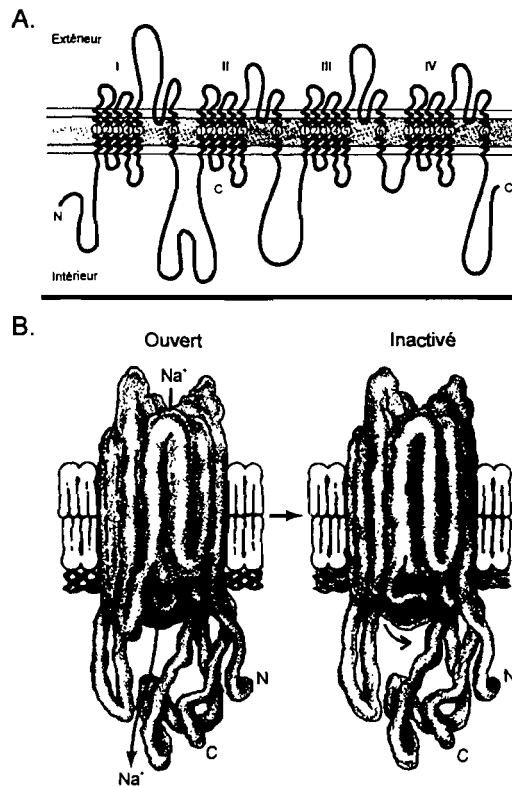
La stimulation rapide produirait une accumulation d'ions sodium et une diminution d'ions potassium à l'intérieur de la cellule, dépolarisant ainsi légèrement la membrane [Boyett & Fedida, 1984]. Cet effet serait partiellement compensé par l'activation de la pompe/échangeur d'ions  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase [Rasmussen et al., 1984] et par l'inhibition de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  [Barceñas-Ruiz et al., 1987]. La dépendance de la conductance intercellulaire à la concentration intracellulaire de calcium a été vérifiée dans des paires de cellules [Noma & Tsuboi, 1987] et dans le muscle ventriculaire *in situ* soumis à l'hypercalcémie [Hélie et al., 1995]. À l'appui des observations de Spach, d'autres auteurs ont démontré les choses suivantes : (1) Une stimulation des oreillettes à la plus haute fréquence possible peut conduire à une augmentation des résistivités intercellulaires de l'ordre de 60% [Bredikis et al., 1981]; (2) De façon caractéristique, l'imposition d'une différence de potentiel électrique entre deux cellules produit une diminution de la conductivité qui se développe progressivement [Delmar et al., 1997] en suivant une fonction exponentielle dans le temps [Harris et al., 1981; Rook et al., 1988] et (3) La stimulation rapide produit l'augmentation de calcium intracellulaire. L'oscillation de ces ions entre les compartiments intracellulaires pourrait être responsable de la conversion des tachycardies ventriculaires en fibrillation ventriculaire [Chudin et al., 1999].

Cependant, les observations qui ont conduit aux résultats de Spach et de ses collaborateurs [1982] tiennent uniquement compte de mesures faites en régime stable, c'est-à-dire à partir d'entre trois et sept secondes après le début de l'échelon de fréquences et au delà de deux minutes de durée. Les tout premiers battements de stimulation rapide (dont le battement prématuré) sont exclus de l'étude. Toutefois, ces battements sont importants : des travaux effectués dans notre laboratoire [Lemarbre et al., 2000] indiquent qu'une augmentation des résistivités intercellulaires et une diminution de l'excitabilité surviennent en même temps lors d'une transition entre un rythme lent et un rythme rapide.

### ***L'inactivation des canaux sodiques.***

La stimulation prématurée pendant la phase 3 du potentiel d'action produit une dépression de l'excitabilité [Hoffman & Cranefield, 1960] qui est causée par une augmentation de la proportion de canaux sodiques qui sont dans l'état inactivé [Hodgkin & Huxley, 1952]. L'inactivation survient suite à l'activation de la cellule; elle produit une fermeture des canaux qui prévaut sur leur ouverture. La cinétique de l'inactivation est aussi plus lente que celle de l'activation : une fois les canaux sodiques inactivés, la membrane doit être repolarisée ou hyperpolarisée, souvent pendant plusieurs millisecondes avant que les canaux ne quittent cet état [Hille, 1992]. On remarque que l'inactivation des canaux sodiques se produit selon une double fonction exponentielle, suggérant qu'il existe deux composantes d'inactivation différentes (rapide et lente) [Beeler & Reuter, 1977; Luo & Rudy, 1994]. Ces deux composantes impliqueraient la transition entre plusieurs formes d'états inactivés qui ne seraient pas nécessairement toutes liées entre elles par des transitions voltage-dépendantes et qui ne suivraient donc pas le modèle classique d'Hodgkin-Huxley [Benndorf, 1989]. Pour expliquer la présence de ces deux composantes, il a été aussi proposé qu'il puisse exister deux populations de canaux qui s'inactivent de façons différentes [Pu & Boyden, 1997].

Le canal sodique est formé d'une chaîne polypeptidique avec quatre domaines se répétant (de I à IV) comptant chacun six passages transmembranaires (S1 à S6) (Fig. 3A), [Stryer, 1995; Cooper, 1997]. Les segments S4 sont fortement chargés positivement; ils seraient responsables de la sensibilité du canal à une différence de potentiel électrique. Les segments S6 constituent les principaux composants physiques de la porte d'activation [Patlak, 1991]. L'inactivation rapide pourrait être relayée par le lien cytoplasmique entre les domaines III et IV : ce lien pourrait fonctionner comme un couvercle se refermant sur les ponts des domaines III et IV qui relie S4 à S5 (Fig. 3B) [Cooper, 1997; Marban et al., 1998].



**Figure 3 : Structure des canaux sodiques et mécanisme possible de l'inactivation** [Cooper, 1997].

A. Le canal sodique est constitué d'une chaîne polypeptidique contenant la répétition de quatre domaines (de I à IV) avec chacun six passages transmembranaires en hélice alpha (de 1 à 6). B. Le modèle tridimensionnel du canal sodique indique comment la fermeture du canal par la courte boucle cytoplasmique située entre les domaines III et IV pourrait s'effectuer lors de l'inactivation [Stryer, 1995].

### ***Induction des tachycardies ventriculaires par réentrée.***

Comme les réponses à la stimulation rapide ou prématurée, les battements initiaux des tachycardies ventriculaires sollicitent les canaux sodiques alors que leur probabilité d'être dans l'état inactivé est augmentée. La dépression de l'excitabilité qui apparaît lors de la réponse à un stimulus prématuré peut se manifester par un ralentissement et un blocage de conduction. Comme la durée du potentiel d'action décroît progressivement dès les premiers battements prématurés [Hoffman & Cranefield, 1960], pour un même couplage temporel entre les stimuli, la proportion de canaux inactivés décroît aussi. Cependant, il en résulte une variété de blocages de la conduction (i.e. alternance, phénomène de Wenkebach...). Ces anomalies de conduction causent une variabilité dans



la séquence d'activation et dans les délais d'activation qui sont observés au cours des premiers battements d'un cycle rapide. Ces phénomènes sont retrouvés surtout dans le tissu endommagé par l'ischémie [Hope et al., 1980]. On ignore si c'est parce les séquences d'activation étaient variables pendant les premiers battements du régime de stimulation rapide qu'ils ont été exclus des analyses faites par Spach et ses collaborateurs [1982].

Les circuits empruntés lors des premiers battements polymorphes d'une tachycardie ventriculaire ont été peu étudiés. En fait, les tachycardies avec des ECG polymorphiques pourraient être causées par plusieurs circuits de réentrée dont le point de sortie dans le myocarde sain («*breakthrough*») changerait de site d'un battement à l'autre [Kramer et al., 1985; Cardinal et al., 1995]. L'étendue de la variation de cycle pendant une telle tachycardie ventriculaire serait même souvent supérieure à 100 ms [Volosin et al., 1991]. Cette variation pourrait être causée par des modifications de battement en battement de la longueur des circuits autant que par une variation des vitesses de conduction le long du circuit d'un battement à l'autre. Les études qui sont présentées ici s'appuient sur l'hypothèse qu'à l'induction des tachycardies ventriculaires, la variabilité de cycles temporels et la variabilité des séquences d'activation contiennent des informations qui sont essentielles pour la compréhension des propriétés électrophysiologiques du tissu cardiaque impliqué dans un circuit de réentrée.

Certains estiment qu'une tachycardie ventriculaire est stabilisée après 10 battements, d'autres seulement après 30 s [Moore et al., 1986]. L'observation des mécanismes de réentrée produits par des dépressions de l'excitabilité indiquent qu'une durée de 10 battements est suffisante pour obtenir un état stabilisé. En effet, Volosin et ses collaborateurs [1991] ont comparé la mesure de l'écart type de groupes de 10 cycles temporels consécutifs sur des électrogrammes enregistrés à l'endocarde ventriculaire pendant l'induction de 74 épisodes de tachycardie ventriculaire de plus de 50 battements. Comme d'autres auteurs [Kramer et al., 1985; Geibel et al., 1988], ils ont observé qu'à partir du 50<sup>ième</sup> battement, toutes les mesures de variabilité donnent des résultats semblables et que le cycle temporel des tachycardies est en régime stable. Les études qui

sont présentées ici porteront principalement sur la phase initiale après l'induction des tachycardies ventriculaires, soit les dix premières secondes d'une arythmie.

## 2 Caractéristiques du substrat d'une réentrée : le tissu endommagé par l'ischémie

Le siège des circuits de réentrée est situé dans le tissu qui demeure viable en marge de la cicatrice de l'infarctus, dans une zone hypoperfusée. Ce tissu est appelé «tissu endommagé par l'ischémie» («ischemically injured tissue» [Patterson et al., 1993]). Des études ont montré la présence d'inclusions lipidiques dans le sarcoplasme des cellules affectées qui témoignent de l'altération de leur métabolisme [Ursell et al., 1985]. La perméabilité de la membrane au sodium pendant l'activation (i.e. pendant la phase 0 du potentiel d'action) est diminuée, ce qui cause une dépression de l'excitabilité [Gardner et al., 1985; Ursell et al., 1985; Wit & Dillon, 1990]. Des modifications des caractéristiques des potentiels d'action dans le tissu endommagé par l'ischémie ont été observées chez le chien comme chez l'homme. Dans les zones présumées responsables de la formation de circuits de réentrée (Tableau I), Gilmour et ses collaborateurs [1983] ont rapporté : (1) une dépolarisation relative de la membrane; (2) une amplitude réduite du potentiel d'action; (3) une durée de plateau du potentiel d'action réduite et (4) une réduction marquée de la vitesse de dépolarisation ( $\dot{V}_{\max}$ ). Ces modifications des cellules du tissu endommagé par l'ischémie affectent la conduction des fronts d'onde et induisent des délais d'activation et des blocages de conduction à des degrés divers [Gilmour et al., 1983].

**Tableau I : Caractéristiques des potentiels d'action d'après Gilmour et al., 1983**

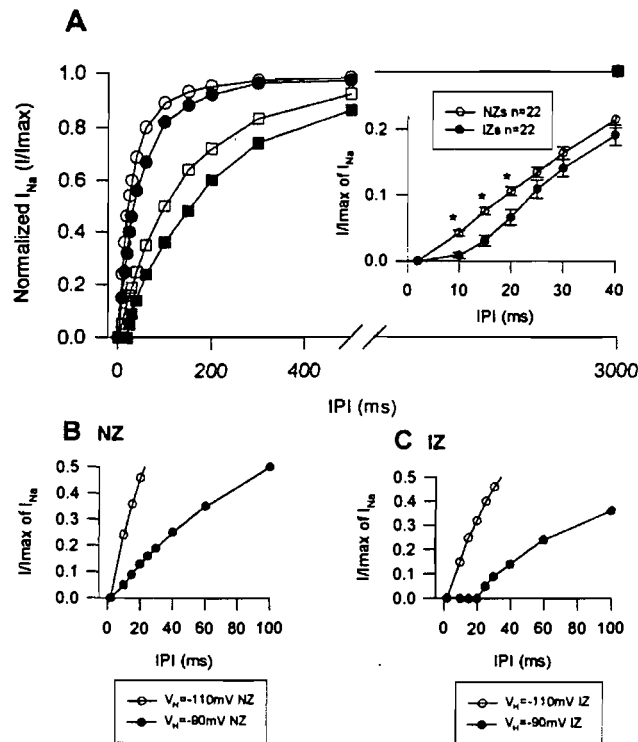
Type de myocarde	Pot. repos (mV)	Amplitude (mV)	DPA <sub>50</sub> (ms)	DPA <sub>90</sub> (ms)	$\dot{V}_{\max}$ (mV/ms)
Normal (n=10)	-81.0±1.2	109.7±1.4	249.3±15.2	378.3±23.4	219.0±23.5
Anormal (n=14)	-60.8±1.7*	75.5±3.0*	112.2±15.9*	206.3±27.6*	45.8±9.1*

\* :  $p < 0.05$  ; moyenne ± erreur sur la moyenne ; DPA<sub>50</sub> : durée du potentiel d'action à 50% de repolarisation ; DPA<sub>90</sub> : durée du potentiel d'action à 90% de repolarisation.

### ***Conduction électrique déprimée***

Les études sur des cellules isolées montrent qu' $I_{Na}$  est diminué dans le tissu endommagé par l'ischémie même quand le potentiel de repos est normal et que la courbe d'inactivation des canaux sodiques est alors déportée vers des valeurs plus négatives. Ce qui se produit, c'est que les canaux sodiques s'inactivent plus rapidement et récupèrent plus lentement dans le tissu endommagé par l'ischémie que dans le tissu normal (Fig. 4) [Lue & Boyden, 1992; Pu & Boyden, 1997]. D'autres facteurs de moindre importance pourraient être impliqués dans la dépression de l'excitabilité dans le tissu endommagé par l'ischémie : une dépolarisation du potentiel de repos de 3 à 7 mV ou de 10 à 15 mV selon les études [Lue & Boyden; 1992, Hille, 1992] et une augmentation du seuil d'activation [Dominguez & Fozzard, 1970]. Par ailleurs, le recouvrement de l'inactivation est prolongé parfois au delà de la durée du potentiel d'action («*post-repolarization refractoriness*») [Chen et al., 1975; Hope et al., 1980]). Ces éléments contribueraient à ralentir la conduction et à augmenter les périodes réfractaires. Parmi les autres mécanismes qui pourraient être à la source de la perturbation des canaux sodiques dans le tissu endommagé par l'ischémie, il y a la variation des concentrations sodiques intracellulaires, des modifications du cytosquelette qui pourraient modifier l'ancrage des canaux sodiques à la membrane ou une augmentation du calcium intracellulaire qui produirait une diminution du courant sodique [Pu & Boyden, 1997].

Toutefois, la diminution d' $I_{Na}$  ne suffit pas à elle seule à expliquer les vitesses de conduction très basses et l'augmentation marquée des périodes réfractaires qui sont mesurées en bordure de l'infarctus [Patterson et al., 1993]. Les autres facteurs qui sont mis en cause sont liés à une détérioration mécanique ou fonctionnelle de l'architecture du tissu [Gardner et al., 1985] dont la résultante est l'augmentation des résistivités intercellulaires [Spear et al., 1983a, 1983b].



**Figure 4 : Décours temporel du recouvrement d' $I_{Na}$  dans des cellules isolées du tissu normal (NZ) et du tissu endommagé par l'ischémie (IZ) [Pu & Boyden, 1997].**

L'impulsion préalable (de -100 à -25 mV) avait une durée de 1 s et l'impulsion testée (à -25 mV) avait lieu après un intervalle de temps (IPI) de 2 à 3000 ms. Préparations canines, 19°C. A. Recouvrement de  $I_{Na}$  dans NZ (cercles) et dans IZ (carrés) à deux valeurs de potentiel de départ ( $V_H$ ) de -90 ou -110 mV (symboles vides et symboles pleins respectivement). Lorsque  $V_H$  était dépolarisé, le recouvrement était plus lent qu'à  $V_H = -100$  mV, le recouvrement était plus rapide dans le tissu normal que dans le tissu endommagé par l'ischémie et cette différence était plus marquée à  $V_H = -90$  mV qu'à  $V_H = -110$  mV. B. et C. Dépendance du recouvrement de  $I_{Na}$  à  $V_H$  en fonction de IPI (entre 0 et 100 ms) à des valeurs de  $V_H$  différentes dans NZ (B) et dans IZ (C). Remarquez le délai du recouvrement obtenu dans IZ avec  $V_H = -90$  mV.

### **Dépression du couplage intercellulaire.**

Dans le tissu endommagé par l'ischémie, l'accumulation de calcium et/ou de protons à l'intérieur de la cellule [de Mello, 1975] pourrait diminuer la perméabilité des connexons (ou unités à l'intérieur des jonctions-gap) et produire une dissociation fonctionnelle des cellules les unes par rapport aux autres. De fait, des études de modélisation ont montré que le découplage intercellulaire pourrait produire des vitesses de conduction limites plus basses en diminuant la perméabilité des jonctions-gap avant

d'obtenir un blocage plutôt qu'en diminuant la vitesse de conduction par le biais d'une diminution de la perméabilité au sodium [Shaw & Rudy, 1997; Rohr et al., 1998; Wang & Rudy, 2000]. Cette vitesse de conduction va de 34 cm/s à moins de 1 cm/s en réponse à un découplage intercellulaire comparativement à une valeur minimale de seulement 10 cm/s en réponse à une diminution de la perméabilité des canaux sodiques de la membrane [Rohr et al., 1998] (Annexe A pour comparaison avec les résultats présentés dans les Chapitres III et IV).

D'autre part, il existe une dissociation mécanique du tissu endommagé par l'ischémie, puisque chaque cellule s'y trouve reliée à seulement 6.5 autres alors que dans le tissu normal, chaque cellule est reliée à 11.2 autres [Luke & Saffitz, 1991]. Le nombre de jonctions-gap par lien intercellulaire longitudinal est aussi réduit dans le tissu endommagé par l'ischémie par rapport au tissu normal [Saffitz et al., 1993]. La réduction des connexions est de 75% entre les parois latérales des cellules et de seulement 22% aux extrémités [Luke & Saffitz, 1991]. En effet, on observe une dissociation des fronts d'activation qui est parallèle à l'axe des fibres [Cardinal et al., 1988].

Peters et ses collaborateurs [1993, 1997, 1998] ont tenté d'établir un lien de cause à effet entre la dissociation des fronts d'onde (évidente sur les trajectoires des circuits de réentrée) et un dérèglement de l'expression de la connexine dans le tissu endommagé par l'ischémie. Le dérèglement qu'ils observent est d'ordre qualitatif : ils ont remarqué que la quantité de connexine43 par cellule reste stable (le nombre d'amas de connexine43 passe de 11.6 à 11.9 unités par cellule) mais que la taille des cellules a augmenté et que la connexine43 y est distribuée différemment puisqu'elle devient plus abondante sur les parois latérales des cellules [Peters et al., 1997; Peters & Wit, 1998]. Ce résultat laisse perplexe, car si une telle redistribution de la connexine a un impact physiopathologique, une diminution des résistivités intercellulaires devrait être notée dans la direction orthogonale aux fibres. Celle-ci devrait agir de façon opposée à la dissociation du tissu endommagé par l'ischémie dans le sens longitudinal aux fibres telle qu'elle est observée de fait [Cardinal et al., 1988]. Le dérèglement de l'expression de la connexine est peut-être la résultante du fait que les cellules ont rompu leurs amarres en augmentant de

volume. Ainsi, un certain nombre d'amas de connexine subsisterait dans la membrane des parois latérales sans former de jonctions-gap ni adhérer aux cellules juxtaposées. En fait, le nombre d'amas de connexine par cellule dans le tissu endommagé par l'ischémie (11.9) est trop éloigné du nombre de cellules auxquelles chacune est reliée (6.5) pour que tous les amas de connexine soient fonctionnels et forment des jonctions-gap entre les cellules. Certains de ces amas pourraient aussi former des contacts entre des appendices d'une même cellule, tel qu'observé au cours de l'adaptation de cellules myocardiques situées à l'interface d'une zone de cicatrisation [Matsushita et al., 1999].

On retiendra donc que, outre la dépression d' $I_{Na}$  qui est le mécanisme prédominant de la dépression de la conduction électrique dans le tissu endommagé par l'ischémie, les trois autres mécanismes qui contribuent à expliquer les très faibles vitesses de conduction mesurées dans le tissu endommagé par l'ischémie sont : (1) la diminution de perméabilité des jonctions-gap [Shaw & Rudy, 1997; Rohr et al., 1998; Wang & Rudy, 2000] (peut-être par l'accumulation de protons et de calcium à l'intérieur de la cellule); (2) l'augmentation de la taille des cellules [Spach et al., 2000] (qui peut rompre les jonctions-gap entre les parois latérales des cellules) et (3) l'apparition de l'œdème interstitiel (qui insère un espace électriquement inerte entre les cellules du tissu endommagé par l'ischémie) [Spach & Barr, 2000]. Si l'organisation du tissu endommagé par des mécanismes d'inflammation est avancée (> 1 semaine chez le chien), des travées de tissu conjonctif peuvent, de plus, se former entre les fibres et faire obstacle à la propagation des fronts d'onde [de Bakker et al., 1988].

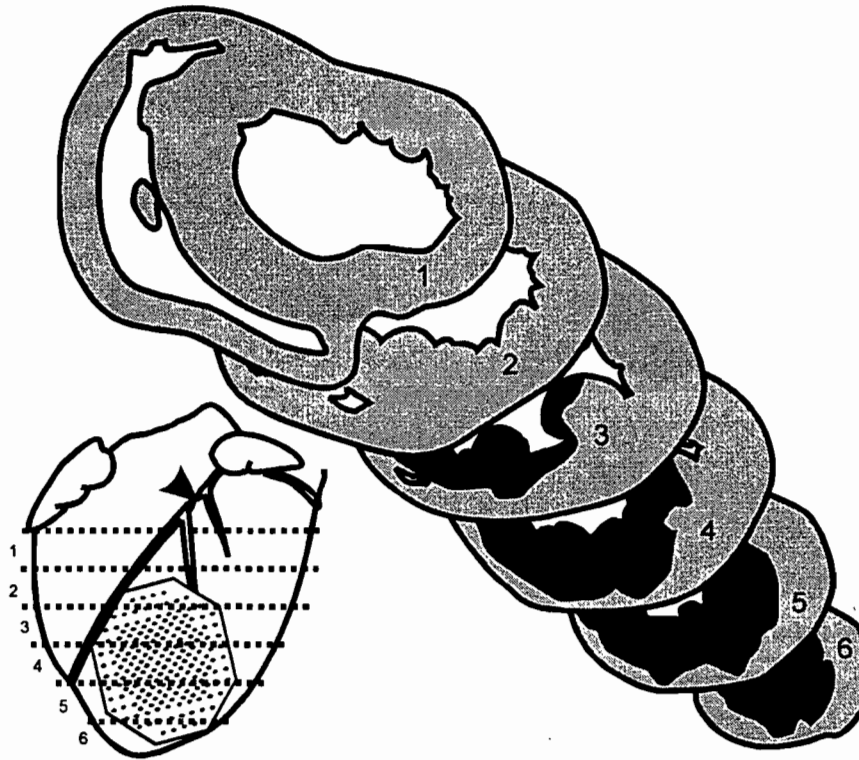
### ***Modèle canin de tissu endommagé sous l'épicarde suite à l'ischémie***

Chez l'homme, la plupart des réentrées proviennent de la région sous-endocardique [Kaltenbrunner et al., 1991]. Par contre, chez le chien, il subsiste une couche mince (2-3 mm) de tissu viable sous l'épicarde trois jours après une occlusion coronarienne grâce à l'existence d'une circulation collatérale. Cette couche, endommagée par l'ischémie, est accessible par thoracotomie et a été décrite par plusieurs groupes de chercheurs [Lazzara et al., 1973; Friedman et al., 1975; El-Sherif et al., 1977; Myerburg et al., 1977; Karagueuzian et al., 1979; Wit et al., 1981; Mehra et al., 1983; Cardinal et

al., 1984; Kramer et al., 1985; Ursell et al., 1985; Wetstein et al., 1985; Wit & Janse, 1993]. Nous avons enregistré avec une résolution élevée dans la zone sous-épicaudique qui surplombe l'infarctus afin de cartographier les circuits de réentrée des arythmies ventriculaires. Cette méthode d'enregistrement a été utilisée par d'autres groupes de chercheurs, ce qui leur a permis de définir les caractéristiques des réentrées en figure de huit [El-Sherif et al., 1977; Wit & Janse, 1993; Ciaccio, 2000].

Cependant, les circuits de réentrée peuvent assez souvent être situés en dehors de la couche sous-épicaudique [Kanaan et al., 1997] comme par exemple en empruntant le réseau de conduction des ventricules [Cardinal et al., 1984]. Les circuits de réentrée peuvent aussi être situés dans les couches profondes du muscle ventriculaire. Ceci survient lorsque le tissu endommagé par l'ischémie est situé dans le septum inter-ventriculaire, comme suite à une occlusion qui inclut la première branche septale de l'artère coronaire descendante antérieure [Kawamura et al., 1996]. On l'observe aussi lorsqu'il subsiste des travées de tissu viable dans la zone infarctée, comme dans une occlusion suivie d'une reperfusion [Karagueuzian et al., 1979; Michelson et al., 1980; 1981; Cardinal et al., 1984]. Que l'ensemble du circuit soit accessible ou non, on retrouve toujours dans la couche sous-épicaudique une région de conduction lente qui peut être étudiée par cartographie pendant les tachycardies ventriculaires [Kanaan et al., 1997].

Dans les études qui sont présentées ici, la couche mince de tissu endommagé par l'ischémie est obtenue à la suite d'une occlusion totale de l'artère interventriculaire antérieure à un cm de son origine. Après trois jours, la couche mince recherchée devrait seule survivre dans le territoire irrigué par l'artère interventriculaire antérieure (Fig. 5). Dans certaines préparations, on retrouve un infarctus transmural, dans d'autres, on ne retrouve qu'un petit infarctus. Dans ces deux cas, il pouvait être impossible d'obtenir des tachycardies ventriculaires par réentrée et nous n'en avons pas tenu compte dans nos résultats.



**Figure 5 : Localisation de la plaque-électrode d'enregistrement à l'épicaarde du ventricule gauche et coupes transversales des ventricules trois jours après une occlusion coronarienne.**

L'occlusion coronarienne (tête de flèche sur la silhouette des ventricules) produit un infarctus massif (en noir) auquel survit une couche de tissu (coupes de 3 à 6) dont l'épaisseur est irrégulière. Il s'agit de la préparation qui a servi à illustrer les Figs. de 5 à 8 du Chapitre III et les Figs. 3 et 5 du Chapitre IV.

La couche mince survivante comprend du tissu myocardique endommagé par l'ischémie d'une épaisseur variable avec une diminution de l'excitabilité qui n'est pas non plus répartie uniformément [Spear et al., 1983a; Wit & Janse, 1993]. Ainsi, des régions où l'excitabilité est très diminuée sont disséminées parmi d'autres régions où l'excitabilité est moins compromise [Hope et al., 1980]. Une telle dispersion de l'état réfractaire du tissu ischémique joue un rôle dans la formation des axes de dissociation des fronts d'onde [Restivo et al., 1990] et dans la stabilité des circuits de réentrée [Seigneuric et al., 1999]. Les isthmes étroits de tissu avec une excitabilité plus atteinte constituent des sites qui sont susceptibles au blocage unidirectionnel de la conduction, car les fronts d'onde y sont souvent transmis avec trop peu d'intensité pour contrecarrer l'effet de

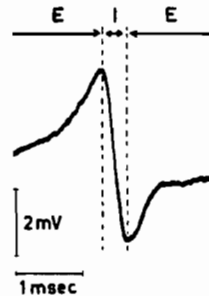


cuvette de potentiel («*current sink*») du tissu normal environnant [de la Fuente et al., 1971].

***Évaluation électrographique unipolaire du trajet, de la vitesse et de la dimension des fronts d'onde dans le tissu endommagé***

L'enregistrement intracellulaire au moyen de micro-électrodes de verre ne permet pas la cartographie de circuits de réentrée *in situ*. On utilise donc l'enregistrement de signaux extracellulaires au moyen de 64 à 192 électrodes métalliques disposées sur une plaque de silicone. La cartographie de l'activation électrique du cœur peut être obtenue à partir d'enregistrements différentiels ou bipolaires. Cette méthode consiste à mesurer la différence de potentiel entre deux sites voisins (distance inter-électrode <5 mm); le temps d'activation locale correspond au pic de potentiel obtenu lors du passage du front d'onde. Cependant, les électrogrammes recueillis avec cette méthode ne permettent que la détection de l'activation [Damiano et al., 1988] et n'ont donc pas été utilisés dans l'étude actuelle. Une autre limitation de l'électrogramme bipolaire est la sensibilité à la direction du front d'onde. En théorie, on pourrait n'observer aucune différence de potentiel entre deux électrodes qui percevraient la dépolarisation du tissu au même instant et avec la même intensité comme lorsque la direction d'un front d'onde est perpendiculaire à la droite passant par les deux points de contact. En revanche, les électrogrammes unipolaires constituent une source d'information plus riche que les électrogrammes bipolaires parce qu'ils peuvent servir à évaluer la distribution du potentiel [Witkowski et al., 1993]. Avec les électrogrammes unipolaires, il est possible de comparer les valeurs de potentiel d'un site à l'autre et ce, sans tenir compte de l'angle d'incidence du front de propagation de l'onde d'activation électrique par rapport à une paire d'électrodes. Pour obtenir des électrogrammes unipolaires locaux, on mesure la différence de potentiel entre chaque site d'enregistrement et une référence unique. Cette référence est la référence de «Wilson» qui est le signal résultant de la somme vectorielle des dérives aVL, aVR et aVF, qui devrait être égale à zéro [Neuman, 1978].

Dans le tissu sain, l'enregistrement unipolaire de l'activation du muscle cardiaque est constitué de deux déflexions extrinsèques (ondes R et S) encadrant une déflexion intrinsèque (Fig. 6).

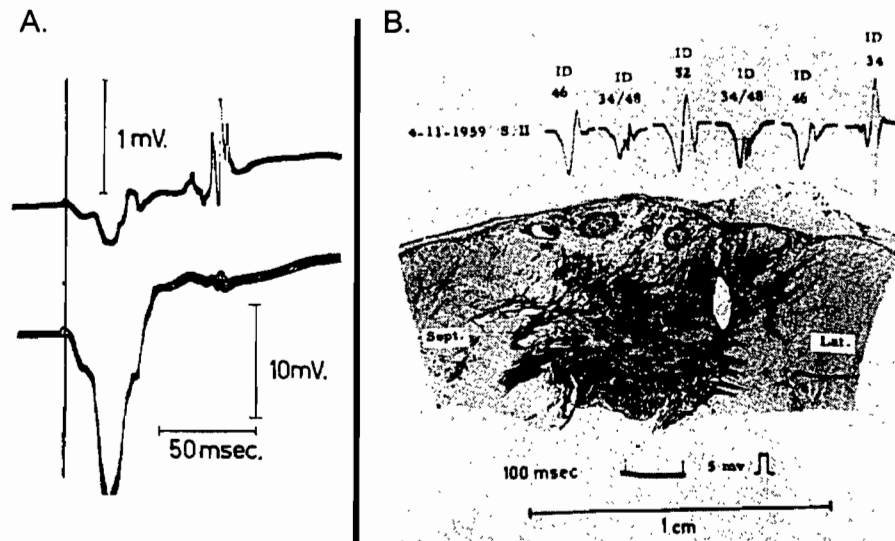


**Figure 6 : Potentiel extracellulaire unipolaire enregistré à l'aide d'une électrode métallique** [Casella & Taccardi, 1965].

E : déflexion extrinsèque. I : déflexion intrinsèque.

Le moment de la déflexion intrinsèque où la dérivée négative du voltage dans le temps est maximale ( $dV/dt_{\max}$ ) correspond au temps d'activation local qui peut être corroboré par sa mesure avec un enregistrement intracellulaire (Fig. 1B) ou un enregistrement extracellulaire bipolaire (Fig. 7A) [Spach et al., 1972]. Lorsque le front d'onde provient de l'endocarde comme pendant un rythme sinusal, celui-ci contourne la zone nécrosée avant d'activer la couche de tissu survivant sous l'épicarde. On observe alors un délai de conduction. Dans ce cas, on retrouve une onde QS de grande amplitude suivie d'une petite onde positive (rs) tardive qui témoigne de l'activation locale (Fig. 7A). L'onde QS est causée par une variation du potentiel électrique à distance correspondant au «potentiel endocavitare». Ce type de potentiel a été décrit par Frank Norman Wilson et ses collaborateurs [1934] puis étudié plus à fond par Dirk Durrer [Durrer et al., 1961, 1964, 1965]. Les électrogrammes ont une allure caractéristique au niveau de la couche mince de tissu endommagé par l'ischémie. Une activation locale (rs) survenant tardivement par rapport à celle de l'ensemble du cœur (QS) témoigne d'un front d'activation qui part de l'endocarde et qui contourne la cicatrice jusqu'à atteindre la couche mince de tissu endommagé par l'ischémie sous l'endocarde. On remarque en outre que l'amplitude et la pente de la déflexion intrinsèque sont faibles dans ces régions,

ce qui, comme nous le verrons, est associé à des cellules à l'excitabilité diminuée (Fig. 7B).



**Figure 7 : Enregistrements d'électrogrammes unipolaires près d'une cicatrice d'infarctus.**

A. Signal bipolaire (en haut) et signal unipolaire (en bas) enregistrés au même site et au même moment dans la couche de tissu endommagé par l'ischémie survivant à l'épicarde [Durrer et al., 1961]. Comme l'électrogramme bipolaire, l'électrogramme unipolaire permet de détecter le temps d'activation local dans cette région. B. Section de la paroi du ventricule gauche avec une cicatrice d'infarctus et des électrogrammes unipolaires [Durrer et al., 1965]. Noter la grande variabilité dans les formes d'onde de sites situés à proximité les uns des autres à l'épicarde et les complexes «rs» de faible amplitude après les ondes «QS» profondes. Données obtenues chez le chien.

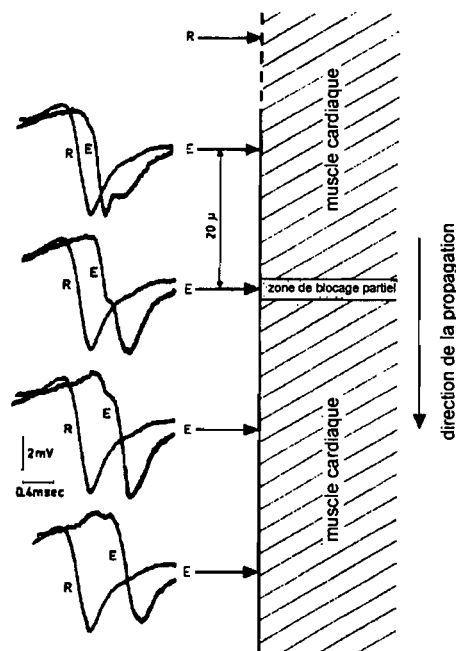
Une autre forme de cartographie, la cartographie optique à l'aide d'un colorant sensible au voltage permet une grande résolution d'enregistrement (30  $\mu\text{m}$  par pixel) sans passer par l'interprétation de signaux traçant le voltage dans le temps (électrogrammes) [Davidenko, 1995]. Cette technique permet de visualiser toute l'onde de dépolarisation (de la phase 0 à la phase 4) d'une part et l'intervalle entre les potentiels d'autre part. Elle a permis de définir la réentrée en spirale et ses caractéristiques : (1) ses propriétés de phase; (2) sa propension à serpenter à la surface de la préparation; (3) à s'ancrer à un obstacle et (4) à se morceler («*wave break*») pour donner l'illusion d'une fibrillation ou même dégénérer dans ce mode d'arythmie. Dans le modèle qui nous occupe, idéalement

la cartographie optique permettrait de faire une étude beaucoup plus détaillée de la dynamique spatio-temporelle des circuits de réentrée en identifiant par exemple l'évolution spatio-temporelle de la durée des potentiels d'action. Malheureusement, outre le fait que cette technique n'est pas disponible dans nos laboratoires pour des préparations de grande taille, elle permettrait de comparer des amplitudes de potentiels d'action mais pas des  $|-dV/dt_{\max}|$  [Samie et al, 2000]. De plus, il est aussi impossible de l'utiliser *in situ* dans la couche de tissu endommagée par l'ischémie de notre modèle. En effet, elle exigerait les choses suivantes : (1) Transférer toute la face antérieure du ventricule gauche dans un bain de tissu (couche bidimensionnelle de 0.5 mm d'épaisseur) ou monter le cœur entier en perfusion de Langendorff [Samie et al. 2000]; (2) Y empêcher la contraction à l'aide de DAM (diacétyl monoxime, 10-15 mMol/l : un produit qui modifie l'excitabilité du tissu cardiaque [Sada et al, 1985]), car le cœur serait trop gros pour que l'on puisse se passer d'un découpleur électromécanique; et (3) Traiter la préparation avec des colorants potentiométriques (des produits qui exigent la perfusion de liquide incolore au lieu du sang, ce qui force l'utilisation d'une perfusion de Langendorff sur un gros cœur). Ces trois contraintes majeures rendent incompatible l'utilisation de la cartographie optique avec l'induction à répétition de tachycardies ventriculaires *in situ* et à plus forte raison avec les études sur la dynamique spatio-temporelle des circuits et du  $|-dV/dt_{\max}|$  et celles sur des effets pharmacologiques comme ceux des bloqueurs de canaux sodiques.

***Caractérisation du tissu endommagé par l'ischémie à l'aide du  $dV/dt_{\max}$  (une nouvelle approche)***

Certains indices indiquent qu'une réduction de la valeur de la pente de la déflexion intrinsèque (de sa valeur absolue :  $|-dV/dt_{\max}|$ ) refléchet une réduction de l'excitabilité. Par exemple, lorsque la conduction est discontinue, i.e. entrecoupée de segments où le tissu est inexcitable, l'électrogramme extracellulaire unipolaire adopte un épaulement caractéristique de sa déflexion intrinsèque qui cause une diminution de sa pente maximale négative (Fig. 8) [Casella & Taccardi, 1965]. Par ailleurs, Spach et ses collaborateurs [1972] ont démontré qu'une variation de l'amplitude de pic à pic de l'onde

extracellulaire est proportionnelle à une variation de la vitesse maximale de dépolarisation du potentiel d'action intracellulaire. Ils ont montré, dans le même souffle, qu'une variation de la durée du complexe extracellulaire est proportionnelle à une variation de la durée de la phase montante du potentiel intracellulaire. Ces deux observations impliquent que lorsque le  $|-dV/dt_{\max}|$  diminue avec l'amplitude et la durée du complexe extracellulaire, on assiste aussi à une diminution de la pente de la phase 0 du potentiel d'action. Plus tard, ces auteurs ont aussi montré que la mesure du  $|-dV/dt_{\max}|$  de l'enregistrement extracellulaire unipolaire est assez sensible pour déceler des variations subtiles de la conduction telles que celles qui sont causées par les propriétés anisotropiques du muscle cardiaque [Spach et al., 1979].



**Figure 8 : Relation entre l'apparition de délais de conduction et la modification de la forme de la déflexion intrinsèque lorsqu'un front d'onde traverse une zone de blocage partiel [Casella & Taccardi, 1965].**

À gauche : Exemples de tracés présentant un délai local d'activation. R : tracé de référence, E : tracés de l'électrode d'exploration. À droite : Diagramme où les flèches indiquent la position de l'électrode de référence (R) et de l'électrode exploratrice (E) sur la surface myocardique. L'épaule ou l'encoche du signal unipolaire («notch») est causé par une portion de tissu détériorée (région de blocage partiel); il est situé soit dans

la déflexion extrinsèque, soit dans la déflexion intrinsèque. Il se trouve au milieu de la déflexion intrinsèque quand l'électrode est en contact avec la région bloquée.

Dans le tissu endommagé par l'ischémie, la valeur du  $|-dV/dt_{\max}|$  est diminuée et la plupart des auteurs se sont entendus pour y fixer le seuil de détection de l'activation électrique à 0.5 mV/ms [Durrer et al., 1964; Cardinal et al., 1984] parce qu'il a été établi qu'avec ce seuil il est possible de décrire des séquences d'activation qui sont conséquentes. Une étude issue de notre laboratoire [Pagé et al., 1988] est allée plus loin en démontrant que la surface épocardique de tissu générant des ondes «rs» tardives (petits complexes RS) en rythme sinusal est plus élevée dans les préparations canines d'infarctus de trois jours où des tachycardies ventriculaires par réentrée sont inductibles que dans celles où elles ne le sont pas. Cette étude a montré que lorsqu'il forme un pont au-dessus d'une zone inexcitable entre deux zones de tissu générant des ondes R plus précoces, ce tissu à l'excitabilité déprimée peut produire du délai, un ralentissement, un blocage unidirectionnel de la conduction et la réentrée. Bien que conservant la valeur de 0.5 mV/ms comme seuil de détection, cette étude a aussi montré que la pente maximale négative des ondes «rs» tardives qui y sont enregistrées est significativement inférieure à celle des ondes R du tissu environnant (en moyenne : 2.9 comparativement à 5.3 mV/ms). D'autres études issues de notre laboratoire [Carson et al., 1986a] ont cependant montré qu'il est parfois nécessaire, dans le cadre de l'étude du tissu endommagé par l'ischémie, de transgresser la loi du 0.5 mV/ms pour décrire les séquences d'activation qui s'y produisent.

Cet écart a permis de recueillir des résultats sans lesquels ils auraient été beaucoup moins complets en éliminant des sites d'enregistrement où l'excitabilité est déprimée. En outre, même si parfois une diminution du  $|-dV/dt_{\max}|$  des électrogrammes unipolaires a pu être évoquée en réponse à une intervention diminuant  $I_{Na}$  [Haberl & Allesie, 1999], à notre connaissance, aucun autre groupe de chercheurs n'a tenté de relier de façon quantitative la valeur du  $|-dV/dt_{\max}|$  de la déflexion intrinsèque des électrogrammes unipolaires à un phénomène biologique.

En théorie, plusieurs facteurs peuvent diminuer la valeur du  $|-dV/dt_{\max}|$ ; ils sont énumérés dans le Chapitre III et résultent tous en une diminution de la taille de l'onde d'activation dans un volume de tissu cardiaque. Parmi les situations qui diminuent la taille de l'onde dépolarisante, on retrouve plusieurs éléments : (1) Les propriétés actives de la membrane peuvent être déprimées par différents facteurs; (2) La taille de la population de fibres cardiaques échantillonnées par chaque électrode peut diminuer; (3) L'activation électrique peut se désynchroniser à l'intérieur de chacune de ces populations de fibres; et (4) Les résistivités intercellulaires peuvent changer et affecter le  $|-dV/dt_{\max}|$  de façon marquée. Les effets respectifs de ces facteurs sont difficiles à dissocier les uns des autres. Tous ces effets interagissent dans des préparations contenant des cellules normales et des cellules endommagées par l'ischémie. En particulier, on peut imaginer qu'une diminution de la population de fibres cardiaques échantillonnées à chaque site d'enregistrement et une désynchronisation des fibres surviennent dans un tissu endommagé par l'ischémie entraînant une dépression supplémentaire de son excitabilité et/ou une augmentation des résistivités intercellulaires.

Les dépressions d' $I_{Na}$  obtenues dans le tissu endommagé par l'ischémie seront étudiés avec le  $|-dV/dt_{\max}|$  dans les Chapitres II, III et IV. Cette étude sera effectuée à l'aide de la cartographie d'activation pendant la stimulation rapide, l'induction de tachycardies ventriculaires et sous l'influence de médicaments bloqueurs des canaux sodiques.

### ***Différentes formes de réentrée.***

Le modèle de réentrée autour d'un obstacle est le premier et le plus simple des mécanismes qui ait été décrit pour expliquer les arythmies cardiaques (Fig. 9A) [Mines, 1913]. Dans l'infarctus, il implique qu'un front d'onde (avec sa queue de tissu réfractaire) circule dans le tissu excitable qui entoure une zone de tissu inexcitable. Dans ce cas, la longueur du circuit est déterminée par la circonférence de l'obstacle. En outre, pendant chaque cycle de la réentrée, il subsiste habituellement une période pendant laquelle le tissu du circuit est complètement excitable («*excitable gap*») : elle se situe

entre le moment où se termine l'état réfractaire et où commence la dépolarisation du front d'onde du cycle suivant.

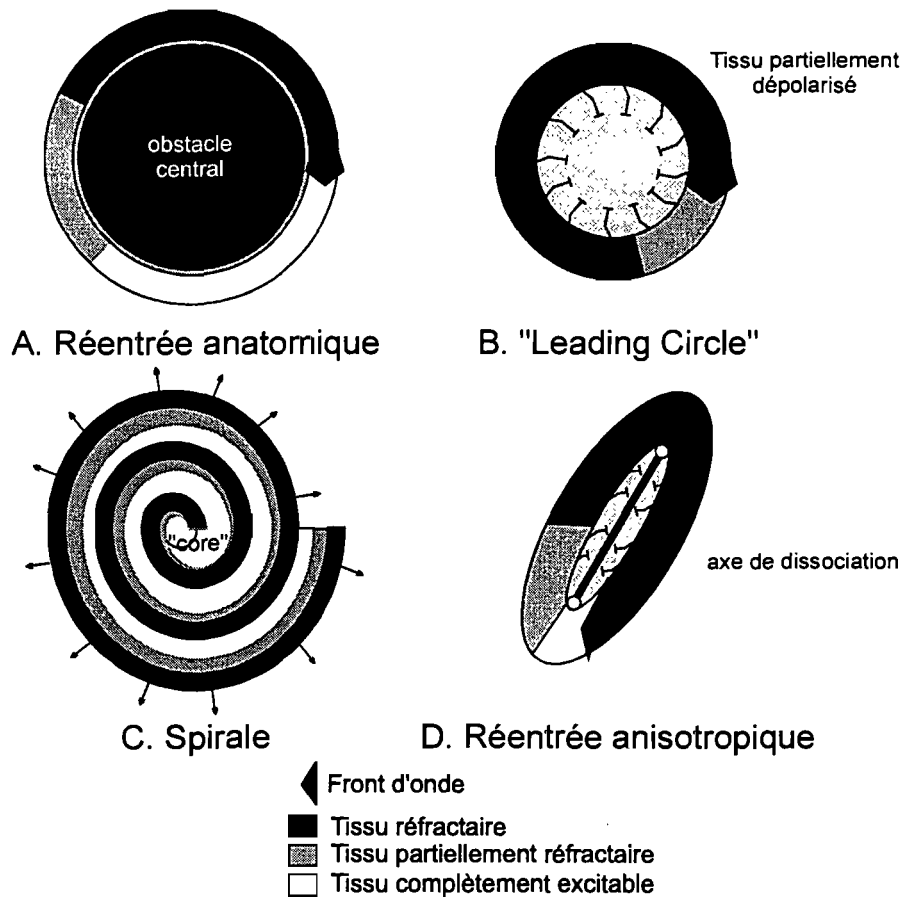


Figure 9 : Différentes formes de réentrée

Voir texte pour description.

Des observations qui datent aussi du début du siècle indiquent que la réentrée n'impliquerait pas toujours un obstacle central [Garrey, 1914], mais ce n'est que beaucoup plus récemment qu'Allessie et ses collaborateurs [1977] ont commencé à proposer les premiers mécanismes pour les circuits de réentrée que l'on qualifiera de fonctionnels. Le «*leading circle*» d'Allessie est un circuit de réentrée dont la longueur est la plus courte qui soit, car le front d'onde s'active dans l'extrémité de la queue de tissu réfractaire du cycle précédent (Fig. 9B). Ainsi, la longueur de ce circuit est proportionnelle au produit de la vitesse de conduction du front d'onde et de la durée de la



période réfractaire. Dans ce modèle, le pivot de la réentrée serait maintenu dans un état inexcitable en raison d'une dépolarisation soutenue du tissu limitrophe.

La description et les interprétations d'Allessie ont été critiquées depuis [Janse, 1999]. En effet, il n'a pas démontré hors de tout doute dans le contexte étroit de réentrée fonctionnelle : (1) que le tissu cardiaque est toujours dépolarisé au niveau du pivot [Athill et al, 1998] et (2) qu'il n'existait jamais d'espace complètement excitable le long du circuit [Boersma et al, 1994]. Il y a dix ans, Davidenko et ses collaborateurs [1992] ont décrit un nouveau modèle de circuit fonctionnel qui est compatible avec ces notions; il s'agit de la «réentrée en spirale» (Fig. 9C). Dans ce modèle, la réentrée est obtenue par une rupture d'un front d'onde en deux autres («*wave break*» [Davidenko, 1995]) avec l'augmentation du rayon de courbure des deux nouveaux fronts d'onde au niveau de la solution de continuité. Cette augmentation du rayon de courbure augmente l'effet «cuvette de potentiel» à ce niveau, ce qui peut produire un ralentissement et un blocage de la conduction [Cabo et al, 1994]. Les fronts d'onde s'enroulent ensuite autour de ces zones de blocage [Davidenko, 1995] qui constituent chacune un obstacle central de tissu «excitable mais non excité» ou «*core*» [Ikeda et al, 1996; Athill et al, 1998]. En outre, un front d'onde courbé ne parvient jamais à une vitesse de conduction maximale dans une spirale, et il y existe donc toujours un espace excitable entre la queue de tissu réfractaire et le front d'onde du cycle suivant [Davidenko, 1995; Ikeda et al, 1996]. Une autre particularité des spirales est que leur centre («*core*») change de site continuellement («*meandering*») en heurtant des obstacles de petite taille [Karagueuzian et al, 1998] jusqu'à ce que la réentrée s'éteigne ou jusqu'à ce qu'elle se fixe à un obstacle anatomique par un mécanisme d'ancrage («*anchoring*»). À ce moment, la spirale ralentit un peu [Davidenko, 1995].

Dans les faits, les caractéristiques électrophysiologiques du circuit de réentrée fonctionnel dans le muscle ventriculaire sont aussi déterminées par les contraintes anatomiques de l'anisotropie [Cardinal et al, 1988]. Dans ce contexte, le pivot des circuits fonctionnel est souvent un axe qui est orienté de façon longitudinale à la direction des fibres cardiaques (Fig. 9D) [Cardinal et al, 1988]. Comme dans le modèle d'Allessie,

dans le tissu normal, seuls des courants électrotoniques sont détectés au niveau des axes de dissociation longitudinaux aux fibres cardiaques de la réentrée anisotropique [Schalij et al, 2000]. Par contre, la conformation du circuit implique que les fronts d'onde s'activent avec des vitesses de conduction qui varient selon leur angle d'incidence avec l'orientation des fibres : il existe un espace excitable là où la conduction est orthogonale aux fibres aux extrémités des axes de dissociation. De plus, la grande courbure des fronts d'onde à ce niveau fait en sorte qu'ils y ont le même comportement que des spirales: avec un «*core*» excitable mais non excité [Peters et al, 1998; Schalij et al, 2000].

Dans le modèle d'infarctus de trois jours chez le chien, le type de réentrée fonctionnelle le plus souvent retrouvé est la réentrée anisotropique. Dans ce modèle, la nature des axes de dissociation fait toujours l'objet de débats : au lieu d'obstacles fonctionnels, ils pourraient être des zones de conduction lente orthogonale aux fibres de cardiomyocytes [Dillon et al, 1988]. Ces types de circuits pourraient donc être des spirales ancrées au tissu qui bénéficieraient d'une forte composante d'anisotropie dans leur propagation. Dans le modèle canin, nous verrons aussi comment les bloqueurs sodiques favorisent la réentrée fonctionnelle ou l'ancrage des spirales en créant des obstacles de tissu inexcitable.

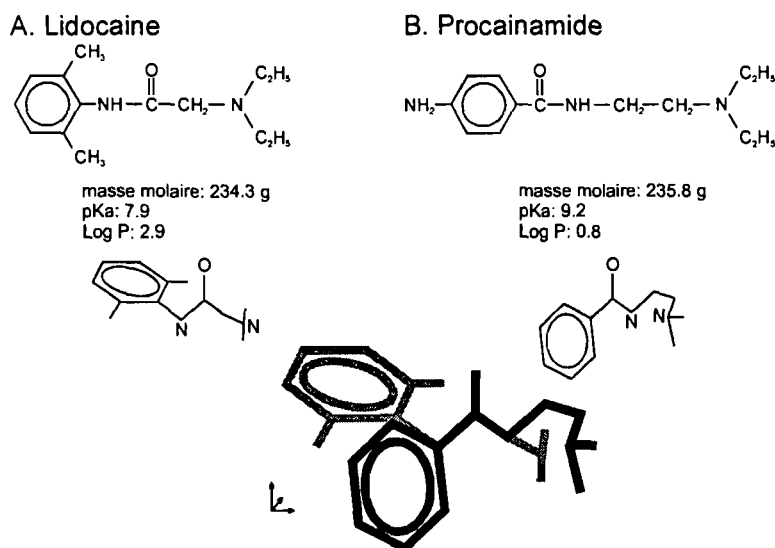
### **3 La lidocaine et la procainamide : deux bloqueurs sodiques voltage- et fréquence-dépendants avec des propriétés distinctes**

Dans nos travaux de maîtrise en pharmacologie [Hélie et al., 1995], nous avons montré que la lidocaine peut induire une dépression de la conduction électrique des fronts d'onde dans le tissu endommagé par l'ischémie soumis à une stimulation prématurée. Celle-ci se manifeste par une diminution de la vitesse de conduction résultant de l'action pharmacologique de la lidocaine de blocage des canaux sodiques. Dans les études qui suivent, le comportement dynamique du tissu endommagé par l'ischémie soumis à une fréquence de dépolarisation rapide en réponse à la lidocaine sera comparé avec celui qui est observé dans d'autres préparations soumises à la procainamide. Ce second bloqueur

des canaux sodiques présente des propriétés dynamiques différentes de celles de la lidocaïne. Bien que ces deux agents pharmacologiques soient utilisés ici dans le but de mieux caractériser la dynamique des circuits de réentrée, il faut noter que, par surcroît, la compréhension des propriétés différentielles de ces médicaments contribuera à proposer une base rationnelle au traitement des arythmies cardiaques.

### *Classification basée sur les données cliniques*

La procainamide et la lidocaïne sont des anesthésiques locaux qui ont été utilisés pour leur effet protecteur contre la fibrillation ventriculaire dès le début des années 1950. Des études précoces indiquent qu'ils agissent en diminuant  $I_{Na}$  [Weidmann, 1955]. Ce sont des médicaments de synthèse qui s'apparentent à la procaine mais qui peuvent être administrés à des patients sans qu'ils ne soient forcément sous anesthésie générale. Les praticiens ont remarqué à l'usage que bien qu'ils présentent des structures très semblables (Fig. 10), ces deux médicaments ont des propriétés pharmacodynamiques et une efficacité pour traiter une arythmie donnée qui sont différentes. En effet, la lidocaïne possède une demi-vie plus courte que la procainamide et elle doit être administrée par voie intraveineuse. La lidocaïne contrôle mal les tachycardies supraventriculaires, mais elle est plus utile que la procainamide pour traiter des arythmies secondaire à une intoxication digitalique.



**Figure 10 : Comparaison entre les structures chimiques primaire et tertiaire de la lidocaïne (A) et de la procainamide (B) Inspiré de Zamponi et al., [1993].**

Voir texte pour description. (Log P : coefficient de partition dans l'octanol.)

À partir de la fin des années 1960, plusieurs classifications des antiarythmiques basées sur des observations électrophysiologiques tentent de rationaliser l'utilisation clinique de ces deux médicaments. La première classification est présentée par Vaughan-Williams en 1970 [Vaughan-Williams, 1970]. Bien qu'elle fut largement contestée et nuancée depuis, elle demeure valable encore aujourd'hui. On y fait le constat que la lidocaïne et la procainamide sont des anesthésiques locaux dans la fibre nerveuse et qu'ils font donc (obligatoirement) partie d'une première classe qui agit en déprimant  $I_{Na}$  dans les fibres cardiaques [Szekeres & Vaughan-Williams, 1962].

Toutefois, plusieurs auteurs considéraient à l'époque que les effets antiarythmiques de ces médicaments dépendent d'une propriété commune de diminuer le rapport de la durée du potentiel d'action (DPA) sur la période réfractaire effective (PRE) (i.e.  $\Delta DPA/\Delta PRE < 1.0$ ). Ce paramètre figure d'ailleurs toujours dans les tableaux comparatifs des antiarythmiques des recueils de textes de pharmacologie [Bigger & Hoffman, 1993]. La procainamide et la quinidine (Groupe I) se conformeraient à ce critère en augmentant la durée du potentiel d'action alors que le propranolol, la diphénylhydantoïne (DPH) et la lidocaïne (Groupe II) s'y conformeraient, mais d'une façon différente : en diminuant la durée du potentiel d'action (Tableau IIB). Selon eux, l'impact de cette distinction sur la conduction est majeur puisqu'en augmentant la durée du potentiel d'action, on pourrait obtenir de la conduction dans une fibre qui n'est pas complètement repolarisée. Ces auteurs poursuivent en proposant que ceci aurait pour effet de réduire la vitesse de conduction et d'augmenter la propension au blocage de conduction avec les médicaments du groupe I, mais pas avec ceux du groupe II [Hoffman & Bigger, 1971].

**Tableau II : Premières classifications des antiarythmiques**

A. Comparaison entre la procainamide et la lidocaine sous hypokaliémie d'après Bigger et Heissenbuttel [1969]

Donnée touchée	Procaine Amide	Lidocaine
Potentiel diastolique	↑	→ ou ↑
Automaticité	↓	↓
Seuil de fibrillation	↑	↑
<b>Durée du potentiel d'action (DPA)</b>		
<b>Fibre de Purkinje</b>	↑ légèrement	↓
<b>Muscle ventriculaire</b>	↑ légèrement	↓
<b>Période réfractaire effective (PRE)</b>		
<b>Fibre de Purkinje</b>	↑	↓
<b>Muscle ventriculaire</b>	↑	↓
$\Delta DPA/\Delta PRE$	< 1.0	< 1.0
Phase 0 (Purkinje)	↓	→
Réponse membranaire (Purkinje)	↓	→
Vitesse de conduction (Purkinje)	↓	→ ou ↑
Conduction AV	→ ou ↑	→ ou ↓
Arythmie par intoxication digitalique	+	+++

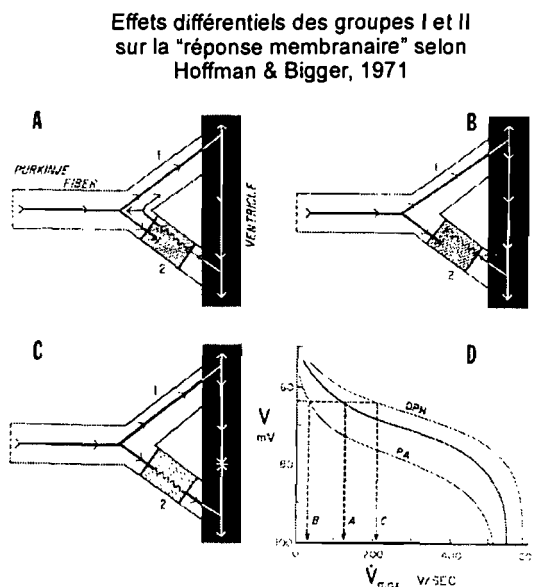
B. Classification proposée à partir de résultats obtenus sous hypokaliémie d'après Hoffman et Bigger [1971]

Donnée touchée	Groupe I		Groupe II
	Procainamide Quinidine	Propranolol	DPH Lidocaine
<b>Fibre de Purkinje</b>			
Automaticité	↓	↓	↓
Réponse membranaire	↓	↓	→ ou ↑
Vitesse de conduction	↓	↓	→ ou ↑
<b>PRE</b>	↑	↓	↓
<b>DPA</b>	↑	↓	↓
$\Delta PRE$ relative à $\Delta DPA$	↑	↑	↑
Excitabilité	↓	↓	→
Conduction AV	→ ou ↑	→ ou ↑	→ ou ↓
Arythmies par la digitale	+	++	+++
Arythmies par ischémie	++	+	++ ?

C. Classification proposée par Singh, Vaughan-Williams et Hauswirth à partir de résultats obtenus sous normo- et hyperkaliémie (1974) [Singh & Hauswirth, 1974]

- Groupe 1a : dépression de la membrane et ↑ de DPA (quinidine, procainamide, disopyramide).
- Groupe 1b : dépression de la membrane et ↓ de DPA (DPH, lidocaine).

Pour appuyer ces affirmations, Bigger et ses collaborateurs avancent que dans la fibre de Purkinje, la lidocaine et la diphénylhydantoïne, contrairement à la procainamide, à la quinidine et au propranolol, ne modifient pas l'excitabilité, la vitesse de conduction et la réponse membranaire et qu'elles peuvent même produire une augmentation de ces deux derniers paramètres [Hoffman & Bigger, 1971]. Ces propriétés seraient propres à ces deux médicaments et pourraient, selon ces auteurs, parvenir à lever le blocage unidirectionnel de la conduction. Ils prévendraient donc la réentrée autrement qu'en produisant un blocage bidirectionnel comme le font d'autres antiarythmiques (Fig. 11).



**Figure 11 : Assises de la tentative de classification par Hoffman et Bigger [1971] et répercussions sur les mécanismes d'action supposés de la procainamide (PA) et d'un médicament classé avec la lidocaine (la DPH, ou diphénylhydantoïne).**

Bigger et ses collaborateurs avaient alors attribué l'effet différentiel de ces deux médicaments au fait que, contrairement aux médicaments du groupe de la procainamide qui convertissent le blocage de conduction unidirectionnel (panneau A) en blocage de conduction bidirectionnel (panneau B), les médicaments du groupe de la lidocaine peuvent augmenter la réponse membranaire, la vitesse de conduction et conserver l'excitabilité à des niveaux stables et lever tout blocage de conduction dans des conditions expérimentales données (panneau C). D. Selon cette ligne de pensée, la procainamide déporterait la courbe associant le  $\dot{V}_{max}$  au voltage à des  $\dot{V}_{max}$  plus faibles (vers la gauche) alors que le DPH déporterait cette courbe vers des valeurs de  $\dot{V}_{max}$  plus élevées (vers la droite).

On tente au moins à deux reprises en 1971 d'imposer une classification des antiarythmiques sur la base de ce qui cause l'augmentation du rapport de l'augmentation de période réfractaire sur la variation de la durée du potentiel d'action ( $\Delta\text{PRE}/\Delta\text{DPA}$  : Tableau IIB) [Hoffman & Bigger, 1971; Bassett & Hoffman, 1971]. On trouve l'origine de la classification proposée en 1971 dans un tableau que Bigger et Heissenbuttel ont présenté deux ans plus tôt pour relier les effets cliniques différentiels de la procainamide et de la lidocaine à des considérations électrophysiologiques dans la fibre de Purkinje (Tableau IIA). Selon ce tableau, contrairement à la procainamide, la lidocaine n'affecterait ni  $\dot{V}_{\text{max}}$  (la vitesse maximale de la phase 0 du potentiel d'action), ni la réponse membranaire, ni la vitesse de conduction. Ce dernier paramètre pourrait même être augmenté par la lidocaine [Bigger & Heissenbuttel, 1969]. Cependant, ils s'étonnent eux-mêmes de ces résultats («(...) *It is fascinating that this drug, which shares with procaine amide and quinidine features of structure thought to be responsible for antiarrhythmic activity, has electrophysiological properties so different from these other agents. (...)*») et leurs observations d'alors sont plus nuancées qu'elles ne le seront en 1971.

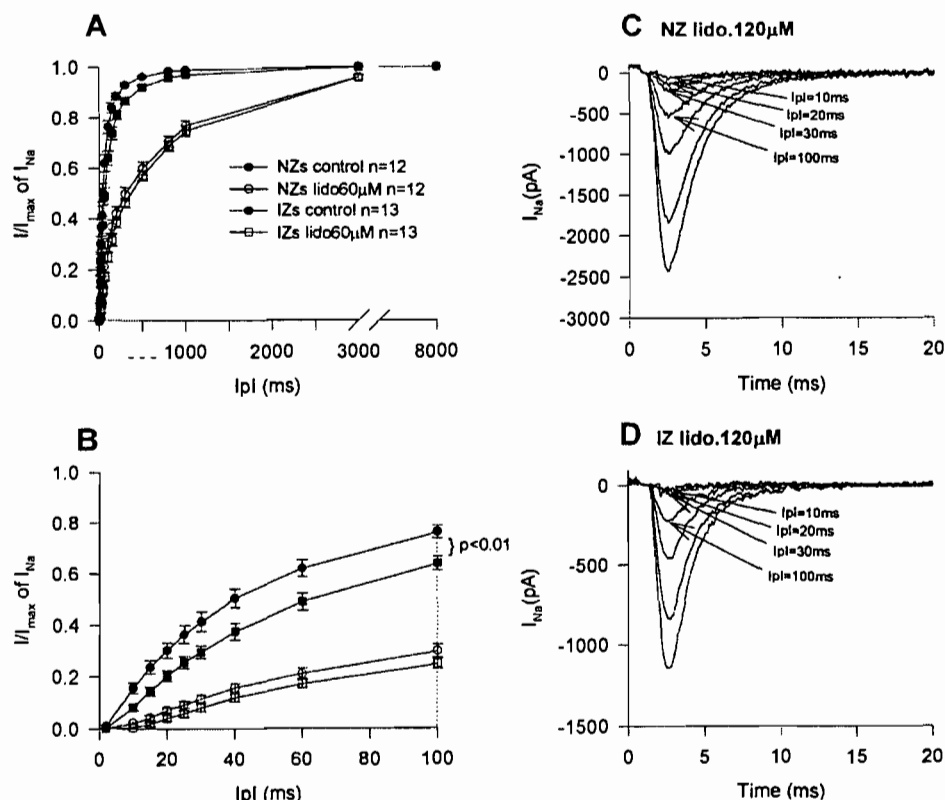
Comme le fera remarquer Vaughan-Williams par la suite [1975], la classification de 1971 ne contribuait pas vraiment à éclaircir la question des antiarythmiques pour le clinicien : elle fait complètement abstraction des grands principes d'action sur lesquels se basait sa classification de 1970. Cependant, elle a le mérite de proposer des mécanismes d'action sur les circuits de réentrée différents pour la procainamide et la lidocaine; elle a aussi le mérite de soulever une controverse qui participera à orienter la recherche sur les effets des antiarythmiques dans le tissu pathologique. En effet, dans les années qui suivront, certains auteurs prouveront qu'en diminuant les périodes réfractaires dans les fibres de Purkinje, la lidocaine tend aussi à les homogénéiser : par ce mécanisme, elle peut diminuer la probabilité qu'un blocage unidirectionnel ne se forme à la jonction du réseau de Purkinje avec le tissu musculaire [Sasyniuk & Ogilvie, 1975]. La levée du blocage unidirectionnel est donc un mécanisme antiarythmique qui est peut-être exclusif à ce contexte expérimental et qui reste à démontrer dans le muscle cardiaque [Rosen et al., 1972]. Le point le plus marquant est que les expériences de Bigger et de ses

collaborateurs étaient effectuées à des concentrations extracellulaires de potassium qui se situaient nettement sous la limite inférieure des niveaux physiologiques : de 2.7 à 3.0 mmol/l. Par un commentaire relatant des résultats étant sur le point d'être publiés [Sasyuniuk & Ogilvie, 1975] et grâce à une série d'articles à laquelle participent Vaughan-Williams et Singh [Singh & Vaughan-Williams, 1971, Singh & Hauswirth, 1974] il est rapidement démontré que la lidocaine et le diphenylhydantoïne agissent en fait en produisant du blocage bidirectionnel, comme la procainamide. En effet, ces médicaments parviennent tous deux à inhiber l'excitabilité du muscle cardiaque à des concentrations extracellulaires physiologiques de potassium : de 3.5 à 5.0 mmol/l.

Devant le fait que la classification de 1971 ne permette pas de donner une vision générale des antiarythmiques pour les cliniciens, Bigger et Hoffman l'abandonnent eux-mêmes complètement [Bigger & Hoffman, 1993]. Singh, Vaughan-Williams et Hauswirth proposent en 1974 une classification alternative dans laquelle les médicaments comme la procainamide qui affectent la conduction dans le tissu normal sont regroupés dans un groupe 1a et les médicaments qui n'agissent qu'à des niveaux de potassium extracellulaire élevés comme la lidocaine sont classés dans le groupe 1b (Tableau IIC) [Singh & Vaughan-Williams, 1971; Singh & Hauswirth, 1974]. Dans la foulée, Singh et ses collaborateurs démontrent aussi que l'efficacité de la lidocaine augmente avec l'augmentation des concentrations extracellulaires de potassium [Singh & Hauswirth, 1974] et que la potentialisation de l'effet de la lidocaine par l'hypoxie [Hondegghem et al., 1974] et par l'hyperkaliémie est attribuable à la diminution du potentiel de repos qui en résulte [Chen et al., 1975]. De là, Singh et ses collaborateurs établissent que le pouvoir de la lidocaine de prévenir la fibrillation ventriculaire [Lie et al., 1974] est au moins en partie attribuable à son action spécifique sur le muscle dont les membranes sont dépolarisées [Singh & Hauswirth, 1974]. L'effet préférentiel de la lidocaine sur ce tissu est vérifié dans l'ischémie aiguë [Kupersmith et al., 1975; Lazzara et al., 1978], dans les fibres de Purkinje prélevées plusieurs jours après une occlusion coronarienne [Allen et al., 1975; Brennan et al., 1978] et dans le tissu endommagé par l'ischémie [El-Sherif et al., 1977]. Des études récentes montreront que non seulement la lidocaine se lie de façon préférentielle aux canaux dans l'état inactivé, mais qu'elle accélère aussi l'inactivation :



elle augmente la vitesse à laquelle les canaux sodiques cessent d'être disponibles (Fig. 12) [Pu et al., 1998]. Ces effets ne résulteraient pas réellement d'une action qui maintiendrait le canal sodique dans l'état inactivé. En fait, la liaison de la lidocaine avec son récepteur entraînerait une diminution de la sensibilité du canal à des variations de différences de potentiel, ce qui produirait une inhibition du courant sodique [Hanck et al., 2000].

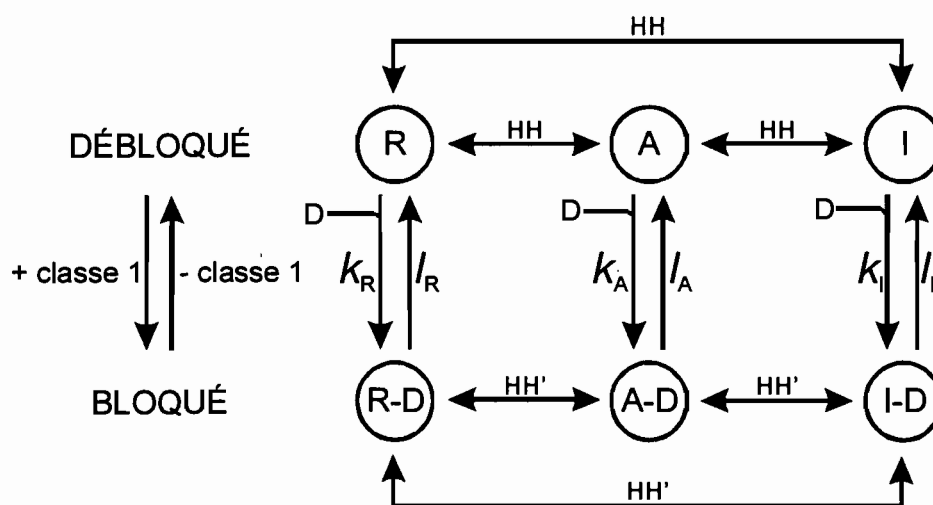


**Figure 12 : Effets de la lidocaine (lido) sur le décours temporel du recouvrement de la disponibilité des canaux sodiques [Pu et al., 1998].**

A. et B. Recouvrement de la disponibilité des courants sodiques ( $I_{Na}$ ) au moyen de la technique de «patch clamp en whole cell» à partir d'un potentiel ( $V_H$ ) de -100 mV sans médicament (symboles pleins) et après la superfusion de lidocaine (60  $\mu$ mol/l) pendant dix minutes dans des cellules isolées du tissu normal (NZ) et du tissu endommagé par l'ischémie (IZ) chez le chien. La lidocaine retarde la récupération des courants sodiques de façon plus marquée dans le tissu endommagé par l'ischémie que dans le tissu normal. C. et D. À 120  $\mu$ mol/l, la lidocaine réduit le recouvrement de la disponibilité des courants sodiques de façon plus marquée dans le tissu endommagé par l'ischémie que dans le tissu sain.

### La théorie du récepteur modulé

Hondeghem et Katzung [1977, 1984] concluent que l'interaction des bloqueurs sodiques avec les canaux doit être dépendante de la fréquence de dépolarisation et du voltage à partir des faits suivants. Sous l'effet des médicaments de classe 1 comme la quinidine : (1) les canaux sodiques se comportent comme si la dépendance au voltage de la courbe d'inactivation était déportée vers des valeurs plus négatives [Weidmann, 1955]; (2) le blocage de  $I_{Na}$  s'accroît progressivement avec chaque potentiel d'action successif d'un train de stimulation rapide [Johnson & McKinnon, 1957]; et (3) la vitesse de récupération du blocage est plus élevée lorsque le potentiel transmembranaire est élevé que dans le tissu dépolarisé [Chen et al., 1975]. En 1977, Hondeghem et Katzung, élaborent la théorie du récepteur modulé (Fig. 13).



**Figure 13 : Diagramme qui décrit la théorie du récepteur modulé de Hondeghem et Katzung [1977].**

Les canaux liés aux médicaments sont représentés par R, A et I selon qu'ils sont dans un état de repos, dans un état activé et dans un état inactivé.  $k_R$ ,  $k_A$  et  $k_I$  sont les constantes d'association entre les canaux libres et les canaux liés aux médicaments alors que  $l_R$ ,  $l_A$  et  $l_I$  en sont les constantes de dissociation. HH sont les réactions qui suivent le modèle d'Hodgkin-Huxley et les réactions HH' suivent le même modèle mais avec une modification de la dépendance de la courbe d'inactivation au voltage.

La théorie du récepteur modulé s'inspire de l'affinité de liaison «conformation-dépendante» des enzymes allostériques et elle pose les éléments suivants : (1) Les

antiarythmiques de classe 1 se lient à un endroit situé très près du canal sodique ou sur celui-ci; (2) L'affinité du récepteur pour le médicament est modulée par l'état du canal et/ou le potentiel, les canaux sodiques à l'état de repos (R), à l'état activé (A) et à l'état inactivé (I) peuvent présenter différentes cinétiques d'interaction avec les médicaments, et (3) Les canaux auxquels une molécule de médicament est liée diffèrent des canaux «non-liés» en ce qu'ils ne sont pas perméables au sodium et que leur dépendance au voltage est déplacée vers des potentiels plus négatifs. Bien entendu, l'association du médicament avec le canal sodique suit la loi d'action de masse et tout comme les canaux sodiques libres, les canaux sodiques bloqués suivent la cinétique prescrite par le modèle d'Hodgkin-Huxley [1952]. En d'autres termes, le canal sodique effectue des transitions entre ses trois états en réponse à des modifications du potentiel transmembranaire. Les médicaments de classe 1 n'agissent pas simplement en bloquant le canal sodique, mais en prévenant (ou en prolongeant) aussi le temps de récupération du canal de l'état inactivé.

La théorie du récepteur modulé est très rapidement et largement acceptée : la sélectivité d'un médicament pour le tissu dépolarisé stimulé à rythme rapide dépend de ses propriétés de liaison préférentielle aux canaux dans l'état ouvert ou inactivé. Par exemple, dans le tissu normal, la lidocaine produit peu de blocage tonique (après une pause prolongée) et peu de blocage phasique (fréquence dépendant), alors que dans le tissu endommagé par l'ischémie où la probabilité que les canaux sodiques soient dans un état inactivé est élevée, elle produit à la fois les deux formes de blocage [Bean et al., 1983]. Comme l'observent Cardinal et ses collaborateurs [Cardinal et al., 1981], cela signifie que pendant l'ischémie aiguë, le tissu dépolarisé devient inexcitable sous lidocaine et ne peut pas participer à la fibrillation ventriculaire bien que la lidocaine puisse avoir une action arythmogène dans certaines circonstances [Carson et al., 1986b].

### *Différences profondes entre la lidocaine et la procainamide*

L'affinité de la lidocaine pour chacun des états du canal est comme suit :  $I \geq A \gg R$  [Hondegheem & Matsubara, 1984]. Cependant, la procainamide présente moins d'affinité pour le canal activé que pour le canal inactivé [Sada et al., 1979] et son spectre d'affinité ( $I \gg A \gg R$ ) est donc différent. Comme celui de la lidocaine, l'effet de la

procainamide est potentialisé par l'hyperkaliémie, mais on remarque qu'il peut survenir à une fréquence de stimulation aussi basse que 1 Hz [Sada et al., 1979]. Une revue de la littérature sur les effets de la lidocaine et de la procainamide sur deux paramètres reliés à  $I_{Na}$  à des potentiels de repos variés (le  $\dot{V}_{max}$  et la vitesse de conduction), indique que la lidocaine est à peu près cinq fois plus puissante que la procainamide (Tableau III).

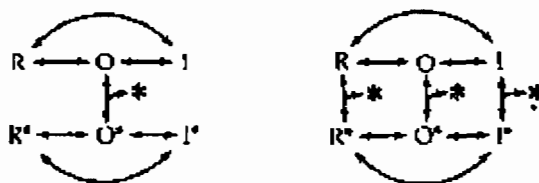
Il existe donc des différences notables entre la lidocaine et la procainamide quant à leurs modes d'interaction avec les canaux sodiques. Comme la masse molaire de la lidocaine est de 234.3 g et celle de la procainamide est de 235.8 g, la différence entre ces deux molécules provient probablement d'autres facteurs. Dans sa version de la théorie du récepteur modulé, Hille [1977] apporte une nuance fondée sur les travaux de Strichartz [1973] selon lesquels un dérivé quaternaire hydrophile de la lidocaine ne produit qu'un blocage usage-dépendant. Pour un agent pharmacologique ionisé ou chargé (hydrophile), la liaison et la libération du canal exigeraient que ceux-ci soient ouverts (Fig. 14A) et ceci favoriserait l'accumulation du blocage de battement en battement. Pour un agent pharmacologique neutre (lipophile), l'interaction pourrait s'effectuer même si le pore est fermé, via la phase lipidique de la membrane plasmique (Fig. 14B), et elle serait donc moins susceptible de produire une accumulation du blocage. De cette façon, les bloqueurs sodiques atteindraient le récepteur à l'intérieur du canal en passant directement à travers la membrane bilipidique ou en passant par un pore ouvert (Fig. 14C). Une fois enclavés à l'intérieur du canal, les anesthésiques locaux sont exposés aux protons extracellulaires. Les bloqueurs sodiques peuvent être alors ionisés et présenter des propriétés usage-dépendantes [Schwarz et al., 1977].

**Tableau III : Effets de la lidocaine et de la procainamide sur  $\dot{V}_{max}$  ou sur la vitesse de conduction dans la fibre musculaire ou la fibre de Purkinje.**

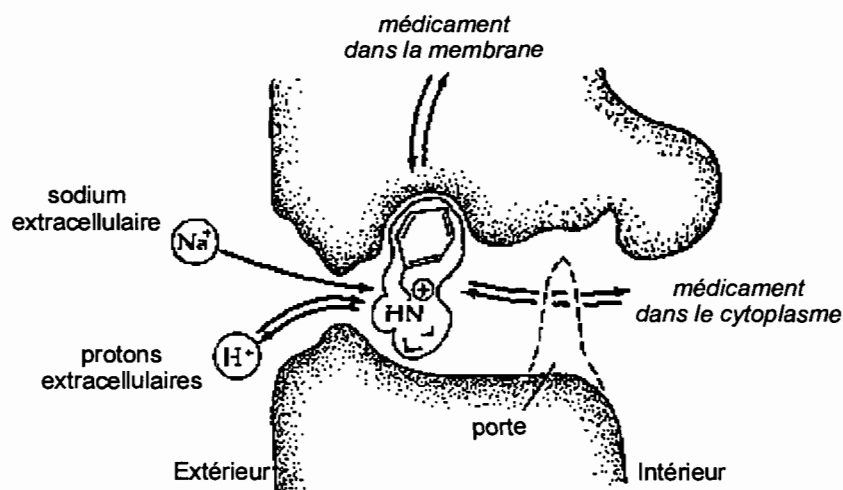
A. Études sur la lidocaine	Tissu	Variable	Durée Cycle (ms)	Conc. ( $\mu\text{mol/l}$ )	Dépression (%)
Chen et al., 1975	M. intact	$ dV/dt_{max} $	> 1000	30.7	10.6
Brennan et al., 1978	P. ischémique	$\dot{V}_{max}$	> 1000	21	27
	P. ischémique	$\dot{V}_{max}$	> 1000	84	29
Courtney, 1980	M. intact	$\dot{V}_{max}$	300	30	14
Ehring & Hondeghem, 1980	M. intact	$\dot{V}_{max}$	200	22	60
Campbell, 1983	M. intact	$\dot{V}_{max}$	300	200	40
Toyama & Furuta, 1983	M. dépolarisé	$\dot{V}_{max}$	1000	10	16.1
	M. dépolarisé	$\dot{V}_{max}$	1000	50	32.2
Buchanan et al., 1985	M. dépolarisé	$\dot{V}_{max}$	200	30	50
Ricciopo & Sperelakis, 1985	M. embryonn.	$\dot{V}_{max}$	750	100	100
Varro et al., 1985	P. intact	$\dot{V}_{max}$	300	14.8	9.5
Kodama et al., 1987	M. intact	$\dot{V}_{max}$	100	20	15.2
	M. intact	$\dot{V}_{max}$	100	40	20.7
Nattel, 1987	P. intact	$\dot{V}_{max}$	200	21.3	6.4
Varro et al., 1987	M. intact	$\dot{V}_{max}$	500	17.1	21.2
Arlock, 1990	M. intact	$\dot{V}_{max}$	300	10	65
Pallandi et al., 1988	P. intact	VC	200	15	10
	P. intact	VC	200	25	15.3
Anderson et al., 1990	M. intact	VC	200	22	17
Campbell & Hemsworth, 1990	M. ischémique	$\dot{V}_{max}$	300	15	60
Hill et al., 1990	M. ischémique	VC	165	30	49
Kodama et al., 1990	M. intact	$\dot{V}_{max}$	100	40	31.8
Quinteiro et al., 1990a	M. intact	$\dot{V}_{max}$	300	21.3	14.3
Hélie et al., 1995	M. ischémique	VC	200	24.4	13.6
	M. ischémique	VC	200	42.3	30.3
Moyenne $\pm$ Écart type			403 $\pm$ 343	37.4 $\pm$ 39.9	30.3 $\pm$ 22.6
B. Études sur la procainamide	Tissu	Variable	Durée Cycle (ms)	Conc. ( $\mu\text{mol/l}$ )	Dépression (%)
Sada et al., 1979	M. dépolarisé	$\dot{V}_{max}$	200	370	22.4
Courtney, 1980	M. intact	$\dot{V}_{max}$	300	300	25
Ehring & Hondeghem, 1980	M. intact	$\dot{V}_{max}$	200	180	33
Campbell, 1983b	M. intact	$\dot{V}_{max}$	300	180	41
Toyama & Furuta, 1983	M. dépolarisé	$\dot{V}_{max}$	1000	170	5.9
	M. dépolarisé	$\dot{V}_{max}$	1000	340	11.8
Buchanan et al., 1985	M. dépolarisé	$\dot{V}_{max}$	200	240	50
Ricciopo & Sperelakis, 1985	M. embryonn.	$\dot{V}_{max}$	750	100	50
Varro et al., 1985	P. intact	$\dot{V}_{max}$	300	110	36
Kadish et al., 1986	M. intact	$\dot{V}_{max}$	1000	84.8	23
Nattel, 1987	P. intact	$\dot{V}_{max}$	300	114.5	17.8
Varro et al., 1987	M. intact	$\dot{V}_{max}$	500	212	21.5
Pallandi et al., 1988	P. intact	VC	200	20	9.6
	P. intact	VC	200	40	6.7
Dangman & Miura, 1989	P. intact	$\dot{V}_{max}$	300	42	13
Moyenne $\pm$ Écart type			439 $\pm$ 331	167 $\pm$ 109	24.4 $\pm$ 14.7

M. : fibre musculaire, P. : fibre de Purkinje,  $\dot{V}_{max}$  : vitesse maximale de montée de la phase 0 du potentiel d'action, VC : vitesse de conduction.

A. Médicament chargé      B. Médicament non chargé



C. Récepteur d'un bloqueur sodique

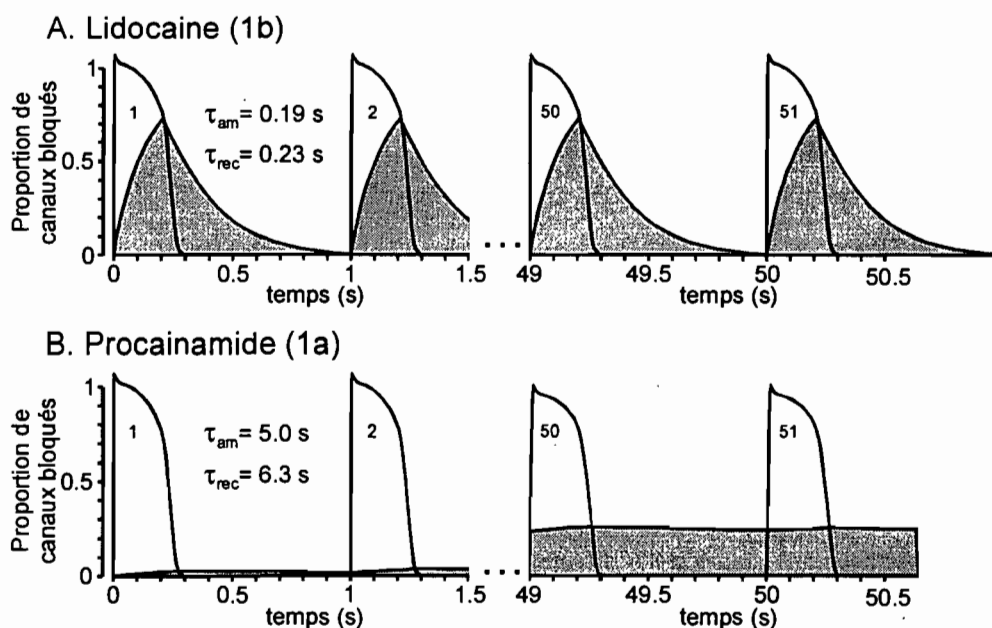


**Figure 14 :** *Hypothèses pour expliquer le blocage par les anesthésiques locaux* [Hille, 1992].

États et transitions des canaux sodiques soumis à une molécule de médicament chargé. A. Un médicament chargé (hydrophile) ne peut entrer et sortir de son site d'action que lorsque le canal est ouvert. B. Un médicament neutre (hydrophobe) peut rejoindre et quitter son site d'action même quand le canal n'est pas ouvert. C. Il existe deux voies d'accès possibles d'un bloqueur sodique pour son site d'action. Les ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{H}^+$  peuvent rejoindre et lier les molécules de médicament à travers le filtre sélectif.

En 1980, devant ces observations et devant le fait que la dépendance à la fréquence de médicaments comme la lidocaïne est différente de celle de médicaments comme la procainamide dans le tissu cardiaque normal, Courtney démontre qu'avec la masse molaire, le coefficient de partition avec l'octanol (un indice de la liposolubilité :  $\text{Log P}$ ) et le  $\text{pK}_a$ , il est possible de calculer le temps de «demi-recouvrement» du blocage pour chaque anesthésique local avec un coefficient de corrélation de 0.95 [Courtney, 1980]. Il démontre par le fait même et par des expériences complémentaires que cette

constante est virtuellement indépendante de la concentration du médicament en présence [Courtney, 1980]. Comme la lidocaïne est beaucoup plus liposoluble que la procainamide (Log P respectifs de 2.9 et 0.8), qu'elle est beaucoup moins ionisée que la procainamide à un pH voisin de 7 (pKa respectifs de 7.9 et 9.2) et que leurs masses molaires sont presque égales (Fig. 9), on obtient avec la formule de Courtney un temps de «demi-recouvrement» du blocage qui est beaucoup plus court pour la lidocaïne que pour la procainamide (0.3 et 2.3 s respectivement). Courtney conclut que la principale conséquence de ces résultats est qu'une séquence très brève de potentiels d'action à une fréquence rapide est nécessaire pour obtenir une dépression d' $I_{Na}$  maximale avec un médicament comme la lidocaïne alors que l'effet d'un médicament comme la procainamide ne se stabilise qu'après un beaucoup plus grand nombre de potentiels d'action puisqu'il se produit alors une accumulation du blocage de dépolarisation en dépolarisation (Fig. 15).



**Figure 15 : Variations du blocage induit par la lidocaïne (A) et par la procainamide (B) en fonction du temps pendant une stimulation avec un cycle de 1000 ms (inspiré de [Weirich & Antoni, 1990]).**

Dans un cas où le blocage au repos est négligeable, l'intervalle diastolique auquel correspond la moitié du blocage usage dépendant maximal ( $t_{r50}$ ) est décrit par l'équation :  $t_{r50} = \tau_{rec} \times \ln[2 - e^{(-DPA/\tau_{arn})}]$  où  $\tau_{arn}$  est la constante de temps de l'amorce du blocage,  $\tau_{rec}$  est la constante de temps de la récupération du blocage et DPA est la durée du potentiel d'action. Cet intervalle diastolique ( $t_{r50}$ ) dépend donc presque exclusivement

de la cinétique de liaison des bloqueurs sodiques avec les canaux. Plus la cinétique de liaison d'un médicament est lente, plus les valeurs de  $\tau_{am}$  et de  $\tau_{rec}$  sont élevées et plus long est l'intervalle diastolique auquel le blocage est égal à la moitié du blocage maximal est grand. La procainamide représente un cas dans lequel le blocage observé lors des potentiels d'action subséquents augmente progressivement par une accumulation de blocage de battement en battement alors que la lidocaine représente un autre cas où le blocage disparaît avant chaque dépolarisation subséquente et ne produit donc pas d'effet cumulatif.

La même année, Ehring et Hondeghem [1980] démontrent que l'effet de la lidocaine est maximal dès le deuxième potentiel d'action alors qu'un effet maximal n'est obtenu qu'après le 10<sup>ième</sup> battement sous procainamide. Après avoir étudié des dérivés des deux médicaments sur ce comportement, ils concluent que le lien amide et la longueur de la chaîne carbonée de la procainamide sont responsables de la différence de cinétique d'interaction avec le canal. Depuis, d'autres auteurs ont étudié ce problème et ont précisé le lien entre la structure et l'activité de ces molécules [Bokesch et al., 1986, Ehring et al., 1988; Zamponi et al., 1993]. Les deux principales conséquences de ces différences de structure tridimensionnelle de ces molécules seraient que pour la lidocaine contrairement à la procainamide : (1) les deux atomes d'azote de la chaîne sont distants l'un de l'autre et (2) le plan formé entre cette chaîne et le noyau benzène est orthogonal (Fig. 10). Ainsi, les noyaux aromatiques ne s'adapteraient pas de la même façon à un secteur hydrophobe du canal [Zamponi et al., 1993]. Ce secteur pourrait comporter plusieurs sites effecteurs dans le canal (du moins pour la lidocaine), dont un pour la liaison au canal dans l'état inactivé et un autre pour atténuer la sensibilité des canaux sodiques à des variations de différences de potentiel transmembranaire [Hanck et al., 2000].

### ***La classification en 1a, 1b et 1c***

Ensuite, de nouveaux bloqueurs sodiques ayant des propriétés différentes de celles de la procainamide et de la lidocaine ont fait leur apparition (i.e. l'encaïnide, la flécaïnide et la lorcaïnide). En 1980, Harrison propose d'ajouter une classe 1c pour les inclure dans la classification de 1974 (Tableau IVA). Cependant, la sous-classification



d'Harrison est uniquement basée sur des effets différentiels sur la vitesse de conduction et sur la durée de QRS (deux mesures indirectes de l'activité des canaux sodiques). Il observe que les médicaments de la classe 1b ont peu d'effet sur ces variables à des concentrations thérapeutiques moyennes alors que les médicaments de la classe 1a ralentissent la conduction et prolongent la durée de QRS à des concentrations thérapeutiques élevées, et que ceux de la classe 1c ralentissent la conduction et élargissent le QRS même à des concentrations thérapeutiques faibles [Harrison, 1981]. Cette classification proposée à partir d'observations cliniques prévaudra par la suite bien qu'au départ elle avait une assise scientifique presque artificielle sans relation avec des mécanismes d'actions électrophysiologiques ou un mode d'action sur le canal sodique.

**Tableau IV : Classification en 1a, 1b et 1c**

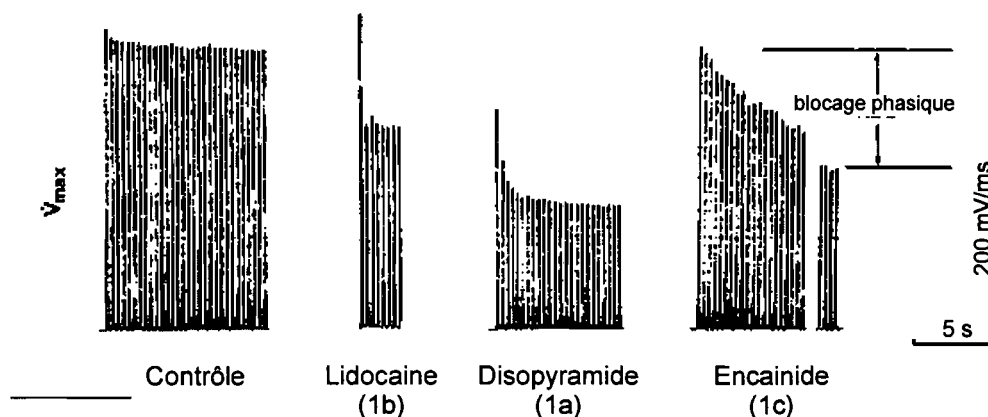
A. Adaptation de la classification de 1974 par Harrison [1981]

Classe	Actions	Agents
IA	Élargit le QRS et ralentit la conduction à haute concentration Prolonge l'intervalle QT et augmente la durée du potentiel d'action Augmente les périodes réfractaires	Quinidine Procainamide Disopyramide Cibenzoline
IB	Effets limités sur le QRS et la conduction Raccourcit la repolarisation et le QT Augmente le seuil de fibrillation	Lidocaine Tocainide Mexiletine Ethmozin
IC	Élargit le QRS et ralentit la conduction à basse concentration Peu d'effet sur la repolarisation et sur la durée du potentiel d'action Faibles changements de l'état réfractaire	Encainide Lorcaïnide Flécaïnide Propafénone Indécaïnide

B. Résumé des résultats de Campbell [1983b]

	Classe 1a	Classe 1b	Classe 1c
Amorce de la dépression de $\dot{V}_{max}$	Intermédiaire	Rapide	Lente
Nombre de potentiels d'action avant la stabilisation de l'effet.	entre 5 et 20	< 5	> 20
DPA	+	-	
PRE	++	+	
Augmente PRE/DPA	+	++	
Exemples	Disopyramide Procainamide Quinidine	Lidocaine Mexilétine Tocainide	Encainide Flécaïnide Lorcaïnide

C'est Campbell qui, pendant ses études graduées chez Vaughan-Williams en 1983, réussit à rallier cette classification aux travaux publiés depuis 1977, en particulier à ceux de Hondeghem, de Courtney et de leurs collaborateurs [Campbell, 1983b]. Il rassemble les données concernant le temps nécessaire pour que neuf antiarythmiques de classe 1 se libèrent des canaux sodiques pendant des salves de stimulation à différentes fréquences. Il propose que tous ces médicaments puissent être classés en trois sous-groupes avec une cinétique «rapide» de liaison au canal (constante de temps  $< 2$  s : lidocaïne, tocaïne et mexilétine), «lente» (constante de temps  $> 15$  s : flécaïne, encainide et lorcaïne) et «intermédiaire» (quinidine, disopyramide et procainamide) (Fig. 16, Tableau IVB). Ainsi, en les classifiant uniquement selon leur comportement *in vitro* en rapport avec leur cinétique d'interaction avec le canal sodique, ces médicaments se retrouvent tous exactement dans les mêmes classes que celles qu'Harrison et d'autres ont proposées sur la base d'observations cliniques.



**Figure 16 : Effets de la lidocaïne (1b), de la disopyramide (1a) et de l'encainide (1c) sur la pente maximale de la phase 0 de potentiels d'action ( $\dot{V}_{max}$ ) pendant la transition entre un état de repos et une stimulation avec un cycle de 300 ms [Campbell, 1983b].**

Il y a une légère diminution de  $\dot{V}_{max}$  (blocage fréquence dépendant) dans la préparation contrôle et une diminution marquée et de façon comparable de  $\dot{V}_{max}$  en présence de chacun des médicaments (40.4, 50.9 et 50.0 % avec chaque médicament respectivement). Le blocage s'établit de façon très rapide avec la lidocaïne (en moins de 1.7 potentiels d'action), très lentement avec l'encainide (en  $\sim 40$  potentiels d'action de sorte que les 20 premières et les quatre dernières valeurs d'un train de 60 stimuli sont illustrées) et à un taux de blocage intermédiaire avec la disopyramide (en  $\sim 9$  potentiels d'action). La procainamide produit un blocage un peu plus lent que ce dernier médicament (blocage en  $\sim 18$  potentiels d'action).

Dès lors, il est possible de classifier les anesthésiques locaux selon qu'ils soient FIFO («*fast in fast out*») ou «SISO» («*slow in slow out*»). Un médicament «SIFO» serait de peu d'utilité alors qu'un médicament «FISO» serait potentiellement toxique par son pouvoir d'accumuler les canaux bloqués d'un battement à l'autre. La lidocaine et la procainamide sont de bons exemples pour exprimer les différences entre «FIFO» et «SISO», les constantes de temps de l'amorce du blocage ( $\tau_{am}$ ) et du recouvrement de celui-ci ( $\tau_{rec}$ ) par la lidocaine sont respectivement de moins de 0.19 s et de 0.23 s («FIFO») alors que celles de la procainamide sont respectivement de 5.0 et 6.3 s, («SISO») soit plus de 25 fois plus lentes [Weirich & Antoni, 1990]. Donc, avec un cycle de dépolarisation de 1 s, la lidocaine procure un niveau de blocage maximal autour de 200 ms après chaque dépolarisation alors qu'après 400 ms déjà, le niveau de blocage redevient très faible et ne pose pas d'encombre à la dépolarisation suivante (Fig. 15A). Par contre, le blocage maximal par la procainamide n'est prévu que quelques secondes après la première dépolarisation et résulte d'un mécanisme d'accumulation progressive. En effet, le blocage par la procainamide est beaucoup plus tenace que le blocage par la lidocaine, et une fois qu'il est parvenu à son maximum, il décline encore plus lentement qu'il ne s'est développé (Fig. 15B). Weirich et Antoni [1990] ont proposé ainsi une classification basée à la fois sur la cinétique de liaison et de libération du canal. En la commentant, Campbell [1992] suggéra cependant qu'il est tout à fait suffisant de considérer un médicament comme ayant une cinétique rapide ou une cinétique lente. Il juge même au passage que la distinction d'Harrison entre les sous-classes 1a et 1c est «arbitraire et peu utile».

### ***Effets arythmogènes et antiarythmiques***

À la suite d'une démonstration effectuée par modélisation [Hondeghe, 1987], Hondeghe a formulé la mise en garde suivante concernant les antiarythmiques de la classe 1c : *«The difference between the blocking capability under the arrhythmogenic condition and that in the normal condition then determines the therapeutic safety. Agents that have long time constants, (...), do not discriminate well between normal and depressed tissue (...) and consequently they are expected to have a lower therapeutic index. (...) I hope that the present trend to search for more potent antiarrhythmic agents*

*that are tested in patients who do not respond to classical class Ia and Ib agents does not lead to a "rush to class Ic drugs."* (...)» De fait, des données expérimentales ont rapidement montré que le blocage des canaux sodiques par des médicaments de classe 1c comme la flécaïnide et l'éncaïnide est tellement tenace qu'il produit du ralentissement de conduction à l'échelle du cœur entier et favorise la réentrée dans des substrats qui n'en produisaient pas nécessairement à l'état basal [Coromilas et al., 1995]. Ces médicaments peuvent ainsi augmenter la mortalité dans des populations porteuses de séquelles de lésions ischémiques [CAST, 1989, Echt et al., 1991]. Comme l'avait prédit Hondeghem, la flécaïnide n'inhibe pas sélectivement la propagation dans des endroits critiques du circuit tels que le tronçon commun réentrant des réentrées en forme de huit. Le ralentissement généralisé de la conduction peut favoriser en soi la constitution de circuits de réentrée [Coromilas et al., 1995; Ranger & Nattel, 1995].

Les seuls médicaments antiarythmiques pour lesquels on a pu démontrer une augmentation de l'espérance de vie dans des cohortes de malades sont ceux de la classe II : les bloqueurs des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques [Singh, 1997; Nademanee et al., 2000]. Il est possible que si la lidocaine et la procainamide subissaient l'épreuve de l'étude clinique rigoureuse à grande échelle sur des populations qui sont peu à risque de mourir subitement, elles connaîtraient le même sort que la flécaïnide et l'éncaïnide [Echt et al., 1991], que le *d*-sotalol et que (probablement) les bloqueurs des canaux calciques. En fait, on ne retrouve qu'une seule étude clinique portant sur la survie sous traitement avec la procainamide, mais elle a été publiée dans la foulée des résultats de l'analyse intérimaire de CAST [1989]. Elle est limitée par le fait d'être rétrospective et de ne pas être randomisée. Elle montre néanmoins que dans un groupe de patients ayant subi un arrêt cardiaque hors de l'hôpital, la procainamide tendrait à réduire la survie des patients par rapport à ceux du groupe non traité [Moosvi et al., 1990]. Plutôt que de conclure de tout ceci qu'il faille bannir complètement les antiarythmiques, le message qui doit être transmis est que l'utilisation d'un antiarythmique peut être justifiée, mais qu'elle doit d'abord être validée par une étude en laboratoire d'électrophysiologie clinique (avec toutes les réserves que ceci implique [Berger et al., 1988]).

Horowitz et ses collaborateurs ont publié en [1978] une des premières études cliniques où les tests faits en laboratoire d'électrophysiologie cardiaque permettaient de déterminer la valeur prédictive de l'efficacité de la procainamide et de la lidocaine sur 20 patients. En ne tenant compte que des 14 patients présentant des tachycardies ventriculaires soutenues associées à une maladie cardiaque athérosclérotique on note dans cette étude : (1) que la procainamide à doses croissantes permet de prévenir leur induction dans 6 cas (43%), mais la lidocaine dans seulement 1 cas (7%) et (2) que dans ce groupe de malades, la procainamide augmente significativement la période des tachycardies ventriculaires (+19% : de 379 à 453 ms) alors que la lidocaine ne le fait pas.

***Utilisation de la lidocaine et de la procainamide dans le traitement des tachycardies ventriculaires soutenues de l'infarctus chronique***

La lidocaine connaît une augmentation de son utilisation dans l'infarctus chronique à la fin des années 70, car elle permet la comparaison avec de nouveaux agents de la classe Ib qui peuvent être administrés oralement (i.e. la tocaïnide, la mexiletine). Même si on a relevé parfois des circonstances où la lidocaine diminuait la période des tachycardies ventriculaires [Buxton et al., 1984], l'hypothèse d'avant 1971 selon laquelle elle agit en levant complètement un blocage unidirectionnel a été abandonnée : la lidocaine pourrait parfois inhiber la réentrée en produisant du blocage bidirectionnel [El-Sherif et al., 1977]. Cependant, les antiarythmiques de classe Ib se sont révélés clairement inefficaces dans la prévention de l'induction des tachycardies ventriculaires [Reiter et al., 1987] et très peu efficaces pour les interrompre [Nasir et al., 1994; Gorgels et al., 1996]. Actuellement, la lidocaine est confinée à un rôle d'adjuvant dans le traitement des «orages» de tachycardies et de fibrillations ventriculaires de la phase d'ischémie aiguë [Newman, 1998].

La procainamide est pour sa part beaucoup plus efficace pour interrompre les épisodes de tachycardie ventriculaire soutenue [Gorgels et al., 1996]. Bien que la courte demi-vie de la lidocaine permette en stoppant sa perfusion de supprimer rapidement d'éventuels effets indésirables comme une chute de la pression artérielle [Nasir et al., 1994; Roden, 1994; Marril et al., 1997], certains auteurs suggèrent que la procainamide

devrait être le premier choix pour traiter les tachycardies ventriculaires monomorphes soutenues par voie intraveineuse [Josephson, 1996; Newman, 1998]. Cependant, tel qu'il vient d'être évoqué, le pouvoir d'un antiarythmique d'interrompre un circuit de réentrée n'implique pas nécessairement qu'il prévienne son induction [Callans & Marchlinski, 1992].

Une étude provenant du même groupe que celle d'Horowitz, mais portant sur une population de 126 malades chez lesquels une tachycardie ventriculaire soutenue était inductible, a permis d'établir à 33% la proportion de ceux pour qui la procainamide peut être efficace [Waxman et al., 1983]. Depuis, une autre étude comparant la procainamide et la lidocaïne a montré que la procainamide parvenait à empêcher l'induction de tachycardies ventriculaires soutenues dans plus de la moitié des cas (sur 29 malades), alors que la lidocaïne était complètement inefficace [Iesaka et al., 1988].

Certains auteurs ont avancé que le pouvoir antiarythmique de la procainamide pourrait être relié à l'augmentation des périodes réfractaires [Furukawa et al., 1989] avec un effet préférentiel sur le tissu endommagé par l'ischémie [Nelson et al., 1995]. Selon eux, cet effet serait dû à un effet de classe 1 qui prolonge l'état réfractaire au delà de la durée du potentiel d'action [Leerssen et al., 1999] plutôt qu'à un effet de classe 3 de son métabolite, le N-acétyl-procainamide (NAPA). Ce métabolite n'est pas produit chez le chien et il ne serait pas produit en quantité suffisante chez l'homme pour avoir un effet prédominant [Ellenbogen et al., 1998]. Puisque la procainamide n'affecte pas significativement le couplage intercellulaire [Daleau et al., 1997], la diminution de la vitesse de conduction devrait dépendre entièrement d'une dépression du courant sodique.

Une variable qui est reconnue depuis longtemps comme jouant un rôle dans le potentiel antiarythmique des agents pharmacologiques est la longueur d'onde ( $\lambda$ ) qui tient à la fois compte de la vitesse de conduction et de la période réfractaire. En effet, la longueur d'onde d'une réentrée est la distance parcourue par le front d'onde pendant un intervalle de temps proportionnel à la durée de la période réfractaire. Elle est le produit de la vitesse de conduction (VC) et de la période réfractaire (PR) (tel que :  $\lambda = VC \times PR$ ).

Quand  $\lambda$  augmente au delà de la longueur du circuit de réentrée, le front d'onde peut empiéter dans la queue de tissu réfractaire obtenu au cycle précédent, ce qui peut entraîner l'interruption de la réentrée. Dans des cœurs normaux, la procainamide n'augmente pas  $\lambda$  parce qu'elle diminue la vitesse de conduction plus qu'elle augmente la période réfractaire [Derakhchan et al., 1994; Kirchhof et al., 1998]. Dans le ventricule ischémique, Marchlinski et ses collaborateurs [1989] ont montré que l'augmentation de la durée du QRS obtenue en réponse à la stimulation la plus rapide possible corrèle bien avec l'augmentation de période des tachycardies ventriculaires. Selon eux, ceci indiquerait que l'augmentation de période de réentrée obtenue avec la procainamide est causée par une diminution de la vitesse de conduction et non par un empiètement du front d'onde dans la fin de l'onde de dépolarisation précédente.

***Répercussion des effets différentiels de la lidocaïne et de la procainamide sur la dynamique de l'excitabilité du tissu endommagé par l'ischémie***

Dans certains cas, les malades présentant des tachycardies ventriculaires non soutenues mais symptomatiques peuvent être traités avec la lidocaïne ou la procainamide [Roden, 1994]. Même si les arythmies ne sont pas supprimées, le traitement peut procurer un soulagement en augmentant le cycle des réentrées [Davis et al., 1982]. On croit que cet effet est causé en grande partie par une diminution de l'excitabilité du tissu endommagé par l'ischémie sur le parcours du front d'onde réentrant [Kay et al., 1989; Aizawa et al., 1997].

L'augmentation du cycle des tachycardies ventriculaires qui est produite par les médicaments de la classe 1a comme la procainamide est retrouvée de façon plus constante [Kay et al., 1989; Steinberg et al., 1992; Kidwell et al., 1993; Buxton et al., 1993; Aizawa et al., 1997] qu'avec les médicaments de la classe 1b comme la lidocaïne [Steinberg et al., 1992; Lemarbre et al., 2000]. Couplé au fait qu'il existe des différences d'efficacité antiarythmique qui sont reconnues entre ces deux médicaments, ceci suggère que ces deux sous-classes de médicaments pourraient exercer des effets différentiels sur la dynamique temporelle et sur la dynamique spatiale des circuits de réentrée.

#### 4 Buts et objectifs

Le «Sicilian Gambit», un groupe d'étude international qui s'est réuni en 1991 et les articles de synthèse qui ont été publiés depuis [Grant, 1997; Nattel & Singh, 1999; Campbell, 2000; Hondeghem, 2000] ont recommandé que les classifications des antiarythmiques servent à mieux cerner les propriétés électrophysiologiques de chacun d'entre eux pour adapter la thérapeutique au cas par cas. Beaucoup d'études (et en particulier les études cliniques) ont tenté de déterminer l'efficacité de l'un ou l'autre des antiarythmiques, mais très peu se sont appliquées à déterminer d'abord les propriétés du substrat à l'origine de ces arythmies : il en résulte que l'utilisation des antiarythmiques demeure essentiellement empirique.

Dans le Chapitre II, nous verrons quelle est la dynamique temporelle du circuit de réentrée de tachycardies ventriculaires induites dans des substrats de tissu endommagé par l'ischémie. Nous utiliserons la cartographie de l'activation cardiaque obtenue pendant ces arythmies pour tenter de déterminer la cause du ralentissement progressif dans certains circuits (augmentation progressive du cycle des tachycardies) et la cause de l'accélération dans d'autres circuits (diminution progressive du cycle des tachycardies). Ces études auront un volet clinique où ces comportements seront étudiés chez le patient porteur de séquelles de lésions cardiaques ischémiques et un volet expérimental où ils seront étudiés trois jours après une occlusion coronarienne chez le chien.

Ce travail évaluera l'hypothèse selon laquelle l'augmentation progressive du cycle des tachycardies ventriculaires qui survient spontanément à l'induction de la majeure partie des circuits de réentrée signe la présence de tissu où la conduction est déprimée progressivement sur le parcours du front d'onde. Par contre, nous devrions montrer que des tachycardies avec un cycle décroissant progressivement ou demeurant stable signeraient plutôt la présence d'un circuit qui comporterait moins de tissu endommagé par l'ischémie sur son parcours. Dans ce contexte, les fronts d'onde pourraient accélérer grâce à un raccourcissement progressif de la durée des potentiels d'action au moment de l'induction des tachycardies.



Nous avons démontré dans nos travaux de maîtrise [Hélie et al., 1995] que l'effet de la lidocaine qui influence le comportement des circuits de réentrée de la façon la plus marquante est de stabiliser le pivot central des circuits de réentrée en y consolidant les zones de tissu inexcitable. En effet, nous avons conclu que cet endroit est particulièrement vulnérable à l'effet d'un bloqueur sodique parce qu'il est toujours situé dans le tissu endommagé par l'ischémie et parce qu'il est soumis à une fréquence de stimulation très élevée. Contrairement à la périphérie du circuit, son excitabilité peut être sollicitée par le front d'activation plusieurs fois par cycle de réentrée. Nous prévoyons obtenir un effet semblable avec la procainamide [Buxton et al., 1993], ce qui devrait permettre de comparer ces deux médicaments pendant des épisodes de tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue. Une seule étude de cartographie d'activation a jusqu'à présent évalué les effets de la procainamide se résument à une seule qui a traité de son effet sur des cœurs normaux. Cette étude a montré que la procainamide rend la fibrillation moins fréquente car elle favorise la formation de macroréentrée autour de zones de blocage de dimensions augmentées [Murakawa et al., 1988]. Cependant, ces zones demeurent instables dans ce modèle parce qu'elles ne sont pas ancrées dans le tissu endommagé par l'ischémie. Nous tenterons de montrer que les réentrées se stabilisent sous procainamide dans le tissu endommagé par l'ischémie comme nous l'avons montré sous lidocaine [Hélie et al., 1995].

Nous tenterons de cartographier les circuits de réentrée soumis à la lidocaine et à la procainamide et de déterminer en quoi les différentes cinétiques de liaison et de libération des canaux sodiques se reflètent dans les effets sur la stabilisation des circuits de réentrée. En particulier, nous tenterons d'examiner quelles sont les conséquences des effets différentiels de la lidocaine et de la procainamide sur la dynamique temporelle des tachycardies ventriculaires monomorphes soutenues que ces médicaments permettent d'induire et dans quelles circonstances l'un ou l'autre de ces médicaments peut favoriser leur interruption spontanée.

CHAPITRE II :  
CYCLE LENGTH DYNAMICS AND SPATIAL STABILITY AT THE ONSET  
OF POSTINFARCTION MONOMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIAS  
INDUCED IN PATIENTS AND CANINE PREPARATIONS

## Cycle Length Dynamics and Spatial Stability at the Onset of Postinfarction Monomorphic Ventricular Tachycardias Induced in Patients and Canine Preparations

Alain Vinet, PhD; René Cardinal, PhD; Pierre LeFranc, MD; François Hélie, MSc; Pierre Rocque, BSc; Teresa Kus, MD, PhD; Pierre Pagé, MD

**Background** The aim of this study was to determine whether cycle length (CL) variations at the onset of monomorphic ventricular tachycardias follow distinctive patterns.

**Methods and Results** We retrospectively analyzed 59 monomorphic ventricular tachycardias induced in 40 patients in whom intraoperative mapping was performed with 63 epicardial and 64 endocardial electrograms recorded simultaneously. Activation times and CL were determined at each electrode site over several beats ( $36 \pm 10$  beats, mean  $\pm$  SD) starting with the first after programmed stimulation. In the majority of the tachycardias, CL variations were accounted for by fitting to an exponential function:  $CL = CL_0 + Ae^{-bN}$ , where  $CL_0$  is the stable CL,  $b$  is beat number,  $\tau$  is the time constant (in beat number), and  $A$  is the magnitude of CL relaxation. A decelerating trend (with reference to rate) (negative  $A$ ) accounted for 21 tachycardias, an accelerating trend in rate (positive  $A$ ) accounted for 12 tachycardias, and 4 others displayed a double dynamic behavior, with an initial acceleration followed by a decelerating trend in rate. Among the ventricular tachycardias that were not fitted to exponential models, 12 showed a constant trend and 10 others showed irregular CL fluctuations. The monomorphic character of the tachycardias was established by principal-

component analysis, which also indicated that CL dynamics associated with the accelerating and decelerating trends may be related to shortening or prolongation of activation times, respectively, occurring in equal proportion at all recording sites. In canine preparations in which reentry circuits could be mapped with high resolution, CL showed an accelerating trend in rate when circus movement of excitation occurred around a transmural scar in muscle generating unipolar electrograms with relatively high  $-dV/dt_{max}$ , and a decelerating trend in rate occurred when functional reentry occurred in muscle generating unipolar electrograms with depressed  $-dV/dt_{max}$ .

**Conclusions** Beat-to-beat CL variations may occur at the onset of sustained monomorphic ventricular tachycardia as a result of uniform acceleration or deceleration of activation times while the overall activation pattern remains constant. The associated initial trends in the rate of sustained monomorphic ventricular tachycardia follow typical patterns that might provide "signatures" corresponding to reentry substrates with distinctive functional properties. (*Circulation*. 1996;93:1845-1859.)

**Key Words** • tachycardia • reentry • myocardial infarction

Cycle length variations occur in the initial beats of sustained monomorphic ventricular tachycardias induced by programmed stimulation in patients with coronary artery disease and prior myocardial infarction.<sup>1,2</sup> It is not known, however, whether such cycle length variations and the associated trends in rate follow distinctive temporal patterns and whether they may occur independently of changes in the activation sequence. Induction of a sustained monomorphic ventricular tachycardia by programmed stimulation ( $S_1$ ,  $S_2$  through  $S_4$ ) may be regarded as a transition from a

relatively slow rate (sinus rhythm and basic train of  $S_1$  pulses) to a relatively faster rate (ventricular tachycardia). Since postinfarction ventricular tachycardias are thought to be caused by reentry,<sup>3</sup> the transition from a slow to a fast rate may call into play the rate-dependent conduction and repolarization properties of muscle fibers involved in the reentry circuit, causing beat-to-beat variations in the tachycardia cycle length in the initial beats before the properties of the muscle have settled and a steady state is achieved. Accordingly, Volosin et al<sup>1</sup> reported that cycle length variations decreased significantly over time, being greatest in the first 10 to 30 beats after induction by programmed stimulation.

In response to transition from a slow to a fast rhythm, the time course of changes in action potential duration shows an initial abrupt shortening over the first few beats, which is followed by more progressive shortening over the next few minutes.<sup>4,5</sup> If reentry occurred around a fixed obstacle (either anatomic or pathological) and the length of the circuit were small enough for the action potential upstroke to encroach on the repolarization phase of the preceding action potential, the rate of tachycardia might accelerate initially, as the action potential duration shortened and the head of the

Received July 19, 1995; revision received November 2, 1995; accepted November 5, 1995.

From the Research Centre, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, the Departments of Pharmacology and Surgery, and the Institut de Génie Biomédical, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Presented in part at the 16th Annual Scientific Sessions of the North American Society of Pacing and Electrophysiology, Boston, Mass, May 5, 1995, and published in abstract form (*Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18:899).

Correspondence to René Cardinal, PhD, Centre de Recherche, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400 Gouin Blvd W, Montréal, Québec, Canada H4J 1C5.

© 1996 American Heart Association, Inc.

reentrant impulse withdrew from the refractory tail in the wake of the preceding impulse. In contrast, an initial phase showing a decelerating trend in the tachycardia rate might occur if the reentry circuit (whether or not it occurred around a fixed obstacle) involved tissue displaying rate-dependent depression of action potential upstroke and conduction velocity, as shown to occur in ischemically damaged ventricular muscle of canine preparations of myocardial infarction.<sup>6</sup> Third, the dynamic behavior of the tachycardia might be flat (constant cycle length) if the length of the circuit were long enough for complete recovery to occur between action potentials or if the tachycardia rate were slow enough for rate-dependent properties to remain latent. Thus, at least three patterns of dynamic behavior may be expected to occur in the early beats of reentrant ventricular tachycardias: (1) an accelerating trend in rate (ie, decreasing tachycardia cycle length), (2) a decelerating trend in rate (ie, increasing cycle length), and (3) a constant trend.

We retrospectively studied series of many beats at the onset of 59 monomorphic tachycardias induced in 40 patients undergoing map-directed surgery for ventricular tachycardia. The activation times determined at each of 127 epicardial and endocardial sites were subjected to principal-component analysis<sup>7</sup> to establish the stability of their activation sequences while cycle length variations occurred. Cycle lengths were computed in successive beats, and a quantitative description of their dynamics was sought by fitting to exponential functions.

The hypothesis that the functional properties of the tissue involved in reentry might bear a specific dynamic "signature" shaping the initial course of the tachycardia cycle length was investigated in canine preparations of myocardial infarction,<sup>3,8,9</sup> in which reentrant activity can be recorded with a degree of spatial resolution higher than can be achieved during intraoperative studies.<sup>3,10,11</sup>

## Methods

### Intraoperative Mapping in Patients

Surgical treatment of refractory ventricular tachycardias associated with myocardial infarction is conducted at our institution under the guidance of intraoperative mapping.<sup>10,12</sup> Mapping data were analyzed retrospectively from a group of 40 patients (35 men and 5 women) 36 to 76 years old (57±10 years, mean±SD) who were operated on 1 to 216 months after myocardial infarction (70±61 months). Twenty-five patients had an anterior infarction, and 15 had an inferior infarction. The primary indications for surgery were refractory ventricular tachycardias in 25 patients and other complications of coronary artery disease in 15. Coronary artery bypass graft surgery was performed in 29 patients (one to three grafts). Before surgical treatment, one to four antiarrhythmic drugs were tried in all patients (2.1±1.1 drugs). Treatment with class I drugs or sotalol was interrupted at least 5 half-lives before surgery. Amiodarone was interrupted at least 3 weeks before surgery in the 8 patients reported here in whom this drug was used. In the operating room, sustained monomorphic ventricular tachycardias were induced by programmed stimulation consisting of eight basic bipolar stimuli ( $S_1$ - $S_1$ =400 to 600 ms) followed by single ( $S_2$ ) (2 tachycardias), double ( $S_2$ ,  $S_3$ ) (17 tachycardias), or triple ( $S_2$ ,  $S_3$ ,  $S_4$ ) (25 tachycardias) premature stimuli delivered at progressively shorter  $S_1$ - $S_2$ ,  $S_2$ - $S_3$ , or  $S_3$ - $S_4$  intervals. Eleven tachycardias were induced by burst pacing. Details regarding the induction of 4 tachycardias were unavailable. When only polymorphic ventricular tachycardias were induced during surgery, procainamide was injected intravenously at a relatively

low dose of 500 mg to facilitate the induction of sustained monomorphic tachycardia, a well-known practice in intraoperative studies.<sup>13,14</sup> This was done in 8 of the patients reported here (10 tachycardias) and will be given special consideration in the "Results" and "Discussion" sections. ECG leads I, II, III, and  $V_4$  were monitored on a VR-16 (Honeywell) analog recorder. Correspondence between monomorphic ventricular tachycardias induced during surgery and those occurring spontaneously (emergency room ECG, when available) or induced during preoperative investigation in the electrophysiology laboratory was established on the basis of the ECG morphology. Under normothermic cardiopulmonary bypass, 63 right and left ventricular unipolar electrograms were recorded with an epicardial sock electrode array and 64 unipolar electrograms were recorded from the left ventricular endocardial surface with an inflatable balloon electrode array introduced in the intact left ventricle from the left atrium.<sup>10</sup> Anatomic landmarks indicating the course of the left anterior descending and posterior descending coronary arteries and the location of visible scar tissue were provided by the surgeon. The mapping system used a micro-VAX host computer (Digital Equipment Corp) and custom-made software (CARDIOMAP, Institut de Génie Biomédical, Ecole Polytechnique et Université de Montréal). Signals were amplified by programmable-gain analog amplifiers with a 0.05- to 200-Hz bandwidth, sampled at 500 to 1000 Hz, and converted to a 12-bit digital format. It has been standard practice to store files containing up to 26 seconds of continuous data, which included responses to programmed stimulation and several subsequent beats of monomorphic ventricular tachycardia. This report is based on the retrospective analysis of files from a database that was systematically collected in all patients undergoing arrhythmia surgery.

### Experimental Procedures in Canine Preparations of Myocardial Infarction

Anesthetized dogs were subjected to left thoracotomy and occlusion of the left anterior descending coronary artery to induce infarction of the anterior left ventricular wall. The dogs recovered for 3 days with postoperative care, after which time they were anesthetized and their hearts exposed via bilateral thoracotomy.<sup>9,15</sup> Among 32 canine 3-day-old infarct preparations that were used recently to conduct electropharmacological studies (as reported separately<sup>16</sup>), sustained monomorphic ventricular tachycardias were induced in the drug-free (control) state in 12 preparations and were analyzed for the present study. The tachycardias were induced by programmed stimulation consisting of 8 basic stimuli ( $S_1$ ) followed by single ( $S_2$ : 5 tachycardias), double ( $S_2$ ,  $S_3$ : 6 tachycardias), or 4 ( $S_2$ ,  $S_3$ ,  $S_4$ ,  $S_5$ : 1 tachycardia) extrastimuli. Unipolar electrograms were recorded with reference to Wilson's central terminal by use of the 256-channel computerized system described above and silicone plaque electrode arrays carrying 127 or 192 unipolar recording contacts with 4.5- and 2.7-mm interelectrode spacing, respectively (see below, Fig 7). The procedures were done in accordance with the guidelines of the Canadian Council for Animal Care and monitored by an Institutional Animal Care Committee.

### Time Course of Mean Cycle Length

Files retrieved from the disk were transferred to an Iris-4D computer (Silicon Graphics, Inc). Since activation times were detected at 127 to 191 sites for 27 to 81 tachycardia beats (requiring several thousand detections), we used an automatic method (see "Appendix A") based on the principle that, in unipolar electrograms, activation occurs at the point of maximum negative slope ( $-dV/dt_{max}$ ).<sup>17,18</sup> Automatic detections could be displayed and edited, ie, moved or deleted manually, since in electrograms recorded from infarcted tissue, QS cavity potentials can display relatively high  $-dV/dt_{max}$  values overtaking rs deflections, which indicate true activation of surviving

muscle.<sup>17,19</sup> Cycle lengths  $CL_{b,e}$  from beat  $b$  to the next ( $b+1$ ) were calculated from activation times at each individual electrode site  $e$  as

$$(1) \quad CL_{b,e} = T_{b+1,e} - T_{b,e}$$

where  $T_{b,e}$  is the activation time of electrode  $e$  in beat  $b$ . Mean cycle length from beats  $b$  to  $b+1$  is given by the usual formula:

$$(2) \quad CL_b = \frac{1}{N_e} \sum_{e=1}^{N_e} (T_{b+1,e} - T_{b,e})$$

which is also equal to the difference between the mean activation times of consecutive beats:

$$(3) \quad CL_b = \overline{T_{b+1}} - \overline{T_b}$$

The dynamic course of  $CL_b$ s over a series of beats was fitted to the exponential equation

$$(4) \quad CL_b = CL_s + A e^{-|b-b_0|/\tau} + \varepsilon_b$$

where  $CL_s$  is the stable  $CL$ ,  $A$  is the amplitude of relaxation from the initial value to  $CL_s$  ( $A$  may be either positive or negative),  $b_0$  is the index of the first beat considered,  $\tau$  is the exponential time constant, and  $\varepsilon_b$  expresses the deviation of  $CL_b$  from the exponential trend. Least-squares estimates of the parameters<sup>20</sup> were obtained by the minimization procedure of a commercial mathematical package (Matlab, MathWorks Inc). The interbeat cycle length SD  $\sigma_{CL}$  was defined as

$$(5) \quad \sigma_{CL}^2 = \frac{\sum_{b=1}^{n_{CL}} (CL_b - \overline{CL_b})^2}{(n_{CL} - 1)}$$

where  $n_{CL}$  is the number of cycle lengths.

#### Interelectrode Cycle Length Variations

In the previous section, mean cycle lengths  $CL_b$  were fitted to an exponential model. To take into account interelectrode cycle length variations, the quantity  $D_{b,e}$  was defined:

$$(6) \quad D_{b,e} = T_{b,e} - \overline{T_b}$$

which represents the activation time of site  $e$  relative to the mean activation time of beat  $b$ . The set of  $D_{b,e}$ s for a given beat  $b$  expresses interelectrode differences in activation time, which can be used to construct the activation sequence (isochronal map) of the beat. Substituting in Equation 1 the expression of  $T_{b,e}$  derived from Equation 6 and using Equation 3,  $CL_{b,e}$  can then be reexpressed as

$$(7) \quad CL_{b,e} = CL_b + (D_{b+1,e} - D_{b,e})$$

If the activation sequences were identical, ie,  $D_{b,e} = \text{constant}$  for all beats,  $CL_{b,e}$  would be the same for all electrodes and the SD of  $CL_b$  would be null. Interelectrode  $CL_{b,e}$  variations (which can be expressed as an SD) may reflect two types of changes: (1) regional beat-to-beat changes in the activation sequences ( $D_{b+1,e} \neq D_{b,e}$  for a subset of electrodes  $e$ ) or (2) uniform acceleration or deceleration of all activation times while the overall activation sequence remains constant (uniform scaling). In uniform scaling, there is a reference activation sequence  $V = \{V_i, i=1, n_e\}$ , where  $n_e$  is the number of electrode sites, for which the activation time at each electrode site in a beat can be expressed as

$$(8) \quad D_{b,e} = w_b V_e$$

where  $w_b$  is the weight (scaling factor) associated with beat  $b$  and acting uniformly on all electrode sites. In this case,  $CL_{b,e}$  of Equation 7 becomes

$$(9) \quad CL_{b,e} = CL_b + w_{b+1} V_e - w_b V_e \\ = CL_b + (w_{b+1} - w_b) V_e$$

which shows that cycle length values may differ between sites ( $e$ ) when beats share a common activation pattern but have varying scaling factors, indicating homogeneous temporal contraction or expansion (negative or positive scaling factor, respectively) of a common pattern. Weights are scaling factors through which, by multiplication, the activation sequence of each beat can be derived from the reference activation sequence  $V$ , but they are also reduced in beats that are better represented by including contributions from a second component.

#### Spatial Stability of Ventricular Activation Sequences

For each beat of a ventricular tachycardia, an isochronal map can be constructed from activation times at all electrode sites, providing a spatial representation of the activation sequence. Even when the ventricular tachycardia is designated as "monomorphic," some degree of variability in the activation sequence may occur between beats. Therefore, principal-component analysis<sup>7</sup> (see "Appendix B") was used to define a reference activation sequence  $V_i = \{V_i, i=1, n_e\}$  from which the activation sequence of any beat  $b$  can be expressed as  $D_b = \{D_{b,e}, e=1, n_e\} = w_b V_i$ . When more than one principal component is needed, a set of reference activation sequences  $V_e = \{V_e, e=1, n_e\}$  is defined from which the activation sequence of any beat  $b$  can be expressed as  $D_b = \sum w_{b,e} V_e$ , where  $w_{b,e}$  is the scaling factor associated with  $V_e$  in the reconstruction of beat  $b$ . The concordance between the activation times in the vector  $D_b$  of any selected beat  $b$  and those in each principal component  $V_e$  was estimated with a standard correlation coefficient ( $r$ ). The set of reference maps generated by principal-component analysis is ranked in order of importance, ie, decreasing percent contribution to the total intrabeat variance (see "Appendix B"). By analogy (albeit an imperfect one) to vector analysis, principal-component analysis may be regarded as providing a set of base vectors (ie, the activation sequence corresponding to each principal component) that can be used to generate, by weighted summation, the particular activation sequence of any individual beat of the tachycardia under consideration. The analogy breaks down, however, because contrary to the  $i, j, k$  vector base of the three-dimensional vector space, there is no universal set of principal components applicable to all ventricular tachycardias but only a set of specific principal components that need to be determined for each ventricular tachycardia. Thus, principal-component analysis was used to investigate to what extent beat-to-beat changes in activation might be related to uniform scaling (weights) of a single activation sequence (primary component only) or to modifications of the primary activation sequence with contributions from secondary, tertiary, etc, components. The advantage of principal-component analysis for the purpose of this study is to provide separate descriptions of the intrabeat variance (activation sequences, see "Appendix B") and interbeat variance (cycle length), thereby enabling us to investigate the spatial stability of activation sequences along with the dynamic behaviors of the tachycardias.

#### Statistical Comparisons

Stable cycle lengths ( $CL_s$ ), time constants ( $\tau$ ), and amplitudes of relaxation ( $A$ ) were compared between groups by standard ANOVA and Student's  $t$  test (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc). The effects of programmed stimulation and intraoperative procainamide injection, when it was used, were investigated by Pearson's  $\chi^2$  test.

#### Results

Most of the monomorphic ventricular tachycardias induced in patients displayed monotonic trends of either

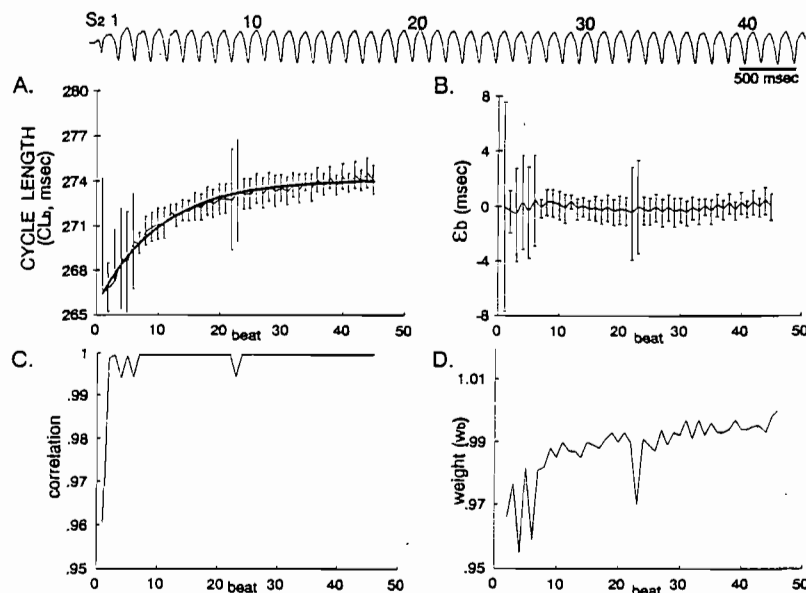


Fig 1. Decelerating trend in rate at the onset of a sustained monomorphic ventricular tachycardia induced in a patient with anterior infarction. Upper trace shows the induction ( $S_2$ ) of the sustained monomorphic ventricular tachycardia. A, Graph showing cycle length derived from beat-to-beat intervals measured at all electrode sites (mean  $\pm$  SD) for each beat after induction by programmed stimulation ( $CL_b$ ,  $b=1$  to 46; see "Methods," Equation 2).  $CL_b$  was an increasing function of the sequence of beat numbers, i.e., the tachycardia rate decelerated. B, Graph showing the variations left unaccounted for after fitting the curve joining mean  $CL_b$  to an exponential function ( $\epsilon_b$ , see "Methods," Equation 4); in this case, the residual variation was minimal. C, Graph showing high correlation between the activation sequence of the primary component (see Fig 2A) and the activation sequences of individual beats. D, Graph showing scaling factor (weight,  $w_b$ ) multiplying the principal component to generate the activation sequence of individual beats (see "Methods," Equation 8). The time course of weights paralleled the exponential decrease in cycle length.

the decelerating, accelerating, or constant type (with reference to rate) after their induction by programmed stimulation.

#### Decelerating Trend in Rate

Fig 1 illustrates a monomorphic ventricular tachycardia in which the cycle length increased from an initial value of 266 ms toward a value of 274 ms, where it stabilized. Fitting mean cycle length values to an exponential model (see above, "Methods," Equation 4) yielded a time constant  $\tau$  of 10.0 beats and a relaxation (negative  $A$ ) of 7.7 ms from the initial to the steady-state value. The exponential increase in cycle length (i.e., decelerating rate) accounted for 89% of the interbeat SD of cycle length values ( $\sigma_{CL}$ ; see "Methods," Equation 5), and therefore, there was little departure ( $\epsilon_b$ ) of the data from the exponential model (Fig 1B). The activation sequence was highly correlated with a single component (Fig 1C) that accounted for virtually all (99.93%) of the intrabeat variability summed over the entire series of beats ( $\sigma^2$ ; see below, "Appendix B," Equation 14). With the appropriate scaling, the primary component accounted for the exponential increase in cycle length, and therefore the weight presented a similar exponential trend (Fig 1D).

The isochronal maps shown in Fig 2A were not generated by conventional analysis of activation times in a single beat but rather corresponded to the primary principal component (Fig 2A). These maps suggest that the tachycardia was caused by reentry in subepicardial

muscle surviving in the region of infarction. The association between delayed activation in the anterior wall and tachycardia was supported by the fact that the tachycardia was interrupted when pressure (surgeon's finger) was applied in the area in which delayed activation occurred (Fig 2B: 192 ms). This tachycardia could be repeatedly induced and terminated by either pressure (two trials) or reversible cooling (application of the cryosurgical probe at  $0^\circ\text{C}$  for a few seconds). After cryoablation ( $-65^\circ\text{C}$  for 2 minutes) in this area, the tachycardia was no longer inducible. The portion of the cycle over which activations were detected at the subepicardial and subendocardial levels (active) encompassed most of the tachycardia cycle length, the portion of the cycle length during which activations failed to be detected being termed "silent" (Fig 2C and 2D). The progressive relaxation in the tachycardia cycle length corresponded to a trend developing in the "active" portion of the cycle (Fig 2D).

#### Accelerating Trend in Rate

In another patient, who had been resuscitated from cardiac arrest after spontaneous occurrence of a fast ventricular tachycardia, it was possible to induce, during surgery, a fast monomorphic ventricular tachycardia of the type designated as ventricular flutter.<sup>21</sup> The dynamic course of the cycle length (Fig 3A) showed an exponential decrease ( $\tau$  of 5.6 beats and relaxation of 22.6 ms). However, the exponential model explained only 49% of cycle length SD ( $\sigma_{CL}$ , see "Methods," Equation 5) because of marked cycle length fluctuations superim-

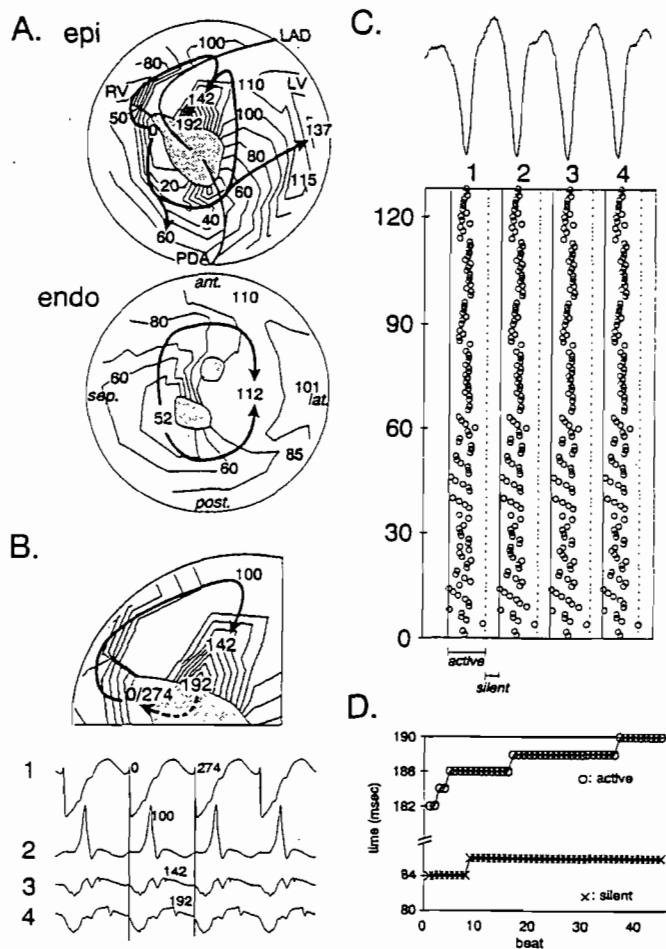


Fig 2. Reentrant activation sequence associated with a decelerating trend in rate at the onset of a monomorphic ventricular tachycardia induced in a patient with anterior infarction. A, Epicardial (epi) map (upper map) is presented according to a polar representation of the ventricular surface in which the apex is at the center of the circle and the base of the ventricles along its circumference. The courses of the left anterior descending (LAD) and posterior descending (PDA) coronary arteries are indicated. LV indicates left ventricle. The endocardial (endo) map (lower map) also is presented according to a polar representation in which the apex of the left ventricular cavity is at the center of the circle and its base is along the circumference; the anterior (ant.), lateral (lat.), posterior (post.), and septal (sep.) endocardial aspects of the left ventricle correspond to the upper, right, lower, and left quadrants, respectively. B, Enlargement of the anterior paraseptal part of the epicardial map at which the return pathway of the reentry circuit (broken line: from 192 to 274 ms) was localized in surviving muscle associated with the anterior scar. Unipolar electrograms at selected sites along the reentrant pathway (activation times are indicated). C, Upper trace: first four beats of the tachycardia. Lower diagram: activation times at each of the 127 electrode sites (circles) for each of the four beats shown on the horizontal time base. D, When the cycle length was divided into intervals during which activation was detected (active) or failed to be detected (silent), it was apparent that, in this tachycardia, the active interval accounted for most of the dynamic behavior of the tachycardia cycle length.

posed on the exponential trend in the earliest 10 beats of the tachycardia (Fig 3B). The correlation between the activation sequences of individual beats and the first principal component was lower in the first 3 beats (first beat: .849) but increased to .94 in the fourth and fluctuated between .94 and .98 thereafter (Fig 3C), and this component accounted for 92% of the total intrabeat variability ( $\sigma^2$ , see "Appendix B," Equation 14). Therefore, a second principal component contributed to the activation sequences of the early beats (correlation of .39, .37, and .32 with the activation sequences of beats 1 through 3), but its contribution fell rapidly thereafter (Fig 3C). Weights are scaling factors through which, by multiplication, the activation sequence of each beat can be derived from the first principal component, but they are also reduced in beats that are better represented by including contributions from a second component (Fig 3D).

The activation sequence corresponding to the first (primary) principal component of the tachycardia illustrated in Fig 3 shows that the earliest detected activity occurred epicardially at the apical margin of an inferobasal scar, from which it propagated to the rest of the

ventricles (Fig 4A). The endocardial breakthrough occurred 12 ms later. The second component (Fig 4B) described a modulation, in the first few beats, of a pattern that was set primarily by the first component. In contrast to the first, the second component did not represent a distinct activation sequence, since, even when its contribution was maximum (first few beats), it accounted for <15% of the variability (ie, information on activation sequence) contained in these beats. When it contributed positively (positive weight) to a given beat, the second component indicated the regions in which propagation was either accelerated (negative numbers) or slowed (positive numbers) in relation to the main activation pattern described by component 1.

Although activation times were detected throughout the tachycardia cycle length (since it was equal to the active phase beyond beat 10, see Fig 4C and 4D), the isochronal maps shown in Fig 4A suggest that critical portions of the reentry circuit were missed in areas in which bridging activity from one beat to the next occurred. Moreover, in the initial beats, the portion of the cycle length accounted for by actual detections (active) displayed an increasing course, whereas the accelerating

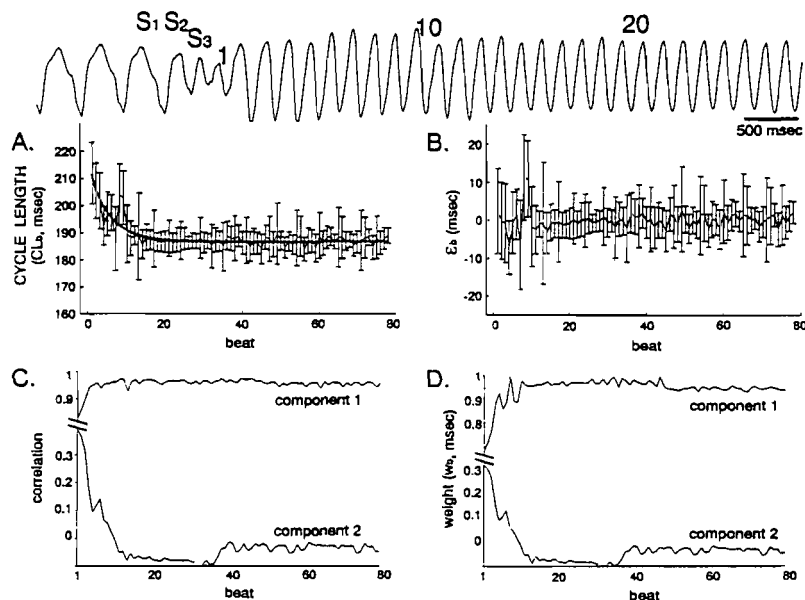


Fig 3. Accelerating trend in rate at the onset of a fast monomorphic ventricular tachycardia induced during surgery. The ECG (upper trace) showed regular continuous waves occurring without distinction between QRS complexes and T waves. Same format as in Fig 1.

trend (decreasing cycle length) was entirely localized in the silent phase. This situation is representative of most activation maps, in which the critical part of the reentry circuit, governing the dynamic behavior of the tachycardia cycle length, occurred outside the recording field (thereby excluding parallelism between the dynamic behavior of the tachycardia and weights of the first or any other principal component).

#### Constant Cycle Length

In the ventricular tachycardia displaying the longest cycle length (464 ms) among those that were analyzed for this study, the time course of the cycle length (Fig 5A) was found to be represented by a flat curve (constant). The activation sequence also was stable, as shown by an almost perfect correlation with a single principal component that accounted for most (99.7%) of the intrabeat variance (Fig 5B through 5D).

#### Summary of Ventricular Tachycardias Induced in Patients

Among the 59 monomorphic ventricular tachycardias induced in 40 patients, a decelerating trend in rate of the type illustrated in Fig 1 was the most frequently encountered trend, accounting for 21 tachycardias (Table 1A). An accelerating trend similar to that illustrated in Fig 3 occurred in 12 tachycardias (Table 1B). On the whole, the decelerating trends developed over a more progressive time course than the accelerating trends, which tended to be more abrupt, as reflected by longer time constants in the former than in the latter (Student's  $t=2.7$ , 31  $df$ ,  $P<.05$ ). There were significant differences in the cycle length at steady state ( $CL_s$ ) between the types of trend (ANOVA: 5 types;  $F=6.03$ ; 4 and 54  $df$ ;  $P<.0003$ ). In particular,  $CL_s$  of the tachycardias displaying an accelerating trend was shorter than that of

tachycardias with a decelerating trend ( $P<.001$ ) or, for that matter, any other of the other dynamic patterns.

Four tachycardias displayed a double trend, as illustrated in Fig 6A. An accelerating trend was manifest in the first 3 or 4 beats and was followed by a slower decelerating trend. Such double trends were fitted by use of a model consisting of a sum of two exponential terms (instead of a single one as used to fit monotonic trends), and a relaxation amplitude ( $A$ ) and time constant ( $\tau$ ) were calculated for each (Table 1C, double trend: fast and slow).

In 6 tachycardias there was an abrupt reduction in the first cycle length, which was followed by an exponential increase. Since it was statistically meaningless to fit a double exponential (thereby adding two parameters,  $A$  and  $\tau$ ) on account of a single beat, these beats were rejected and these 6 tachycardias were included in the group of tachycardias displaying a decelerating trend in rate (Table 1A). Conversely, 2 tachycardias showed an abrupt increase in the first cycle length, which was followed by an exponential decrease. For the same reason, these beats were disregarded and the 2 tachycardias were included with those displaying an accelerating trend in rate (Table 1B).

In the three groups of monomorphic ventricular tachycardias in which exponential models were used to fit the time course of cycle length, the percentage of the interbeat SD explained by the model varied, being as low as 10% in some tachycardias. In these cases, organized fluctuations consisting of alternans (period 2) or higher-order periodicity (periods 3 through 6) were superimposed onto the accelerating or decelerating trend, thereby increasing the interbeat cycle length variability unaccounted for by the exponential model. Fig 6B illustrates such a case, in which alternans was superim-



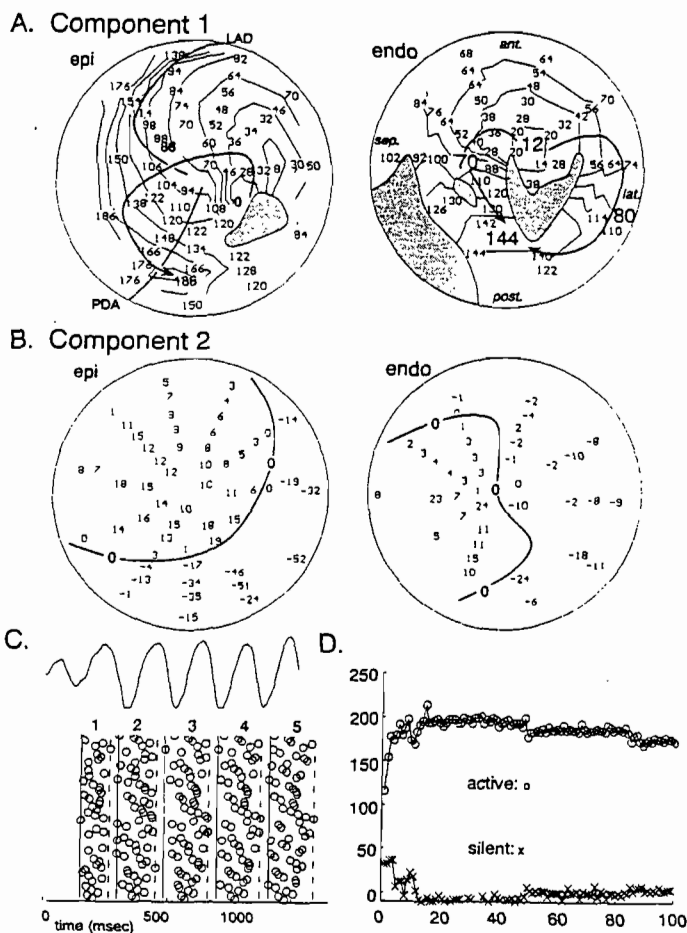


Fig 4. Modulation of the activation sequence corresponding to the first principal component by a second component in the early beats of a monomorphic ventricular tachycardia. A, Activation sequence corresponding to the first principal component. Epicardial (epi) maps are presented according to a polar representation of the ventricular surface in which the apex is at the center of the circle and the base of the ventricles along its circumference. The courses of the left anterior descending (LAD) and posterior descending (PDA) coronary arteries are indicated. The earliest epicardial activation (0) occurred at the apical margin of an inferior scar from which it was conducted in the lateral and anterior regions of the left ventricle, in the right ventricle, and back to the inferior wall of the left ventricle after an interval of 186 ms, which corresponds to the steady-state value of the tachycardia cycle length. The epicardial map showed double wave fronts circulating around an apical scar, but the total endocardial (endo) activation interval was shorter than the epicardial activation interval. B, Second principal component. The 0 line separates the regions of the map in which the modulatory effect of the second component produces an increase in delay (positive numbers) or a reduction of activation times (negative numbers). C, Upper trace: first five beats of the tachycardia. Lower diagram: activation times at each of 61 electrode sites (circles) for each of the five beats shown on the horizontal time base. D, Although the active interval accounted for most of the tachycardia cycle length, it did not account for the dynamic behavior of the tachycardia rate, indicating that the reentrant activity bridging from one beat to the next was probably located intramurally (outside of the epicardial and endocardial recording fields). Other abbreviations as in Fig 2.

posed on a decelerating trend, which accounted for only 10% of the interbeat SD.

Among the monomorphic ventricular tachycardias that were not fitted to exponential models (Table 1D and 1E), 12 showed a constant trend (with various degrees of superimposed organized fluctuations) and in 10 others, beat-to-beat cycle length variations were too irregular to be described either as being constant or with any other simple model (Fig 6C).

In 36 of the 59 tachycardias, their morphology was set from the very first beat after programmed stimulation. The first beat was rejected in 9 tachycardias on the basis of a different morphology (correlation coefficient  $<.849$ ), the first 2 beats were rejected in 9 tachycardias, the first 3 beats in 4 tachycardias, and the first 4 beats in 1 tachycardia, for a total of 43 rejected beats (of a total of 2137 beats analyzed). The primary component accounts for most of the total intrabeat variance in each ventricular tachycardia. Once the beats with correlation coefficients  $<.849$  had been rejected, the first principal components were found to account for 90% or more of the intrabeat variance (mean, 98%). In all instances, the second components represented  $<2\%$  of the total intra-

beat variance, and on this basis, they were not considered in the analysis.

No statistically significant association was found between the incidence of each type of dynamic behavior and the mode of induction of the tachycardias ( $S_1$ ,  $S_3$ ,  $S_4$ , or burst) as assessed by cross-table analysis (5 types  $\times$  4 modalities;  $\chi^2=9.3$ , 12 *df*). In general, the observed and predicted incidences corresponded very well. Although it did not reach statistical significance, the only detectable tendency concerned a lower incidence of the decelerating trend in rate among the 11 tachycardias that were induced by burst pacing (the incidence was only 1, whereas 4 would have been expected on the basis of the class distribution), which was compensated by a relatively higher incidence of the decelerating trend among the tachycardias induced by triple extrastimuli (9 were predicted, whereas 12 occurred). Ten sustained monomorphic tachycardias were induced after injection of 500 mg procainamide. These 10 tachycardias were distributed among the groups showing decelerating (5), accelerating (2), and irregular (3) trends in proportions of 5/21, 2/12, and 3/10, respectively. The distribution of tachycardias induced after procainamide injection among the types of dynamic behaviors was not signifi-

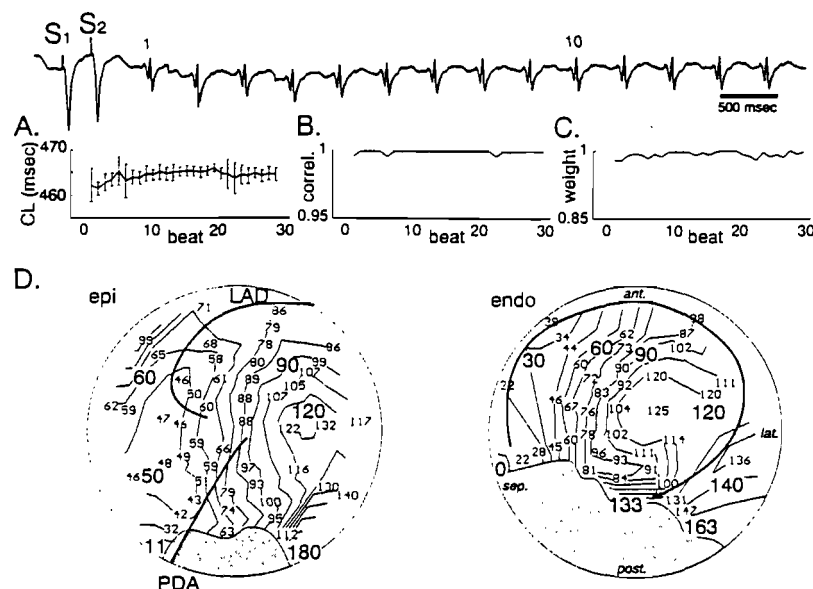


Fig 5. Constant cycle length from the onset of a monomorphic ventricular tachycardia induced in a patient with an inferior scar. Format similar to that of Fig 1. Isochronal maps corresponding to the principal component show that the earliest endocardial activation occurred at the posteroseptal margin of the scar (time 0) and was followed by epicardial breakthrough at an overlying site (11 ms). The latest activation times were detected next to the lateral margin of the scar. Activation times detected with the epicardial sock and left ventricular balloon electrode arrays encompassed only 40% of the tachycardia cycle length. Abbreviations as in previous figures.

cantly different from that of tachycardias induced without procainamide injection (5 types $\times$ 2 modalities;  $\chi^2=5.17$ , 4 *df*,  $P>.25$ ). Within the accelerating and decelerating types, the tachycardias induced after procainamide injection displayed amplitudes of relaxation (A), time constant ( $\tau$ ), and steady-state cycle length ( $CL_s$ ) values that were not statistically different from those of tachycardias induced without procainamide (ANOVA: 2 types $\times$ 2 modalities;  $P>.1$ ). Therefore, all tachycardias are presented together in the Table.

#### Canine Preparations of Myocardial Infarction

Fig 7A and 7B illustrates 2 sustained monomorphic ventricular tachycardias (induced in different preparations) in which reentrant activity displaying distinctive anatomic and functional characteristics could be mapped completely with a relatively high-resolution plaque electrode applied to the anterior wall of the left ventricle. In one of the tachycardias, the isochronal map (Fig 7A: upper map, corresponding to the primary principal component) suggested that circus movement of

#### Temporal and Spatial Characteristics of Monomorphic Ventricular Tachycardias in Patients

VT	No. of Beats Analyzed	% Intra-beat Variance	$CL_s$ , ms	A, ms	$\tau$	% Interbeat SD	
<b>A. Decelerating rate</b>							
Mean $\pm$ SD	21	34 $\pm$ 8.5	99.6 $\pm$ 0.6	318.6 $\pm$ 50.2	17.9 $\pm$ 28.0	14.6 $\pm$ 13.5	48.0 $\pm$ 29.8
Range		18-44	97.6-99.9	207.8-432.2	3.1-128.9	0.6-58.0	5.6-91.2
<b>B. Accelerating rate</b>							
Mean $\pm$ SD	12	39 $\pm$ 15	96.5 $\pm$ 3.5	223.7 $\pm$ 46.0	26.5 $\pm$ 28.0	5.86 $\pm$ 7.4	38.9 $\pm$ 15.1
Range		24-81	89.4-99.6	171.8-328.2	11.8-63.5	0.5-23	12.7-65.6
<b>C. Double trend</b>							
					<b>Fast accelerating</b>		
Mean $\pm$ SD	4	39 $\pm$ 10	99.0 $\pm$ 0.8	333.8 $\pm$ 96.1	25.0 $\pm$ 17.0	0.7 $\pm$ 0.5	34.7 $\pm$ 29.6
Range		23-44	97.7-99.6	238.3-463.6	11.7-48.9	0.04-1.2	8.0-76.4
					<b>Slow decelerating</b>		
					18.8 $\pm$ 12.5	7.2 $\pm$ 2.5	
					6.4-33.5	5.0-10.6	
<b>D. Constant</b>							
Mean $\pm$ SD	12	33 $\pm$ 10	98.6 $\pm$ 1.2	296.8 $\pm$ 72.2			
Range		14-44	95.8-99.9	211.9-464.3			
<b>E. Irregular CL</b>							
Mean $\pm$ SD	10	35 $\pm$ 10	96.8 $\pm$ 2.5	263.0 $\pm$ 52.1			
Range		19-44	92.4-99.6	184.1-330.7			

VT indicates ventricular tachycardia;  $CL_s$ , stable cycle length; A, magnitude of CL relaxation (decelerating, -; accelerating, +); and  $\tau$ , time constant.

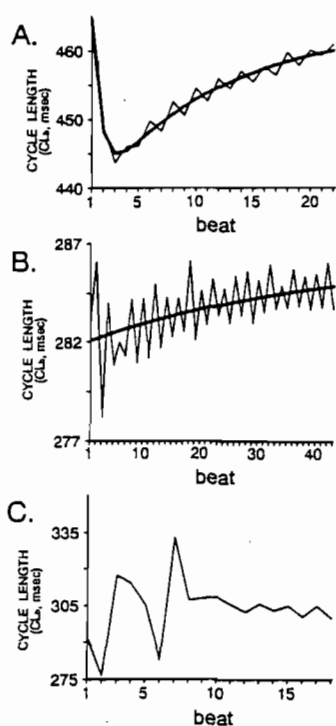


Fig 6. Dynamic patterns displaying a double trend (A), alternans superimposed on a decelerating trend in rate (B), and irregular cycle length variations (C) at the onset of ventricular tachycardias induced in patients.

excitation occurred around a pathological obstacle (gray area in the center) where, at postmortem examination, tissue necrosis was seen to extend transmurally. Circus movement of excitation occurred in areas in which the most rapid downward deflections of unipolar electrograms displayed relatively high  $-dV/dt_{max}$  ( $\geq 1.0$  mV/ms along most of the reentrant pathway) (Fig 7A: lower map, primary principal component). In the other preparation, the isochronal map (Fig 7B: upper map) displayed a double-loop reentrant pattern in which functional dissociation occurred in the central part of the ischemically injured region where unipolar electrograms displayed depressed  $-dV/dt_{max}$  values ( $< 1.0$  mV/ms) (Fig 7B: lower map).

In addition to their distinct configurations and functional properties, the two sustained monomorphic ventricular tachycardias displayed different dynamic behaviors at their onset. Fig 8A shows that the cycle length of the tachycardia illustrated in Fig 7A decreased toward a minimum value, at which it stabilized at a  $CL_s$  of 201 ms. Fitting mean cycle length values to an exponential model yielded a time constant  $\tau$  of 7.1 beats and a relaxation (A) of 19 ms from the initial to the steady-state value. At the scale of the tachycardia cycle length, the term  $\epsilon_b$ , expressing the distance between the postulated model and the data (Fig 8B) showed initial damped oscillations, which became negligible beyond beat 10. The activation sequences of individual beats correlated very highly with the sequence corresponding to the principal component

(Fig 8C). Scaling of the primary component by the weighting factor (Fig 8D) accounted for both the exponential trend and superimposed damped oscillations.

The dynamic behavior of the ventricular tachycardia illustrated in Fig 7B displayed an exponential increase in cycle length (to a  $CL_s$  of 252 ms) during the early 87 beats, as shown in Fig 9A. Relaxation occurred with a magnitude A of  $-15$  ms and according to a time constant  $\tau$  of 43 beats. Thus, in addition to the fact that relaxation occurred in the opposite direction, it was less marked (lower magnitude) and slower (higher  $\tau$ ) in this tachycardia than in the one analyzed in Figs 7A and 8. There was marked deviation from the exponential trend in the beats indicated by asterisks, and  $\epsilon_b$  was greater in these beats (Fig 9B). Fig 9C shows that there was a very high correlation between the activation sequence of the primary component (shown in Fig 7B: upper map) and the activation sequences of individual beats. Scaling of the primary component with the weighting factor shown in Fig 9D accounted for the exponential trend as well as the abrupt fluctuations in cycle length (Fig 9A), indicating that the exponential trend was related to homogeneous deceleration and the abrupt fluctuations were related to homogeneous acceleration of the activation process at all recording sites.

A decelerating trend in rate similar to that reported in Fig 9 occurred in 7 of 12 sustained monomorphic ventricular tachycardias and displayed a steady-state cycle length ( $CL_s$ ) of  $194 \pm 34$  ms, a magnitude of the initial relaxation (A) of  $-11.9 \pm 6.0$  ms, and a time constant ( $\tau$ ) of  $18.6 \pm 17.1$  (in beat number). An accelerating trend in rate was observed in only one preparation other than the one illustrated in Fig 8, with the parameters  $CL_s = 138$  ms,  $A = 14.9$  ms, and  $\tau = 1.1$  beat. The three remaining tachycardias were irregular and could not be classified as displaying either a decelerating, an accelerating, or a constant trend.

## Discussion

This study confirms the occurrence of spontaneous cycle length variations at the onset of reentrant monomorphic ventricular tachycardias<sup>1,2</sup> and provides mathematical approaches to answer the two following questions: Do cycle length variations occurring at the onset of the tachycardias follow distinctive dynamic patterns? How spatially stable is the activation sequence of a "monomorphic" ventricular tachycardia during cycle length variations? A major finding was that most (49/59) of the tachycardias induced in patients displayed at their onset a distinctive trend with reference to rate, which either decelerated, accelerated, showed a double trend, or remained constant. The remaining tachycardias displayed irregular cycle length dynamics that could not be fitted with such simple exponential or linear trends. Organized fluctuations consisting of alternans or higher-order 3 through 6 periodicities were superimposed onto the accelerating, decelerating, or constant trends and may have been related to fluctuations of the action potential duration and diastolic interval in consecutive beats, thereby modulating the action potential upstroke and conduction velocity in the reentry circuit.<sup>22,23</sup>

## Spatial Stability of Activation Sequences

The accelerating and decelerating trends in rate occurring during the initial beats of the ventricular tachy-

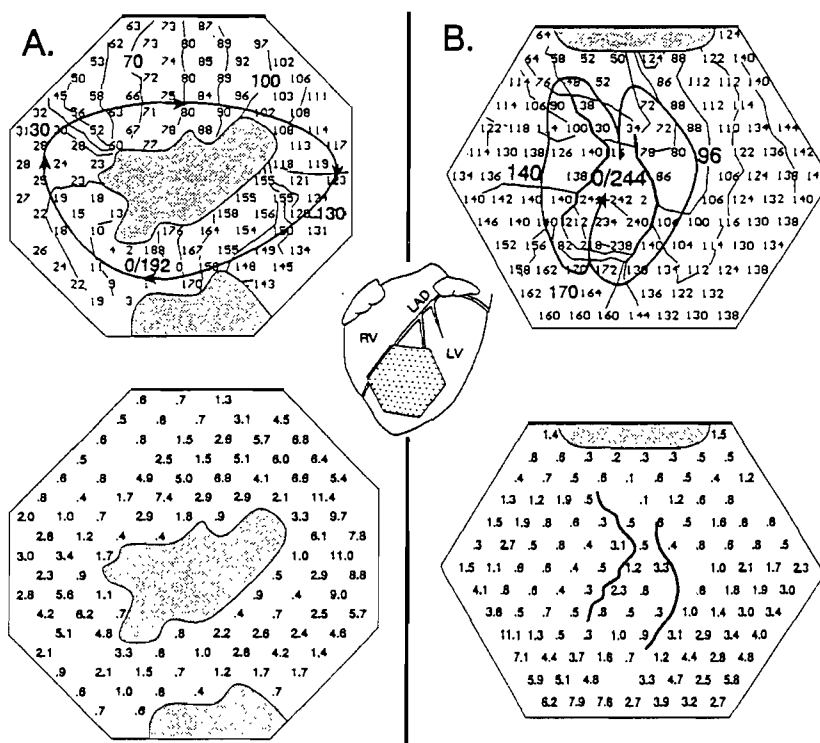


FIG 7. Reentry substrates with distinctive functional properties in canine preparations of myocardial infarction. Inset (center) shows a representation of the anterior face of the right (RV) and left (LV) ventricles and the position of the plaque electrode on the anterolateral wall of the LV. By convention, one edge of the plaque electrode (thick edge) was aligned along the nearby segment of the left anterior descending (LAD) coronary artery. In each panel (A and B), upper map shows the activation sequence in ischemically damaged subepicardial muscle, as determined from epicardial electrograms recorded with the plaque electrode. Activation times are indicated at each of 192 (A) or 127 (B) electrode sites. Isochronal lines are drawn at 10-ms intervals. In each panel, lower map shows slope of the most rapid downward deflection of unipolar electrograms ( $-dV/dt_{max}$  in mV/ms) recorded at each electrode site. A, Upper map: Circus movement reentry occurred around an obstacle created by inexcitable tissue (gray). Beginning of cycle (0 time) was arbitrarily taken to occur in the lateral part of the ischemically damaged region (lower portion of map). The impulse propagated in a clockwise direction along the apical portion (0 to 30 ms), the right ventricular margin (30 to 100 ms), the basal (100 to 130 ms) and lateral (130 to 192 ms) portions of the ischemically damaged region, back to the site where the next cycle began. The tachycardia was induced during infusion of *d*-sotalol ( $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ). Although a similar reentrant tachycardia was induced under control conditions, the circuit was clearer during the tachycardia induced during infusion of the class 3 drug. Lower map: The muscle sustaining reentry displayed fairly good action potential upstroke properties, as indicated by the fact that  $-dV/dt_{max}$  values were  $\geq 1.0$  mV/ms along most of the reentrant pathway. B, Upper map: In another preparation, functional reentry (ie, without central obstacle) occurred according to a figure-eight activation pattern (arrows) in which the tachycardia cycle (time 0) was initiated in the center of the ischemically damaged region, divided at the 40-ms isochronal line into two wave fronts (downward arrows) that were conducted in the apical (left) and basal (right) parts of the ischemically damaged region, respectively, around arcs of functional dissociation (thick lines). At the 170-ms point, the wave fronts merged again into a single wave front that was conducted back along a common reentrant pathway (from 170 to 244 ms) and initiated the next tachycardia cycle (time 0). Lower map: Conduction occurred in muscle generating unipolar electrograms displaying depressed  $-dV/dt_{max}$  values ( $< 1.0$  mV/ms).

cardias might be related to rate-dependent repolarization or conduction characteristics (see below) on condition that the sequence of excitation in the substrate sustaining the tachycardia remain stable. Otherwise, it is possible that the changes in tachycardia cycle length might be caused by "remodeling" of the reentry circuit. Recording from the reentry circuit with relatively high resolution in canine preparations strongly suggests that the sequence of excitation remained constant for all beats throughout the period of cycle length relaxation, as indicated by a single principal component correlating highly with all individual beats. Although the resolution provided by the recording arrays used in patients was

more limited and only a few, if any, of the electrograms were recorded directly from the reentry circuit, it was found that a single principal component accounted for all beats in series of 14 to 81 beats ( $r = .98$ , on average). In the clinical tachycardias, stability of the reentry circuit configuration is inferred on the basis of the stability of the overall ventricular activation process determined from epicardial and left ventricular endocardial recordings. In a minority of the tachycardias, 1 to 4 beats were rejected on the basis of a difference in morphology when the correlation coefficient was  $< .849$ . In the present state of principal-component analysis, there is no statistical criterion to establish the number of significant

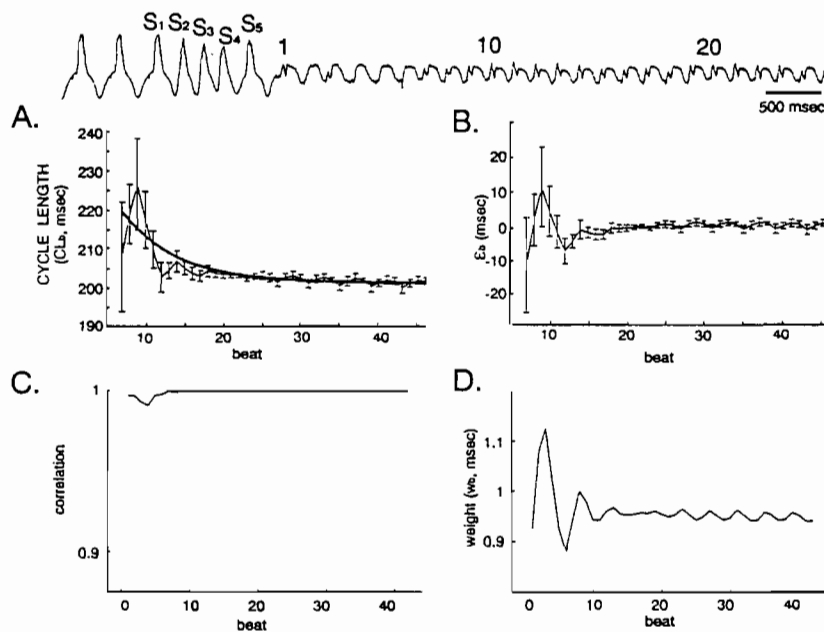


Fig 8. Accelerating dynamic behavior (accelerating rate) during circus movement reentry induced in a 3-day-old infarct canine preparation. Upper trace shows induction, by programmed stimuli ( $3 \times S_1, S_2, S_3, S_4, S_5$ ), of the sustained monomorphic ventricular tachycardia illustrated in Fig 7A. Same format as in Fig 1. A,  $CL_b$  was a decreasing function of the sequence of beat numbers, ie, the tachycardia rate accelerated. B, The residual variation ( $\epsilon_b$ ) shows damped oscillations that became negligible beyond beat 10. C, Graph showing the very high correlation between the activation sequence of the primary component (see Fig 7A) and the activation sequences of individual beats. D, Time course of weights ( $w_b$ ) paralleled the exponential trend and superimposed oscillations.

components when (1) the dimensionality of the vectors is high (in this case, number of electrode sites) in relation to the number of replicates (number of beats) and (2) the structure of correlation is complex, since variations in the activation vectors of individual beats (interelectrode) may impact on the activation vectors of others (interbeat). The .849 cutoff emerged empirically when we considered the conditions under which inclusion of a second component produced a physiologically meaningful modification of the activation sequence corresponding to the first component in order to account for individual beats (Figs 3 and 4). Thus, the data suggest that, at the onset of the tachycardias, cycle length variations may occur while the reentrant activation pattern remains constant.

Moreover, it was found that the accelerating and decelerating dynamic behaviors could be related to scaling (ie, acceleration or deceleration) of local activation times while the overall activation pattern remained constant. The accelerating (Fig 8) and decelerating (Figs 1 and 9) rate trends corresponded to shortening and prolongation of activation times, respectively, occurring in equal proportion at all recording sites, as determined by weights multiplying the primary component and governing the degree of shortening or prolongation of activation times in any given beat. When the dynamic course of the weight of the primary component (Fig 3D) did not parallel the course of the cycle length (Fig 3A), the trend would be related to the dynamic behavior of activation in areas located outside the recording field (silent portion) (as Fig 4D indicates it to be the case in

this tachycardia) or to the scaling of a second component. In the majority of cases, the monomorphic character of tachycardias selected on the basis of their ECG features was confirmed by principal-component analysis of epicardial and endocardial activation times. Preliminary analysis of polymorphic tachycardias (not reported here) indicates that at least two principal components are necessary to represent such tachycardias.<sup>24</sup>

#### Relationship Between Tachycardia Onset Dynamics and the Functional Properties of the Underlying Reentry Circuits: A Hypothesis

Data obtained in canine preparations in which reentry could be mapped with relatively high resolution support the hypothesis that cycle length variations occurring at the onset of monomorphic ventricular tachycardias might provide information regarding the functional properties of the underlying reentry circuits. An accelerating rate trend occurred in the tachycardia associated with circus movement in muscle generating unipolar electrograms with relatively high  $-dV/dt_{max}$  (reflecting fairly good action potential upstroke characteristics). Normal action potentials typically show parallel changes in duration and refractory period, whereas action potentials with depressed upstrokes may show refractory period prolongation while duration shortens in response to an abrupt increase in beating rate. Thus, we postulate that accelerating-onset dynamics may be related to withdrawal of the head of the reentrant impulse from the refractory tail of the preceding action potential as the action potential duration shortens. The relatively short

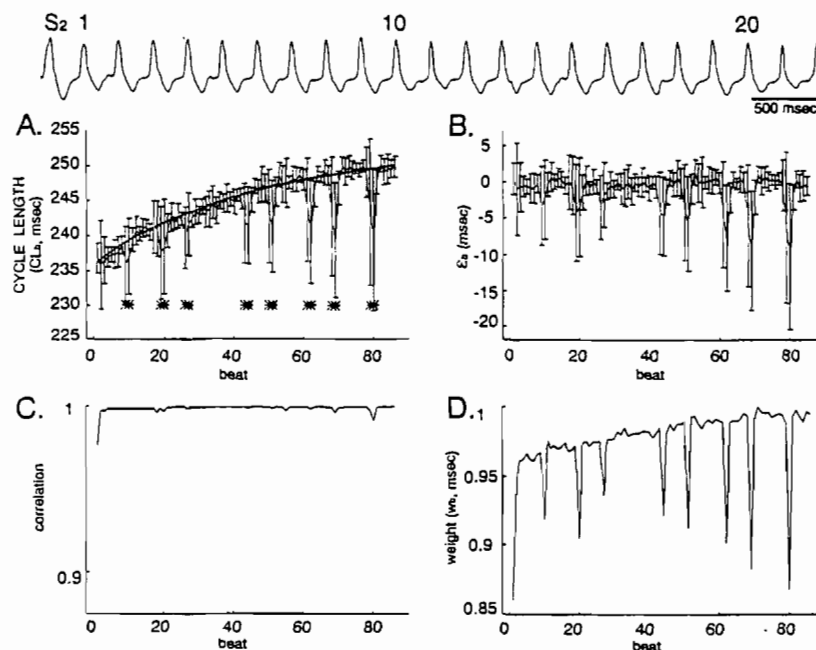


Fig 9. Decelerating dynamic behavior (decelerating rate) during reentry in functionally depressed subepicardial muscle surviving in a 3-day-old infarct canine preparation. Upper trace shows the induction, by programmed stimulation ( $S_2$ ), of the sustained monomorphic ventricular tachycardia illustrated in Fig 7B. Same format as in Fig 1. A, Graph showing cycle length ( $CL_b$ , mean  $\pm$  SD) as an increasing function of beat number, ie, a decelerating trend in the rate of tachycardia. Beats marked with asterisks showed abrupt changes in mean  $CL_b$  and increases in SD. B, Exponential model fitted mean  $CL_b$  with a high degree of accuracy, as indicated by a minimal error term ( $\epsilon_b$ ), except for beats showing abrupt changes in  $CL_b$ . C, There was a very high correlation between the activation sequence of the primary component and the activation sequences of individual beats. D, Scaling of the primary component accounted for the exponential trend as well as the abrupt changes in  $CL_b$ .

cycle lengths of clinical tachycardias showing an accelerating rate trend (mean, 223 ms) are consistent with this hypothesis. The cycle lengths of tachycardias showing constant cycle length dynamics were longer (mean, 297 ms), suggesting that the reentry circuit might have been long enough for complete recovery to occur between action potentials. We have not yet encountered constant cycle length dynamics in canine preparations, in which the length of the circuits may be too short.

A decelerating trend in rate was the dynamic behavior that occurred most frequently in the canine preparations (7/12) and among the clinical tachycardias (25/59). Cycle lengths were longer (mean, 319 ms) in clinical tachycardias showing decelerating onset dynamics than in the other types. In the canine preparation illustrating the substrate of a tachycardia with decelerating-onset dynamics, functional reentry occurred in muscle generating unipolar electrograms with depressed  $-dV/dt_{max}$ . The clinical tachycardia showing a similarly decelerating rate trend appeared to be caused by reentry in subepicardial muscle generating middiastolic unipolar deflections with low  $-dV/dt_{max}$ . It is postulated that this type of onset dynamics may be associated with rate-dependent slowing of conduction velocity in the reentry circuit.<sup>6</sup> One possibility is that cellular excitability and its course of recovery may be altered (active generator properties of the cell membrane) as a result of depolarization, depression of the  $Na^+$ -dependent action potential up-

stroke, and delayed reactivation kinetics of the  $Na^+$  channel, which are known to occur in 3-day-old infarct canine preparations.<sup>25</sup> Another possibility is that the primary cause of slow conduction would be impairment of cell coupling (passive electrical properties of muscle) either at a microscopic level with abnormalities in intercellular gap junctions<sup>26</sup> or at a more macroscopic level, with physical separation of surviving myocytes by fibrotic tissue, which is typical of healed myocardial infarction.<sup>27</sup> Action potentials with apparently normal configuration have occasionally been recorded from tissue thought to be involved in tachycardia generation<sup>28</sup>; conversely, it is also possible to record action potentials displaying depressed upstrokes from human arrhythmogenic ventricular tissues excised at surgery.<sup>29</sup> The analysis of electrograms recorded in patients is complicated by the signal-attenuating effect of overlying scar tissue.<sup>30</sup> Which muscle fiber properties may be associated with rate-dependent depression of conduction in patients remains unclear; it is possible that alterations in both their passive electrical and active generator properties contribute to conduction disturbances.

#### Study Limitations

Although we are postulating that the tachycardia onset dynamics may be determined largely by the functional properties of the reentry substrate, it would be reasonable to think that they might also be influenced by

programmed stimulation as well as the low dose of procainamide used in 8 patients to facilitate monomorphic tachycardia induction. However, no statistically significant association emerged between the type of dynamic behavior (eg, decelerating, accelerating) and the mode of induction of the tachycardias ( $S_2$ ,  $S_3$ ,  $S_4$ , or burst) or the use of procainamide to facilitate induction. Lack of a demonstration of an effect of programmed stimulation may be the consequence of the fact that a relatively small number of tachycardias (information was available in 55) was tested against their distribution into four classes of stimulation modalities ( $S_2$ ,  $S_3$ ,  $S_4$ , or burst) in the cross-table analysis. Interestingly, the only detectable tendency concerned a lower incidence of the decelerating trend in rate among the 11 tachycardias that were induced by burst pacing, since this stimulation modality uses a greater number of stimuli delivered at a fast rate. Intraoperative mapping was performed at least 5 half-lives after therapy was interrupted with a class 1 antiarrhythmic drug or sotalol (except for the injection of a single dose of procainamide during surgery in 8 patients, as discussed above). Eight patients received amiodarone, which was discontinued at least 3 weeks before surgery. In patients in whom amiodarone was discontinued only 1 week before surgery (not included in this study), the cycle lengths of the tachycardias induced during surgery were longer.

It would be inappropriate, from the analysis of a limited number of cases, to claim any definitive statement regarding the dynamic behavior of monomorphic ventricular tachycardias associated with myocardial infarction. However, the clinical tachycardias reported here represent the entire set of data collected with the computerized system currently in use and therefore available for analysis. The ventricular tachycardias analyzed in this study are deemed to be clinically relevant because, in most cases, their morphologies correlated with those of tachycardias occurring spontaneously or induced before surgery in the electrophysiology laboratory.

### Conclusions

Analysis of the onset dynamics of a given monomorphic ventricular tachycardia could be used to gain further information on the functional properties of the underlying reentry circuit. Since the temporal analysis could be made from a single ECG lead, it may be an interesting noninvasive method to acquire such information. Further studies are needed to explore its usefulness for the selection of antiarrhythmic drugs and antitachycardia pacemaker parameters.

## Appendix A

### Determination of Activation Times

Once an interval has been selected for analysis in the 26-second computer file, the first time derivative ( $dV/dt$ ) of the unipolar electrogram recorded is computed at each recording site by a three-point approximation method. Local activation occurs when the amplitude of the  $dV/dt$  reaches a negative extremum. However, secondary deflections may be generated by noise or nonlocal events.<sup>31</sup> The algorithm aims at determining, for all electrograms in a protracted episode, a series of peak  $-dV/dt$  that can be distinguished from such secondary deflections on the basis of their amplitude. Threshold values are sought beyond which the  $dV/dt$  extrema are considered to

indicate local activations, as illustrated in Fig 10. The vertical lines drawn in Fig 10A indicate, on a 1-second segment of the  $dV/dt$  signal, all negative extrema. Their values are plotted on the abscissa of a cumulative histogram (B), which shows that there is an interval between high and low  $dV/dt$  values during which the rate at which extrema are cumulated is lower, thus defining a plateau. After a refractory period (60 ms) was imposed, the number of extrema was reduced (C) and the corresponding cumulative histogram (D) showed a clear plateau. The detection threshold was set at the point corresponding to midplateau, yielding a single activation time per beat. A similar procedure is repeated for each electrogram.

In a second step, a histogram of the number of activations selected for each channel is constructed. Outlier channels are those in which the number of activations does not correspond to the mode of the histogram ( $\pm 1$ , to account for the arbitrary limits of the time window). For the outliers, the second plateau of their  $dV/dt$  histogram is used as threshold if it moves the number of detections closer to the global mode of the number of detections.

## Appendix B

### Principal-Component Analysis

By the notation introduced in Equation 5 ("Methods"),  $D_{e,b}$  is the activation time of channel  $e$  ( $e=1, N_e$ ) in beat  $b$  ( $b=1, N_b$ ) expressed as a difference from the mean activation time for each beat. The set of activation times at each electrode site is a vector  $D_e = [D_{e,1}, \dots, D_{e,N_b}]$  of dimension  $N_b$ . The vectors for all electrode sites are collected as the rows of a matrix  $D$ :

$$(10) \quad \begin{bmatrix} D_1 \\ \vdots \\ D_{N_e} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} D_{1,1} & \dots & D_{1,N_b} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ D_{1,N_e} & \dots & D_{N_b,N_e} \end{bmatrix} = D(N_e \times N_b)$$

The columns of this matrix are vectors  $D^b = [D_{1,1}, \dots, D_{N_b,N_e}]$ , which contain the activation times (and therefore the activation sequence) of each successive beat. In a first step, the goal of the analysis is to find temporal sequences of activation ( $V = [V_1, \dots, V_{N_b}]$ ) representing properties of the activation sequences common to all sites (having a maximal projection on all the  $D_e$ s). The vectors  $V$  are found by solving the following eigenvalue problem:

$$(11) \quad D^T D V = \lambda V$$

where  $D^T$  is the transposed matrix. This analysis is a standard principal-component problem.<sup>7,32,33</sup> The solution is a set of  $N_b$  eigenvalues and orthogonal eigenvectors ( $\lambda_k, V_k, k=1, N_b$ ). The associated  $N_e$ -dimension vectors  $M^k = D V_k$  are also orthogonal and give a basis to reexpress all the activation sequences as

$$(12) \quad D^b = \sum_{k=1}^{N_b} w_{b,k} M^k$$

$$w_{b,k} = \frac{\langle D^b, M^k \rangle}{\|M^k\|}$$

where  $w_{b,k}$  is the weight of the  $k$ th component in the reconstruction of beat  $b$ . The correlation between  $M^k$  and  $D^b$

$$(13) \quad r = \frac{\langle D^b, M^k \rangle}{\|D^b\| \|M^k\|}$$

measures the contribution of  $M^k$  in the reconstruction of  $D^b$ . The total intrabeat variance  $\sigma_b^2$  is the sum over all beats of  $\sigma_b^2$ , which is the variance of activation times at all sites with reference to the mean activation time in each beat:

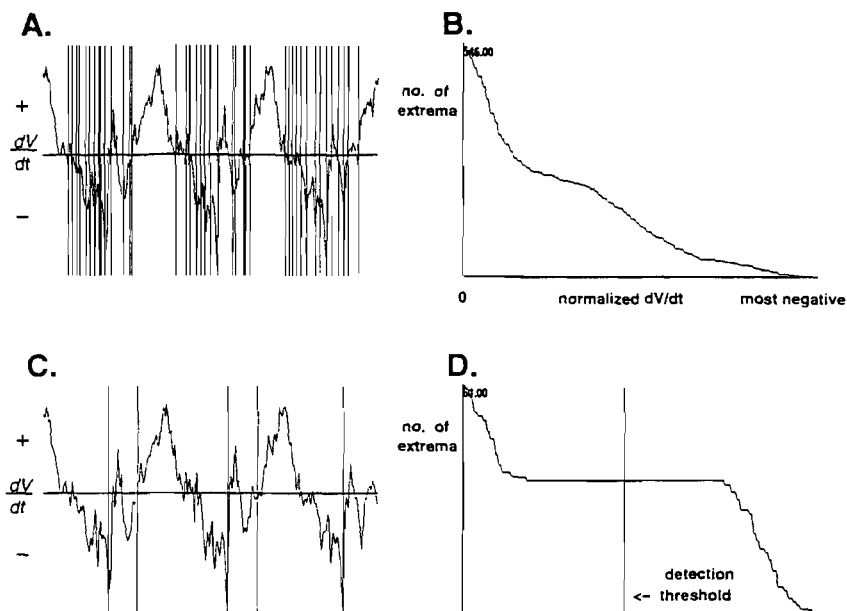


FIG 10. Determination of activation times. Analysis of a 32-beat episode of monomorphic ventricular tachycardia in which 127 unipolar electrograms were recorded. A, First time derivative of a selected unipolar electrogram. Vertical lines indicate detection of negative extrema ( $dV/dt$ ). B, Magnitude of extrema, from 0 to the most negative  $dV/dt$ , is plotted on the abscissa, and the total number of extrema with  $dV/dt$  greater than or equal to a given level is plotted on the ordinate. C and D, Similar analyses after a refractory period of 60 ms was set. Threshold for detection was set in middle of plateau.

$$(14) \quad \sigma_1^2 = \sum_b \left( \sum_e D_{e,b} \right)^2 = \sum_b \sigma_b^2$$

$\lambda_1$  represents the portion of the total variance  $\sigma_1^2$  that is explained by  $M^1$ . The  $\lambda$ 's can be used to rank the  $M^k$  in order of importance, and a cutting point can be defined beyond which the components are ignored. Each  $M^k$  can also be represented as an isochronal map. For each beat, the portion of  $\sigma_1^2$  explained by a given principal component is equal to the square of the correlation between the component and the activation sequence of the beat.

### Acknowledgments

This work was supported by the Medical Research Council of Canada (grant PG11190). The authors wish to express their appreciation to Suzan Senechal and Diane Abastado for their excellent secretarial assistance.

### References

1. Volosin KJ, Beauregard LAM, Fabiszewski R, Mattingly H, Waxman HL. Spontaneous changes in ventricular tachycardia cycle length. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:409-414.
2. Fromer M, Cardinal R, Pagé P, Nadeau R, Shenasa M. Variation in cycle length of induced ventricular tachycardia episodes in humans: incidence and electrophysiologic mechanisms. In: Shenasa M, Borggreffe M, Breithardt G, eds. *Cardiac Mapping*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co Inc; 1993:507-514.
3. Wit AL, Janse MJ. *The Ventricular Arrhythmias of Ischemia and Infarction: Electrophysiological Mechanisms*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co Inc; 1993:454-540.
4. Franz MR, Swerdlow CD, Liem LB, Schaefer J. Cycle length dependence of human action potential duration in vivo: effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and decel-

- eration, and different steady-state frequencies. *J Clin Invest*. 1988; 82:972-979.
5. Kanaan N, Jenkins J, Childs K, Ge YZ, Kadish AA. Monophasic action potential duration during programmed electrical stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14:1049-1059.
6. Hope RR, Scherlag BJ, Lazzara R. Excitation of ischemic myocardium: altered properties of conduction, refractoriness and excitability. *Am Heart J*. 1980;99:753-765.
7. Morrison DF. *Multivariate Statistical Methods*. New York, NY: McGraw-Hill Inc; 1990:312-351.
8. Mehra R, Zeiler RH, Gough WB, El-Sherif N. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period, 9: electrophysiologic-anatomic correlation of reentrant circuits. *Circulation*. 1983;67:11-24.
9. Cardinal R, Vermeulen M, Shenasa M, Roberge F, Pagé P, Hélie F, Savard P. Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circulation*. 1988;77:1162-1176.
10. Kaltenbrunner W, Cardinal R, Dubuc M, Shenasa M, Nadeau R, Tremblay G, Vermeulen M, Savard P, Pagé PL. Epicardial and endocardial mapping of ventricular tachycardia in patients with myocardial infarction: is the origin of the tachycardia always sub-endocardially localized? *Circulation*. 1991;84:1058-1071.
11. Downar E, Kimber S, Harris L, Mickleborough LL, Sevastidsis E, Masse S, Chen TCK, Genga A. Endocardial mapping of ventricular tachycardia in the intact human heart, II: evidence for multiuse reentry in a functional sheet of surviving myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:869-878.
12. Pagé PL, Cardinal R, Shenasa M, Kaltenbrunner W, Cossette R, Nadeau R. Surgical treatment of ventricular tachycardia: regional cryoablation guided by computerized epicardial and endocardial mapping. *Circulation*. 1989;80(suppl 1):I-124-I-134.
13. Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, Josephson ME. Electropharmacology of nonsustained ventricular tachycardia: effects of class I antiarrhythmic agents, verapamil and propranolol. *Am J Cardiol*. 1984;53:738-744.
14. Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. Malvern, Pa: Lea & Febiger; 1993:787.



15. Cardinal R, Savard P, Carson DL, Perry JB, Pagé P. Mapping of ventricular tachycardia induced by programmed stimulation in canine preparations of myocardial infarction. *Circulation*. 1984;70:136-148.
16. Hélie F, Cossette J, Vermeulen M, Cardinal R. Differential effects of lignocaine and hypercalcaemia on anisotropic conduction and reentry in the ischaemically damaged canine ventricle. *Cardiovasc Res*. 1995;29:359-372.
17. Durrer D, van Lier AAW, Buller J. Epicardial and intramural excitation in chronic myocardial infarction. *Am Heart J*. 1964;68:765-776.
18. Ideker RE, Smith WM, Blanchard SM, Reiser SL, Simpson EV, Wolf PD, Daniely ND. The assumptions of isochronal cardiac mapping. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989;12:456-478.
19. Blanchard SM, Damiano RJ, Asano T, Smith WM, Ideker RE, Lowe JE. The effects of distant cardiac electrical events on local activation in unipolar epicardial electrograms. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1987;BMD-34:539-546.
20. Bates DM, Watts DG. *Nonlinear Regression Analysis and its Applications*. New York, NY: John Wiley & Sons; 1988:32-67.
21. Silber EN, Katz LN. *Heart Disease*. New York, NY: Macmillan Publishing Co Inc; 1975:339-340.
22. Chialvo DR, Jalife J. On the non-linear equilibrium of the heart: locking behavior and chaos in Purkinje fibers. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1990:201-214.
23. Vinet A, Roberge FA. The dynamics of sustained reentry in a ring model of cardiac tissue. *Ann Biomed Eng*. 1994;22:568-591.
24. Cardinal R, Vinet A, LeFranc P, Hélie F, Pagé P. Beat-to-beat stability of spatial activation patterns during monomorphic and polymorphic ventricular tachycardias induced in human myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92(suppl I):I-335. Abstract.
25. Ursell PC, Gardner PI, Albala A, Fenoglio JJ Jr, Wit AL. Structural and electrophysiological changes in the epicardial border zone of canine myocardial infarcts during infarct healing. *Circ Res*. 1985;56:436-451.
26. Luke RA, Saffitz JE. Remodeling of ventricular conduction pathways in healed canine infarct border zones. *J Clin Invest*. 1991;87:1594-1602.
27. Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ Jr, Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis of fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation*. 1985;72:596-611.
28. De Bakker JMT, van Capelle FJL, Janse MJ, Wilde AAM, Coronel R, Becker AE, Dingemans KP, van Hemel NM, Hauer RNW. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*. 1988;77:589-606.
29. Moore EN, Spear JF, Horowitz LN, Josephson ME. Electrophysiological mechanisms causing ventricular tachyarrhythmias. In: Sandoe E, Julian DG, Bell JW, eds. *Management of Ventricular Tachycardia: Role of Mexiletine*. Amsterdam, Netherlands: Excerpta Medica; 1978:3-15.
30. Miller JA, Tyson GS, Hargrove WC, Vassallo JA, Rosenthal ME, Josephson ME. Effect of subendocardial resection on sinus rhythm endocardial electrogram abnormalities. *Circulation*. 1995;91:2385-2391.
31. Biermann M, Shenasa M, Borggrete M, Hindricks G, Haverkamp W, Breithardt G. The interpretation of cardiac electrograms. In: Shenasa M, Borggrete M, Breithardt G, eds. *Cardiac Mapping*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co Inc; 1993:11-34.
32. Lux RL, Evans AK, Burgess MJ, Wyatt RF, Abildskov JA. Redundancy reduction for improved display and analysis of body surface potential maps. *Circ Res*. 1981;49:186-196.
33. Sirovich L, Everson R. Management and analysis of large scientific datasets. *Int J Supercomp Appl*. 1992;6:50-68.

CHAPITRE III :  
CYCLE LENGTH DYNAMICS AT THE ONSET OF POSTINFARCTION  
VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED IN CANINES: DEPENDENCE  
ON INTERVAL-DEPENDENT EXCITATION PROPERTIES OF THE  
REENTRANT SUBSTRATE

# Cycle Length Dynamics at the Onset of Postinfarction Ventricular Tachycardias Induced in Canines: Dependence on Interval-Dependent Excitation Properties of the Reentrant Substrate

FRANÇOIS HÉLIE, M.Sc., ALAIN VINET, Ph.D., and RENÉ CARDINAL, Ph.D.

From the Research Center, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, the Department of Pharmacology and the Institut de Génie Biomédical, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

**Tachycardia Onset Dynamics.** *Introduction:* Postinfarction monomorphic ventricular tachycardias induced by programmed stimulation may display initial cycle length (CL) variations before stabilizing.

*Methods and Results:* To show that tachycardia onset dynamics depend on rate-dependent electrical properties of the reentrant substrate, we extracted activation times and maximum negative slopes of local activation complexes ( $-dV/dt_{max}$ ) from 191 unipolar electrograms recorded in the anterior left ventricular wall of anesthetized, 3-day-old infarct canine preparations. Measurements were made of the responses to programmed stimulation, as well as in early and later beats of tachycardias, which displayed either a constant trend in CL (group A,  $n = 5$  preparations) or one in which CL prolongation occurred according to an exponential course before stabilizing (group B,  $n = 9$ ). Stimulation protocols inducing the tachycardias were more aggressive and their CL was significantly shorter (CL =  $159 \pm 24$  msec) in group A than in group B (stabilized CL =  $206 \pm 34$  msec). Reentrant activity occurred in subepicardial areas in which the absolute value of  $-dV/dt_{max}$  ( $|-dV/dt_{max}|$ ) was heterogeneously depressed ( $< 2$  mV/msec).  $|-dV/dt_{max}|$  was reduced and activation delay increased in the successive responses to extrastimuli. Further reductions in  $|-dV/dt_{max}|$  (10% to 23%) were shown to occur between early and later beats in 5 of the 9 tachycardias in group B (no change in the 4 others), and they were associated with localized prolongation of conduction times in reentrant pathways. In contrast,  $|-dV/dt_{max}|$  improved in all group A tachycardias (7% to 25%).

*Conclusion:* This study provides evidence that the onset dynamics of postinfarction ventricular tachycardias are determined by interval-dependent electrical changes occurring in the reentrant substrate. (*J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 11, pp. 531-544, May 2000)

*reentry, cycle length dynamics, ventricular tachycardia, myocardial infarction, canine heart*

## Introduction

Induction of a reentrant ventricular tachycardia by programmed stimulation marks a transition from a relatively slow rate (sinus rhythm and basic train of S1 pulses) to a faster one (extrastimuli and tachycardia onset), calling into play the interval-dependent properties of fibers in the reentrant substrate. Accordingly, analyses of postinfarction ventricular tachycardias induced in humans<sup>1-3</sup> and in canines<sup>3</sup> show that cycle lengths display variations before stabilizing. We reported that a fre-

quently occurring pattern was one in which the cycle length increased progressively (i.e., a decelerating trend in instantaneous rate), a pattern putatively related to rate-dependent increases in conduction time occurring in the substrate.<sup>3</sup>

In 3-day-old infarct canine preparations displaying cycle length prolongation at tachycardia onset,<sup>3</sup> unipolar electrograms recorded from subepicardial muscle surviving in the region of infarction displayed downward deflections with reduced maximum slopes ( $-dV/dt_{max}$ ), indicating depression of the active generator properties of the muscle (strength of the  $Na^+$  current generated by individual fibers and number of fibers underlying each electrode contact). Cardiac muscle in which  $Na^+$  channel activity is depressed, as occurs in such ischemically damaged muscle,<sup>4,7</sup> displays beat-to-beat reduction in action potential upstroke<sup>8</sup> and conduction times<sup>9,10</sup> in

Address for correspondence: René Cardinal, Ph.D., Centre de Recherche, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400 Gouin, Boulevard West, Montréal, Québec, Canada H4J 1C5. Fax: 514-338-2694.

Manuscript received 21 December 1999; Accepted for publication 14 February 2000.

response to an abrupt increase in pacing rate, with the effects of depressed action potential upstrokes aggravated by alterations in cellular coupling.<sup>11</sup>

In the present study, the activation times and  $-dV/dt_{\max}$  of multiple unipolar electrograms recorded in the anterior wall of such preparations were determined in the responses to programmed stimulation, and in beats occurring early and later in the course of the tachycardia dynamics. We expected that if the tachycardia onset dynamics reflected the electrical properties of the reentrant substrate, they would be associated with variations in  $-dV/dt_{\max}$  and conduction times.

## Methods

### *Canine Preparations of Myocardial Infarction*

Conditioned canines of either sex (22 to 35 kg) were pretreated with ampicillin 500 mg intramuscularly (IM). Anesthesia was induced with sodium thiopental 25 mg/kg intravenously (IV) and maintained with halothane 1%. The procedures used were reported in detail previously.<sup>10,12</sup> Briefly, a left thoracotomy was performed under aseptic conditions, and the left anterior descending (LAD) coronary artery was ligated approximately 1 cm from its origin. The chest was closed, and postoperative care was administered (analgesia and antibiotherapy). All procedures for animal care and experimentation followed the guidelines of the Canadian Council for Animal Care and were monitored by an institutional committee.

### *Electrophysiologic Study*

Three days after coronary artery occlusion, the canines were anesthetized with sodium thiopental 25 mg/kg IV and chloralose 60 mg/kg IV and ventilated with room air. Anesthesia was maintained by injection of chloralose 100 mg/hour. The heart was exposed through a left thoracotomy in the fifth intercostal space, the pericardium was incised, and a pericardial cradle was made. The ventricular surface was maintained at 37°C with an infrared light. A lead II ECG and femoral arterial pressure were monitored continuously using a chart paper recorder (Nihon Kohden, Tokyo, Japan). A plaque-electrode consisting of 191 recording contacts (2.6-mm spacing) was fixed onto the anterior surface of the left ventricle, with its top border (thick edge line) running along the nearby LAD segment (see later; Fig. 2). Ventricular tachycardias were induced by programmed stimulation consisting of 1 to 5 closely coupled extrastimuli (constant-current pulses of 3-msec duration and 3× threshold intensity) applied to the anterior right ventricle in 5-msec decrements. They terminated spontaneously or were interrupted electrically (by burst pacing or DC countershock) when they lasted for more than 5 minutes or arterial pressure indicated hemodynamic compromise. At the end of the study, the heart was excised, soaked in formalin, and sliced (0.5 cm). After fixation, drawings of each slice were made and the area of necrosis was identified on the basis of its characteristic dark color. The

images were digitized using a scanner and transferred to a personal computer to estimate the area of necrosis expressed as a percent of the total (biventricular) surface.

### *Epicardial Mapping*

Ventricular tachycardias induced during the first week after permanent occlusion of the LAD in canines are generated by reentry in a subepicardial muscle layer of variable local thickness, overlying necrotic tissue in the anterior wall of the left ventricle, from which multiple recordings can readily be made in the intact heart in situ.<sup>9-15</sup> Unipolar recording contacts of the plaque electrode (referenced to Wilson's central terminal measured with four limb leads) and ECG lead II were connected to a multichannel recording system (Electrophysiological Data Interface, Institut de Génie Biomédical, École Polytechnique de Montréal, Montreal, Canada) and  $\mu$ VAX computer (Digital Data Corp., Maynard, MA, USA). Signals were amplified by programmable-gain analog amplifiers (0.05 to 450 Hz) and converted to a digital format at 1,000 samples/channel per second. Data were stored on a hard disk, from which selected files were later retrieved for analysis using custom-made software. In unipolar electrograms, a local activation complex is superimposed onto a field potential common to all neighboring electrodes.<sup>16-18</sup> Two variables were extracted, for each beat, from the electrograms recorded at each electrode site. (1) The maximum slope of the negative deflections in the activation complexes ( $-dV/dt_{\max}$  in mV/msec) was determined using the standard Lagrange three-point method in which, for each point, the potential difference between the preceding and the following sampling points was computed and divided by twice the sampling period. Tests that we conducted using a five-point method<sup>19</sup> yielded similar results. (2) Activation time was determined at the point of  $-dV/dt_{\max}$  of unipolar deflections displaying an "rs" morphology (generally in excess of  $-0.5$  mV/msec) and was expressed with reference to the earliest activation time determined under the plaque electrode.<sup>10,12,20-22</sup> When the absolute value of  $-dV/dt_{\max}$  ( $|-dV/dt_{\max}|$ ) was reduced below 0.5 mV/msec and the "rs" morphology was lost, excitation was considered not to have occurred at the corresponding recording site, as a result of either local inexcitability or conduction block.<sup>10,12,20-22</sup> All computer-selected events were verified by the operator on a video screen with an interactive program. Isochronal maps were computed automatically by linear interpolation and drawn at 10-msec intervals. During reentry, lines of functional dissociation were drawn between adjacent sites showing abrupt differences of at least 40 msec in their respective activation times. For clarity, activation times and  $-dV/dt_{\max}$  measurement made at only 50% to 66% of the sites were shown on the maps.

Pacing was performed from the center of the plaque electrode to measure the anisotropic conduction characteristics.<sup>10,22</sup> Activation times increased from the center to the periphery of the recording surface. The computer-generated isochronal map displayed an ellipsoid pattern

with a long axis, along which conduction velocity was faster, and a short axis, along which it was slower.<sup>22</sup> Correspondence between the directions of relatively faster and slower conduction velocities, on the one hand, and the longitudinal and transverse fiber orientations, on the other hand, were established in previous studies.<sup>6</sup>

All data are expressed as mean  $\pm$  SD. Statistical analyses were performed using the Student's *t*-test for either unpaired (between group comparisons) or paired data (early vs late beat). Comparisons were considered to be statistically significant when  $P < 0.05$ .

## Results

### Responses to Programmed Stimulation

Monomorphic ventricular tachycardias (lasting for  $>65$  beats) were induced by programmed stimulation in 14 preparations. Activation times and  $-dV/dt_{\max}$  were stable when repeated measurements were made in successive beats of sinus rhythm and in the responses to basic stimulation (S1). However, activation times increased while there was a reduction in the magnitude of  $|-dV/dt_{\max}|$  in the responses to programmed stimulation, as illustrated with selected electrograms (Fig. 1) and maps (Fig. 2). The impulses elicited in response to S1 were conducted uniformly in the subepicardial border zone, but a number of sites located in its apical and middle portions were inexcitable (Fig. 2A, dark area encompassing three recording sites). In the responses to closely coupled extrastimuli, the impulses were conducted with progressively greater delay (Fig. 1, sites 4 to 6) and the number of inexcitable sites increased (Fig. 2B: S2, 14 sites; Fig. 2C: S6, 31 sites). Conversion to inexcitability was marked by loss of the rapid downward deflection, which was superimposed on the remaining slowly varying signal corresponding to the distant field potential (Fig. 1, site 2).  $-dV/dt_{\max}$  values were inhomogeneously depressed (Fig. 2A, gray areas); this depression was accentuated in the responses to extrastimuli (Figs. 2B and 2C). The sites at which  $|-dV/dt_{\max}|$  was  $<2.0$  mV/msec were more prone to become inexcitable (all 17 sites that became inexcitable from RS2 to RS6 had  $|-dV/dt_{\max}| <2.0$  mV/msec in RS1).

The response to a stimulus initiating ventricular tachycardia typically displayed activation delay  $>200$  msec in the apical or mid-portion of the subepicardial border zone (Fig. 2C, 208 msec). This was followed by reactivation (occurring at the border between the apical and mid-portions in Fig. 3A), marking the onset of the first tachycardia beat (V1).

After initial variations in the activation pattern and marked cycle length fluctuations in the first three beats (Fig. 3, upper inset: V2-V3 = 188 msec, V2-V3 = 252 msec, V3-V4 = 167 msec), the cycle length stabilized (at about 164 msec) and the activation pattern became constant (Figs. 3B and 3C). This type of dynamic behavior is typical of tachycardias induced in 5 of 14 preparations (group A). In the 9 preparations, the tachycardias displayed a monotonic trend in which the cycle length

increased as an exponential function of beat number before stabilizing (group B, see later).

A single tachycardia episode was induced in 4 preparations. Several episodes were induced in the 10 others (2 to 5 episodes), with 2 tachycardia morphologies (distinct ECG and isochronal patterns) being induced in 7. All tachycardia episodes induced in a given preparation belonged to the same group, i.e., exhibited either a constant cycle length or deceleration at their onset. The protocols of programmed stimulation used when multiple tachycardias were induced were fairly reproducible. The number of extrastimuli were constant in 9 tachycardia reinductions; it differed by 1 extrastimulus in 7 reinductions and by 2 extrastimuli in only 1 reinduction. The difference between the coupling intervals of corresponding extrastimuli was  $\leq 10$  msec in 6 of 9 instances in which the same number of extrastimuli was used for each reinduction.

When the response to S1 was compared with the response to the latest extrastimulus initiating tachycardia (S2-S6, depending on the experiment),  $|-dV/dt_{\max}|$  was found to be significantly reduced in all instances. This was associated with an increase in the number of inexcitable sites in 12 preparations (Table 1, reporting representative data from each of the 14 preparations). The protocols inducing the ones in group A were more aggressive than those inducing the ones in group B (Table 1: number of extrastimuli =  $3.2 \pm 1.3$  vs  $1.7 \pm 0.7$ ,  $P = 0.056$ ; coupling interval of inducing extrastimulus =  $142 \pm 18$  vs  $192 \pm 45$  msec,  $P = 0.01$ ). Tachycardia cycle length in group A ( $159 \pm 24$  msec) was shorter than the stabilized cycle length in group B ( $206 \pm 34$  msec,  $P = 0.01$ ). The activation times determined from the recordings under the plaque accounted for  $83\% \pm 11\%$  ( $n = 5$ ) and  $78\% \pm 18\%$  ( $n = 9$ ) of the tachycardia cycle length in groups A and B, respectively.

The  $-dV/dt_{\max}$  values measured in the responses to S1 in group A ( $-4.1 \pm 3.3$  mV/msec,  $n = 936$ ) were slightly, but significantly, higher than those measured in group B ( $-3.9 \pm 3.3$  mV/msec,  $n = 1,502$ ,  $P = 0.035$ ), and the number of inexcitable sites tended to be smaller in the former ( $4.4 \pm 2.4$ ) than in the latter ( $9.1 \pm 9.9$ ). These data suggest that the electrical properties of the subepicardial border zone might have been less depressed in group A than in group B, which is in agreement with the morphologic data indicating a significantly smaller area of necrosis in group A than in group B ( $8.0\% \pm 1.3\%$  vs  $14.6\% \pm 2.7\%$  of the biventricular slice area). These differences are consistent with the fact that more aggressive programmed stimulation protocols were needed to induce the tachycardias in group A and that their cycle length was shorter.

### Constant Cycle Length (Group A)

The tachycardia illustrated in Figure 3 is representative of the five in which, after abrupt transient variations in the early beats (V1-V4), the cycle length rapidly stabilized and remained constant (with small irregular fluctuations). Regression analysis of cycle length as a

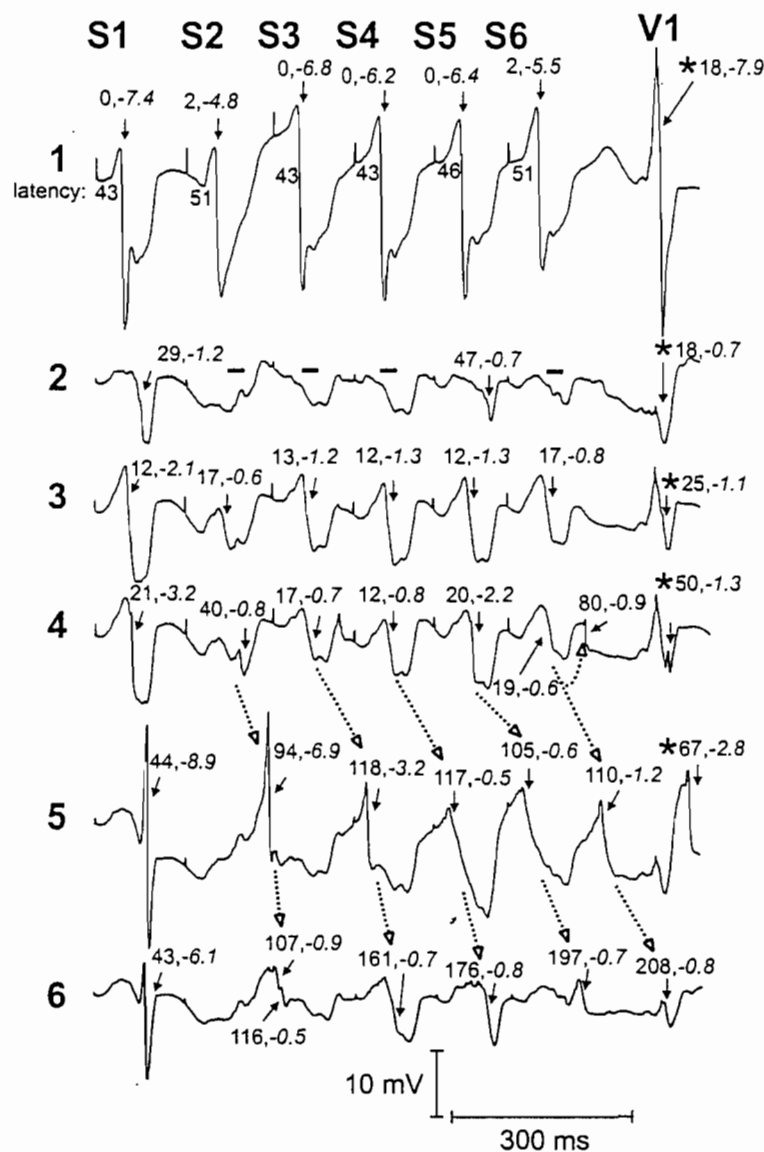


Figure 1. Unipolar electrogram characteristics in the responses to programmed stimulation inducing ventricular tachycardia. In each beat, two variables were extracted: the local activation time (first number) and  $-dV/dt_{max}$  (second, italicized number), as illustrated in selected electrograms recorded in the responses to a basic (S1) and extrastimuli (S2-S6) inducing a sustained monomorphic ventricular tachycardia. Recording site locations in the anterior wall are indicated in Figure 2. Activation times were measured with reference to activation in unipolar electrograms recorded at the basal margin of the ischemically damaged region (site 1), which displayed a large amplitude and  $|dV/dt_{max}|$  that remained high throughout programmed stimulation. Note that the latency from the stimulus artifact to activation at site 1 displayed irregular variations  $< 10$  ms, illustrating that there was no consistent effect of programmed stimulation on conduction time in the healthy regions. In contrast, the sites located within the ischemically damaged region (sites 2 to 6) showed an increase in activation delay and reduction in  $|dV/dt_{max}|$  in the responses to the premature stimulation (S2-S6) in comparison with the response to basic stimulation (S1). Activation delay became maximal at site 6 in response to S6 (208 ms), which was followed by induction of the first beat of a reentrant ventricular tachycardia (\*). Block occurred at site 2 in several beats (dash). Most of the electrograms recorded from the subepicardial border zone displayed a single downward deflection per beat (with  $|dV/dt_{max}| \geq 0.5$  mV/ms), except at a few sites (site 4: response to S6) located in areas where there was functional dissociation into two pathways (see Fig. 2C) and at other sites displaying multiple small deflections with less temporal dispersion (S2: site 6) probably caused by asynchrony of activation at a smaller scale.

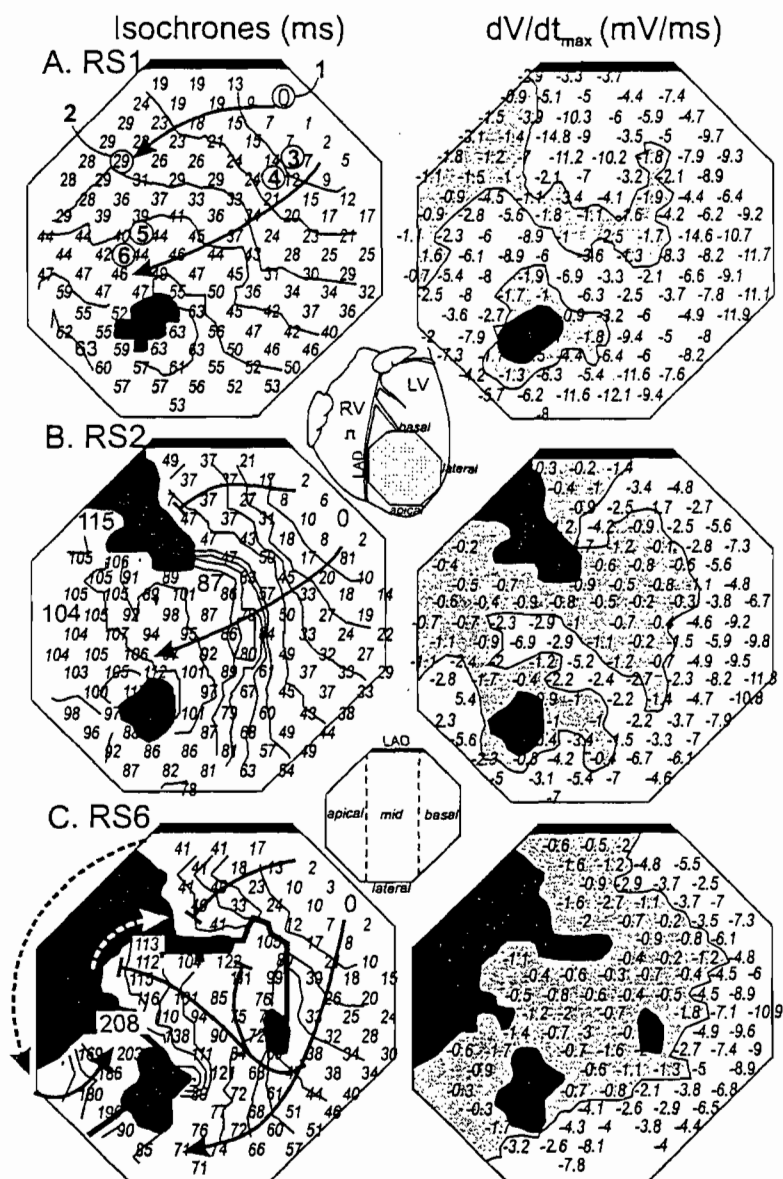
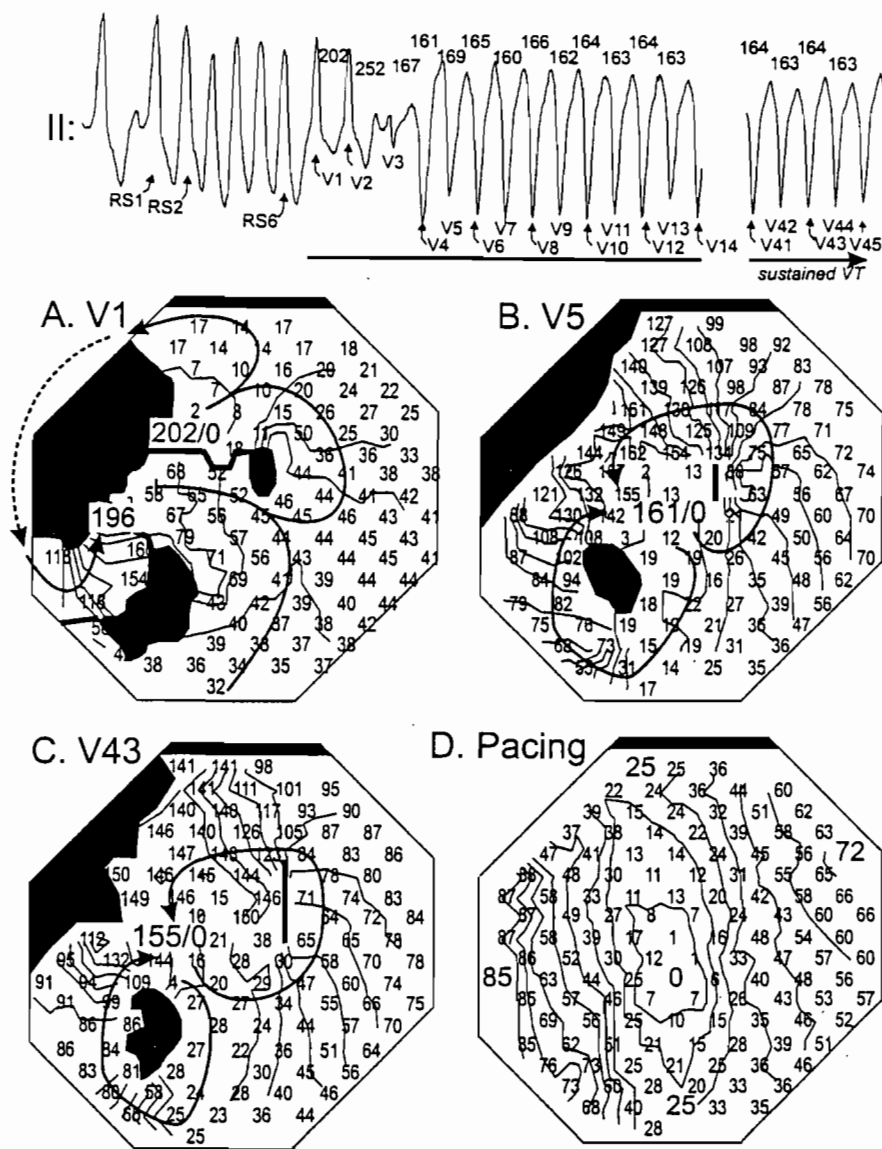


Figure 2. Effects of programmed stimulation on conduction time and  $-dV/dt_{max}$ . In the response to S1 (A), the impulse was conducted uniformly in the subepicardial border zone but inexcitability occurred at three sites (black). That these sites displayed local excitation in sinus rhythm (not shown) indicates that the inexcitability was of a functional type. Note that the impulse presented itself obliquely (i.e., at an angle of roughly  $45^\circ$ ) with reference to the axes of fast and slow conduction (see Fig. 3D). In the response to S2 (B), the activation times increased and there was an increase in the size of the area of inexcitability (dark shading) and of the area with low  $|dV/dt_{max}|$  (absolute value  $< 2$  mV/ms; light shading). In response to S6 (C), the magnitude of the areas of inexcitability (dark) and of low  $|dV/dt_{max}|$  (light shading) were increased even further. The subepicardial border zone was functionally dissociated into a pathway of anterograde conduction (initial direction of propagation) and a retrograde pathway (back toward the area of earliest activation before being blocked), as illustrated by the thick line at the border between the mid and basal portions of the region of infarction. Markedly delayed activation occurred in the apical portion of the ischemically damaged region. Conduction occurring in apical areas located outside of the recording field (broken arrow) appeared to have been involved in development of maximal delay.



**Figure 3.** Stability of the activation pattern during reentrant ventricular tachycardia displaying a constant cycle length. ECG lead II illustrates that the tachycardia cycle length displayed initial fluctuations associated with changes in the isochronal patterns (A: V1 vs B: V5). The cycle length then stabilized at about 164 ms and the reentrant activation pattern remained stable over the course of the tachycardia (compare B: V5 vs C: V43), consisting of a double-loop reentrant pattern in which an apical loop revolved around an area of block whereas the more basal one revolved around a line of dissociation. Maximum delays before reexcitation of the neighboring site marking the onset of the next tachycardia cycle were 161 and 155 ms in beats V5 and V43, respectively. (D) Line of dissociation was oriented along the longitudinal fiber axis (determined while pacing from the center of the plaque).

function of beat number allowed us to reject the hypothesis that the slope was different from 0. The reentrant activation sequence remained constant between beats 5 (panel B) and 43 (panel C), consisting of a double-loop

reentrant circuit. One loop occurred around a region of inexcitability (dark), and the other occurred around a region of functional dissociation (thick vertical line) parallel to the axis of fast propagation determined during



TABLE 1  
Coupling Intervals of Extrastimuli and  $dV/dt_{max}$  of Responses to the Earliest and Latest Extrastimuli

S1S1	Coupling Intervals (msec)					Inexcitable Sites (No.)			$dV/dt_{max}$ (mV/msec)			$\Delta$
	S1S2	S2S3	S3S4	S4S5	S5S6	RS1	RS2	Rsiast	RS1	RS2	Rsiast	
A. Constant cycle length												
300	155	150	140	135	125	3	14	31	$-5.3 \pm 3.2$	$-2.5 \pm 2.4$	$-2.2 \pm 2.4$	$-3.1 \pm 2.6^*$
325	135	125	120			1	0	24	$-2.8 \pm 1.3$	$-2.5 \pm 1.7$	$-1.5 \pm 1.0$	$-1.3 \pm 1.2^*$
400	200	160				6	6	5	$-6.1 \pm 4.4$	$-2.4 \pm 1.6$	$-1.9 \pm 1.4$	$-4.2 \pm 4.1^*$
500	250	180	170	150		5	10	8	$-4.5 \pm 3.0$	$-3.6 \pm 2.7$	$-2.2 \pm 2.0$	$-2.3 \pm 2.3^*$
400	200	155				7	4	9	$-3.5 \pm 2.5$	$-2.2 \pm 1.6$	$-1.5 \pm 1.1$	$-2.0 \pm 2.2^*$
B. Cycle length prolongation												
450	195	245				8	17	24	$-5.9 \pm 3.3$	$-2.1 \pm 1.6$	$-1.6 \pm 1.8$	$-4.3 \pm 2.9^*$
350	210					7	0		$-2.0 \pm 1.7$	$-1.7 \pm 2.0$		$-0.2 \pm 1.8^*$
350	200	190	225			3	20	12	$-4.5 \pm 3.1$	$-1.9 \pm 1.6$	$-1.6 \pm 1.7$	$-2.9 \pm 2.9^*$
325	140	120				0	20	38	$-3.1 \pm 2.0$	$-1.0 \pm 0.8$	$-0.9 \pm 0.8$	$-2.2 \pm 1.7^*$
325	145					10	39		$-6.4 \pm 3.9$	$-3.2 \pm 3.1$		$-3.2 \pm 2.6^*$
355	135	185				0	4	16	$-4.3 \pm 3.3$	$-2.2 \pm 2.3$	$-2.6 \pm 3.5$	$-1.7 \pm 2.4^*$
275	155					10	48		$-3.9 \pm 2.5$	$-2.0 \pm 1.4$		$-1.8 \pm 2.1^*$
400	180	250				11	48	67	$-2.7 \pm 3.1$	$-1.9 \pm 2.4$	$-1.7 \pm 2.2$	$-1.0 \pm 2.1^*$
350	195					33	40		$-3.8 \pm 3.3$	$-3.4 \pm 3.5$		$-0.4 \pm 0.9^*$

\*P < 0.001.

stimulation from the center of the plaque electrode (panel D), as reported previously.<sup>10,15</sup>

In tachycardias displaying constant cycle length,  $|-dV/dt_{max}|$  measured in early beats (Fig. 4A: V5) were similar to those measured in later beats (Fig. 4B: V43). Some sites showed further depression (Fig. 4C, gray areas), whereas others improved (Fig. 4C, clear areas). In this group, the overall tendency was toward improvement, because all tachycardias displayed a statistically significant increase in  $|-dV/dt_{max}|$  (Table 2A: 7% to 25% increase). In the case illustrated in Figure 4, there were 19 inexcitable sites in the early beat and 13 in the later beat; 7 sites had recovered their excitability (Fig. 4C: +) whereas one other site became inexcitable (-).

Improvement in  $|-dV/dt_{max}|$  was associated with a reduction in the number of inexcitable sites in 4 of 5 cases.

#### Cycle Length Prolongation (Group B)

Figure 5 illustrates 1 of the 9 ventricular tachycardias displaying a progressive increase in cycle length after their induction by programmed stimulation. The trend could be fitted to an exponential function (of beat number)  $CL = CL_s - A \exp(-n/\tau)$ , where  $CL_s$  is the cycle length at stabilization (Fig. 5,  $CL_s = 210$  msec), A is the amplitude of relaxation from the earliest cycle length to  $CL_s$  (Fig. 5, 11.3 msec), and  $\tau$  is the exponential rate constant representing the number of beats at which the

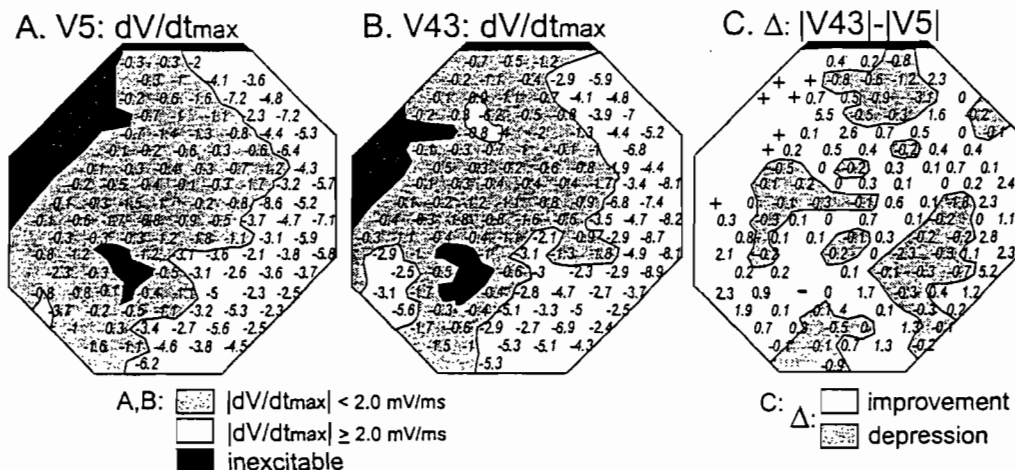


Figure 4. Stability of  $|dV/dt_{max}|$  during reentrant ventricular tachycardia displaying a constant cycle length. Small variations occurred between beats V5 (A) and V43 (B), as illustrated in the difference map (C).

TABLE 2  
dV/dt<sub>max</sub> of Early and Late Beats of Ventricular Tachycardia

	Early		Late (>40th Beat)		ΔdV/dt <sub>max</sub> (mV/msec)
	Inexcitable (No. Sites)	dV/dt <sub>max</sub> (mV/msec)	Inexcitable (No. Sites)	dV/dt <sub>max</sub> (mV/msec)	
A. Constant cycle length					
1	19	-2.0 ± 1.9	18	-2.2 ± 2.1	+0.19 ± 0.71‡
2	47	-1.8 ± 2.2	27	-1.9 ± 2.3	+0.12 ± 1.2
3	10	-3.15 ± 2.4	10	-3.4 ± 2.5	+0.30 ± 1.5†
4	17	-1.7 ± 1.5	5	-2.1 ± 2.1	+0.42 ± 1.4‡
5	10	-2.6 ± 2.0	7	-2.9 ± 2.0	+0.26 ± 1.1‡
B. Decreasing cycle length					
1	22	-3.4 ± 3.0	35	-2.6 ± 2.1	-0.79 ± 1.9‡
2	0	-1.1 ± 1.1	0	-1.0 ± 1.0	-0.12 ± 0.55*
3	13	-2.4 ± 2.3	16	-2.0 ± 1.9	-0.41 ± 0.95‡
4	29	-1.1 ± 1.2	32	-1.0 ± 1.1	-0.11 ± 0.47†
5	30	-4.0 ± 3.2	25	-3.2 ± 2.9	-0.80 ± 2.26‡
6	0	-3.2 ± 2.8	0	-3.1 ± 2.9	0.04 ± 0.84 NS
7	40	-2.6 ± 2.5	38	-2.6 ± 2.5	0.02 ± 0.45 NS
8	64	-1.5 ± 1.6	61	-1.5 ± 1.8	0.02 ± 0.53 NS
9	30	-2.3 ± 2.4	32	-2.3 ± 2.5	0.02 ± 0.62 NS

\*P < 0.05; †P < 0.01; ‡P < 0.001.  
NS = not significant.

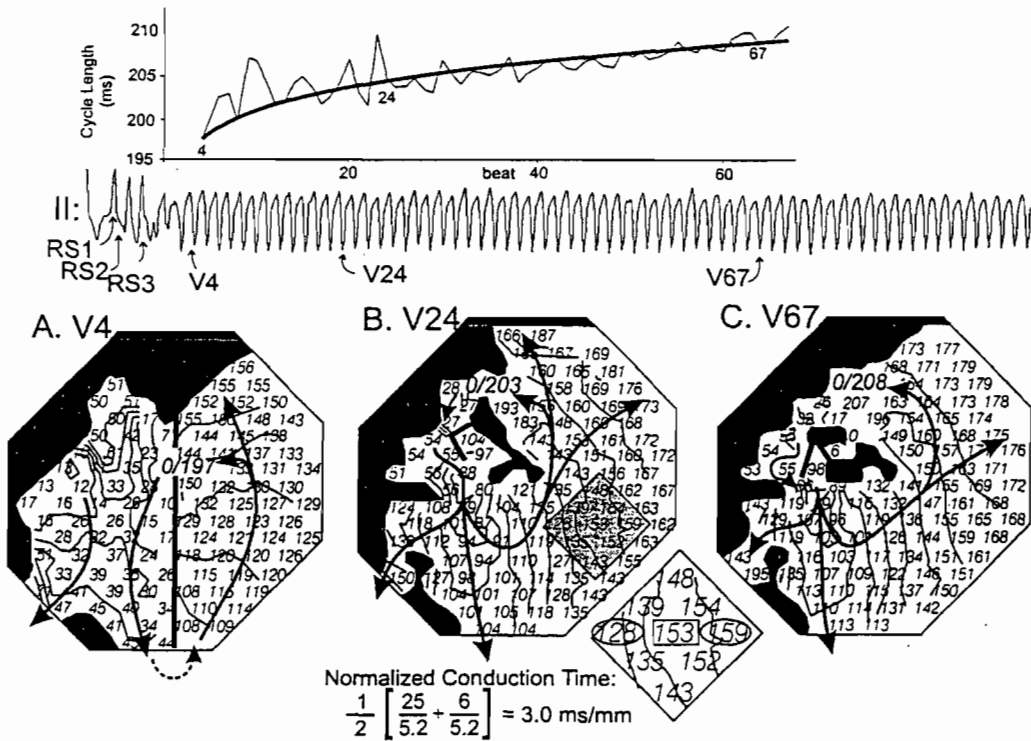


Figure 5. Cycle length dynamics after induction of a decelerating reentrant ventricular in another canine preparation. Activation patterns displayed slight beat-to-beat modifications in the 24 earliest beats (compare V4 with V24) and then remained stable from V24 to V67. Cycle length increased all along. Inset illustrates calculation of local normalized conduction times.

	$CL_s$ (msec)	A (msec)	$\tau$ (Beat)
1	210	11.3	28.8
2	259	3.8	7.2
3	251	14.7	44.4
4	152	14.6	51.3
5	189	27.5	3.4
6	221	20.1	24.3
7	180	9.9	86.8
8	183	16.8	4.1
9	209	5.9	14.7

$CL_s$  = cycle length at stabilization; A = amplitude of the relaxation from the earliest cycle length to  $CL_s$ ;  $\tau$  = exponential rate constant.

cycle length is 74% of  $CL_s$  (Fig. 5, 28.8 beats). The characteristics of the tachycardia illustrated in Figure 5 are representative of the group average (Table 3).

Such tachycardias also displayed reentrant activation sequences in the ischemically damaged region, as illustrated in three beats selected during the course of decel-

eration of the tachycardia illustrated in Figure 5 (panels A, B, and C: isochronal maps). Slight modifications of the reentry circuit occurred between beats 4 and 24. In beat 4 (Fig. 5A), reentrant activity circulated around an area of longitudinal dissociation indicated by a vertical line, whereas in beat 24 (Fig. 5B) and all subsequent beats (Fig. 5C) it circulated around an inexcitable area.

Cycle length prolongation was associated with increases in activation time, as highlighted by normalized conduction times measured at individual sites by averaging the conduction times per millimeter in the direction perpendicular to the local wavefront (Fig. 5B, lower inset). Figure 6 shows that this variable increased in several areas from beat 4 to 24, and to 67 (panels D and E, gray). Likewise, there were reductions in  $|-dV/dt_{max}|$  in beat 24 versus beat 4 (Figs. 7A and 7B) in areas corresponding well to those where the normalized conduction time increased (compare Figs. 7D and Fig. 6D). There was also a further reduction in  $|-dV/dt_{max}|$  in beat 67, particularly in the critical portion of the reentrant pathway (compare Figs. 7E and 6E). Measurements made in this area (site a) indicate that the normalized

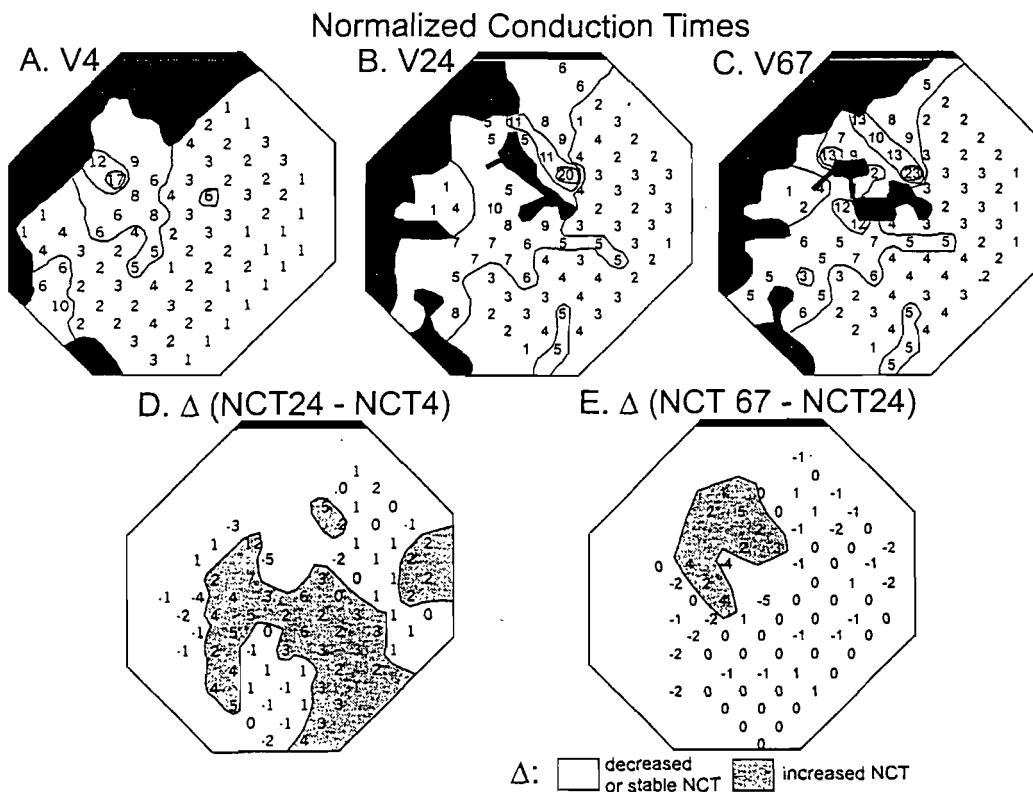
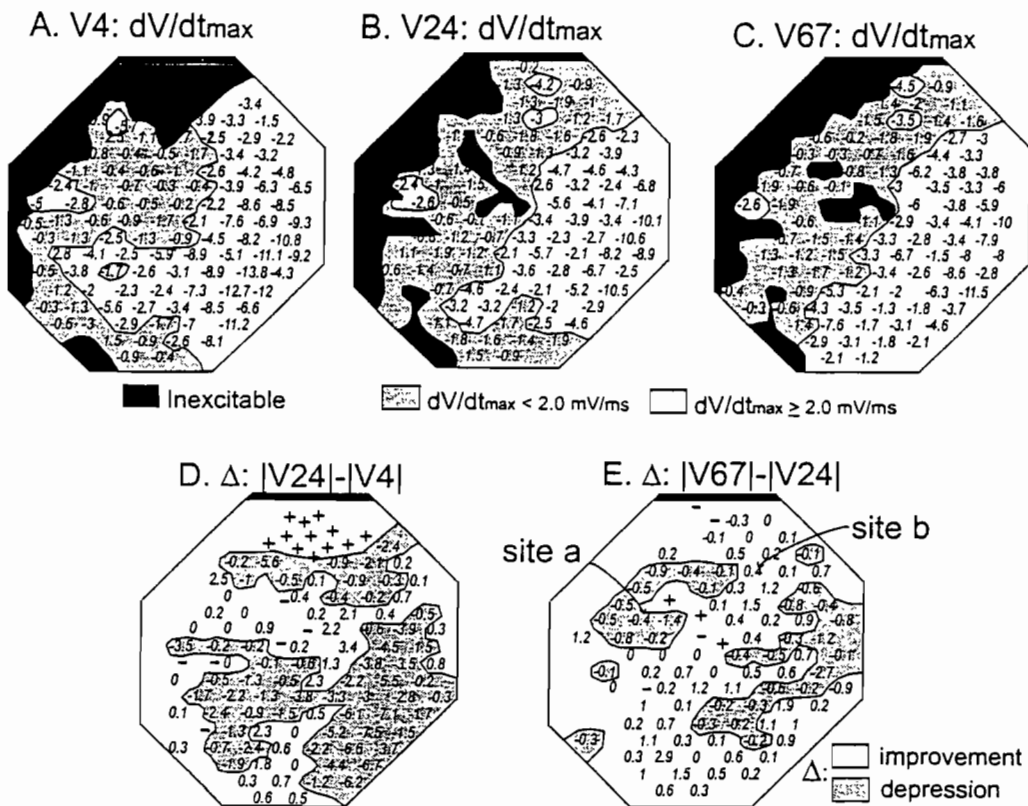


Figure 6. Increase in normalized conduction times (NCTs) during tachycardia cycle length prolongation. NCTs (measured as described in Fig. 5) were prolonged at many sites in V24 (B) compared with V4 (A), as illustrated in the difference map (D: light shading). Between V24 (B) and V67 (C), NCTs were prolonged only at sites localized along the return path of the reentrant circuit, as illustrated in the difference map (E: light shading).



**Figure 7.** Reduction in  $|dV/dt_{max}|$  during the course of tachycardia cycle length prolongation. Cycle length prolongation occurring between V4 (A), V24 (B), and V67 (C) was associated with extension of the areas with low  $|dV/dt_{max}|$  values ( $< 2$  mV/ms: light shading). The difference maps (D and E) indicate areas where a reduction in  $|dV/dt_{max}|$  occurred (light shading). Concomitantly, inexcitability developed at some sites (-) while recovering at others (+).

conduction time displayed an increasing trend, whereas  $|-dV/dt_{max}|$  displayed a decreasing trend (Fig. 8A). In contrast, sites located toward the basal margin and displaying higher  $|-dV/dt_{max}|$  (site b) displayed more stable normalized conduction time and  $|-dV/dt_{max}|$  (at least between beats 8 and 67, because there were earlier upward fluctuations). Nonetheless, in this preparation there was a statistically significant overall reduction in  $|-dV/dt_{max}|$  of  $0.79 \pm 1.9$  mV/msec (24%) between early ( $3.4 \pm 3.0$  mV/msec,  $n = 156$  sites) and later beats ( $2.6 \pm 2.1$  mV/msec).

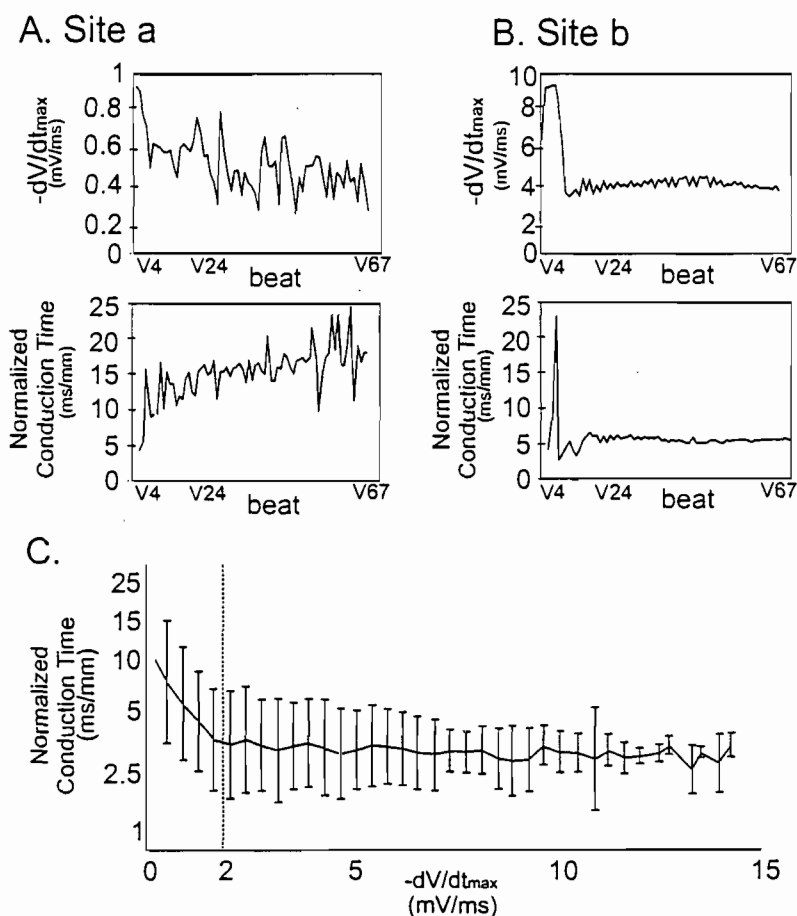
Statistically significant reductions in  $|-dV/dt_{max}|$  could be demonstrated in 5 of the 9 tachycardias displaying cycle length prolongation (Table 2B). In these 5 tachycardias, fairly complete mapping of the reentrant pathways was probably achieved, as evidenced by circular activation patterns accounting for  $91\% \pm 4.1\%$  of their cycle length (of  $212 \pm 44$  msec). The 4 other tachycardias displayed arcing activation patterns accounting for only  $61\% \pm 14\%$  ( $P < 0.05$ ) of their cycle length (of  $198 \pm 20$  msec, not significantly different

from the cycle length in the first 5 tachycardias), suggesting that the reentrant pathways were located, in part, outside of the recording field.

When normalized conduction times measured at a total of 2,438 sites in all experiments (during pacing) were plotted as a function of their  $|-dV/dt_{max}|$  (Fig. 8C), it was found to be stable as  $|-dV/dt_{max}|$  varied in the range of values  $> 2$  mV/msec, but it increased at lower values.

## Discussion

This article presents data supporting the notion that the cycle length dynamics seen at the onset of postinfarction ventricular tachycardias may be related to the interval-dependent properties of the reentrant substrate and attendant changes in local conduction times. It further indicates that  $-dV/dt_{max}$  may be (1) a measure of the depression of excitation properties leading to tachycardia induction (as seen in the responses to programmed stimulation), and (2) an indicator of the recovery (group



**Figure 8.** Prolongation of normalized conduction time at low  $|dV/dt_{max}|$  values. Panels A and B illustrate, for a site with low and another with high  $|dV/dt_{max}|$  (sites a and b located as shown in Fig. 7), the course of  $|dV/dt_{max}|$  and normalized conduction time after induction of the tachycardia illustrated in Figures 5 to 7. At site a,  $|dV/dt_{max}|$  was reduced as conduction time increased (and cycle length prolongation occurred, as shown in Fig. 5), whereas these variables remained stable at site b (except for sharp increases that occurred with modifications of the activation pattern in the very early beats). (C) Graph plotting normalized conduction time as a function of  $|dV/dt_{max}|$  extracted from 2,438 electrograms measured in all experiments while pacing at a cycle length of 300 ms (mean  $\pm$  SD).

A) or extra depression (group B) associated with tachycardia onset.

**$-dV/dt_{max}$  of Unipolar Electrograms: A Measure of Depressed Excitation Properties?**

This is the first study to present (beyond the timing of activation) an analysis of  $|dV/dt_{max}|$  and its dynamic properties in relation to variations in conduction time and tachycardia cycle length. Reductions in  $|dV/dt_{max}|$  in the responses to programmed stimulation were associated with activation time prolongation and modifications of the isochronal patterns (slowing of wavefront progression, dissociation), indicating that these changes were

related to local events. Distant potentials common to all neighboring electrodes were seen when inexcitability occurred in the responses to extrastimuli, but their  $|dV/dt_{max}|$  values was markedly lower than those of local activation complexes, as previously reported.<sup>18</sup> In theory, the unipolar electrogram amplitude and its  $|dV/dt_{max}|$  are determined by the current strength and speed of the wavefront, which, in turn, depend on (1) the active generator properties ( $Na^+$  current) of individual fibers, (2) the size of the fiber population sampled by the electrode, (3) synchrony of their activation, and (4) intercellular resistivity. The data do not allow us to directly distinguish between the respective contributions of each of these determinants to the interval-dependent depres-

sion of  $|-dV/dt_{\max}|$ . However, that  $|-dV/dt_{\max}|$  reduction was an immediate response to prematurity is consistent with alterations in active generator membrane properties. This is in agreement with previous reports that interval-dependent activation delay and block were related to inhomogeneously delayed recovery of excitability, which was measured with the extrastimulus technique applied at multiple sites in similar preparations.<sup>23</sup> It is possible, however, that rate-dependent intracellular calcium accumulation and attendant cellular uncoupling<sup>24,25</sup> might have contributed to  $|-dV/dt_{\max}|$  depression developing over a more protracted course (early vs later beats) in some tachycardias.

Increases in local conduction time occurred when  $|-dV/dt_{\max}|$  was reduced below 2 mV/msec. This is a reasonable figure, considering that (1) statistical analyses indicated that 6 mV/msec may be used as a threshold beyond which tissue could be considered, with a high degree of certainty, to be healthy<sup>26</sup>; and (2) a value of 0.5 mV/msec was estimated, in several previous studies, to be the threshold below which inexcitability or block occurred.<sup>12,20-22</sup>

#### *Electrophysiologic Alterations in Healing Infarction*

Interval-dependent alterations in active generator properties occurred against a background of increased intercellular resistivity,<sup>5</sup> interstitial edema,<sup>6</sup> and altered gap junction distribution<sup>11</sup> but preserved anisotropic tissue arrangement.<sup>6</sup> Accordingly, the isochronal pattern was elliptical, displaying perpendicular axes of relatively faster and slower propagation when pacing from the center of the plaque electrode. Most of the electrograms displayed a single deflection with an initial positive phase (r wave: incoming wavefront) and  $|-dV/dt_{\max}| \geq 0.5$  mV/msec, with double deflections detected at sites located in areas of functional dissociation into an antero- and a retrograde pathway (Fig. 1, #4) or in areas where asynchrony may have occurred on a smaller scale (#6). (It is possible that the occurrence of multiphasic activity related to microscopic events might have been underestimated because of a relatively low analog-to-digital conversion rate.<sup>27</sup>) This is in contrast with the markedly multiphasic character of electrograms recorded from aging atrial tissue, in which fibers are separated by collagenous septa,<sup>28</sup> and from tissue in the healed phase of myocardial infarction (weeks to months after infarction), in which the action potential upstrokes have normalized but fiber disorganization is associated with extensive fibrosis.<sup>29,30</sup> Thus, the data are consistent with the notion that tachycardia induction is determined by inhomogeneously delayed recovery of excitability<sup>23</sup> and with a role for the anisotropic properties of muscle in the functional dissociation into reentrant pathways.<sup>10,11,15</sup>

#### *Properties of the Reentrant Substrates*

All preparations in group A (constant cycle length) as well as in group B (cycle length prolongation) displayed  $|-dV/dt_{\max}|$  depression in the responses to programmed

stimulation. Most also displayed an increase in the number of inexcitable sites (comparing the responses to the extrastimuli inducing tachycardia to S1). However, all preparations in group A displayed a significant improvement in  $|-dV/dt_{\max}|$  between the early and later beats of the tachycardia, an effect that could be related to recovery from an aggressive programmed stimulation protocol. This is in contrast with the further 10% to 23% depression in  $|-dV/dt_{\max}|$  that was found in 5 of 9 tachycardias in group B. The sites at which a reduction in  $|-dV/dt_{\max}|$  was associated with conduction time prolongation could be localized in small parts of the reentrant circuit, emphasizing that the dynamic behavior of reentrant tachycardias in such preparations are associated with changes occurring in critical areas of the circuit, as recently demonstrated from the analysis of variations in the bipolar electrogram configuration.<sup>31</sup> It is likely that in the four other tachycardias of group B in which  $|-dV/dt_{\max}|$  reductions were not detected, the critical paths in which the further depression occurred were located outside of the recording field, either sideways or in deeper intramural layers.<sup>32</sup> (Note that the plaque electrode did not completely cover the edges of the region of infarction, because of the usual trade-off between electrode resolution and extent of the recording area.) This is consistent with the fact that arcing activation sequences accounting for only ~60% of the tachycardia cycle length were mapped from the epicardial surface in these preparations. It also is possible that finer changes in  $|-dV/dt_{\max}|$  could not be detected because of the sensitivity limitation imposed by a relatively low analog-to-digital sampling rate.<sup>27</sup>

The data suggest that the electrical properties of the group A preparations may have been less depressed than in group B, because they displayed smaller numbers of inexcitable sites in the responses to S1 (and a slightly but significantly higher  $|-dV/dt_{\max}|$ ) as well as smaller infarct sizes. Therefore, a larger number of extrastimuli with shorter coupling intervals was needed to induce the tachycardias in group A. All of the interval-dependent accommodation and attendant  $|dV/dt_{\max}|$  depression thus may have occurred in the responses to the more aggressive stimulation protocols and, if anything, the  $|-dV/dt_{\max}|$  recovered following tachycardia onset. That the tachycardia cycle lengths were shorter in group A than in group B is consistent with clinical findings that the cycle length is shorter among patients in whom more aggressive programmed stimulation is needed for tachycardia induction.<sup>33</sup>

#### *Limitations*

In this study, we investigated the relationship between tachycardia cycle length dynamics and variables extracted from multiple unipolar electrograms recorded over most of the subepicardial muscle providing the substrate for reentry. However, we do not have any information to report (other than a crude estimate of infarct size) regarding the morphologic correlates of the interval-dependent electrical events and possible differ-

ences in pathology between group A and B preparations. Further studies are needed to investigate the relationship between the dynamic events, on the one hand, and, on the other hand: (a) the transmural configuration of the surviving muscle involved in reentry (investigating whether the size of the local fiber population might be a factor influencing the dynamic variations in the strength of the wavefront); (b) alterations in tissue structure, including the distribution of gap junctions; and (c) alterations in  $\text{Na}^+$  channel properties of fibers isolated from various parts of the substrate (role of the intrinsic cell membrane properties in the dynamic events).

### Conclusion and Perspective

This study confirms that the tachycardia onset dynamics are related to the electrical properties of the reentrant substrate, but it also shows that they are influenced by the modalities of programmed stimulation. A relationship between the patterns of tachycardia onset dynamics and the programmed stimulation protocols could not be established in our previous study of ventricular tachycardias induced in patients,<sup>3</sup> but it might have been missed because of a greater variability in the dynamic patterns in a patient population and a relatively small sample. The present study also suggests that the occurrence of cycle length and  $|-dV/dt_{\max}|$  at tachycardia onset are characteristic of the most easily inducible substrates. Finally, that  $|-dV/dt_{\max}|$  may be a sensitive measure of depressed excitation properties suggests that it might be a useful variable to consider in the analysis of unipolar electrograms recorded directly from human hearts during surgical treatment of ventricular tachycardia<sup>34,35</sup> or reconstructed from the intracavitary potentials recorded with the noncontact mapping devices used to guide catheter ablation.<sup>36,37</sup>

### References

- Volosin KJ, Beauregard IAM, Fabiszewski R, Mattingly H, Waxman HL: Spontaneous changes in ventricular tachycardia cycle length. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:409-414.
- Fromer M, Cardinal R, Pagé P, Nadeau R, Shenasa M: Variations in cycle length of induced ventricular tachycardia episodes in humans: Incidence and electrophysiologic mechanisms. In Shenasa M, Borggreffe M, Breithardt G, eds: *Cardiac Mapping*. Futura Publishing Co., Mount Kisco, NY, 1993, pp. 507-514.
- Vinet A, Cardinal R, LeFranc P, Hélie F, Rocque P, Kus T, Pagé P: Cycle length dynamics and spatial stability at the onset of postinfarction monomorphic ventricular tachycardias induced in patients and canine preparations. *Circulation* 1996;93:1845-1859.
- Spear JF, Michelson EL, Moore EN: Cellular electrophysiologic characteristics of chronically infarcted myocardium in dog susceptible to sustained ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1099-1110.
- Spear JF, Michelson EL, Moore EN: Reduced space constant in slowly conducting regions of chronically infarcted canine myocardium. *Circ Res* 1983;53:176-185.
- Ursell PC, Gardner PI, Albala A, Fenoglio JJ Jr, Wit AL: Structural and electrophysiologic changes in the epicardial border zone of canine myocardial infarcts during infarct healing. *Circ Res* 1985; 56:436-451.
- Pu J, Boyden PA: Alterations of  $\text{Na}^+$  currents in myocytes from epicardial border zone in the infarcted heart. A possible ionic mechanism for reduced excitability and postrepolarization refractoriness. *Circ Res* 1997;81:110-119.
- Hope RR, Scherlag BJ, Lazzara R: Excitation of ischemic myocardium: Altered properties of conduction, refractoriness, and excitability. *Am Heart J* 1980;99:753-765.
- El-Sherif N, Mehra R, Gough WB, Zeiler RH: Reentrant ventricular arrhythmia in the late myocardial infarction period. II. Burst pacing versus multiple premature stimulation in the induction of reentry. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:295-304.
- Cardinal R, Vermeulen M, Shenasa M, Roberge F, Pagé P, Hélie F, Savard P: Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circulation* 1988;77:1162-1176.
- Peters NS, Coromilas J, Severs NJ, Wit AL: Disturbed connexin 43 gap junction distribution in the epicardial border zone of healing canine infarcts that cause ventricular tachycardias. *Circulation* 1997;95:988-996.
- Cardinal R, Savard P, Carson DL, Perry JB, Pagé PL: Mapping of ventricular tachycardia induced by programmed stimulation in canine preparations of myocardial infarction. *Circulation* 1984;70: 136-148.
- Wit AL, Alessie MA, Bonke FJM, Lammers W, Smeets J, Fenoglio JJ Jr: Electrophysiologic mapping to determine the mechanism of experimental ventricular tachycardia initiated by premature impulses. Experimental approach and initial results demonstrating reentrant excitation. *Am J Cardiol* 1982;49:166-185.
- Mehra R, Zeiler RH, Gough WB, El-Sherif N: Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 9. Electrophysiologic-anatomic correlation of reentrant circuits. *Circulation* 1983;67:11-24.
- Dillon SM, Alessie MA, Ursell PC, Wit AL: Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circ Res* 1988;63:182-206.
- Wilson FN, Johnston FD, Hill IGW: The form of the electrocardiogram in experimental myocardial infarction. IV. Additional observations on the later effects produced by ligation of the anterior descending branch of the left coronary artery. *Am Heart J* 1935;10:1025-1041.
- Durrer D, Formijne P, van Dam RT, Büller J, van Lier AAW, Meijler FL: The electrocardiogram in normal and some abnormal conditions. In revived human fetal heart and in acute and chronic coronary occlusion. *Am Heart J* 1961;61:303-314.
- Damiano RJ, Blanchard SM, Asano T, Cox JL, Lowe JE: Effects of distant potentials on unipolar electrograms in an animal model utilizing the right ventricular isolation procedure. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1100-1109.
- Blanchard SM, Smith WM, Damiano RJ, Molter DW, Ideker RE, Lowe JE: Four digital algorithms for activation detection from unipolar epicardial electrograms. *IEEE Trans Biomed Eng* 1989; 36:256-261.
- Klein GK, Ideker RE, Smith WM, Harrison LA, Kasell J, Wallace AG, Gallagher JJ: Epicardial mapping at the onset of ventricular tachycardia initiated by programmed stimulation in the canine heart with chronic infarction. *Circulation* 1979;60:1375-1384.
- Carson DL, Cardinal R, Savard P, Vasseur C, Nadeau R, Nattel S, Lambert C: Relationship between an arrhythmogenic action of lidocaine and its effects on excitation patterns in acutely ischaemic porcine myocardium. *Cardiovasc Res* 1986;8:126-136.
- Hélie F, Cossette J, Vermeulen M, Cardinal R: Differential effects of lignocaine and hypercalcaemia on anisotropic conduction and reentry in the ischaemically damaged canine ventricle. *Cardiovasc Res* 1995;29:359-372.
- Restivo M, Gough WB, El-Sherif N: Ventricular arrhythmias in the subacute myocardial infarction period: High-resolution activation and refractory patterns of reentrant rhythms. *Circ Res* 1990;66: 1310-1327.
- Spach MS, Kootsey JM, Sloan D: Active modulation of electrical coupling between cardiac cells of the dog. A mechanism for transient and steady state variations in conduction velocity. *Circ Res* 1982;51:347.
- Tsuboi N, Kodama I, Toyama J, Yamada K: Anisotropic conduction properties of canine ventricular muscles. Influence of high

- extracellular K concentration and stimulation frequency. *Jpn Circ J* 1985;49:487-498.
26. Claydon FJ, Pilkington TC, Ideker RE: Classification of heart tissue from bipolar and unipolar intramural potentials. *IEEE Trans Biomed Eng* 1985;BME-32:513-520.
  27. Cabo C, Wharton JM, Wolf PD, Ideker RE, Smith WM: Activation in unipolar cardiac electrograms: A frequency analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990;37:500-508.
  28. Spach MS, Dolber PC: Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res* 1986;58:356-371.
  29. Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ Jr, Wit AL: Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985;72:596-611.
  30. de Bakker JMT, van Capelle FJL, Janse MJ: Slow conduction in the infarcted human heart. "Zigzag" course of activation. *Circulation* 1993;88:915-926.
  31. Ciaccio EJ, Scheinman MM, Fridman V, Schmitt H, Coromilas J, Wit AL: Dynamic changes in electrogram morphology at functional lines of block in reentrant circuits during ventricular tachycardia in the infarcted canine heart: A new method to localize reentrant circuits from electrogram features using adaptive template matching. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:194-213.
  32. Kramer JB, Saffitz JE, Witkowski FX, Corr PB: Intramural reentry as a mechanism of ventricular tachycardia during evolving canine myocardial infarction. *Circ Res* 1985;56:736-754.
  33. Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, Untereker WJ, Waspe LE, Josephson ME: Role of triple extrastimuli during electrophysiologic study of patients with documented sustained ventricular arrhythmias. *Circulation* 1984;69:532-540.
  34. Kaltenbrunner W, Cardinal R, Dubuc M, Shenasa M, Nadeau R, Tremblay G, Vermeulen M, Savard P, Pagé PL: Epicardial and endocardial mapping of ventricular tachycardia in patients with myocardial infarction: Is the origin of the tachycardia always subendocardially localized? *Circulation* 1991;84:1058-1071.
  35. deBakker JMT, van Capelle FJL, Janse MJ, Wilde AAM, Coronel R, Becker AE, Dingemans KP, van Hemel NM, Hauer RNW: Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: Electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation* 1988;77:589-606.
  36. Schilling RJ, Peters NS, Davies DW: Simultaneous endocardial mapping in the human left ventricle using a noncontact catheter. Comparison of contact and reconstructed electrograms during sinus rhythm. *Circulation* 1998;98:887-898.
  37. Schilling RJ, Peters NS, Davies DW: Feasibility of a noncontact catheter for endocardial mapping of human ventricular tachycardia. *Circulation* 1999;99:2543-2552.




CHAPITRE IV :  
SPATIO-TEMPORAL DYNAMICS OF REENTRANT VENTRICULAR  
TACHYCARDIAS IN CANINE MYOCARDIAL INFARCTION:  
PHARMACOLOGICAL MODULATION

SPATIO-TEMPORAL DYNAMICS OF REENTRANT VENTRICULAR  
TACHYCARDIAS IN CANINE MYOCARDIAL INFARCTION:  
PHARMACOLOGICAL MODULATION

FRANÇOIS HÉLIE, M.Sc., ALAIN VINET, Ph.D.,  
and RENÉ CARDINAL, Ph.D.

(accepté, Can J Physiol Pharmacol)

From the Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal,  
and the Departments of Pharmacology and Physiology,  
Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Correspondence: René Cardinal, Ph.D.  
Centre de recherche  
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal  
5400, Gouin Boulevard West  
Montréal, Québec, Canada H4J 1C5  
Tel: (514) 338-2222, ext. 3180  
FAX: (514) 338-2694  
e-mail: 

Short title: Dynamic properties of reentrant tachycardias

Hélie, F., Vinet, A., Cardinal, R. Spatio-temporal dynamics of reentrant ventricular tachycardias in canine myocardial infarction: Pharmacological modulation.

### **Abstract**

*Introduction:* During the transition from a slow to a rapid depolarization rhythm, rate-dependent sodium channel blockade develops progressively and increases from beat-to-beat under procainamide but more abruptly under lidocaine. We investigated the consequences of such differences on the dynamic course and stability of reentrant tachycardias at their onset.

*Methods and results:* Procainamide and lidocaine were infused to equipotent plasma concentrations in canines with three-day-old myocardial infarction. We measured the activation times (ms) and maximum slopes of negative deflections in activation complexes (absolute value:  $|-dV/dt_{\max}|$  in mV/ms) in 191 unipolar electrograms recorded from ischemically damaged subepicardial muscle during programmed stimulation inducing reentrant tachycardias. Procainamide caused a greater reduction in  $|-dV/dt_{\max}|$  than lidocaine in the responses to basic stimulation, and it favored the occurrence of cycle length prolongation at tachycardia onset as the  $|-dV/dt_{\max}|$  decreased progressively in successive beats. This resulted in conduction block and tachycardia termination in 3 of 8 preparations. In contrast, lidocaine caused a greater depression in  $|-dV/dt_{\max}|$  in responses to closely-coupled extrastimuli but  $|-dV/dt_{\max}|$  remained constant or even improved thereafter and none of the tachycardias terminated spontaneously under lidocaine (n=9). However, the reentrant circuits remained spatially unstable and lidocaine favored the occurrence of cycle length dynamics displaying constant or decreasing trends.

*Conclusion:* This study supports the notion that cycle length dynamics at tachycardia onset are determined by the properties of the reentrant substrate and their pharmacological modulation.

**Key words:** lidocaine, procainamide, reentry, ventricular tachycardia, cycle length dynamics.

## **Abrégé**

*Introduction:* Lors de la transition d'un rythme de dépolarisation lent à un rythme de dépolarisation rapide, le blocage des canaux sodiques fréquence-dépendants se développe progressivement d'un battement au suivant sous procainamide mais plus soudainement sous lidocaine. Nous avons étudié les conséquences de ces différences sur l'évolution dynamique et la stabilité des circuits de réentrée après l'induction de tachycardies ventriculaires.

*Méthodes et résultats:* La procainamide et la lidocaine étaient perfusées à des concentrations plasmatiques équipotentes dans des préparations canines d'infarctus du myocarde. Dans les réponses à la stimulation programmée induisant des tachycardies ventriculaires par réentrée, nous avons mesuré le temps d'activation (ms) et la pente maximale de la déflexion négative des complexes d'activation (valeur absolue:  $|-dV/dt_{\max}|$ , mV/ms) de 191 électrogrammes unipolaires enregistrés dans la couche sous épocardique de tissu endommagé par l'ischémie. La procainamide produisait une réduction de  $|-dV/dt_{\max}|$  plus importante que la lidocaine en réponse à la stimulation basale, et elle favorisait l'induction de tachycardies avec une période croissante alors que le  $|-dV/dt_{\max}|$  diminuait progressivement dans les battements successifs. Ceci produisait un bloc de conduction et l'interruption spontanée des tachycardies dans 3 préparations sur huit. En revanche, la lidocaine produisait une plus grande dépression du  $|-dV/dt_{\max}|$  en réponse aux extrastimuli étroitement couplés induisant des tachycardies. Par la suite, le  $|-dV/dt_{\max}|$  demeurait constant ou même augmentait, et aucune tachycardie ne s'est interrompue spontanément sous lidocaine (n=9). La configuration spatiale des circuits demeurait instable sous lidocaine et les comportements dynamiques de période constante ou décroissante étaient plus fréquents.

*Conclusion:* Cette étude appuie la notion que le comportement dynamique des tachycardies par réentrée est un indicateur des propriétés de leur substrat.

## **Introduction**

Induction of reentrant activity (by programmed stimulation) marks a transition from a relatively slow depolarization rate (sinus rhythm, responses to S1) to a relatively faster one (responses to extrastimuli, tachycardia). We reported that post-infarction ventricular tachycardias induced in humans and in canines display distinct patterns of cycle length variations at tachycardia onset (Vinet et al. 1996). In particular, a progressive increase in cycle length from the early beats to later ones was associated with depression of excitability in the reentrant circuit, as evidenced by a decrease in the absolute value of the maximum negative slope of the intrinsic deflection of unipolar electrograms (Hélie et al. 2000). We therefore investigated the interaction between the dynamic properties of reentrant substrates and kinetic properties of selected drugs.

Procainamide and lidocaine display higher affinity for inactivated sodium channels than for activated or rested ones (Sada et al. 1979, Hondeghem and Matsubara 1984). Therefore, they act more selectively on partially depolarized tissue (Campbell et al. 1991) and display marked rate-dependent depressant effects on action potential upstroke in ischemia (Schmitt et al. 1988, Kay et al. 1989). However, procainamide's kinetics of interaction with the sodium channel are slow, to the point that cumulative effects are induced at relatively slow depolarization rates. In contrast, lidocaine displays very fast kinetics of interaction (Campbell 1983) and its effects are already maximal in response to premature stimuli (Pallandi and Campbell 1988).

Unlike lidocaine, procainamide affects potassium channel activity (reviewed by Yang et al. 2001) and it decreases the slope of the restitution curve of action potential duration in canine ventricular muscle (Varro et al. 1987), an effect possibly related to procainamide's stabilizing actions on reentrant activity (Kwan et al. 1998, Kim et al. 1999, Riccio et al. 1999).

The aim of this study was to investigate, in canine preparations, the implications of procainamide and lidocaine's differential kinetic properties on the cycle length

dynamics and stability of activation patterns at the onset of reentrant ventricular tachycardias.

## **Methods**

### ***Canine preparations of myocardial infarction and electrophysiologic study***

All procedures followed the guidelines of the Canadian Council for Animal Care and were monitored by an institutional committee. The following has been reported in detail previously (Cardinal et al. 1988, Hélie et al. 2000) and will be described only briefly. Conditioned canines of either sex (23-35 kg) were anesthetized (induction: 25 mg/kg Na thiopental IV, maintained with halothane 1%). Under aseptic conditions, a left thoracotomy was performed and the left anterior descending (LAD) coronary artery was ligated at ~1 cm from its origin. The chest was closed and postoperative care was administered (analgesia, antibiotherapy). Three days later, the canines were reanesthetized (Na thiopental,  $\alpha$ -chloralose 100 mg/hour IV) and ventilated with room air. The ventricles were exposed and maintained at 37°C with an infrared light. A plaque-electrode comprising 191 recording contacts (2.6 mm interelectrode spacing) was fixed onto the anterior surface of the left ventricle, with its top border (thick edge line), running along the nearby segment of the LAD (inset in Fig. 1). Ventricular tachycardias terminating spontaneously or degenerating into fibrillation were induced by programmed stimulation (constant-current pulses of 3 ms duration and 3x threshold intensity) applied at the right or basal left ventricular margin of the ischemically-damaged region. The train of basic stimuli (S1) was applied at the longest cycle length (~350 ms) overdriving sinus rhythm. Up to 4 extrastimuli (S2-S5) were applied (a 5<sup>th</sup> extrastimulus being used in a single preparation under basal conditions) at decrementing coupling intervals (5 ms steps). Sustained tachycardias were considered monomorphic when similar surface ECG (aVF) and unipolar electrogram morphologies were repeated in successive beats. The tachycardias were interrupted by rapid burst pacing (cycle length, 90-140 ms) when the arrhythmias exceeded 10-15 s in duration and by DC shock when they degenerated into ventricular fibrillation.

### ***Epicardial mapping***

Ventricular tachycardias induced in 3-day-old infarct canine preparations are generated by reentry. After LAD occlusion, canine hearts present an antero-septal infarction characterized, in most cases, by survival of a subepicardial layer of muscle overlying necrotic tissue on the anterior left ventricular wall. Unipolar recording contacts (referenced to Wilson's central terminal measured with 3 limb leads) and an ECG lead (aVF) were connected to a computerized, multi-channel recording system (Hélie et al. 2000). The signals were amplified by programmable-gain analog amplifiers and converted to digital format (1000 samples/channel/s). Data of 15.3 s duration were stored on hard disk, from which selected files were later retrieved for analysis.

In unipolar electrograms, a local activation complex is superimposed onto a field potential common to all neighboring electrodes. Two measurements were extracted, for each beat, from the electrograms recorded at each electrode site. 1) The maximum slope of the negative deflection in the activation complex (reported herein as its absolute value:  $|-dV/dt_{\max}|$ , in mV/ms) was determined by computing for each sampling point the potential difference between the preceding and the following sampling points and dividing by 2 ms ( $2\times$  the sampling period) (Hélie et al. 2000). 2) The local activation time was determined at the point of  $-dV/dt_{\max}$  with a value generally in excess of 0.5 mV/ms and was expressed (in ms) with reference to the earliest activation time determined under the plaque electrode. When  $|-dV/dt_{\max}|$  was  $< 0.5$  mV/ms and the electrogram did not display an "rs" morphology, it was considered that excitation did not occur at the corresponding recording site, as a result of inexcitability or conduction block. Electrograms displaying dynamic variations were those that either failed to display activation at least once in a 7-beat sequence or displayed beat-to-beat variations in activation time in excess of 10 ms.

All computer-selected events were verified on a video-screen with an interactive program. Isochronal maps (10 ms interval) were computed automatically by linear interpolation. Lines of functional dissociation were drawn between adjacent sites

showing abrupt differences in activation times of at least 40 ms and wave fronts propagating in opposite directions.

### ***Pharmacological studies***

The drugs were studied at equipotent plasma concentrations estimated from their previously documented effects on conduction velocity and maximum rate of depolarization of the intracellular action potential (Campbell 1983, Courtney 1980, Ehring and Hondeghem 1980, Toyama and Furuta 1983, Buchanan et al. 1985, Neto and Sperelakis 1985, Varro et al. 1985 and 1987, Pallandi and Campbell 1988). Procainamide was administered at a low dosage regimen (bolus of 8 mg/kg injected IV over 15 min, maintenance of 4 mg/kg/h) yielding plasma concentrations in the upper therapeutic range and, then, at a higher dosage (second bolus of 8 mg/kg followed by 8 mg/kg/h). In separate experiments, lidocaine boluses of 2 mg/kg were followed by infusions at 4 mg/kg/h (low) and, then, 8 mg/kg/h, yielding plasma concentrations in the upper therapeutic range and higher, respectively. Measurements could not be made under the high dosage in 5 preparations (1 in the procainamide group and 4 in the lidocaine group) because they did not remain hemodynamically stable. Only the low dose was studied in one of the two preparations in which only a non-sustained ventricular tachycardia was induced under the low dose of procainamide. Ventricular tachycardias were induced 2-7 times under basal conditions (mean of 4) and only 2-3 times at each drug dosage because of time limitations in the pharmacological studies. Similar protocols of programmed stimulation were used under basal conditions and repeated under treatment with either procainamide or lidocaine.

### ***Data analysis***

In monomorphic ventricular tachycardias displaying a progressive increase or a progressive decrease in cycle length after their induction by programmed stimulation, the trend was fitted to an exponential function (of beat number):  $CL = CL_s - A \exp(-n/\tau)$ , where  $CL_s$  is the cycle length at stabilization,  $A$  is the amplitude of relaxation from the earliest cycle length to  $CL_s$ , and  $\tau$  is the exponential rate constant representing the number of beats at which the cycle length is 74% of  $CL_s$  (Vinet et al. 1996, Hélie et al. 2000).



Parameter A has a positive value in tachycardias displaying cycle length prolongation in early beats, whereas A has a negative value in tachycardias displaying a dynamic pattern of cycle length shortening. The data for the present study includes some of the baseline data from the previously published study (Hélie et al. 2000).

All data were expressed as mean  $\pm$  SD. Comparisons were made using paired or unpaired Student's *t*-tests. Analysis of variance (ANOVA) was used to analyze comparisons of  $|-dV/dt_{\max}|$  values in the responses to S1 *versus* the ones to premature stimuli (within factor: prematurity effect). ANOVA was also used for comparisons of the basal, low dose and high dose  $|-dV/dt_{\max}|$  and tachycardia cycle length values (within factor: drug concentration) under lidocaine or procainamide (between factor). ANOVA was followed by standard *posthoc* tests. Comparisons were considered as statistically significant when  $p < 0.05$ .

## Results

### ***Procainamide and lidocaine effects on the responses to programmed stimuli inducing reentrant patterns.***

As reported previously (Hélie et al. 2000),  $|-dV/dt_{\max}|$  measured in the unipolar electrograms recorded from ischemically damaged muscle were relatively high in the responses to S1 (Fig. 1A: lower panel, and Table 1) but significantly lower in the responses to the closely-coupled premature stimuli inducing reentrant activity (Fig. 1B: lower panel, and Table 1). This was associated with modifications of the activation sequence in which, typically, the activation delay and the number of inexcitable sites increased (Fig. 1B: dark shading), especially in the areas displaying  $|-dV/dt_{\max}| < 2$  mV/ms in the responses to S1 (light shading). Reentrant activity occurred in these areas during monomorphic ventricular tachycardias (Fig. 1C).

In the procainamide group, measurements were repeated at the lower dosage (plasma level of  $73 \pm 26$   $\mu\text{mol/l}$ ) in 8 preparations, and also at the high dosage in six

preparations ( $172 \pm 67 \mu\text{mol/l}$ ). The drug induced a reduction in the  $|-dV/dt_{\text{max}}|$  in the responses to S1 (Table 1A, low: -29%, high: -32%) as well as an increase in the number of inexcitable sites (comparing Figs. 1A and 2A). In the lidocaine group, measurements were made in 9 preparations at the lower dosage ( $12 \pm 2.1 \mu\text{mol/l}$ ) and in five preparations at the high dosage ( $26 \pm 4.4 \mu\text{mol/l}$ ). In contrast to procainamide, lidocaine produced significantly less reduction in the  $|-dV/dt_{\text{max}}|$  in the responses to S1 (Table 1B, low: -6.8%, high: -18%, significant interaction between the group effect and prematurity effect in the ANOVA:  $p < 0.0001$ ).

In the responses to closely coupled premature stimuli inducing tachycardias (S2-4), procainamide induced little further depression of the  $|-dV/dt_{\text{max}}|$  in comparison to basal conditions (Table 1A and Fig. 2B). In contrast, lidocaine produced marked  $|-dV/dt_{\text{max}}|$  depression in the responses to S2-4 (Table 1B). Thus, procainamide affected the  $|-dV/dt_{\text{max}}|$  in the responses to S1 with little extra effect in the responses to S2-4, whereas lidocaine exerted a greater depressant effect on the  $|-dV/dt_{\text{max}}|$  in the responses to S2-4 than in the responses to S1 (significant interaction between all factors of the ANOVA,  $p < 0.0001$ ).

The arcs of functional dissociation mapped during reentrant activity induced under basal conditions (Fig. 1C) were converted, under procainamide, into areas of inexcitability around which the reentrant impulse circulated (Fig. 2C). The  $|-dV/dt_{\text{max}}|$  values measured during the tachycardias induced under procainamide were smaller than under basal conditions (Table 2A). The tachycardia cycle lengths were longer under procainamide than under basal conditions (Table 2A, low: +21%, high: +40%), an effect to which an increase in the reentrant path length as well as  $|-dV/dt_{\text{max}}|$  depression may have contributed.

Lidocaine produced less prolongation of tachycardia cycle length (Table 2B: low: +12%, high: +20%) and induced  $|-dV/dt_{\text{max}}|$  reductions only at the high dose. Because of the variability of cycle lengths among preparations, the difference in the magnitude of effects on this variable between the two drugs was borderline for statistical significance

(Table 2: testing for significance of the interaction in the ANOVA yielding  $p=0.065$ ). Lidocaine increased the number of inexcitable sites in comparison with basal conditions but the beat-to-beat variability in conduction times and the number of inexcitable sites was greater under lidocaine than under procainamide (*vide infra*).

The conditions under which the tachycardias were induced under procainamide and lidocaine were, on the whole, similar to the ones under basal conditions with regard to the numbers of extrastimuli required for induction (median of 2 extrastimuli); however, the coupling intervals of the initiating beats were significantly changed under procainamide ( $218\pm 29$  ms *versus*  $178\pm 42$  ms under basal) but not under lidocaine ( $176\pm 41$  ms *versus*  $198\pm 46$  under basal).

#### ***Procainamide effects on the dynamic properties of ventricular tachycardias***

Sustained monomorphic ventricular tachycardias were induced in most preparations under procainamide (which caused stabilization of the polymorphic tachycardias seen under basal conditions in 4 preparations) and they all displayed a progressive increase in cycle length at tachycardia onset (Fig. 3A). As illustrated in Fig. 4 there was, under basal conditions (panel A) as well as under procainamide (B: low dose), a trend for a progressive increase in cycle length (superimposed on beat-to-beat fluctuations) in the early beats of the tachycardia, with a greater magnitude of cycle length prolongation and a shorter time constant under procainamide. In all preparations, a reduction in the  $|-dV/dt_{\max}|$  between tachycardia onset and stabilization occurred consistently under procainamide (Table 2A:  $\Delta$ ). Also, the magnitude of the cycle length prolongation was significantly greater under procainamide (range of 12-29 ms) than under basal conditions (range of 4-11 ms).

Fig. 4C shows that, under the high dose, the ventricular tachycardia (similar morphology as in Fig. 4A and 4B) displayed an even longer cycle length and terminated spontaneously after only 7 reentrant beats. This is one of the 3 preparations in which procainamide caused a conversion of sustained monomorphic ventricular tachycardias into non-sustained ones (Fig. 3A). Abrupt cycle length prolongation was a common

feature occurring prior to spontaneous termination. Fig. 5 shows that, in the non-sustained tachycardia illustrated in Fig. 4C, the cycle length increased steeply from 272 to 300 ms in the series of 6 beats leading to the final one. Cycle length prolongation was associated with 1)  $|-dV/dt_{\max}|$  depression (from  $3.3 \pm 0.2$  to  $1.6 \pm 0.2$  mV/ms at 92 recording sites), 2) a progressive increase in the number of inexcitable sites (Fig. 5: dark shading in beats V3, V6, V7) and 3) an increase in the maximal conduction delay between sites A and D. The association of tachycardia termination with progressive  $|-dV/dt_{\max}|$  depression is illustrated with selected electrograms recorded from sites A-C. The electrogram recorded from the site of latest activation (site D) displayed a deflection with a  $|-dV/dt_{\max}|$  of  $\sim 0.5$  mV/ms in V1-V6, which disappeared in V7 at tachycardia termination.

### ***Lidocaine effects on the dynamic properties of ventricular tachycardias***

Lidocaine also caused stabilization of polymorphic ventricular tachycardias into sustained monomorphic ones (Fig. 3B) and similarly, reentrant activity occurred in areas with depressed  $|-dV/dt_{\max}|$ . Two tachycardias displayed cycle length prolongation at their onset under lidocaine as well as under basal conditions. However, the group of monomorphic tachycardias displaying constant cycle length became more prominent under lidocaine (Fig. 3B). The  $|-dV/dt_{\max}|$  was further depressed from early to late beats among the tachycardias displaying cycle length prolongation but this variable was stable among the ones displaying constant cycle length dynamics and, therefore, lidocaine did not cause an overall change in the  $|-dV/dt_{\max}|$  between the onset and later beats of the ventricular tachycardias (Table 2B, high dose:  $\Delta$ ).

Moreover, a dynamic pattern consisting of a decreasing cycle length at tachycardia onset (Fig. 6: graph) emerged under lidocaine in two preparations (one at both the low and the high dose, and another at the high dose only). This type of pattern was not seen under basal conditions (neither under procainamide). It was associated with a statistically significant improvement in the  $|-dV/dt_{\max}|$  (V8 and V9:  $1.8 \pm 1.3$  mV/ms, *versus* V63:  $2.6 \pm 1.8$  and V64:  $2.2 \pm 1.6$  mV/ms,  $n=167$  sites) and with a reduction in the number of inexcitable sites (V8: 29, V9: 32, *versus* V63: 16, V64: 10). As reported previously (Hélie et al, 2000), improvement of the  $|-dV/dt_{\max}|$  was associated with

shortening of local conduction times (V9:  $6.7 \pm 6.1$  ms/mm, V63:  $5.7 \pm 6.6$  ms/mm). The  $|-dV/dt_{\max}|$  also improved in later beats in several tachycardias in which a pattern of constant cycle length occurred under the low dose of lidocaine (Table 2B, low dose:  $\Delta$ ).

Fig. 6 also illustrates the fact that, during the monomorphic tachycardias induced under lidocaine, marked beat-to-beat variations occurred in the  $|-dV/dt_{\max}|$ , in the activation times and in the number of inexcitable sites (comparing V8-V9, and V63-V64). Such variations in the local conduction characteristics were detected at only  $14 \pm 9$  sites in 5 tachycardias induced under basal conditions, increasing to  $50 \pm 36$  sites under lidocaine in these preparations. The activation times measured at the other recording sites displayed beat-to-beat variations of only  $2.5 \pm 1.3$  ms. A small number of unipolar electrograms recorded under lidocaine displayed even more complex variations that included alternans between excitation and inexcitability, and Wenckebach-type periodicities (3 preparations). This is in contrast with observations made under procainamide after stabilization of the tachycardia cycle length, that beat-to-beat variability was completely suppressed (variations of activation times of 2 ms or less).

## Discussion

### *Temporal dynamic patterns*

This study adds other arguments supporting our proposition that the tachycardia onset dynamics may be related to the electrical properties of reentrant substrates (Hélie et al. 2000) since the tachycardia onset dynamics were affected in accordance with the known properties of the drugs under study. This study also supports the notion that the  $|-dV/dt_{\max}|$  of unipolar electrograms is a sensitive measure of depressed excitation properties. The lidocaine-induced depression of  $|-dV/dt_{\max}|$  was maximal in responses to programmed stimulation and this variable even improved in the early beats of the tachycardias in some preparations. Accordingly, there was a shift towards dynamic patterns displaying constant or decreasing cycle length. In contrast, procainamide caused the cycle length to increase in the initial beats of the tachycardia, as the  $|-dV/dt_{\max}|$  were further depressed leading to conduction block and spontaneous tachycardia termination in

some preparations. All other tachycardias induced under procainamide were monomorphic and sustained, and displayed a pattern of cycle length prolongation.

Procainamide is a relatively weak  $I_{Kr}$  blocker (Yang et al. 2001) but causes minimal prolongation of the action potential duration at high depolarization rate in healthy cardiac muscle (Dangman and Miura 1989, Campbell et al. 1991). It is possible that in ischemically-damaged muscle, changes in action potential duration might have contributed to prolongation of refractory periods and to the progressive increase in tachycardia cycle length under procainamide (Grenader and Zurabishvili 1985) in addition to the drug's depressant effects on the membrane active properties.

Similar effects on tachycardia onset dynamics have been observed in patients. Kidwell et al. (1993) reported that when similar monomorphic ventricular tachycardias were induced under basal conditions and procainamide, this drug converted tachycardias displaying a constant cycle length into tachycardias displaying a progressively increasing cycle length. In contrast, any cycle length prolongation induced by lidocaine was achieved in the early beats.

### *Spatial dynamic patterns*

The further depression of sodium channel activity induced in the presence of lidocaine and procainamide may have caused dynamic modifications in the anatomy of the circuits. This study reports evidence that procainamide, as well as lidocaine (see also Hélie et al. 1995), converted polymorphic ventricular tachycardias into monomorphic ones and favored the occurrence of circus movement. In fact, isochronal patterns consistent with anisotropic reentrant activity were converted to reentrant patterns occurring around inexcitable areas under drug.

It has been claimed that procainamide could increase the cycle length as well as the core area of reentry, and prevent spontaneous wave break during ventricular fibrillation induced in healthy canines (Kim et al. 1999). Stabilization of reentrant circuits is consistent with the data reported herein. Although we did not directly address

procainamide effects on the restitution curve of repolarization intervals, prolongation of tachycardia cycle length under procainamide should have caused a shift towards the flat part of the restitution curve (Kim et al. 1999).

After stabilization of the tachycardia cycle length, there was little beat-to-beat variation in activation time and number of inexcitable sites under procainamide (*i.e.* variations were reduced in comparison to the ones occurring under basal conditions). In contrast, block in one area in a given beat could be followed by slow conduction in the same area in the next beat under lidocaine. As a consequence of these varying local conduction characteristics, the reentrant wave fronts could circulate around obstacles of inexcitable tissue that developed along their course, thereby avoiding spontaneous termination under lidocaine. There were also instances in which the cycle length decreased in successive beats under lidocaine (a dynamic pattern which did not occur either under basal conditions or under procainamide). Such acceleration of the tachycardia could have been caused by a decrease in the circuit length and improvement of the  $|-dV/dt_{\max}|$  of unipolar electrograms (with a concurrent improvement of conduction velocity in critical parts of the circuit) as illustrated in Fig. 6. One mechanism possibly explaining this effect might be a frequency-dependent decrease in action potential duration, thereby causing the reentrant wave front to withdraw from the refractory tail of the previous activation cycle in selected areas.

The analyses reported herein show that the dynamic course and stability of reentrant ventricular tachycardias are differentially affected by drugs with distinct properties, and support the notion that cycle length dynamics at tachycardia onset are determined by the properties of the reentrant substrate.

### **Acknowledgements**

The authors wish to express their appreciation to Ms. Caroline Bouchard for her expert technical assistance, and to Messrs. Pierre Rocque, Gaétan Tremblay and Michel Vermeulen for assistance in the analysis of data. They also thank Ms. Suzan Sénéchal for secretarial assistance.

## References

- Buchanan, J.W. Jr., Saito, T., and Gettes, L.S. 1985. The effects of antiarrhythmic drugs, stimulation frequency, and potassium-induced resting membrane potential changes on conduction velocity and  $dV/dt_{\max}$  in guinea pig myocardium. *Circ. Res.* **56**: 696-703.
- Campbell, T.J. 1983. Resting and rate-dependent depression of maximum rate of depolarization ( $V_{\max}$ ) in guinea pig ventricular action potentials by mexiletine, disopyramide, and encainide. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **5**: 291-296.
- Campbell, T.J., Wyse, K.R., and Pallandi, R. 1991. Differential effects on action potential duration of class IA, B and C antiarrhythmic drugs: modulation by stimulation rate and extracellular  $K^+$  concentration. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **18**: 533-541.
- Cardinal, R., Vermeulen, M., Shenasa, M., Roberge, F., Pagé, P., Hélie, F., and Savard, P. 1988. Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circulation* **77**: 1162-1176.
- Courtney, K.R. 1980. Interval-dependent effects of small antiarrhythmic drugs on excitability of guinea-pig myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **12**: 1273-1286.
- Dangman, K. H., and Miura, D.S. 1989. Effects of therapeutic concentrations of procainamide on transmembrane action potentials of normal and infarct zone Purkinje fibers and ventricular muscle cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **13**: 846-852.
- Ehring, G.R., and Hondeghem, L.M. 1980. Structural similarities and cardiac electrophysiological differences between lidocaine and procainamide. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* **23**: 163-166.
- Grenader, A.K., and Zurabishvili, G.G. 1985. Different sensitivities of two mechanisms of excitation waves in heart tissue to anti-arrhythmia agents—blockers of fast sodium currents. *Biofizika* **30**: 118-123.
- Hélie, F., Cossette, J., Vermeulen, M., and Cardinal, R. 1995. Differential effects of lignocaine and hypercalcaemia on anisotropic conduction and reentry in the ischaemically damaged canine ventricle. *Cardiovasc. Res.* **29**: 359-372.



- Hélie, F., Vinet, A., and Cardinal, R. 2000. Cycle length dynamics at the onset of post-infarction ventricular tachycardias induced in canines: Dependence on the interval-dependent excitation properties of the reentrant substrate. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **11**: 531-544.
- Hondeghem, L.M., and Matsubara, T. 1984. Quinidine and lidocaine: activation and inactivation block. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* **27**: 19-21.
- Kay, G.N., Epstein, A.E., and Plumb, V.J. 1989. Preferential effect of procainamide on the reentrant circuit of ventricular tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.* **14**: 382-390.
- Kidwell, G.A., Greenspon, A.J., Greenberg, R.M., and Volosin, K.J. 1993. Use-dependent prolongation of ventricular tachycardia cycle length by type I antiarrhythmic drugs in humans. *Circulation* **87**: 118-125.
- Kim, Y.-H., Yashima, M., Wu, T.-J., Doshi, R., Chen, P.-S., and Karagueuzian, H.S. 1999. Mechanism of procainamide-induced prevention of spontaneous wave break during ventricular fibrillation. Insight into the maintenance of fibrillation wave fronts. *Circulation* **100**: 666-674.
- Kwan, Y.Y., Fan, W., Hough, D., Lee, J.J., Fishbein, M.C., Karagueuzian, H.S., and Chen, P.-S. 1998. Effects of procainamide on wave-front dynamics during ventricular fibrillation in open-chest dogs. *Circulation* **97**: 1828-1836.
- Neto, F.R., and Sperelakis, N. 1985. Effects of lidocaine, procainamide and quinidine on electrophysiological properties of cultured embryonic chick hearts. *Br. J. Pharmacol.* **86**: 817-826.
- Pallandi, R.T., and Campbell, T.J. 1988. Selective depression of conduction of premature action potentials in canine Purkinje fibres by class Ib antiarrhythmic drugs: comparison with Ia and Ic drugs. *Cardiovasc. Res.* **22**: 171-178.
- Riccio, M.L., Koller, M.L., and Gilmour, R.F. Jr. 1999. Electrical restitution and spatiotemporal organization during ventricular fibrillation. *Circ. Res.* **84**: 955-963.
- Sada, H., Kojima, M., and Ban, T. 1979. Effect of procainamide on transmembrane action potentials in guinea-pig papillary muscles as affected by external potassium concentration. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **309**: 179-190.

- Schmitt, C.G., Kadish, A.H., Balke, W.C., Turk, K., Buxton, A.E., and Josephson, M.E. 1988. Cycle-length-dependent effects on normal and abnormal intraventricular electrograms: effect of procainamide. *J. Am. Coll. Cardiol.* **12**: 395-403.
- Toyama, J., and Furuta, T. 1983. The electrophysiological actions of lidocaine on ischemic ventricular muscle as compared with procainamide. *Jap. Circ. J.* **47**: 82-91.
- Varro, A., Elharrar, V., and Surawicz, B. 1985. Frequency-dependent effects of several class I antiarrhythmic drugs on  $V_{max}$  of action potential upstroke in canine Purkinje fibers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **7**: 482-492.
- Varro, A., Saitoh, H., and Surawicz, B. 1987. Effects of antiarrhythmic drugs on premature action potential duration in canine ventricular muscle fibers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **10**: 407-414.
- Vinet, A., Cardinal, R., LeFranc, P., Hélie, F., Rocque, P., and Pagé, P. 1996. Cycle length dynamics and spatial stability at the onset of postinfarction monomorphic ventricular tachycardias induced in patients and canine preparations. *Circulation* **93**: 1845-1859.
- Yang, T., Snyders, D., and Roden, D.M. 2001. Drug block of  $I(kr)$ : model systems and relevance to human arrhythmias. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **38**: 737-744.

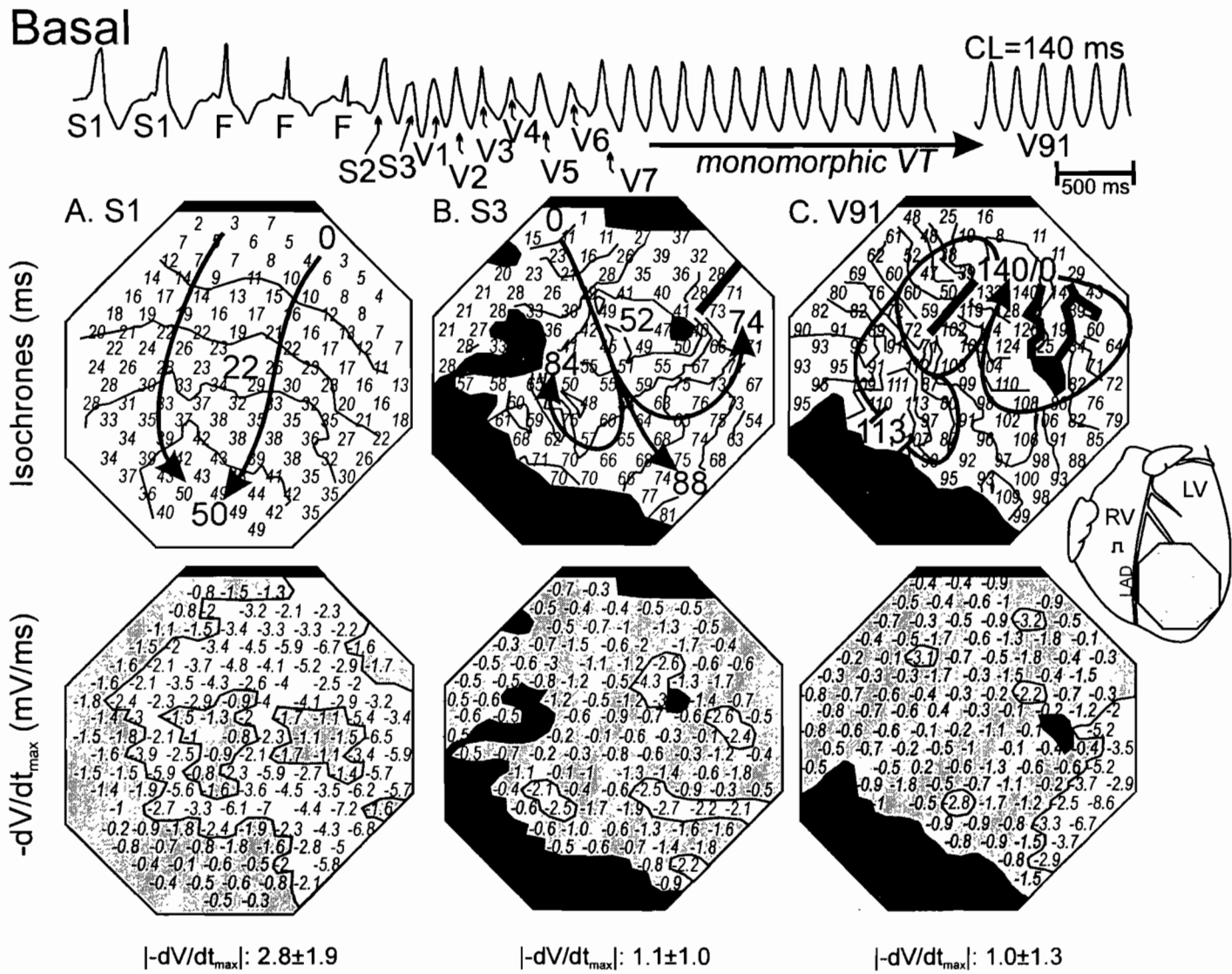


Figure 1

**Figure 1. Prolongation of activation times and depression of  $-dV/dt_{max}$  in response to premature stimulation inducing reentrant activity in ischemically damaged myocardium.**

Upper trace (ECG lead aVF): under basal conditions, programmed stimulation (S1-S3; F indicates fusion of sinus beats with S1) induced polymorphic beats (V1-V6) which stabilized into a sustained monomorphic tachycardia (from V7 onward). Activation times (upper maps showing isochronal lines drawn at 10 ms intervals) and  $dV/dt_{max}$  (lower maps) were extracted from unipolar electrograms recorded from the anterior wall of the left ventricle using an octagonal plaque electrode (inset). In the responses to S1 (A), a wave front swept across the recording area and conduction times were relatively longer in areas in which the  $|-dV/dt_{max}|$  was  $<2$  mV/ms (light shading). In the responses to S3 (B, S2-S3=120 ms), activation delay, inexcitability (dark shading) and dissociated activation (thick lines) occurred in association with decreased  $|-dV/dt_{max}|$ . Ventricular tachycardia then occurred, which displayed a figure-of-eight isochronal pattern (C). The tachycardia cycle length stabilized at 140 ms while the  $|-dV/dt_{max}|$  remained at low values (V91:  $1.0 \pm 1.3$  mV/ms).



**Figure 2. Further depression of excitability and  $-dV/dt_{max}$  under procainamide and modification of the reentrant pattern.**

In the same preparation as in Fig. 1, sustained monomorphic ventricular tachycardia displaying a slightly modified ECG morphology and longer stabilized cycle length (200 ms) was induced under procainamide. In the responses to S1 (A), several areas displaying the  $|-dV/dt_{max}| < 2$  mV/ms under basal conditions became inexcitable under procainamide (dark shading) and the mean  $|-dV/dt_{max}|$  was reduced to  $1.1 \pm 0.9$  mV/ms. In the responses to S3 (B, S2-S3 = 200 ms), there was little further depression of  $|-dV/dt_{max}|$  but the maximum delay increased to 186 ms. Ventricular tachycardia occurred, displaying reentry around a central area of inexcitability. The cycle length stabilized at a longer cycle length of 200 ms (C, V67), as further depression of the  $|-dV/dt_{max}|$  occurred between S3 ( $0.9 \pm 0.7$  mV/ms) and V67 ( $0.7 \pm 0.7$  mV/ms).

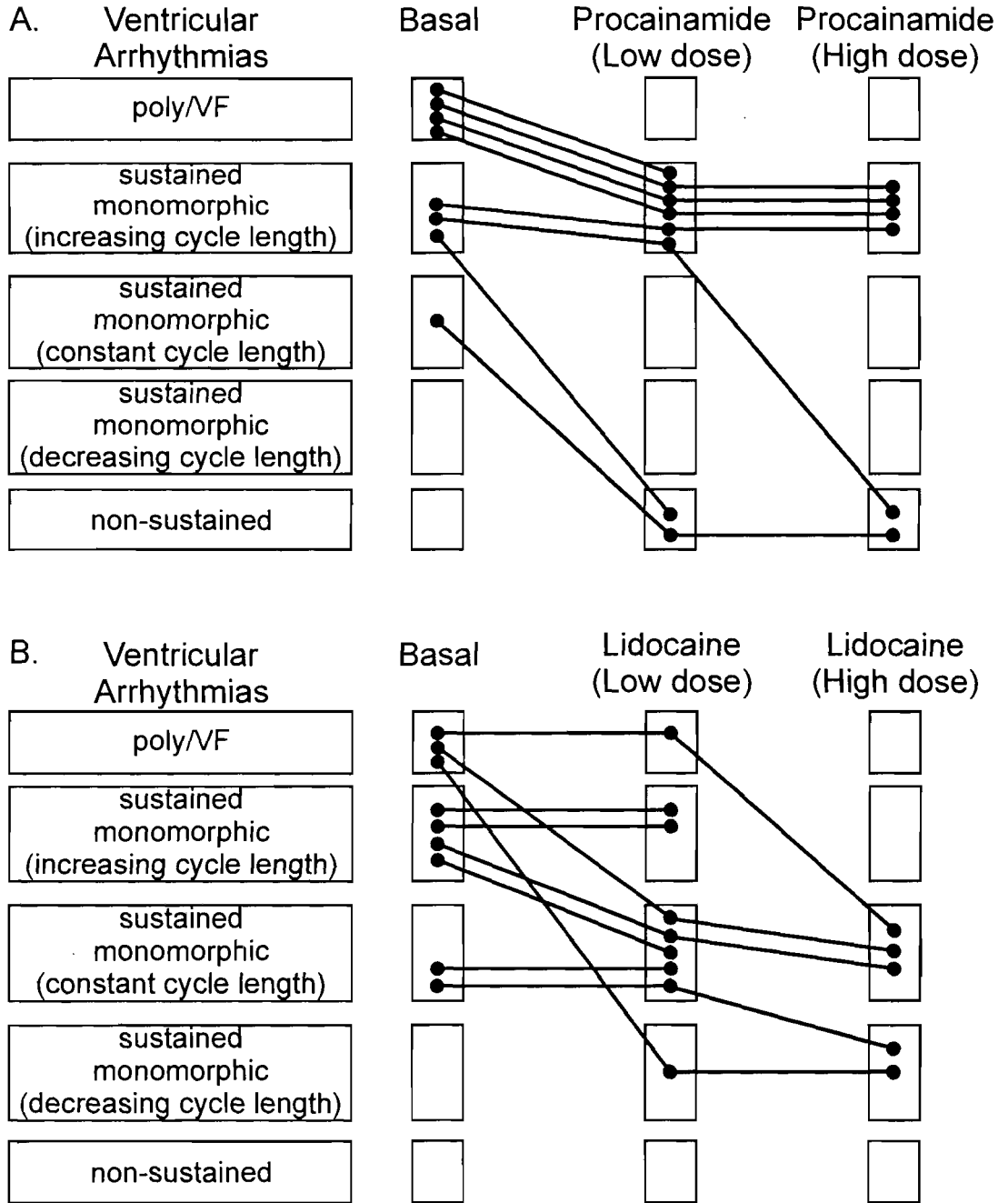


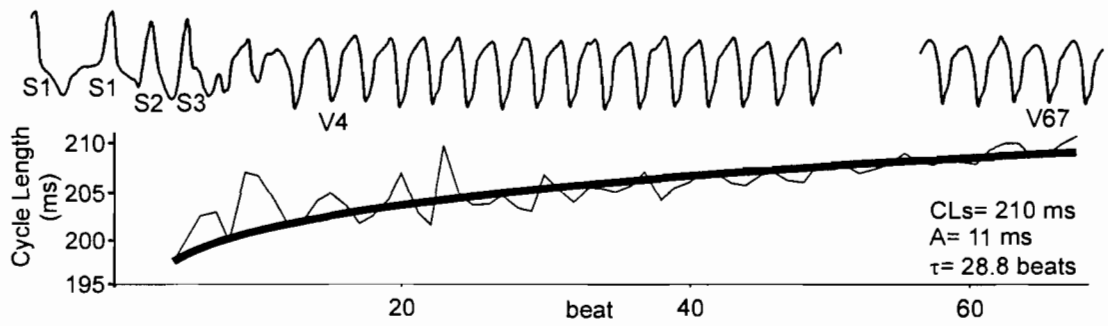
Figure 3

**Figure 3. *Differential effects of procainamide and lidocaine on cycle length dynamics at tachycardia onset.***

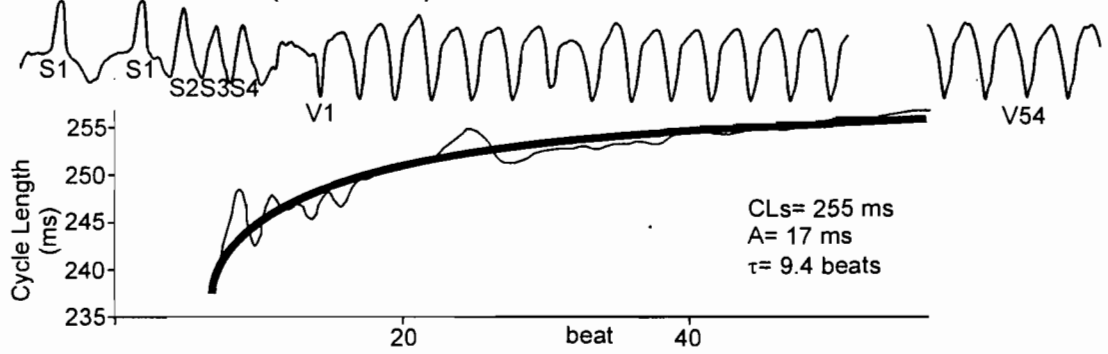
The left hand column indicates the types of ventricular arrhythmias and the dynamic patterns of the sustained tachycardias. The right hand columns indicate the type and dynamic pattern of ventricular arrhythmias induced in each preparation under each experimental condition. As previously reported (Hélie et al. 2000), the type and dynamic pattern were reproducible among several tachycardias repeatedly induced under each condition in a given preparation; therefore, a single representative point is shown for each preparation. Procainamide (A) favored the occurrence of sustained monomorphic tachycardias displaying cycle length prolongation at their onset, and it also converted sustained to non-sustained tachycardias. Lidocaine (B) also favored the induction of sustained monomorphic ventricular tachycardias but their dynamic patterns were more variable and included trends of constant or decreasing cycle length.



**A. Basal**



**B. Procainamide (Low dose)**



**C. Procainamide (High dose)**

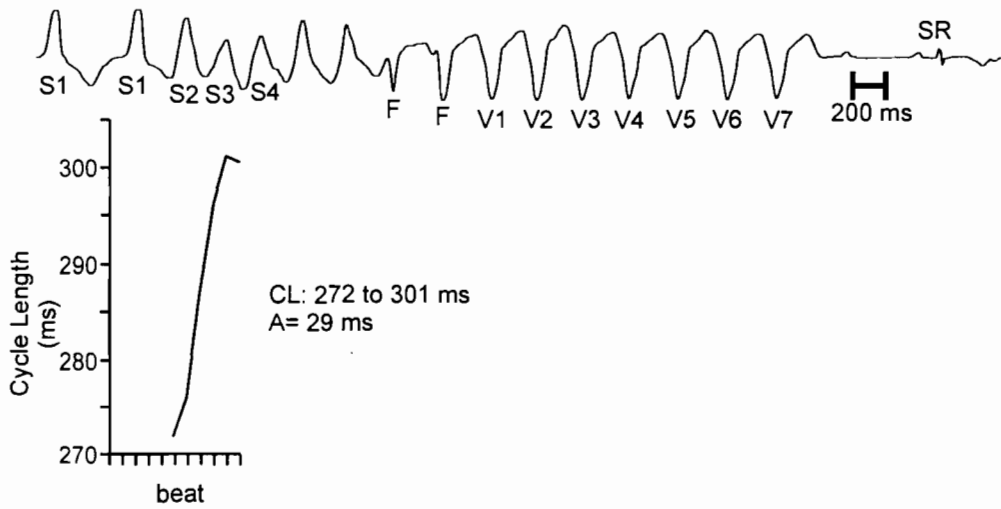


Figure 4

**Figure 4. Cycle length prolongation at tachycardia onset and conversion to non-sustained tachycardia under procainamide.**

A similar tachycardia morphology (ECG lead aVF) was induced under basal conditions (A) and reinduced under procainamide at a low dose (B) and at a high dose (C: non-sustained tachycardia). The light lines show the actual data points whereas the dark lines (in A and B) represent the trends consisting of a progressive increase in cycle length (generated by fitting the data to an exponential mathematical model, in which  $CL_s$  = cycle length after stabilization,  $A$  = amplitude of the cycle length relaxation from the initial beats to stabilization, and  $\tau$  = exponential rate constant). Cycle length dynamics of a similar type (decelerating trend) occurred under basal conditions and under low dose procainamide (although the initial cycle length and  $CL_s$  were markedly increased in the latter). In panel A, the decelerating trend was associated with a statistically significant reduction of the  $|-dV/dt_{max}|$  from  $1.7 \pm 0.4$  to  $1.1 \pm 0.3$  mV/ms, which occurred mainly at 22 recording sites displaying markedly depressed excitability ( $|-dV/dt_{max}| < 2.0$  mV/ms). In panel B, the reentrant activity moved to less depressed tissue as the circuit size increased under procainamide (maps not shown); therefore, the cycle length prolongation was associated with a  $|-dV/dt_{max}|$  reduction at 43 recording sites displaying moderately depressed  $|-dV/dt_{max}|$  (early beat:  $3.7 \pm 0.5$ , stabilization:  $2.9 \pm 0.4$  mV/ms). Under the high dose (C), cycle length prolongation occurring in the early beats was followed by spontaneous tachycardia termination and resumption of sinus rhythm (SR). The data presented in panel A (basal) were previously reported in greater detail (Hélie et al. 2000).

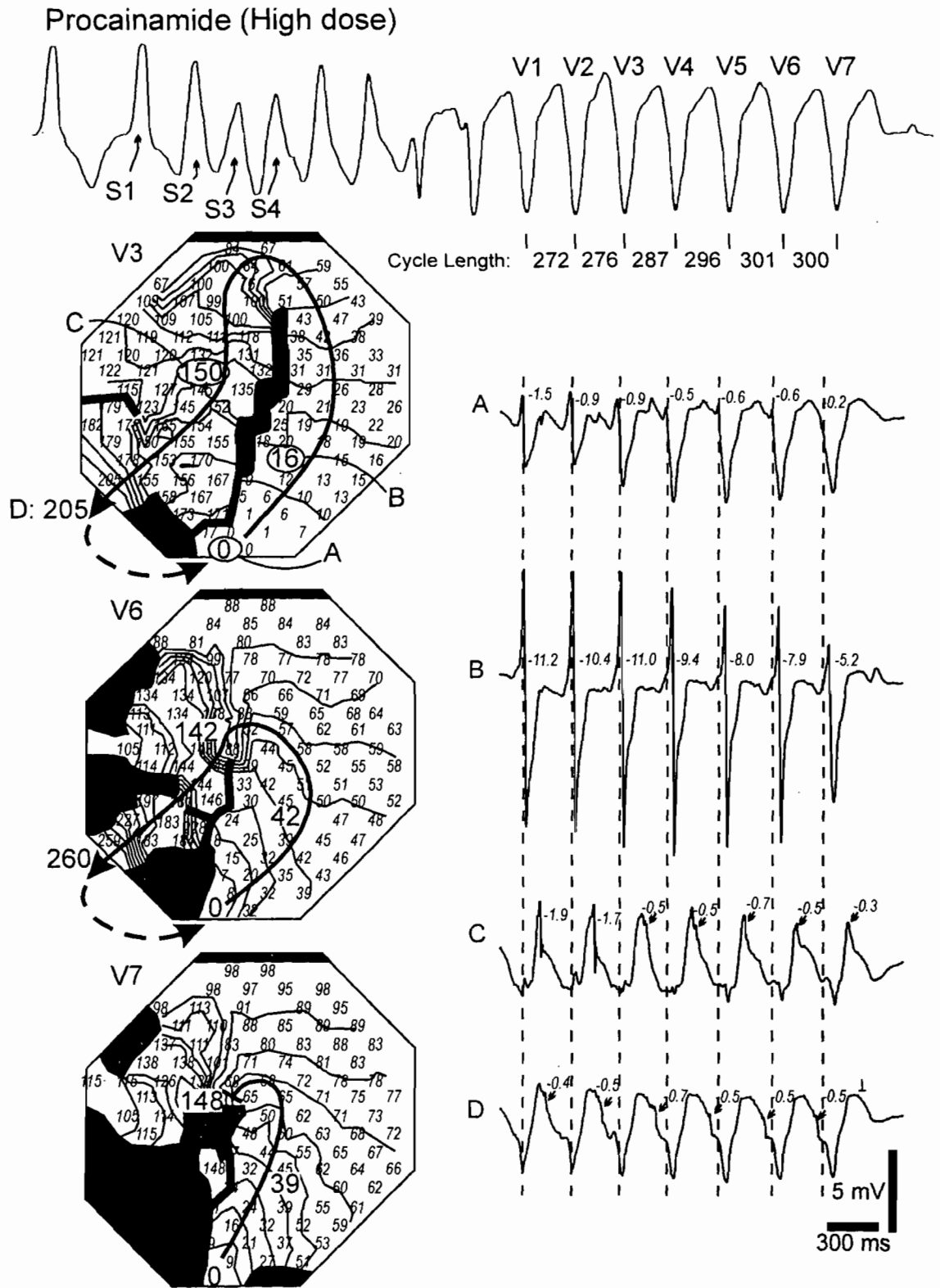


Figure 5

**Figure 5. Cycle length prolongation and cumulative depression of excitability ( $-dV/dt_{max}$ ) leading to termination of reentrant activity under procainamide.**

The left hand isochronal maps suggest that, in the tachycardia already shown in Fig. 4C, reentrant activity (dark arrow) occurred around an area of functional dissociation (inexcitable sites: dark area), generating beats V1 through V7. The broken arrow indicates the missed activity postulated to occur outside the recording field from the late activity detected at site D to the onset of the next cycle at site A. The right hand unipolar electrograms were selected from sites A-D indicated on the V3 map. The numbers indicate the  $-dV/dt_{max}$  and the vertical lines show the onset of each tachycardia cycle. Cumulative depression of excitability occurred as evidenced by the progressive depression of the  $-dV/dt_{max}$  until block occurred in the distal portion of the reentrant circuit (site D) in V7.

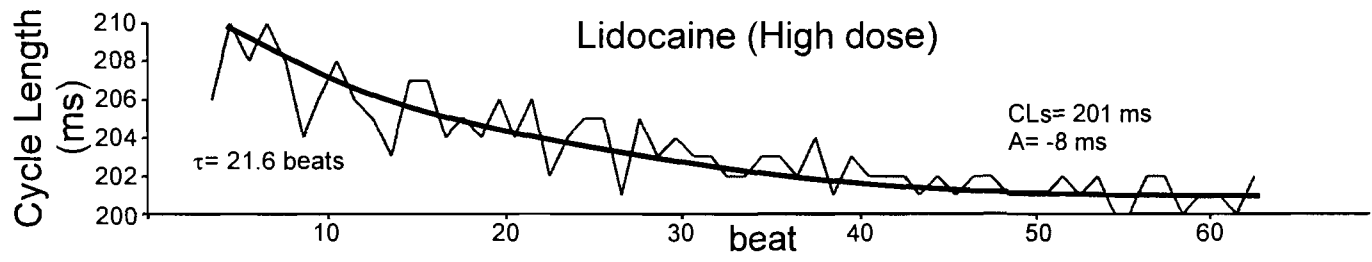
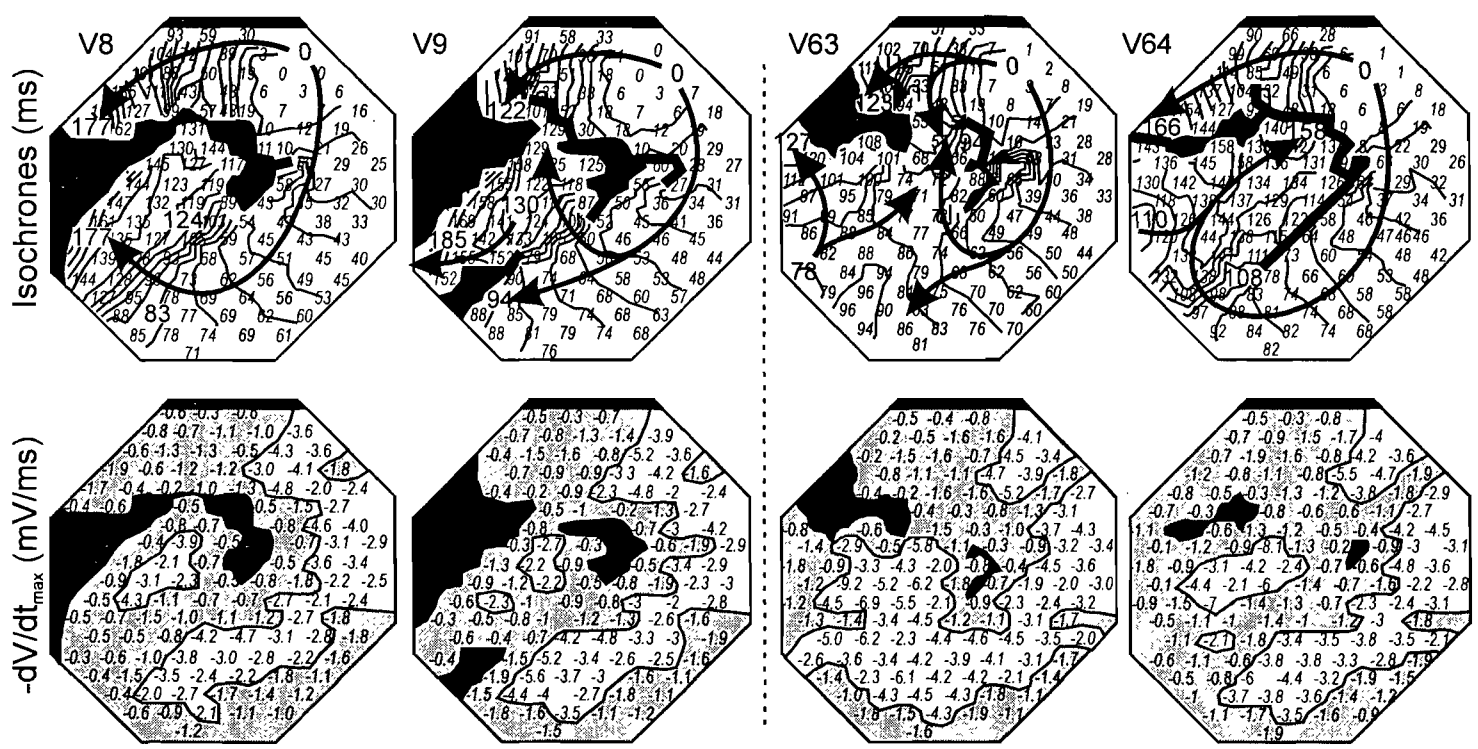


Figure 6



**Figure 6. Cycle length shortening at tachycardia onset and beat-to-beat variations in local conduction characteristics under lidocaine.**

The upper graph shows the course of the tachycardia cycle length in successive beats (light lines: actual data points, dark line: trend generated by fitting the data to an exponential mathematical model, in which  $CL_s$ = cycle length after stabilization,  $A$ = amplitude of the cycle length relaxation from the initial beats to stabilization, and  $\tau$ = exponential rate constant). A sustained ventricular tachycardia displaying cycle length shortening was induced under lidocaine (high dose). The upper and lower maps show activation times and  $-dV/dt_{max}$  values, respectively, for an early (V8 and V9) and a late (V63 and V64) pair of consecutive beats. The wave fronts circulated around inexcitable areas (dark shading) in areas in which the  $-dV/dt_{max}$  was  $< 2.0$  mV/ms (light shading) or  $\geq 2.0$  mV/ms (clear). The size of the areas of inexcitability became smaller and the  $dV/dt_{max}$  improved at most recording sites, as the tachycardia cycle length shortened from the early to the later beats. Note also the beat-to-beat variations in local conduction characteristics between V8 and V9 as well as between V63 and V64.

A. Procainamide	Basic (mV/ms)	Premature (mV/ms)
Basal	3.8±2.9	2.0±2.3
Low dose (n=8)	2.7±2.3	1.8±1.9
High dose (n=6)	2.6±2.0	1.8±1.7
B. Lidocaine	Basic (mV/ms)	Premature (mV/ms)
Basal	4.4±3.9	2.8±2.8
Low dose (n=9)	4.1±3.6	1.8±1.9
High dose (n=5)	3.6±3.3	1.5±1.4

**Table 1 : Effects of procainamide and lidocaine on  $|-dV/dt_{max}|$  in the responses to S1 and premature stimulation.**

A. Procainamide (n=4)	CL <sub>VTs</sub> (ms)	$ -dV/dt_{\max} _{VTs}$ (mV/ms)	$\Delta$ (mV/ms)
Basal	166±49	2.7±2.4	
Low dose	201±36	1.4±1.4	-0.4
High dose	233±45	1.4±1.3	-0.4

B. Lidocaine (n=5)	CL <sub>VTs</sub> (ms)	$ -dV/dt_{\max} _{VTs}$ (mV/ms)	$\Delta$ (mV/ms)
Basal	182±30	2.7±2.9	
Low dose	203±56	2.9±2.9	+0.9
High dose	218±44	1.7±1.5	+0.1

**Table 2 : Effects of procainamide and lidocaine on tachycardia cycle length and the course of  $|-dV/dt_{\max}|$  from tachycardia onset to stabilization.**

CL<sub>VTs</sub>: Ventricular tachycardia cycle length at stabilization

$|-dV/dt_{\max}|_{VTs}$ : maximum slope of negative deflections in unipolar activation complexes

$\Delta$ : difference in  $|-dV/dt_{\max}|$  between tachycardia onset and stabilization.



CHAPITRE V : DISCUSSION, CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES DE  
RECHERCHE

## Discussion

Ce travail explore différents mécanismes électrophysiologiques et pharmacologiques que l'on peut retrouver dans le tissu endommagé par l'ischémie. Nos observations et conclusions se résument comme suit : (1) À l'induction, les tachycardies ventriculaires démontrent des variations temporelles de la séquence d'activation de leurs circuits de réentrée. Ceci se manifeste en particulier par des cycles qui augmentent progressivement et dans un nombre plus restreint de cas, avec des cycles qui diminuent progressivement (Chapitre II); (2) Une augmentation progressive du cycle des tachycardies peut être causée par une diminution de la vitesse de conduction des fronts d'onde dans le tissu endommagé par l'ischémie (Chapitre III); (3) Dans le modèle de l'infarctus de trois jours chez le chien, une diminution de  $|-dV/dt_{\max}|$  reflète une dépression des propriétés excitables de la membrane (Chapitre III et Annexe A); (4) Un blocage pharmacologique des canaux sodiques affecte différemment le comportement dynamique du tissu endommagé par l'ischémie selon que la cinétique de liaison et de dissociation du médicament avec le canal sodique est lente ou rapide (Chapitre IV). Ces effets différentiels des médicaments, mis en relief par les propriétés du substrat de réentrée, se répercutent directement sur leurs propriétés antiarythmiques; et (5) L'étude des effets de la lidocaïne et de la procainamide sur les circuits de réentrée permet de reconnaître et d'évaluer plusieurs mécanismes électrophysiologiques qui sont impliqués dans la dynamique spatio-temporelle de l'activation électrique du tissu endommagé par l'ischémie pendant les arythmies ventriculaires (Chapitre IV).

### 1 Comportement dynamique du cycle temporel des tachycardies ventriculaires monomorphes soutenues

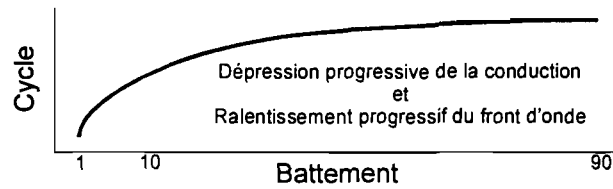
Les données cliniques du Chapitre II proviennent de la phase initiale de 59 épisodes de tachycardie ventriculaire dont les séquences d'activation ont été cartographiées à la salle d'opération chez des patients souffrant de maladie cardiaque ischémique. Ces premiers battements des tachycardies ventriculaires présentent des séquences d'activation répétitives dans la plupart des cas (49/59), qui évoluent vers une augmentation de la longueur du cycle (21/49) ou vers une diminution de cycle ou un cycle constant qui survenaient dans des proportions égales (12/49). La disparité dans les

comportements dynamiques des cycles de tachycardie indiquait un manque d'homogénéité dans les substrats de réentrée d'un sujet à l'autre.

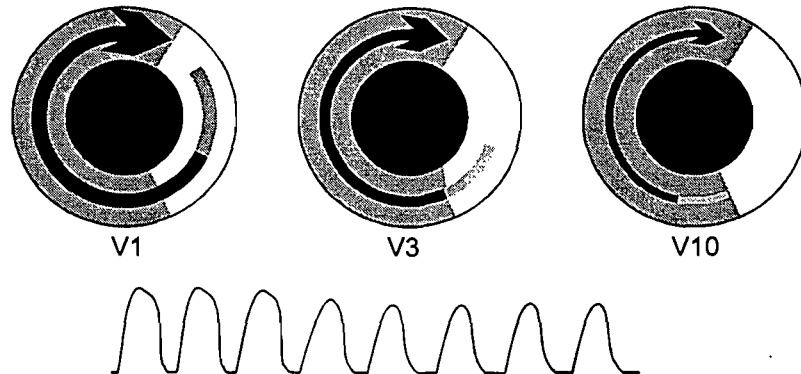
***Hypothèses sur les causes des différents comportements dynamiques des tachycardies***

Notre hypothèse veut que les différentes tendances dans l'évolution du cycle des tachycardies ventriculaires à l'induction soient liées aux propriétés électrophysiologiques globales du tissu cardiaque dans lequel circule le front d'onde de la réentrée et qu'elles constituent une sorte de signature. Ainsi, le tissu qui supporte la réentrée présente peut-être une conduction plus déprimée lorsqu'il permet l'induction de tachycardies avec une tendance à la décélération que lorsqu'il permet l'induction de tachycardies avec une tendance à l'accélération. Le fait que le cycle des tachycardies se stabilisait à une valeur supérieure dans le premier groupe par rapport au second appuie cette hypothèse. Dans des préparations où seuls des circuits de réentrée en figure de huit sont examinés [Ciaccio et al., 1999], la dynamique de la longueur du cycle était toujours croissante. Ainsi, les cycles croissants pourraient refléter le fait d'une altération progressive de l'excitabilité membranaire et/ou de la conductivité intercellulaire le long du circuit de réentrée (Fig. 1). En contrepartie, les cycles décroissants pourraient être causés par un effet fréquence-dépendant sur la durée du potentiel d'action (Fig. 2).

Dans le cas des tachycardies ventriculaires avec une longueur de cycle croissante (Fig. 1), la propagation du front d'onde pourrait être ralentie par la dépression progressive de la vitesse de conduction dans le tissu traversé. Un mécanisme de diminution de l'excitabilité pourrait survenir alors que le circuit de réentrée demeure fixe (Fig. 1A : tracé). Selon un second mécanisme, mais qui s'explique aussi par une diminution progressive des propriétés fréquence-dépendantes de l'excitabilité le long du circuit, il est possible, en plus, qu'une couronne de cellules endommagées par l'ischémie devienne inexcitable au niveau de la circonférence de l'obstacle central (Fig. 1B). Nous n'aurions pas pu la déceler à l'aide de la cartographie. Ceci pourrait avoir comme effet d'augmenter la taille de l'obstacle et la longueur du circuit lui-même et de participer à l'augmentation du cycle des tachycardies.

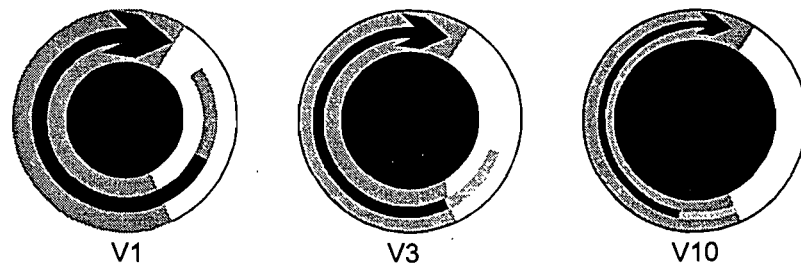


A. Cycle croissant causé par une diminution de l'excitabilité



Dépression progressive de la conduction causée par:  
 - soit une diminution de l'excitabilité de la membrane  
 - soit une augmentation des résistivités intercellulaires

B. Cycle croissant avec augmentation de la taille de l'obstacle



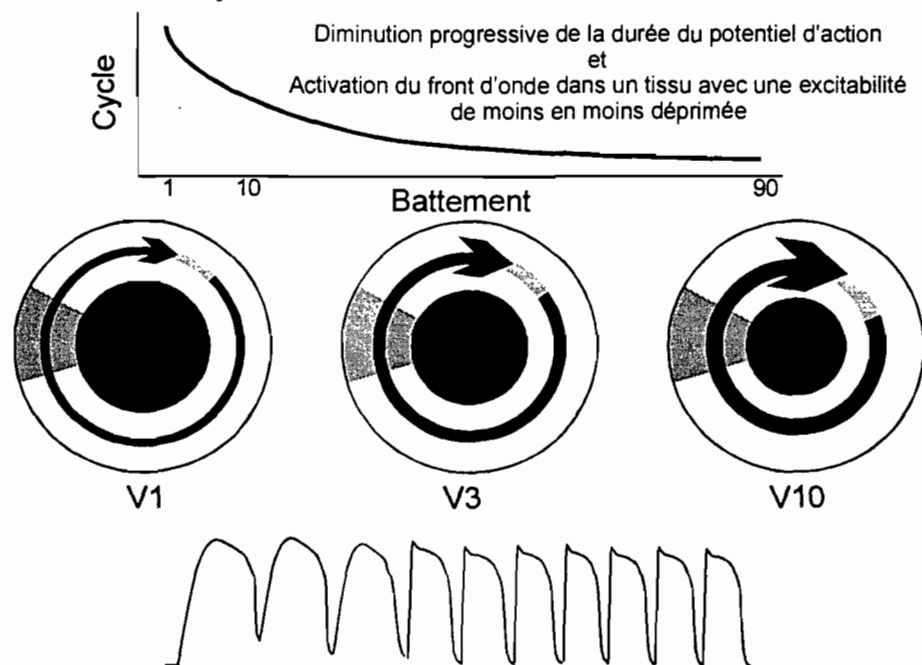
**Figure 1. Les tachycardies avec des cycles croissants pourraient être causées par une réentrée avec un front d'onde qui circule dans un tissu de plus en plus déprimé.**

A. Un cycle temporel avec une tendance exponentielle croissante (panneau du haut) pourrait être causé par la diminution progressive de l'amplitude de l'onde dépolarisante pendant les premiers battements d'une tachycardie ventriculaire (diminution de calibre de la flèche dans les trois diagrammes du milieu entre V1 et V10 et grande région de tissu déprimé en gris). Ce phénomène pourrait être causé par la diminution progressive de l'excitabilité dans le tissu endommagé par l'ischémie (tracé imaginaire d'un enregistrement intracellulaire avec une phase 0 lente dans ce tissu). B. La taille de l'obstacle central (en noir) pourrait augmenter par le même mécanisme et accentuer le processus d'augmentation du cycle des tachycardies.

Une première explication de ces phénomènes serait que l'augmentation subite de la fréquence d'activation solliciterait l'ouverture des canaux sodiques déprimés plus souvent, ce qui augmenterait davantage la probabilité qu'ils soient précipités dans leur état inactivé. Selon une seconde explication, l'augmentation progressive du calcium intracellulaire causée par l'augmentation de la fréquence d'activation des cellules lors de l'induction d'une tachycardie pourrait produire la fermeture progressive des jonctions-gap et l'augmentation des résistivités intercellulaires. Que l'un ou l'autre de ces mécanismes soit impliqué, il en résulterait une diminution progressive de la vitesse de la conduction du front d'onde jusqu'à ce que celle-ci soit compensée par l'augmentation du cycle lui-même dans un mécanisme de rétroaction négative. Une fois atteint, l'équilibre entre ces deux effets antagonistes devrait permettre au processus dynamique de se stabiliser et aux tachycardies ventriculaires de demeurer monomorphes et soutenues.

Un comportement dynamique de diminution progressive du cycle des tachycardies devrait être observé dans des circuits de réentrée qui s'apparentent aux circuits de réentrée fonctionnels tels que ceux qui ont été décrits dans le tissu auriculaire normal par Allesie et al. [1977]. Dans les circuits de réentrée de type fonctionnel, la longueur de l'onde de dépolarisation est proportionnelle à la longueur du circuit, c'est-à-dire à la distance parcourue par le front d'onde pendant chaque cycle de tachycardie. Dans ce contexte, le front de l'onde de dépolarisation s'active dans la queue du précédent et donc dans un tissu qui est encore partiellement réfractaire (Chapitre I). Or, à l'induction de tachycardies ventriculaires, on observe une diminution progressive de la durée des potentiels d'action le long du circuit avec une augmentation de la fréquence d'activation ([Hoffman & Cranefield, 1960] : Fig. 1A du Chapitre I). La diminution de la durée des potentiels d'action produite par l'augmentation de la fréquence d'activation dans les circuits fonctionnels pourrait permettre à la vitesse du front d'onde d'augmenter (Fig. 2). Cette explication de l'accélération progressive des tachycardies est d'autant plus plausible qu'elle implique des petits circuits de réentrée compatibles avec des durées de cycles plus courtes que celles des tachycardies dont la dynamique est croissante.

### Circuit avec cycle décroissant



**Figure 2.** *Les tachycardies avec des cycles décroissants pourraient être causées par des circuits de réentrée dont l'onde de dépolarisation pourrait accélérer.*

Les réentrées montrent des fronts d'activation qui augmentent d'intensité (augmentation du calibre de la flèche de V1 à V10 dans la séquence de circuits) dans un circuit qui comporte moins de tissu déprimé (en gris) que dans la Figure 1. La durée du potentiel d'action diminue progressivement en réponse à l'augmentation de la fréquence d'activation produite par l'induction de la tachycardie ventriculaire et permet au front d'onde de la réentrée de s'activer dans un tissu de moins en moins déprimé et de subir une accélération. Une diminution concomitante de la taille de l'obstacle central pourrait accentuer le processus.

Dans le cas des tachycardies ventriculaires avec un cycle constant, il est possible que la décélération du front d'onde soit compensée par une accélération ailleurs dans le circuit. D'une autre façon, les mécanismes fréquence-dépendants impliqués dans la décélération ou dans l'accélération pourraient rester inactifs. Ce dernier cas de figure aurait pu survenir dans les cas où l'excitabilité du tissu n'était pas très déprimée et où le circuit était de grande dimension.

Les comportements dynamiques irréguliers observés dans le cycle de certaines tachycardies ventriculaires uniformes soutenues pourraient être causés par des variations

de patron d'activation qui seraient restés imperceptibles avec la résolution d'électrodes employée chez les patients (127 contacts pour les surfaces épiscopardiques et endocardiques) [Ciaccio et al., 2001] ou par des oscillations de périodes réfractaires au sein d'un circuit unique comme celles que les études par modélisation mathématique ont permis d'identifier [Vinet & Roberge, 1994].

## **2 Examen des hypothèses en relation avec une approche nouvelle pour mesurer l'excitabilité dans le tissu endommagé par l'ischémie : le $|-dV/dt_{max}|$**

Les hypothèses évoquées plus haut mettent en cause des phénomènes de dépression et de récupération de l'excitabilité. Dans le premier travail [Vinet et al., 1996], nous avons obtenu des données animales de cartographie à haute résolution dans le tissu endommagé par l'ischémie. Nous avons donc pu mesurer une grande quantité d'électrogrammes dans le substrat même de la réentrée. Dans ce travail, nous nous sommes aperçus que la pente maximale négative de la déflexion intrinsèque (le  $|-dV/dt_{max}|$ ) était plus faible dans les circuits des tachycardies avec une longueur de cycle croissante que dans celles qui présentaient une longueur de cycle décroissante. Dans le second travail [Hélie et al., 2000], nous avons cherché à documenter davantage cette variable et nous avons émis l'hypothèse qu'elle puisse être utilisée pour évaluer les hypothèses formulées lors du premier travail.

### ***Nouvelle utilisation du $|-dV/dt_{max}|$ comme mesure de l'excitabilité locale***

Nous avons démontré dans le Chapitre III qu'une intervention comme l'imposition d'une stimulation prématurée déclenche l'activation à un moment où l'excitabilité n'est que partiellement récupérée et entraîne un ralentissement supplémentaire de la conduction des fronts d'onde [Hope et al., 1980]; elle fait aussi diminuer significativement le  $|-dV/dt_{max}|$ . En outre, les délais d'activation augmentaient dans la zone d'enregistrement en réponse à une stimulation prématurée. À partir de ces observations, une diminution du  $|-dV/dt_{max}|$  pourrait être la manifestation d'une dépression de l'excitabilité membranaire, mais il fallait également considérer une dépression de la conductivité intercellulaire.

Cette diminution de  $|-dV/dt_{\max}|$  était obtenue dans la zone d'enregistrement même si les effets de la stimulation prématurée étaient de plus en plus atténués au fur et à mesure que le front d'activation subissait un délai de propagation. La diminution de  $|-dV/dt_{\max}|$  que nous avons observée était donc généralisée à toute la surface d'enregistrement malgré le fait que dans ces conditions expérimentales, l'effet de la stimulation prématurée aurait dû être atténué là où elle produisait des délais d'activation et donc des augmentations du cycle local de dépolarisation (Chapitre III : Fig. 2). C'est une nuance qui a déjà été apportée dans une autre étude effectuée dans un modèle de flutter auriculaire [Mensour et al., 2000], mais dont nous n'avons pas tenu compte. En effet, les effets que nous avons mesurés comparaient des séquences d'activation semblables, subissant grossièrement le même effet aux mêmes sites par l'accumulation de délais de conduction.

La stimulation prématurée a produit des diminutions de  $|-dV/dt_{\max}|$  jusqu'à des valeurs moyennes aussi basses que  $0.9 \pm 0.8$  mV/ms dans une préparation (Tableau 1 du Chapitre III). Nos mesures de  $|-dV/dt_{\max}|$  ne tiennent compte en général que des valeurs supérieures à 0.5 mV/ms. Cette valeur correspond au seuil de détection de l'activation locale proposé par Durrer et al. [1961] et est utilisée depuis dans la plupart des études basées sur l'électrogramme unipolaire [Klein et al., 1979; Cardinal et al., 1984, 1988; Hélie et al., 1995]. Néanmoins, des travaux effectués dans nos laboratoires par Carson et al. [1986b] ont déjà tenu compte de  $|-dV/dt_{\max}|$  aussi faibles que 0.3 mV/ms pour identifier des activations locales dans le tissu ischémique. Dans les études qui sont présentées ici, la grande quantité d'électrodes concentrées dans la région ischémique (191 contacts localisés à 4.5 mm les uns des autres), la fréquence relativement élevée d'échantillonnage (1000 Hz) et la longue séquence d'événements qui sont détectés successivement battement après battement (pendant 15.3 s) permettaient de décrire des séquences d'activation consécutives avec des  $|-dV/dt_{\max}|$  aussi faibles que 0.1 mV/ms. Un site d'enregistrement était déclaré «non excité» lorsque l'on observait à la fois un  $|-dV/dt_{\max}| < 0.5$  mV/ms et une absence d'onde «r» précédant immédiatement la déflexion négative. À l'usage, on évitait ainsi de produire des cartes d'activation qui décrivaient des fronts d'onde aberrants circulant par exemple dans une zone située en aval d'un blocage



de la conduction. En échange, ceci a permis de décrire les fronts d'onde provenant de circuits de réentrée dans des zones très endommagées par l'ischémie où ils étaient tout juste perceptibles (Chapitre II : Fig. 7B; Chapitre III : Fig. 7C et Chapitre IV : Figs. 1, 2, 5 et 6).

### ***Dépression de $|-dV/dt_{max}|$ et ralentissement progressif des fronts d'onde réentrants***

Le Chapitre III s'appuie sur le fait qu'une diminution de  $|-dV/dt_{max}|$  correspond à un ralentissement de la conduction dans le tissu cardiaque pour tenter de vérifier deux hypothèses formulées dans le Chapitre II. Selon ces hypothèses : (1) le tissu dans lequel circulent les fronts de réentrée serait moins endommagé lorsqu'il produit des tachycardies ventriculaires dont le cycle décroît ou demeure constant que dans les préparations où le cycle augmente progressivement et (2) une telle augmentation progressive du cycle d'une tachycardie ventriculaire est causée par une dépression progressive de la conduction le long de la trajectoire du front d'onde réentrant.

La première hypothèse était directement vérifiée par le fait que le  $|-dV/dt_{max}|$  moyen dans la zone située à proximité de l'infarctus est supérieur dans les préparations où on observait un cycle constant à celui mesuré dans les préparations où on observait un cycle croissant.

Le principal objectif du Chapitre III était de vérifier la seconde hypothèse et de relier la tendance dynamique décroissante du cycle des tachycardies ventriculaires à une diminution du  $|-dV/dt_{max}|$  et à un ralentissement de la conduction. Ainsi, une deuxième variable mesurée dans la zone d'enregistrement est introduite pour mettre en évidence des ralentissements de la conduction le long d'un circuit de réentrée. Le temps de conduction normalisé («*normalized conduction time*» ou «*NCT*», expliqué en détail dans le Chapitre III) permettra d'appuyer ensuite les observations qui seront faites à partir des  $|-dV/dt_{max}|$ . Lammers et al. [1990] ont utilisé une mesure qui s'apparente au temps de conduction normalisé pour quantifier les hétérogénéités dans les séquences d'activation qui peuvent être observées avec la cartographie immédiatement avant le déclenchement d'épisodes de fibrillation auriculaire.

La relation entre le  $|-dV/dt_{\max}|$  et le temps de conduction normalisé n'était pas linéaire (Chapitre III : Fig. 8C). On remarque que le ralentissement apparaissait sous une valeur de  $|-dV/dt_{\max}|$  seuil. La valeur sous laquelle une diminution de  $|-dV/dt_{\max}|$  impliquait une augmentation abrupte du temps de conduction normalisé était 2 mV/ms. Avec une valeur de  $|-dV/dt_{\max}|$  supérieure, les vitesses de conduction n'étaient pas affectées parce que le facteur de sécurité de la conduction était trop élevé (voir dans l'Annexe A la description des implications de ces observations).

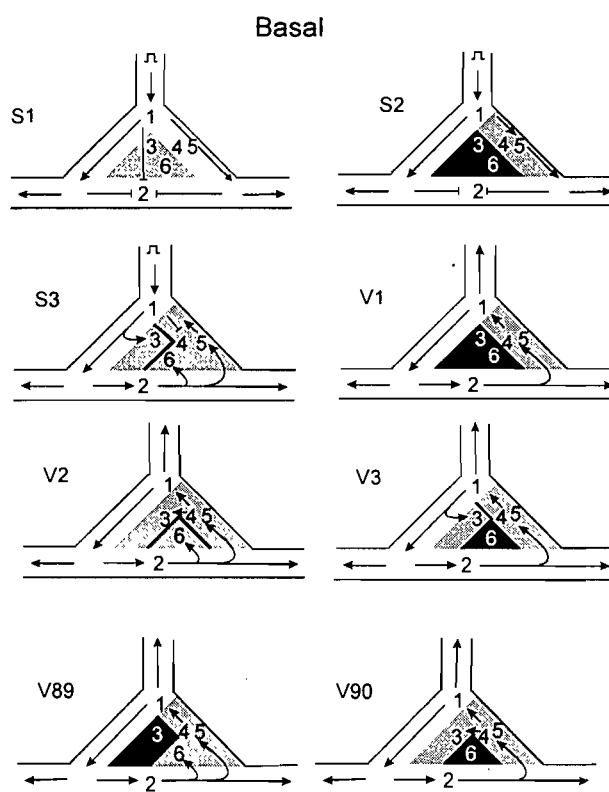
### **3 Manifestations *in situ* des propriétés fréquence-dépendantes spécifiques à la lidocaine et à la procainamide**

À notre connaissance, le troisième travail [Hélie et al., 2002] est la première étude qui tente de relier les effets différentiels des antiarythmiques de classe 1 reconnus *in vitro* (en rapport avec la cinétique de leur liaison avec les canaux sodiques) avec leurs effets *in situ* dans le tissu endommagé par l'ischémie. Nos données fournissent des informations directes sur les circuits de réentrée des tachycardies ventriculaires de l'infarctus chronique. En outre, elles ont permis de proposer une explication pour l'expérience clinique selon laquelle la procainamide est un antiarythmique plus efficace que la lidocaine pendant la phase chronique de l'infarctus [Waxman et al., 1983; Iesaka et al., 1988].

#### ***Variabilité fine dans la propagation des fronts réentrants à l'état basal***

À l'état basal, la stimulation prématurée permettait d'induire le blocage unidirectionnel de la conduction entraînant la formation de circuits de réentrée (Fig. 3). Ces circuits impliquaient une région relativement restreinte de tissu endommagé par l'ischémie (sites 3 et 6 déprimés en gris) dans lesquels la conduction était ralentie en S1 et bloquée en réponse à S2 (blocage en noir). Le front d'onde suivait ensuite une séquence d'activation relativement stable avec une zone de blocage qui alternait entre les sites 3 et 6 (V89 et V90). Des observations récentes rapportées par Ciaccio [2001] indiquent qu'un tel comportement dynamique est provoqué à l'état basal au moins en partie par des fréquences de dépolarisation élevées comme au début de tachycardies

ventriculaires avec un cycle croissant. Dans l'étude de Ciaccio [2001], une alternance dans la longueur du cycle de tachycardie de plus de 5 ms était produite de battement en battement en association avec une variation du pattern d'activation et donc de la longueur du circuit de réentrée. Selon cet auteur, cette variation de cycle était causée par une portion du circuit qui était réfractaire à l'activation de façon intermittente. Cette alternance était plus marquée lorsque les longueurs de cycles étaient faibles parce qu'alors, ces régions avaient plus tendance à être réfractaires. Ainsi, pendant des tachycardies ventriculaires qui présentaient des augmentations de cycles progressives de grande amplitude, il observait une alternance qui diminuait progressivement.



**Figure 3. Schémas expliquant l'induction et la stabilisation partielle d'un circuit de réentrée dans le tissu endommagé par l'ischémie à l'état basal.**

La stimulation lente (S1) permet la conduction d'un front d'onde dans toute la préparation malgré une légère dépression de celle-ci aux sites 3 et 6 (en gris). La première stimulation prématurée produit un blocage de la conduction (les sites 3 et 6 deviennent inexcitables, en noir) et une dépression de la conduction à proximité (sites 4 et 5). Lors de la seconde impulsion prématurée, les sites 3 et 6 redeviennent excitables, mais un blocage de la conduction apparaît entre eux (ligne épaisse) et au niveau des sites

4 et 5. Le front d'onde contourne l'obstacle formé par ces quatre sites en passant par le site 2 avec assez de délai d'activation pour permettre la conduction au niveau des sites 4, 5 et 6 et de réactiver le site 1 à rebours. Le blocage unidirectionnel de la propagation permet à un circuit de réentrée de se former (V1 à V3) et de se stabiliser soit autour du site 3 (V89), soit autour du site 6 (V90) grâce à une région de conduction ralentie (sites 4 et 5).

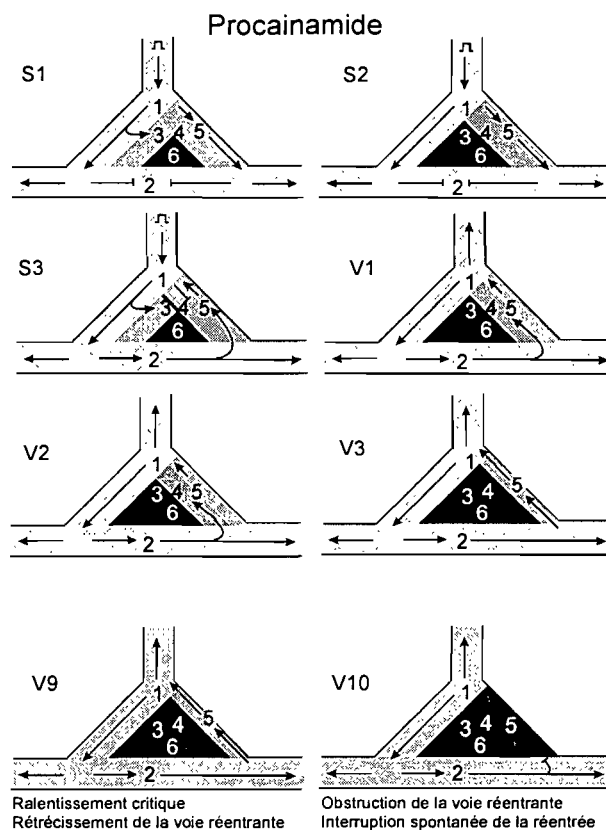
En observant le développement de ces circuits de réentrée, Ciaccio [2001] a montré comme nous, que le ralentissement des tachycardies pouvait être relié à une augmentation des délais de conduction dans la voie commune réentrante du circuit et que la variabilité dans les séquences d'activation avait tendance à diminuer alors que la longueur de cycle des tachycardies augmentait. Par la suite, les tronçons communs réentrants des circuits de figure de huit avaient tendance à rétrécir progressivement pour éventuellement présenter une diminution du facteur de sécurité au point de sortie et un blocage de la conduction du front d'onde pour constituer l'interruption de la réentrée.

***Sous procainamide : épuisement des propriétés actives de la membrane du tissu endommagé par l'ischémie et interruption des circuits de réentrée***

La cinétique de dissociation du canal sodique de la procainamide (qui est plus lente que celle de la lidocaine) se reflétait par une diminution de  $|-dV/dt_{\max}|$  plus prononcée en réponse à la stimulation de base (S1) sous procainamide que sous lidocaine. L'effet supplémentaire fréquence-dépendant de la procainamide se développait trop progressivement pour être identifié dès la stimulation prématurée, mais nous retrouvions une augmentation progressive de la dépression de  $|-dV/dt_{\max}|$  qui se développait pendant les tachycardies. Ceci est en accord avec des études par cartographie effectuées dans nos laboratoires qui ont montré que la procainamide a tendance à stabiliser les circuits de réentrée de flutter auriculaire selon une seule séquence d'activation et à élargir la zone de blocage [Pagé et al., 1991].

Sous procainamide (Fig. 4) dans le même exemple que celui de la Figure 3, tous les sites subissaient déjà une dépression de la conduction en réponse S1 (sites de 1 à 5 en gris) et bloquait au site 6 (en noir). La stimulation prématurée (S2 et S3) produisait à

nouveau un blocage unidirectionnel donnant un circuit de réentrée qui se perpétuait pendant 10 battements autour des sites 3 et 6 qui demeurent inexcitables jusqu'à la fin. Sous procainamide, le tissu normal (sites 1 et 2) et le tissu endommagé par l'ischémie (sites 4 et 5) étaient de plus en plus déprimés au fur et à mesure de la répétition rapide de l'activation électrique. Le blocage cumulatif d' $I_{Na}$  par la procainamide entraîne le blocage définitif de la conduction au site 4 en V3. Ceci produit un rétrécissement de la voie réentrante jusqu'à ce que le site 5 devienne lui aussi inexcitable pour interrompre la réentrée (V10).



**Figure 4. Schémas expliquant l'induction, la stabilisation complète et l'interruption spontanée d'un circuit de réentrée dans le tissu endommagé par l'ischémie sous procainamide.**

En régime de stimulation lente, la procainamide produit une dépression de la conduction qui s'étend cette fois à toute la préparation (sites 1 à 5 en gris pâle) et rend le site 6 inexcitable (en noir). Le blocage unidirectionnel de la conduction est obtenu suite à S3 aux sites 4 et 5, malgré que la stimulation prématurée n'ait que légèrement déprimé la conduction davantage. L'augmentation de la dépression de la conduction s'opère progressivement entre le début de la tachycardie (V1 à V3) et des battements plus tardifs

(V9 et V10 : accentuation des teintes de gris) et apparition d'inexcitabilité au site 4, puis au site 5 pour mettre fin à l'arythmie.

Avec la procainamide, on a pu montrer qu'une dynamique de ralentissement de la fréquence d'activation le long du circuit de réentrée d'une tachycardie pouvait être amplifiée (Chapitre IV : Fig. 3). Cette amplification décalait l'excursion du cycle des tachycardies à des niveaux plus élevés et pouvait mener à l'interruption d'un circuit de réentrée par l'épuisement des propriétés actives de la membrane. Le premier fait a été de constater que la procainamide parvenait parfois à convertir les tachycardies ventriculaires soutenues en épisodes non soutenus (deux cas) ou prévenait simplement l'induction de toute arythmie (un cas) alors que la lidocaïne ne produisait aucun effet antiarythmique. Comme prévu, grâce à sa cinétique d'interaction lente qui favorise l'accumulation du blocage des canaux sodiques, la procainamide agissait en épuisant la propagation du front d'onde là où une décélération était observée. La procainamide augmentait l'amplitude de la dépression et la vitesse à laquelle la dépression de  $|-dV/dt_{\max}|$  survenait pour produire une interruption spontanée du circuit de réentrée.

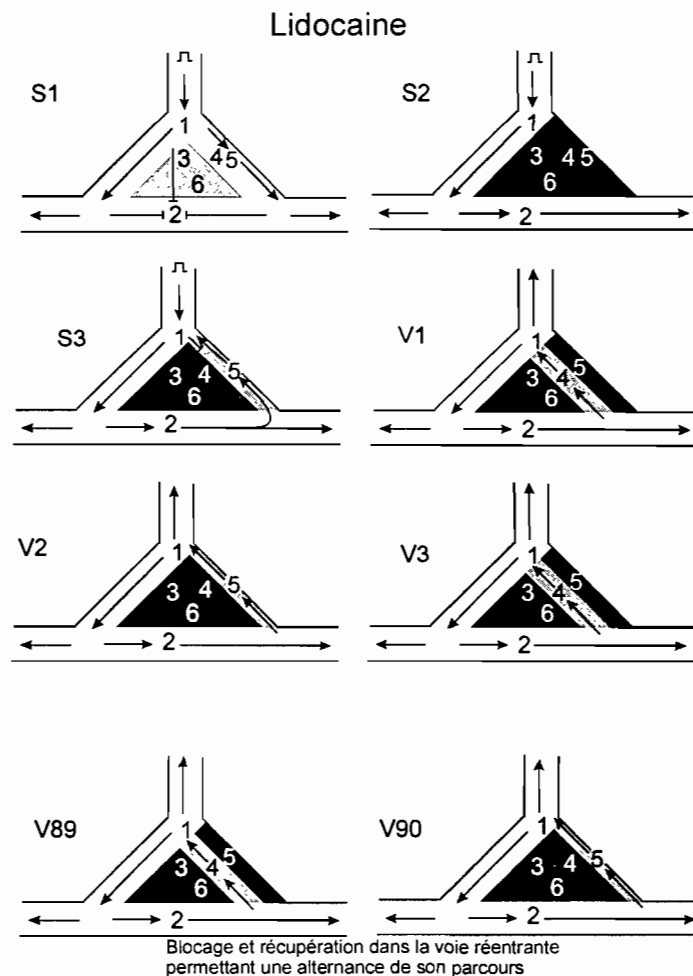
Dans les préparations où les tachycardies demeuraient soutenues sous procainamide, la dépression fréquence-dépendante de l'excitabilité se traduisait par une diminution de la vitesse de conduction et par une augmentation du cycle qui contribuaient souvent à éviter le blocage de la conduction dans le circuit. Des études effectuées sur des malades présentant des tachycardies ventriculaires indiquent que les effets de la procainamide sont liés à la dépression préférentielle de la conduction dans le tronçon commun réentrant de tissu endommagé par l'ischémie [Kay et al., 1989]. En déprimant la conduction à ce niveau, la procainamide accroissait la valeur du cycle le plus court pouvant être soutenu par le circuit sans causer de blocage de la conduction [Kang et al., 1982; Aizawa et al., 1997]. La procainamide a aussi déprimé l'excitabilité du tissu le long du circuit dans des modèles de flutter auriculaires sans toutefois les interrompre [Schoels et al., 1991, Derakhchan et al., 1994].

***Sous lidocaine : alternance blocage-récupération dans la propagation des fronts d'onde***

Dans notre étude, nous observons sous lidocaine des variations de battement en battement dans les séquences d'activation. Celles-ci pouvaient être favorisées par le faible niveau d'augmentation de longueur de cycle que produisait ce médicament par rapport à la procainamide. Cependant, puisque la lidocaine produisait une nette augmentation de l'incidence de ce phénomène, il est possible que sa cinétique très rapide avec les canaux sodiques permette à une zone de tissu qui était inexcitable pendant un battement donné de se dépolariser au battement suivant et donc de donner lieu à la conduction du front d'onde une fois sur deux en cet endroit ou selon un mode encore plus complexe.

La Figure 5 illustre l'effet que la lidocaine aurait sur la même préparation que celle des Figures 3 et 4. La lidocaine a peu d'effet en réponse à la stimulation lente (S1) dans toute la préparation. Cependant, en réponse à la stimulation prématurée (S2 et S3), la lidocaine produit une vaste zone de blocage de la conduction mais qui permet le blocage unidirectionnel et la réentrée au site 5 pendant S3. Le blocage n'étant pas aussi tenace sous lidocaine que sous procainamide, le tronçon commun réentrant peut alterner entre un passage par le site 4 et un passage par le site 5. En d'autres mots, le site 5 permettait le passage du front d'onde pendant que le site 4 le bloquait et inversement au battement suivant (V89 et V90). Puisque la lidocaine ne permet pas l'accumulation de blocage d' $I_{Na}$ , le mécanisme pouvait se perpétuer indéfiniment et permettre à la tachycardie de demeurer soutenue.

Les tachycardies ventriculaires qui étaient induites sous lidocaine présentaient un cycle temporel plus long qu'à l'état basal mais qui était d'emblée maximal. Sous lidocaine, il n'y avait pas de diminution progressive de l'excitabilité comme avec la procainamide et dans la majorité des cas, les cycles des tachycardies ventriculaires ne se prolongeaient pas. Au contraire, nous pouvions même assister à une récupération progressive du tissu endommagé par l'ischémie et à un cycle qui décroissait de façon exponentielle (Chapitre IV : Fig. 6).



**Figure 5.** Schémas expliquant l'induction et la stabilisation partielle d'un circuit de réentrée dans le tissu endommagé par l'ischémie sous lidocaine.

La lidocaine permet un blocage de la conduction dans le tissu endommagé par l'ischémie surtout en réponse à la stimulation prématurée (S2). Le blocage unidirectionnel de la conduction survient au site 5 suite à S2 et la conduction se produit à rebours par le site 4 au battement suivant. La cinétique rapide de liaison et de dissociation de la lidocaine avec le tissu cardiaque prévient tout effet de dépression de la conduction dans le tissu normal environnant (sites 1 et 2) et un circuit de réentrée qui se stabilise en empruntant deux voies voisines consécutivement (par les sites 4 ou 5 entre V1 et V90).

Dans des modèles animaux où les circuits de réentrée étaient contraints à traverser un goulot de tissu dont l'excitabilité était déprimée, la lidocaine [Yin et al., 1997; Fei et al., 1997] parvenait à y produire une dépression de l'excitabilité. L'effet antiarythmique



de la lidocaïne avec arrêt de la réentrée ne se manifestait que dans ces cas où la trajectoire du front d'onde ne pouvait pas varier de battement en battement.

Des travaux précurseurs des études par cartographie, effectués avec des enregistrements obtenus dans le tissu endommagé par l'ischémie à partir d'une électrode bipolaire à contacts multiples, suggéraient déjà des changements de battement en battement dans les patterns d'activation de l'activité réentrante sous lidocaïne [El-Sherif et al., 1977]. Les propriétés de la lidocaïne lui permettent même de produire des tachycardies polymorphes dans des préparations de cœur sain où les circuits ne peuvent pas facilement s'ancrer à des zones qui demeurent toujours inexcitables [Anderson et al., 1990]. Plus récemment, une étude clinique a montré que la mexilétine, un antiarythmique de classe Ib comme la lidocaïne, peut produire une dépression de l'excitabilité de façon sélective dans le tissu endommagé par l'ischémie mais les données présentées suggèrent que le ralentissement de conduction qui est observé est causé au moins en partie par des variations spatiales des circuits de réentrée dans la zone de conduction lente [Aizawa et al., 1996].

### ***Implications des effets différentiels de la procainamide et de la lidocaïne***

La procainamide et la lidocaïne ont été choisies parce qu'elles sont des bloqueurs des canaux sodiques relativement sélectifs pour leur état inactivé. Les études que nous avons menées sur ces médicaments fournissent un cadre d'analyse dans lequel d'autres médicaments ayant des propriétés de classe I pourraient être considérés.

Au début de son administration, l'amiodarone ne présente à peu près pas d'effets antiarythmiques de classe 3 [Morady et al., 1986]. Campbell et Hemsworth [1990] ont montré que dans des conditions ischémiques simulées *in vitro* et tôt après son administration, l'amiodarone n'augmente pas non plus la durée du potentiel d'action. (Ces conditions produisent déjà une ouverture massive des canaux potassiques ATP-dépendants [Noma & Shibasaki, 1985].) Cependant, des études cliniques récentes indiquent que lorsqu'elle est administrée immédiatement après un épisode de fibrillation ventriculaire, l'amiodarone peut augmenter la survie au moment de l'admission à

l'hôpital de 34 à 44% comparativement au placebo [Kudenchuk et al., 1999]. Cet effet résulte probablement de ses propriétés antiarythmiques de classe 1.

Comme la lidocaine et la procainamide, l'amiodarone se lie de façon préférentielle aux canaux sodiques dans l'état inactivé. Dans le tissu normal, elle présente une cinétique d'interaction avec les canaux sodiques qui est à peine un peu plus longue que celle de la lidocaine [Mason et al., 1984; Pallandi & Campbell; 1987, Campbell & Hemsworth, 1990; Honjo et al., 1991]. Cependant, Campbell et Hemsworth [1990] ont montré que contrairement à la lidocaine, la cinétique d'association de l'amiodarone avec les canaux sodiques est ralentie de façon significative en conditions ischémiques. De cette façon, il est possible que l'amiodarone produise des effets antiarythmiques tôt après son administration intraveineuse en ralentissant, puis en bloquant la conduction de la réentrée dans le tissu endommagé par l'ischémie comme le fait la procainamide mais que, comme le fait la lidocaine, elle ne déprime pas la conduction dans le tissu cardiaque normal.

Il existe un certain nombre de patients sujets à des épisodes de tachycardie post-infarctus qui pourraient se contenter d'un médicament comme la procainamide [Mitchell, 1998]. Pour sa part, l'amiodarone est un médicament antiarythmique qui est reconnu par son effet de classe 3 pour le traitement seul, ou en association avec un dispositif défibrillateur implantable, des patients souffrant d'arythmies ventriculaires récurrentes [Steinberg et al., 2001]. Les effets antiarythmiques d'autres classes de ce médicament et, en particulier ceux de la classe 1 en phase aiguë de son administration, sont méconnus et pourraient bénéficier d'une étude plus approfondie. La grille d'analyse que nous avons employée avec la lidocaine et la procainamide permettrait peut-être de mieux comprendre les effets de classe 1 de l'amiodarone.

## Conclusions et perspectives de recherche

Ce travail souligne l'importance d'étudier une arythmie cardiaque sous tous ses angles afin d'établir son substrat et de choisir une thérapie appropriée. Il introduit un cadre d'analyse basé sur la cartographie des signaux électriques qui permet de suivre les fronts d'onde avec leurs variations spatiotemporelles d'un battement à l'autre et d'une arythmie à l'autre. Il concerne aussi l'application de ce cadre d'analyse à certaines tachycardies ventriculaires observées chez l'homme comme chez le chien trois jours après un infarctus.

Une première étude démontre que la dynamique temporelle de l'initiation d'une tachycardie monomorphe soutenue est définissable dans ces deux espèces. La dynamique la plus fréquente est une augmentation progressive du cycle cardiaque mais des diminutions et un cycle cardiaque stable ont aussi été observés. Une deuxième étude démontre que ces comportements dynamiques sont associés à des manifestations caractéristiques au niveau du  $|-dV/dt_{\max}|$  des électrogrammes unipolaires et du temps de propagation normalisé. Une troisième étude compare les effets de la lidocaïne et de la procainamide, deux agents pharmacologiques qui inhibent les canaux sodiques inactivés avec des cinétiques d'interaction différentes. Elle démontre que la procainamide stabilise mieux le parcours des fronts d'ondes et favorise une augmentation plus progressive du cycle des tachycardies que la lidocaïne; ces effets propres à la procainamide pouvaient être impliqués dans la conversion des tachycardies monomorphes soutenues en tachycardies non soutenues.

Par la méthode qu'elle emploie et par les résultats qu'elle expose, les travaux présentés ici ouvrent la porte à plusieurs autres applications et axes de recherche pour l'avenir.

L'enregistrement de l'épicarde à haute définition comme nous l'avons fait pourrait être encore raffiné à l'aide d'une électrode où seraient concentrés 256 contacts sur moins de  $1 \text{ cm}^2$ . Nous pourrions alors observer avec une plus haute définition les

séquences d'activation au niveau de segments critiques des circuits de réentrée (i.e. près d'axes de dissociation ou dans les tronçons qui subissent une diminution ou une augmentation des vitesses de conduction). Grâce à nos plaques où les électrode sont alignées les unes aux autres et espacées les unes des autres de distances régulières, nous pourrions combiner à l'étude des temps d'activation et du  $|-dV/dt_{\max}|$ , celle des gradients de voltage. Cette technique offrirait une approche rationnelle et systématisée pour détecter l'activation locale et pour définir avec une précision accrue les séquences d'activation dans le tissu endommagé par l'ischémie.

Grâce à nos travaux, la compréhension du modèle d'infarctus de trois jours ainsi que de ses similitudes avec les pathologies observées chez l'homme s'est améliorée. Une occlusion d'une plus longue durée (i.e. huit semaines) permettrait d'observer la dynamique spatio-temporelle de circuits d'infarctus chroniques où le tissu endommagé par l'ischémie est remplacé par des régions nécrotiques ou par du tissu normal. Contrairement à l'occlusion de trois jours, des résultats préliminaires avec ce modèle indiquent que des tachycardies ventriculaires avec des longueurs de cycles décroissantes peuvent être observées à l'état basal. D'autres résultats obtenus avec cette préparation indiquent qu'il est possible d'induire sous lidocaine des circuits en figure de huit avec des longueurs du cycle des tachycardies tendant à décroître. Ceci remet en cause à la fois les propriétés électrophysiologiques connues du myocarde survivant longtemps après un infarctus et les effets de la lidocaine dans un tel tissu. D'autres façons d'induire des infarctus, comme l'occlusion progressive d'une artère coronaire par l'implantation d'un anneau constricteur ou l'occlusion séquentielle d'artérioles par l'administration étalée dans le temps de microsphères, permettraient de créer des modèles dans lesquels nos méthodes d'analyse pourraient être utilisées.

En laboratoire d'électrophysiologie clinique, la corrélation entre la dynamique du  $|-dV/dt_{\max}|$  local et celle du cycle d'une tachycardie donnée pourrait permettre de distinguer les sites qui font partie du circuit en cause de ceux qui ne font que l'accompagner de façon accessoire («*bystanders*»).

Les plus grandes difficultés qui se dressent devant nous sont toutefois d'appliquer nos observations chez l'homme qui possède des substrats anatomiques beaucoup plus complexes et hétéroclites que le chien. La présence de panicules adipeux surplombant l'épicarde et de zones de septa cicatriciels séparant les fibres myocardiques les unes des autres pourraient rendre l'étude du  $|-dV/dt_{\max}|$  ardue chez l'homme.

L'étude de la dynamique spatio-temporelle des circuits de réentrée des tachycardies ventriculaires et des modifications dans l'excitabilité du tissu myocardique pourrait être combinée avec des études de biologie moléculaire. Il serait par exemple très intéressant de comparer l'activité des canaux sodiques et des jonctions-gap dans les régions des circuits de réentrée qui ont démontré des propriétés électrophysiologiques spécifiques lors d'analyses comme nous les avons faites.

Enfin, nos travaux fournissent un cadre d'analyse pour l'étude des médicaments antiarythmiques destinés au traitement des arythmies ventriculaires comme l'amiodarone. L'étude de la dynamique des tachycardies pourrait aussi être combinée à celle des enregistrements de potentiels monophasiques et à celle de la stimulation par «reseting» des arythmies ventriculaires.

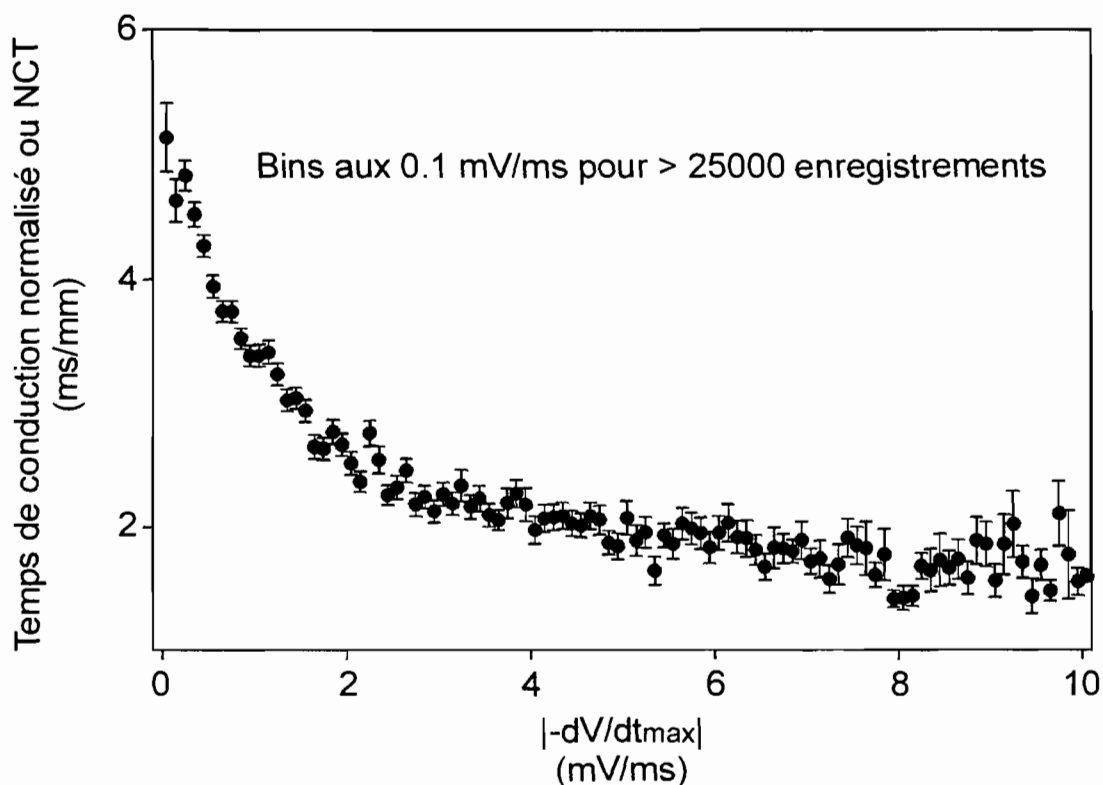
ANNEXE A

## Annexe A

### *L'augmentation du temps de propagation normalisé lors d'une diminution de $|-dV/dt_{max}|$ : dépression de l'excitabilité membranaire ou de la conductivité intercellulaire?*

Dans le Chapitre III, nous introduisons une variable de temps de conduction normalisée (NCT ou «Normalized Conduction Time») pour tenter de relier des variations de  $|-dV/dt_{max}|$  à des variations dans les délais de conduction. La méthode de calcul y est expliquée en détail et illustrée en mortaise dans la Figure 5. En revanche, nous avons peu insisté sur les liens directs entre le NCT et le  $|-dV/dt_{max}|$  (Chapitre III, Fig. 8C). Avec les quelque 2500 électrogrammes utilisés dans ce travail, nous détectons néanmoins un seuil de 2 mV/ms qui permettait de distinguer le tissu le plus endommagé par l'ischémie de celui qui l'était moins.

Après coup, nous avons rassemblé toutes les valeurs de NCT disponibles dans le Chapitre IV ( $n > 25000$ ) et nous les avons exprimées sous forme de «bins» (valeurs groupées par 0.1 mV/ms et présentées sur l'abscisse) en fonction du  $|-dV/dt_{max}|$  (Fig. 1). Nous avons comparé nos données expérimentales aux résultats de simulation de Rudy et ses collaborateurs [1997] à propos des effets d'une dépression de la conductivité intercellulaire et de la conductance des canaux sodiques. Nos résultats indiquent que lorsque l'excitabilité membranaire est déprimée, on retrouve des vitesses de conduction diminuées tout au plus à 0.1 m/s et qu'après cette valeur, un blocage de la conduction est observé (Fig. 2A) [Rohr et al., 1998]. Il s'agit d'une diminution au cinquième de la valeur maximale, alors que des valeurs aussi basses que 0.01 m/s (encore dix fois plus faibles) sont rapportées [Rudy & Shaw, 1997] lorsque la conduction intercellulaire est diminuée.



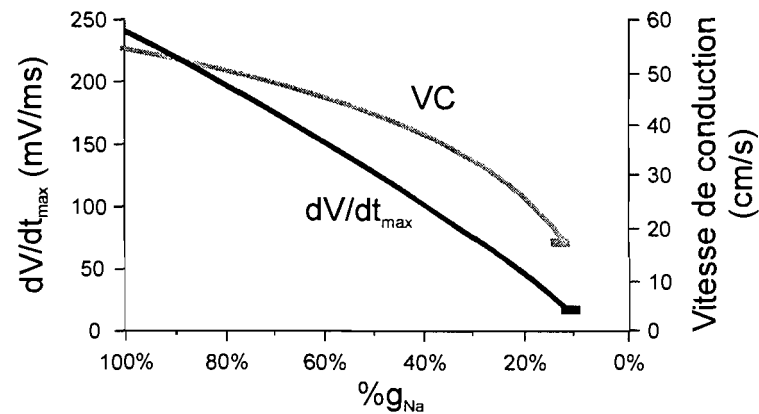
**Figure 1.** Diminution du temps de conduction normalisé (NCT) en fonction de l'augmentation du  $|-dV/dt_{max}|$  en utilisant toutes les mesures disponibles.

Sous 2 mV/ms, le  $|-dV/dt_{max}|$  produisait une conduction déprimée. Au-dessus de cette valeur, la conduction se rapprochait des valeurs obtenues dans le tissu normal. «Bins» de NCT en fonction du  $|-dV/dt_{max}|$  (moyenne et SEM) faits à toutes les 0.1 mV/ms entre 0.1 et 10 mV/ms à partir de valeurs obtenues de plus de 25000 déflexions intrinsèques enregistrées près de l'infarctus pendant la stimulation programmée et la phase stabilisée de tachycardies ventriculaires (données obtenues à partir de celles du Chapitre IV).

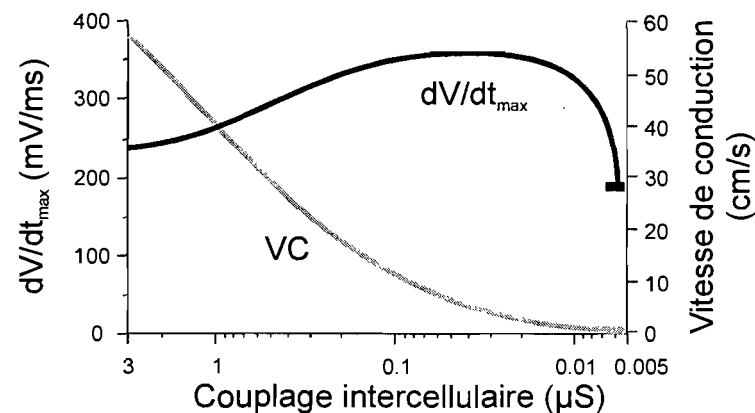
Comme ce qui a été décrit par Wit et ses collaborateurs [Dillon et al., 1988; Wit et al., 1994], nous retrouvions parfois des valeurs de vitesses de conduction inférieures à 0.15 m/s lorsque des fronts d'onde parcouraient la préparation dans la direction orthogonale aux fibres de cardiomyocytes (Chapitre IV : Figs. 5 et 6). Dans les faits, nous n'observions que rarement des vitesses de conduction aussi basses. Le fait que la vitesse de conduction ne diminuait pas plus bas qu'une valeur de 0.01 m/s avant que la conduction bloque suggère fortement que dans notre modèle, la diminution des vitesses de conduction était en général associée à une dépression supplémentaire de l'excitabilité liée à l'activité des canaux sodiques.



### A. Diminution de l'excitabilité de la membrane



### B. Diminution de la conductivité intercellulaire



**Figure 2. La diminution progressive de l'excitabilité produit une diminution monotone de  $dV/dt_{max}$  mais pas la diminution progressive du couplage intercellulaire.**

La diminution progressive de l'excitabilité ( $\%g_{Na}$ ) et la diminution du couplage intercellulaire produisent toutes deux une diminution progressive des vitesses de conduction dans des fibres de cellules cardiaques simulée par ordinateur (traits gris : VC). A. Une diminution progressive des propriétés actives de la membrane produit une diminution progressive de  $dV/dt_{max}$  de la phase 0 d'un potentiel intracellulaire. B. Par contre, la diminution progressive du couplage intercellulaire produit une augmentation de  $dV/dt_{max}$  qui est suivie par une diminution de celui-ci (adapté de Rudy et Shaw, 1997).

Rudy et Shaw [1997] ont montré à l'aide de simulations mathématiques de cellules couplées mises bout à bout qu'au fur et à mesure d'une diminution de l'excitabilité de la membrane, on observe une dépression de la conduction et une chute uniforme, monophasique du  $dV/dt_{max}$  (Fig. 2A) semblable à celle que nous avons observée (Fig. 1). À l'opposé, ils ont montré qu'en diminuant la conductance

intercellulaire longitudinale (autrement dit en augmentant les résistivités intercellulaires), on obtient une dépression de la conduction, mais dans ce cas, la décroissance du  $dV/dt_{\max}$  n'est pas monotone (Fig. 2B). En diminuant la conductivité intercellulaire, on finit par obtenir une diminution  $dV/dt_{\max}$  mais celle-ci est précédée d'une phase d'augmentation entre 2.5 à 0.038  $\mu\text{S}$ . L'augmentation du  $dV/dt_{\max}$  était provoquée par la diminution de la charge électrotonique en aval de la cellule que l'on obtenait en découplant les cellules les unes des autres. Le fait que nous n'observons pas une telle augmentation suivie d'une diminution du  $|-dV/dt_{\max}|$  en augmentant le temps de conduction normalisé (Fig. 1) est un autre argument permettant de suggérer que la dépression de  $|-dV/dt_{\max}|$  que nous observons sous 2 mV/ms est causée par une dépression des propriétés actives de la membrane plutôt que par une augmentation des résistivités intercellulaires.

La nature même du tissu endommagé par l'ischémie laisse croire que ces conclusions sont justes et plusieurs résultats expérimentaux provenant d'autres études convergent pour les appuyer. L'excitabilité des cellules est diminuée lors de l'ischémie aiguë [Cascio et al., 1995] et trois jours après l'occlusion coronarienne [Pu & Boyden, 1997]. Ces observations sont cohérentes avec celles de la Figure 1 et avec celles de Rudy et Shaw [1997] : il est donc probable que la principale raison pour laquelle nous observons une dépression de la conduction dans nos préparations soit une diminution de l'excitabilité de la membrane reliée à une dépression des canaux sodiques.

### ***Corrélations entre les données expérimentales et les résultats de simulation***

Nous retrouvons deux extrêmes en bordure de l'infarctus : (1) des zones de tissu où l'excitabilité était presque normale avec  $|-dV/dt_{\max}| > 10$  mV/ms et un temps de conduction normalisé moyen de 1.75 ms/mm (qui correspond à une vitesse de conduction moyenne de 0.57 mm/ms) et (2) des zones de tissu où l'excitabilité était très compromise avec  $|-dV/dt_{\max}| < 0.3$  mV/ms et un temps de conduction normalisé moyen voisin de 5 ms/mm (qui correspond à une vitesse de conduction moyenne de 0.2 mm/ms). Les valeurs extrêmes les plus élevées (0.57 mm/ms) sont conséquentes avec les données que nous avons déjà rapportées dans des préparations canines où la vitesse de conduction

dans le tissu normal stimulé à une fréquence lente était de 0.4 et 0.7 m/s dans les directions orthogonale et longitudinale aux fibres respectivement [Hélie et al., 1995].

D'autres informations peuvent aussi être extraites de la comparaison entre nos résultats de la Figure 1 et ceux de Rudy et ses collègues [1997]. Rudy et Shaw [1997] ne quantifient pas la constante de temps de leurs courbes ni dans le chapitre de livre ni dans leur article dans *Circulation Research* [Shaw & Rudy, 1997]. Cependant, leur courbe s'étale dans la même fourchette de vitesses de conduction que celle de la Fig. 1 (Fig. 3A : Fig. 1 aux axes inversées et retracées avec les mêmes axes que Fig. 3B) : entre ~20 et ~55 cm/s sur les deux courbes. En revanche, les deux courbes ne sont pas parfaitement superposables : la constante de temps de la nôtre semble plus courte (pente plus abrupte entre 0.1 et 2 mV/ms) que celle de Rudy et Shaw. De plus, même si nous avons peu d'enregistrements dans le tissu strictement normal, nous observons que notre courbe devient à peu près plate au dessus de ~7 mV/ms (Fig. 3A :  $\gamma$ ) alors que la vitesse de conduction rejoint le maximum de ~55 cm/s.

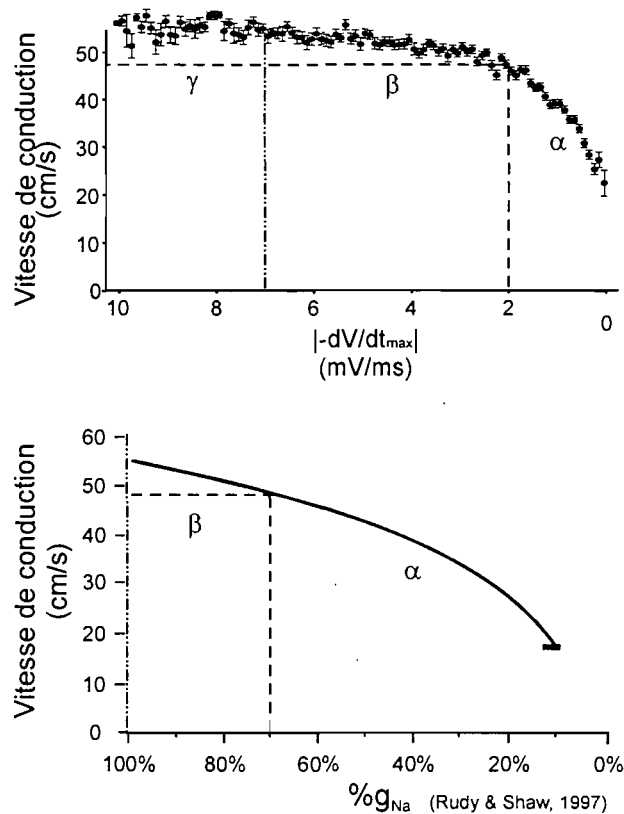


Figure 3. Comparaison entre la courbes de la Fig. 1 et celle de la Fig. 2A.

Voir texte pour description.

Certaines informations peuvent être récupérées de ces différences. Les deux seuils que nous avons identifiés semblent avoir une signification physiologique. Nous avons montré dans les Chapitres III et IV que le seuil 2 mV/ms peut indiquer les régions où un blocage de la conduction et des axes de dissociation se situeront à un rythme de dépolarisation rapide ou sous bloqueurs sodiques. Cette valeur est proche de celle de 2.9 mV/ms que nous avons observée précédemment [Pagé et al., 1988] dans les travées de tissu endommagé par l'ischémie qui enjambent les zones cicatricielles. Elles reliaient d'ailleurs des régions de tissu normal où le  $|-dV/dt_{\max}|$  était de 5.3 mV/ms, une valeur qui s'approche de notre autre seuil de 7 mV/ms.

En séparant ces deux courbes avec chacun des deux seuils, on observe une section  $\alpha$  de notre courbe où le  $|-dV/dt_{\max}|$  s'étale entre 0.1 et 2 mV/ms et donne des vitesses de conduction entre  $\sim 20$  et  $\sim 48$  cm/s. D'après Rudy et Shaw [1997], dans cette fourchette de vitesses de conduction,  $g_{Na}$  se situe entre 10 et 70% de la conductance maximale. Ceci pourrait indiquer que le tissu endommagé par l'ischémie présente des  $g_{Na} < 70\%$ . À l'autre extrémité de la courbe, la conduction est maximale ( $\sim 57$  cm/s) lorsque  $|-dV/dt_{\max}| > 7$  mV/ms. Dans la section intermédiaire ( $\beta$ ), la vitesse de conduction n'augmente pas aussi abruptement que dans la section  $\alpha$  mais le tissu myocardique semble s'y activer avec des conductances au sodium proches du maximum ( $g_{Na} > 70\%$ ).

En conclusion, le fait que les deux courbes se situent dans la même fourchette de vitesses de conduction mais qu'elles ne sont pas exactement superposables permet de faire des observations intéressantes. Cela montre que le  $|-dV/dt_{\max}|$  pourrait dans une certaine mesure être employé comme indice de la conductance membranaire au sodium. Le  $|-dV/dt_{\max}|$  est une variable qui devrait toutefois être employée à cet effet avec circonspection et sur de grands échantillons, comme nous l'avons fait, puisqu'il existe une grande variabilité dans la mesure de NCT.

**SOURCES DOCUMENTAIRES**

**SOURCES DOCUMENTAIRES**

- Aizawa Y, Abe A, Ohira K, Furushima H, Chinushi M, Fujita S. Preferential action of mexiletine on central common pathway of reentrant ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1759-1764
- Aizawa Y, Tanabe Y, Naitoh N, Washizuka T, Shibata A, Josephson ME. Procainamide induced change of the width of the zone of entrainment and its relation to the inducibility of reentrant ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2789-2798
- Allen FD, Brennan FL, Wit AL. Proceedings: Effect of lignocaine on mechanisms of dysrhythmias in myocardial infarction. *Br Heart J* 1975;37:780
- Allessie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977;41:9-18
- Anderson KP, Walker R, Lux RL, Ershler PR, Menlove R, Williams MR, Krall R, Moddrelle D. Conduction velocity depression and drug-induced ventricular tachyarrhythmias. Effects of lidocaine in the intact canine heart. *Circulation* 1990;81:1024-1038
- Arlock P. Actions of three local anesthetics: lidocaine, bupivacaine and ropivacaine on guinea pig papillary muscle sodium channels ( $V_{max}$ ). *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990;17:135-145
- Athill CA, Ikeda T, Kim YH, Wu TJ, Fishbein MC, Karagueuzian HS, Chen PS. Transmembrane potential properties at the core of functional reentrant wave fronts in isolated canine right atria. *Circulation* 1998;98:1556-1567
- Barcenas-Ruiz L, Beuckelmann DJ, Wier WG. Sodium-calcium exchange in heart: membrane currents and changes in  $[Ca^{2+}]_i$ . *Science* 1987;238:1720-1722
- Bassett AL, Hoffman BF. Antiarrhythmic drugs: electrophysiological actions. *Annu Rev Pharmacol* 1971;11:143-170
- Bean BP, Cohen CJ, Tsien RW. Lidocaine block of cardiac sodium channels. *J Gen Physiol* 1983;81:613-642

- Beeler GW, Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J Physiol (Lond)* 1977;268:177-210
- Benndorf K. Patch clamp analysis of recovery of sodium channels from inactivation in mammalian myocardium in terms of a Markovian state model. *Biomed Biochim Acta* 1989;48:287-301
- Berger MD, Waxman HL, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME. Spontaneous compared with induced onset of sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1988;78:885-892
- Bigger JT Jr, Heissenbuttel RH. The use of procaine amide and lidocaine in the treatment of cardiac arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1969;11:515-534
- Bigger Jr JT, Hoffman BF. Antiarrhythmic drugs. In Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hill, Inc., New-York, NY, 1993, pp 840-873
- Boersma L, Brugada J, Kirchhof C, Allessie M. Mapping of reset of anatomic and functional reentry in anisotropic rabbit ventricular myocardium. *Circulation* 1994;89:852-862
- Bokesch PM, Post C, Strichartz G. Structure-activity relationship of lidocaine homologs producing tonic and frequency-dependent impulse blockade in nerve. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237:773-781
- Boyett MR, Fedida D. Changes in the electrical activity of dog cardiac Purkinje fibres at high heart rates. *J Physiol (Lond)* 1984;350:361-391
- Bredikis J, Bukauskas F, Veteikis R. Decreased intercellular coupling after prolonged rapid stimulation in rabbit atrial muscle. *Circ Res* 1981;49:815-820
- Breithardt G, Borggrefe M, Haerten K. Role of programmed ventricular stimulation and noninvasive recording of ventricular late potentials for identification of patients at risk of ventricular tachyarrhythmias after acute myocardial infarction. In Zipes DP, Jalife J (Eds), *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, Grune and Stratton, Orlando, FL, 1985, pp553-561
- Brennan II, Cranefield PI, Wit AL. Effects of lidocaine on slow response and depressed fast response action potentials of canine cardiac Purkinje fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;204:312-324

- Buchanan Jr JW, Saito T, Gettes LS. The effects of antiarrhythmic drugs, stimulation frequency, and potassium-induced resting membrane potential changes on conduction velocity and  $dV/dt_{max}$  in guinea pig myocardium. *Circ Res* 1985;56:696-703
- Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, Untereker WJ, Waspe LE, Josephson ME. Role of triple extrastimuli during electrophysiologic study of patients with documented sustained ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1984;69:532-540
- Buxton AE, Josephson ME, Marchlinski FE, Miller JM. Polymorphic ventricular tachycardia induced by programmed stimulation: response to procainamide. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:90-98
- Cabo C, Pertsov AM, Baxter WT, Davidenko JM, Gray RA, Jalife J. Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. *Circ Res* 1994;75:1014-1028
- Callans DJ, Marchlinski FE. Dissociation of termination and prevention of inducibility of sustained ventricular tachycardia with infusion of procainamide: evidence for distinct mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:111-117
- Campbell TJ. Kinetics of onset of rate-dependent effects of class I antiarrhythmic drugs are important in determining their effects on refractoriness in guinea-pig ventricle, and provide a theoretical basis for their subclassification. *Cardiovasc Res* 1983;17:344-352
- Campbell TJ, Hemsworth PD. Selective depression of maximum rate of depolarization of guinea-pig ventricular action potentials by amiodarone and lignocaine in simulated ischaemia: comparison with encainide. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990;17:135-145
- Campbell TJ. Subclassification of class I antiarrhythmic drugs: enhanced relevance after CAST. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992;6:519-528
- Campbell TJ. Kinetics of onset of rate-dependent effects of class I antiarrhythmic drugs are important in determining their effects on refractoriness in guinea-pig ventricle, and provide a theoretical basis for their subclassification. *Cardiovasc Res* 2000;45:55-56



- Cardinal R, Janse MJ, van Eeden I, Werner G, Naumann d'Alnoncourt C, Durrer D. The effects of lidocaine on intracellular and extracellular potentials, activation, and ventricular arrhythmias during acute regional ischemia in the isolated porcine heart. *Circ Res* 1981;49:792-806
- Cardinal R, Savard P, Carson DL, Perry JB, Pagé P. Mapping of ventricular tachycardia induced by programmed stimulation in canine preparations of myocardial infarction. *Circulation* 1984;70:136-148
- Cardinal R, Vermeulen M, Shenasa M, Roberge F, Pagé P, Hélie F, Savard P. Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circulation* 1988;77:1162-1176
- Cardinal R, Vinet A, LeFranc P, Hélie F, Pagé P. Beat-to-beat stability of spatial activation patterns during monomorphic and polymorphic ventricular tachycardias induced in human myocardial infarction (abstract). *Circulation* 1995;92(Suppl. I): I-334
- Carson DL, Cardinal R, Savard P, Vermeulen M. Characterisation of unipolar waveform alternation in acutely ischaemic porcine myocardium. *Cardiovasc Res* 1986a;20:521-527
- Carson DL, Cardinal R, Savard P, Vasseur C, Nattel S, Lambert C, Nadeau R. Relationship between an arrhythmogenic action of lidocaine and its effects on excitation patterns in acutely ischemic porcine myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986b;8:126-136
- The CASCADE investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE study). *Am J Cardiol* 1993;72:280-287
- Cascio WE, Johnson TA, Gettes LS. Electrophysiologic changes in ischemic ventricular myocardium, 1: influence of ionic, metabolic, and energetic changes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:1039-1062
- Casella C, Taccardi B. The spread of excitation over short distances. In *Electrophysiology of the Heart*. Taccardi B, Marchetti G (Eds.) Pergamon Press, Oxford, UK, 1965, pp 153-162

- The CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-412
- Chen C-M, Gettes LS, Katzung BG. Effect of lidocaine and quinidine on steady-state characteristics and recovery kinetics of  $(dV/dt)_{\max}$  in guinea pig ventricular myocardium. *Circ Res* 1975;37:20-29
- Chudin E, Goldhaber J, Garfinkel A, Weiss J, Kogan B. Intracellular  $Ca^{2+}$  dynamics and the stability of ventricular tachycardia. *Biophys J* 1999;77:2930-2941
- Ciaccio EJ, Scheinman MM, Fridman V, Schmitt H, Coromilas J, Wit AL. Dynamic changes in electrogram morphology at functional lines of block in reentrant circuits during ventricular tachycardia in the infarcted canine heart: a new method to localize reentrant circuits from electrogram features using adaptative template matching. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:194-213
- Ciaccio EJ. Localization of slow conduction zone during reentrant ventricular tachycardia. *Circulation* 2000;102:464-469
- Ciaccio EJ. Dynamic relationship of cycle length to reentrant circuit geometry and to the slow conduction zone during ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:1017-1024
- Cooper GM. *The cell: a Molecular Approach*. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 1997, 673p
- Coromilas J, Saltman AE, Waldecker B, Dillon SM, Wit AL. Electrophysiological effects of flecainide on anisotropic conduction and reentry in infarcted canine hearts. *Circulation* 1995;91:2245-2263
- Courtney KR. Interval-dependent effects of small antiarrhythmic drugs on excitability of guinea-pig myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1980;12:1273-1286
- Daleau P. Effects of antiarrhythmic agents on junctional resistance of guinea pig ventricular cell pairs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 ;284 :1174-1179
- Damiano Jr RJ, Blanchard SM, Asano T, Cox JL, Lowe JE. Effects of distant potentials on unipolar electrograms in an animal model utilizing the right ventricular isolation procedure. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1100-1109

- Dangman KH, Miura DS. Effects of therapeutic concentrations of procainamide on transmembrane action potentials of normal and infarct zone Purkinje fibers and ventricular muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13:846-852
- Davidenko JM, Pertsov AV, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature* 1992;355:349-351
- Davidenko JM. Spiral waves in the heart: experimental demonstration of a theory. in Zipes DP, Jalife J (Eds) *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 2<sup>nd</sup> Ed. Saunders, Philadelphia, PA, 1995:478-488
- Davis J, Glassman R, Wit AL. Method for evaluating the effect of antiarrhythmic drugs on ventricular tachycardias with differing electrophysiologic characteristics and different mechanisms in the intact canine heart. *Am J Cardiol* 1982;49:1176-1184
- de Bakker JMT, van Capelle FJL, Janse MJ, Wilde AAM, Coronel R, Becker AE, Dingemans KP, van Hemel NM, Hauer RNW. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation* 1988;77:589-606
- de La Fuente D, Sasyniuk B, Moe GK. Conduction through a narrow isthmus in isolated canine atrial tissue. A model of W-P-W syndrome. *Circulation* 1971;44:803-809
- Delmar M, Morley GE, Taffet SM. Molecular analysis of the pH regulation of the cardiac gap junction protein connexin43. In Spooner PM, Joyner RW, Jalife J (Eds.): *Discontinuous Conduction in the Heart*. Futura Publishing Co., Armonk, NY, 1997, pp 203-221
- de Mello WC. Effect of intracellular injection of calcium and strontium on cell communication in heart. *J Physiol (Lond)* 1975;250:231-245
- Derakhchan K, Pagé P, Lambert C, Kus T. Effects of procainamide and propafenone on the composition of the excitable gap in canine atrial reentry tachycardia. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:47:54
- Dillon SM, Allessie MA, Ursell PC, Wit AL. Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circ Res* 1988;63:182-206

- Dominguez G, Fozzard HA. Influence of extracellular  $K^+$  concentration on cable properties and excitability of sheep cardiac Purkinje fibers. *Circ Res* 1970;26:565-574
- Durrer D, Formijne P, van Dam RTh, Büller J, van Lier AAW, Meyler FL. The electrocardiogram in normal and some abnormal conditions. In revived human fetal heart and in acute and chronic coronary occlusion. *Am Heart J* 1961;61:303-314
- Durrer D, VanLier AAW, Büller J. Epicardial and intramural excitation in chronic myocardial infarction. *Am Heart J* 1964;68:765-776
- Durrer D, Roos JP, Büller J. The spread of excitation in dog's and human heart. In *Electrophysiology of the Heart*. Taccardi B, Marchetti G (Eds.), Pergamon Press, Oxford, UK, 1965, pp 203-214
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-788
- Ehring GR, Hondeghem LM. Structural similarities and cardiac electrophysiological differences between lidocaine and procainamide. *Proc West Pharmacol Soc* 1980;23:163-166
- Ehring GR, Moyer JW, Hondeghem LM. Quantitative structure activity studies of antiarrhythmic properties in a series of lidocaine and procainamide derivatives. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:479-492
- Ellenbogen KA, Wood MA, Gilligan DM. Intravenous procainamide. *Cardiac Electrophys Rev* 1998;2:179-181
- El-Sherif N, Scherlag BJ, Lazzara R, Hope RR. Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 4. Mechanism of action of lidocaine. *Circulation* 1977;56:395-402
- Fei H, Yazmajian D, Hanna MS, Frame LH. Termination of reentry by lidocaine in the tricuspid ring in vitro. Role of cycle-length oscillation, fast use-dependent kinetics, and fixed block. *Circ Res* 1997;80:242-252

- Friedman PL, Fenoglio Jr JJ, Wit AL. Time course for reversal of electrophysiological and ultrastructural abnormalities in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs. *Circ Res* 1975;36:127-144
- Furukawa T, Rozanski JJ, Moroe K, Gosselin AJ, Lister JW. Efficacy of procainamide on ventricular tachycardia: relation to prolongation of refractoriness and slowing of conduction. *Am Heart J* 1989;118:702-708
- Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio Jr JJ, Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985;72:596-611
- Garrey WE. The nature of fibrillatory contraction of the heart : its relation to tissue mass and form. *Am J Physiol* 1914;33:397-414
- Geibel A, Zehebder M, Brugada P. Changes in cycle length at the onset of sustained tachycardias - importance for antitachycardiac pacing. *Am Heart J* 1988;115:588-592
- Gilmour Jr RF, Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP. Cellular electrophysiologic abnormalities of diseased human ventricular myocardium. *Am J Cardiol* 1983;51:137-144
- Gorgels AP, van den Dool A, Hofs A, Mulleneers R, Smeets JL, Vos MA, Wellens HJ. Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996;78:43-46
- Grant AO. Mechanisms of action of antiarrhythmic drugs: from ion channel blockage to arrhythmia termination. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:432-444
- Haberl K, Allessie M. Differential effects of slow conduction on reentrant ventricular tachycardia in the rabbit heart. *Circulation* 1999;99:949-962
- Hanck DA, Makielski JC, Sheets MF. Lidocaine alters activation gating of cardiac Na channels. *Pflügers Arch* 2000;439:814-821
- Harris AL, Spray DC, Bennett MVL. Kinetic properties of a voltage-dependent junctional conductance. *J Gen Physiol* 1981;77:95-117
- Harrison DC, Winkle RA, Sami M, Mason JW. Encainide: a new and potent antiarrhythmic agent. In Harrison DC (Ed), *Cardiac Arrhythmias: A Decade of Progress*, Hail Medical, Boston, MA, 1981, pp 315-330

- Hélie F, Cossette J, Vermeulen M and Cardinal R. Differential effects of lignocaine and hypercalcaemia on anisotropic conduction and reentry in the ischaemically damaged canine ventricle. *Cardiovasc Res* 1995;29:359-372
- Hélie F, Vinet A, Cardinal R. Cycle length dynamics at the onset of post-infarction ventricular tachycardias induced in canines: Dependence on the interval-dependent excitation properties of the reentrant substrate. *J Cardiovasc Electrophys* 2000;11:531-544
- Hélie F, Vinet A, Cardinal R. Spatio-temporal dynamics of reentrant ventricular tachycardias in canine myocardial infarction: pharmacological modulation. *Soumis à Can J Physiol Pharmacol*, 2002
- Hill BC, Hunt AJ, Courtney KR. Reentrant tachycardia in a thin layer of ventricular subepicardium: effects of d-sotalol and lidocaine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;8:71-880
- Hille B. Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. *J Gen Physiol*. 1977;69:497-515
- Hille B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. 2<sup>nd</sup> Ed. Sinauer Associates Inc., Sunderland, MA, 1992, 607p
- Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol (Lond)* 1952;117:500-544
- Hoffman BF, Cranefield PF. *Electrophysiology of the Heart*. McGraw-Hill, New York 1960
- Hoffman BF, Bigger JT. Antiarrhythmic drugs. In *Drill's Pharmacology in Medicine*, Mc-Graw-Hill, New-York, NY, 1971, pp 824-852
- Hondeghem L, Grant AO, Jensen RA. Antiarrhythmic drug action: selective depression of hypoxic cardiac cells. *Am Heart J* 1974;87:602-605
- Hondeghem LM, Katzung BG. Time- and voltage-dependent interactions of antiarrhythmic drugs with cardiac sodium channels. *Biochim Biophys Acta* 1977;472:373-398
- Hondeghem LM, Matsubara T. Quinidine and lidocaine: activation and inactivation block. *Proc West Pharmacol Soc* 1984;27:19-21

- Hondeghem LM. Antiarrhythmic agents: modulated receptor applications. *Circulation* 1987;75:514-520
- Hondeghem LM. Classification of antiarrhythmic agents and the two laws of pharmacology. *Cardiovasc Res* 2000;45:57-60
- Honjo H, Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Block of cardiac sodium channels by amiodarone studied by using  $V_{max}$  of action potential in single ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 1991;102:651-656
- Hope RR, Sherlag BJ, Lazzara R. Excitation of ischemic myocardium: altered properties of conduction, refractoriness, and excitability. *Am Heart J* 1980;99:753-765
- Horowitz LN, Josephson ME, Farshidi A, Spielman SR, Michelson EL, Greenspan AM. Recurrent sustained ventricular tachycardia 3. Role of the electrophysiologic study in selection of antiarrhythmic regimens. *Circulation* 1978;58:986-997
- Iesaka Y, Aonuma K, Nitta J, Tokunaga T, Fujiwara H, Hiraoka M. Effects of procainamide and lidocaine on electrically inducible ventricular tachycardia studied with programmed ventricular stimulation in post myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1988;52:262-271
- Ikeda T, Uchida T, Hough D, Lee JJ, Fishbein MC, Mandel WJ, Chen PS, Karagueuzian HS. Mechanism of spontaneous termination of functional reentry in isolated canine right atrium. Evidence for the presence of an excitable but nonexcited core. *Circulation* 1996;94:1962-1973
- Janse MJ. Functional reentry: leading circle or spiral wave? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:621-622
- Josephson ME. Lidocaine and sustained monomorphic ventricular tachycardia: fact or fiction? *Am J Cardiol* 1996;78:82-83
- Kadish AH, Spear JF, Levine JH, Moore EN. The effects of procainamide on conduction in anisotropic canine ventricular myocardium. *Circulation* 1986;74:616-625
- Kaltenbrunner W, Cardinal R, Dubuc M, Shenasa M, Nadeau R, Tremblay G, Vermeulen M, Savard P, Pagé P. Epicardial and endocardial mapping of ventricular tachycardia in patients with myocardial infarction. Is the origin of the tachycardia always subendocardially localized? *Circulation* 1991;84:1058-1071

- Kanaan N, Robinson N, Roth SI, Ye D, Goldberger J, Kadish A. Ventricular tachycardia in healing canine myocardial infarction: evidence for multiple reentrant mechanisms. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:245-260
- Kang PS, Gomes JA, El-Sherif N. Procainamide in the induction and perpetuation of ventricular tachycardia in man. *Pacing Clin Electrophysiol* 1982;5:311-322
- Karagueuzian HS, Fenoglio Jr JJ, Weiss MB, Wit AL. Protracted ventricular tachycardia induced by premature stimulation of the canine heart after coronary artery occlusion and reperfusion. *Circ Res* 1979;44:833-846
- Karagueuzian HS, Athill CA, Yashima M, Ikeda T, Wu TJ, Mandel WJ, Chen PS. Transmembrane potential properties of atrial cells at different sites of a spiral wave reentry: cellular evidence for an excitable but nonexcited core. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2360-2365
- Kawamura Y, Pagé PL, Cardinal R, Savard P, Nadeau R. Mapping of septal ventricular tachycardia: clinical and experimental correlations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:914-925
- Kay GN, Epstein AE, Plumb VJ. Preferential effect of procainamide on the reentrant circuit of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:382-390
- Kidwell GA, Greespon AJ, Greenberg RM, Volosin KJ. Use-dependent prolongation of ventricular tachycardia cycle length by type I antiarrhythmic drugs in humans. *Circulation* 1993;87:118-125
- Kirchhof PF, Fabritz CL, Franz MR. Postrepolarization refractoriness versus conduction slowing caused by class I antiarrhythmic drugs. Antiarrhythmic and proarrhythmic effects. *Circulation* 1998;97:2567-2574
- Kodama I, Toyama J, Takanaka C, Yamada K. Block of activated and inactivated sodium channels by class-I antiarrhythmic drugs studied by using the maximum upstroke velocity ( $V_{max}$ ) of action potential in guinea-pig cardiac muscles. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:367-377
- Kodama I, Honjo H, Toyama J. Two types of sodium channel block by class-I antiarrhythmic drugs studied by using  $V_{max}$  of action potential in single ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1990;22:1-12



- Kramer JB, Saffitz JE, Witkowski FX, Corr PB. Intramural reentry as a mechanism of ventricular tachycardia during evolving canine myocardial infarction. *Circ Res* 1985;56:736-754
- Kuck K-H, Costard A, Schlüter M, Kunze K-P. Significance of timing programmed stimulation after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1279-1288
- Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Murray WA, Olsufka M, Walsh T. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999;341:871-878
- Kupersmith J, Antman EM, Hoffman BF. In vivo electrophysiological effects of lidocaine in canine acute myocardial infarction. *Circ Res* 1975;36:84-91
- Lammers WJ, Schalij MJ, Kirchhof CJ, Allessie MA. Quantification of spatial inhomogeneity in conduction and initiation of reentrant atrial arrhythmias. *Am J Physiol* 1990;259:H1254-H1263
- Lazzara R, El-Sherif N, Scherlag BJ. Electrophysiological properties of canine Purkinje cells in one-day-old myocardial infarction. *Circ Res* 1973;33:722-734
- Lazzara R, Hope RR, El-Sherif N, Scherlag BJ. Effects of lidocaine on hypoxic and ischemic cardiac cells. *Am J Cardiol* 1978;41:872-879
- Leerssen HM, Vos MA, den Dulk K, van der Zande J, Wellens HJ. Rate dependent effects of procainamide on the threshold current for pacing in the setting of postrepolarization refractoriness in dogs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:291-301
- Lemarbre F, Vinet A, Vermeulen M, Cardinal R. Onset dynamics of reentrant tachycardia and rate-dependent conduction changes in canine ventricular muscle: effects of Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> channel blockade. *J Electrocardiol* 2000;33:349-360
- Lie KI, Wellens HJ, van Capelle FJ, Durrer D. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. A double-blind, randomized study of 212 consecutive patients. *N Engl J Med* 1974;291:1324-1326
- Lue WM, Boyden PA. Abnormal electrical properties of myocytes from chronically infarcted canine heart. *Circulation* 1992;85:1175-1188

- Luke RA, Saffitz JE. Remodeling of ventricular conduction pathways in healed canine infarct border zone. *J Clin Invest* 1991;87:1594-1602
- Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res* 1994;74:1071-1096
- Marban E, Yamagishi T, Tomaselli GF. Structure and function of voltage-gated sodium channels. *J Physiol (Lond)* 1998;508.3:647-657
- Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME, Schmitt C. Predicting ventricular tachycardia cycle length after procainamide by assessing cycle length-dependent changes in paced QRS duration. *Circulation* 1989;79:39-46
- Marril KA, Greenberg GM, Kay D, Nelson BK. Analysis of the treatment of spontaneous sustained stable ventricular tachycardia. *Acad Emerg Med* 1997;4:1122-1128
- Mason JW, Hondeghem LM, Katzung BG. Block of inactivated sodium channels and of depolarization-induced automaticity in guinea pig papillary muscle by amiodarone. *Circ Res* 1984;55:278-285
- Matsushita T, Oyamada M, Fujimoto K, Yasuda Y, Masuda S, Wada Y, Oka T, Takamatsu T. Remodeling of cell-cell and cell-extracellular matrix interactions at the border zone of rat myocardial infarcts. *Circ Res* 1999;85:1046-1055
- Mehra R, Zeiler RH, Gough WB, El-Sherif N. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 9. Electrophysiologic-anatomic correlation of reentrant circuits. *Circulation* 1983;67:11-24
- Mensour B, Jalil E, Vinet A, Kus T. Influence of propafenone on resetting and termination of canine atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1200-1219
- Michelson EL, Spear JF, Moore EN. Electrophysiologic and anatomic correlates of sustained ventricular tachyarrhythmias in a model of chronic myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1980;45:583-590
- Michelson EL, Spear JF, Moore EN. Description of chronic canine myocardial infarction models suitable for the electropharmacologic evaluation of new antiarrhythmic drugs. In Morganroth J, Moore EN, Dreifus LS, Michelson EL (Eds), *The Evaluation of New Antiarrhythmic Drugs*, Martinus Nijhoff, The Hague, Netherlands, 1981, pp 33-46

- Mines GA. On circulating dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol (Lond)* 1913;46:349-383
- Mitchell LB. Ventricular dysrhythmias: pharmacology vs non-pharmacology treatment. In Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ (Eds), *Evidenced Based Cardiology*, BMJ Books, London, UK, 1998, pp 1079-1086
- Moore EN, Spear JF, Michelson EL, Wetstein L. Evaluation of electrophysiologic factors modifying results of programmed electrical stimulation in animal preparations of myocardial infarction. *Circulation* 1986;73(suppl. II):11-17
- Moosvi AR, Goldstein S, VanderBrug Medendorp S, Landis JR, Wolfe RA, Leighton R, Ritter G, Vasu CM, Acheson A. Effect of empiric antiarrhythmic therapy in resuscitated out-of-hospital cardiac arrest victims with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:1192-1197
- Morady F, DiCarlo LA Jr, Krol RB, Baerman JM, de Buitleir M. Acute and chronic effects of amiodarone on ventricular refractoriness, intraventricular conduction and ventricular tachycardia induction. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:148-157
- Murakawa Y, Inoue H, Toda I, Nozaki A, Kawakubo K, Sugimoto T. Epicardial mapping of polymorphous ventricular tachycardias induced in the canine heart with procainamide. *Am Heart J* 1988;115:1037-1042
- Myerburg RJ, Gelband H, Nilsson K, Sung RJ, Thurer RJ, Morales AR, Bassett AL. Long-term electrophysiological abnormalities resulting from experimental myocardial infarction in cats. *Circ Res* 1977;41:73-84
- Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, Rieders DE, Kosar EM. Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation* 2000;102:742-747
- Nasir N, Taylor A, Doyle TK, Pacifico A. Evaluation of intravenous lidocaine for the termination of sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease with or without healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;74:1183-1186
- Nattel S. Interval-dependent effects of lidocaine on conduction in canine cardiac Purkinje fibers: experimental observations and theoretical analysis. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;241:275-281

- Nattel S, Singh BN. Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: focus on class III actions. *Am J Cardiol* 1999;84:11R-19R
- Nelson SD, Coyne KS, Meimer J. The discordant influences of infarct healing on the electrophysiologic effects of procainamide and N-acetylprocainamide. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:315-319
- Neuman MR. Biopotential amplifiers. In Webster JG (Ed) *Medical Instrumentation. Application and Design*. Houghton Mifflin Co., Boston, MA, pp273-335
- Newman D. Lidocaine. *Cardiac Electrophys Rev* 1998;2:176-178
- Noma A, Shibasaki T. Membrane current through adenosine triphosphate-regulated potassium channels in guinea-pig ventricular cells. *J Am Coll Cardiol* 1985;363:463-480
- Noma A, Tsuboi N. Dependence of junctional conductance on proton, calcium and magnesium ions in cardiac paired cells of guinea pig. *J Physiol (Lond)* 1987;382 :193-211
- Pagé PL, Cardinal R, Savard P, Shenasa M. Sinus rhythm mapping in a canine model of ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:632-644
- Pagé PL, Hassanalizadeh H, Cardinal R. Transitions among atrial fibrillation, atrial flutter, and sinus rhythm during procainamide infusion and vagal stimulation in dogs with sterile pericarditis. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:15-24
- Pallandi RT, Campbell TJ. Selective depression of conduction of premature action potentials in canine Purkinje fibres by class Ib antiarrhythmic drugs: comparison with Ia and Ic drugs. *Cardiovasc Res* 1988;22:171-178
- Patlak. Molecular kinetics of voltage-dependent Na<sup>+</sup> channels. *Physiol Rev* 1991;71:1047-1080
- Patterson E, Scherlag BJ, Lazzara R. Rapid inward current in ischemically-injured subepicardial myocytes bordering myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:9-22
- Peters NS, Green CR, Poole-Wilson PA, Severs NJ. Reduced content of connexin43 gap junctions in ventricular myocardium from hypertrophied and ischemic human hearts. *Circulation* 1993;88:864-875

- Peters NS, Coromilas J, Severs NJ, Wit AL. Disturbed connexin43 gap junction distribution correlates with the location of reentrant circuits in the epicardial border zone of healing canine infarcts that cause ventricular tachycardia. *Circulation* 1997;95:988-996
- Peters NS, Wit AL. Myocardial architecture and ventricular arrhythmogenesis. *Circulation* 1998;97:1746-1754.
- Pu J, Boyden PA. Alterations of Na<sup>+</sup> currents in myocytes from epicardial border zone of the infarcted heart: a possible mechanism for reduced excitability and postrepolarization refractoriness. *Circ Res* 1997;81:110-119
- Pu J, Balser JR, Boyden PA. Lidocaine action on Na<sup>+</sup> currents in ventricular myocytes from the epicardial border zone of the infarcted heart. *Circ Res* 1998;83:431-440
- Quinteiro RA, Biagetti MO, de Forteza E. Effects of lidocaine on V<sub>max</sub> and conduction velocity in uniform anisotropic canine ventricular muscle: possible role of its binding-rate constants. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990a;15:29-36
- Ranger S, Nattel S. Determinants and mechanisms of flecainide-induced promotion of ventricular tachycardia in anesthetized dogs. *Circulation* 1995;92:1300-1311
- Rasmussen HH, TenEick RE, McCullough JR, Singer DH. Evidence of electrogenic Na<sup>+</sup> pumping in human atrial myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1984;16:771-773
- Reiter MJ, Easley AR, Mann DE. Efficacy of class Ib (lidocaine-like) antiarrhythmic agents for prevention of sustained ventricular tachycardia secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1319-1324
- Restivo M, Gough WB, El-Sherif N. Ventricular arrhythmias in the subacute myocardial period. High-resolution activation and refractory patterns of reentrant rhythms. *Circ Res* 1990;66:1310-1327
- Riccioppo NFR, Sperelakis N. Effects of lidocaine, procainamide and quinidine on electrophysiological properties of cultured embryonic chick hearts. *Br J Pharmacol* 1985;86:817-826
- Roden DM. Risks and benefits of antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med* 1994;331:785-791

- Rohr S, Kucera JP, Kléber AG. Slow conduction in cardiac tissue, I. Effects of a reduction of excitability versus a reduction of electrical coupling on microconduction. *Circ Res* 1998;83:781-794
- Rook MB, Jongsma HJ, van Ginneken ACG. Properties of single gap junctional channels between isolated neonatal rat heart cells. *Am J Physiol* 1988;255:H770-H782
- Rosen MR, Gelband H, Hoffman BF. Canine electrocardiographic and cardiac electrophysiologic changes induced by procainamide. *Circulation* 1972;46:528-536
- Roy D, Marchand E, Thérooux P, Waters DD, Pelletier GB, Bourassa MG. Programmed ventricular stimulation in survivors of an acute myocardial infarction. *Circulation* 1985;72:487-494
- Rozanski GJ, Jalife J, Moe GK. Determinants of postrepolarization refractoriness in depressed mammalian ventricular muscle. *Circ Res* 1984;55:486-496
- Rudy Y, Shaw RM. Membrane factors and gap junction factors as determinants of ventricular conduction and reentry. In Spooner PM, Joyner RW, Jalife J (Eds) *Discontinuous Conduction in the Heart*. Futura Publishing Co., Armonk, NY, 1997, pp 523-546
- Sada H, Kojima M, Ban T. Effect of procainamide on transmembrane action potentials in guinea-pig papillary muscles as affected by external potassium concentration. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1979;309:179-190
- Sada H, Sada S, Sperelakis N. Effects of diacetyl monoxime (DAM) on slow and fast action potentials of young and old embryonic chick and rabbit hearts. *Eur J Pharmacol* 1985;112:145-152
- Saffitz JE, Corr PB, Sobel BE. Arrhythmogenesis and ventricular dysfunction after myocardial infarction. Is anomalous cellular coupling the elusive link? *Circulation* 1993;87:1742-1745
- Samie FH, Mandapati R, Gray RA, Watanabe Y, Zuur C, Beaumont J, Jalife J. A mechanism of transition from ventricular fibrillation to tachycardia. Effect of calcium channel blockade on the dynamics of rotating waves. *Circ Res* 2000;86:684-691

- Sasyaniuk BI, Ogilvie RI. Antiarrhythmic drugs: electrophysiological and pharmacokinetic considerations. *Annu Rev Pharmacol* 1975;15:131-155
- Schalij MJ, Boersma L, Huijberts M, Allessie MA. Anisotropic reentry in a perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium. *Circulation* 2000;102:2650-2658
- Schoels W, Yang H, Gough W, El-Sherif N. Circus movement atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. Differential effects of procainamide on the components of the reentrant pathway. *Circ Res* 1991;68:1117-1126
- Schwarz W, Palade PT, Hille B. Local anesthetics: effects of pH on use-dependent block of sodium channels in frog muscle. *Biophys J* 1977;20:343-368
- Seigneuric RG, Chassé J-L, Auger PM, Bardou AL. Role of the dispersion of refractoriness on cardiac reentries. *Math Biosc* 1999;157:253-267
- Shaw RM, Rudy Y. Ionic mechanism of propagation in cardiac tissue. Roles of the sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling. *Circ Res* 1997;81:727-741
- Singh BN, Vaughan-Williams EM. Effect of altering potassium concentration on the action of lidocaine and diphenylhydantoin on rabbit atrial and ventricular muscle. *Circ Res* 1971;29:286-295
- Singh BN, Hauswirth O. Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 1974;87:367-382
- Singh BN. Acute management of ventricular arrhythmias: role of antiarrhythmic agents. *Pharmacotherapy* 1997;17:56S-64S
- Spach MS, Barr RC, Serwer GA, Kootsey JM, Johnson EA. Extracellular potentials related to intracellular action potentials in the dog Purkinje system. *Circ Res* 1972;30: 505-519
- Spach MS, Miller III WT, Miller-Jones E, Warren RB, Barr RC. Extracellular potentials related to intracellular action potentials during impulse conduction in anisotropic canine cardiac muscle. *Circ Res* 1979;45:188-204
- Spach MS, Kootsey JM, Sloan JD. Active modulation of electrical coupling between cardiac cells of the dog. A mechanism for transient and steady state variations in conduction velocity. *Circ Res* 1982;51:347-362

- Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF, Kootsey JM, Johnson EA. Propagating depolarization in anisotropic human and canine cardiac muscle. A simplified model for selective directional effects of modifying the sodium conductance on  $V_{max}$ ,  $\tau_{foot}$ , and the propagation safety factor. *Circ Res* 1987;60:206-219
- Spach MS, Heidlage JF, Dolber PC, Barr R. Electrophysiological effects of remodeling cardiac gap junctions and cell size. Experimental and model studies of normal cardiac growth. *Circ Res* 2000;86:302-311
- Spach MS, Barr RC. Effects of cardiac microstructure on propagating electrical waveforms. *Circ Res* 2000;86:E23-E28
- Spear JF, Michelson EL, Moore EN. Cellular electrophysiologic characteristics of chronically infarcted myocardium in dogs susceptible to sustained ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1983a;1:1099-1110
- Spear JF, Michelson EL, Moore EN. Reduced space constant in slowly conducting regions of chronically infarcted canine myocardium. *Circ Res* 1983b;53:176-185
- Steinberg JS, Sahar DI, Rosenbaum M, Cook JR, Bigger Jr JT. Proarrhythmic effects of procainamide and tocainide in a canine infarction model. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:52-59
- Steinberg JS, Martins J, Sadanandan S, Goldner B, Menchavez E, Domanski M, Russo A, Tullo N, Hallstrom A. Antiarrhythmic drug use in the implantable defibrillator arm of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Study. *Am Heart J* 2001;142:520-529
- Strichartz GR. The inhibition of sodium currents in myelinated nerve by quaternary derivatives of lidocaine. *J Gen Physiol* 1973;62:37-57
- Stryer L. *Biochemistry*, 4<sup>th</sup> Ed. WH Freeman and Co., NY, 1995, 1064p
- Szekeres L, Vaughan-Williams EM. Antifibrillatory action. *J Physiol (Lond)* 1962;160:470-482
- Toyama J, Furuta T. The electrophysiological actions of lidocaine on ischemic ventricular muscle as compared with procainamide. *Jpn Circ J* 1983;47:82-91
- Tribulova N, Manoach M. Is the antiarrhythmic effects of PA related to wavelength? *Circulation* 1999;99:2220-2221



- Tyson JJ, Keener JP. Singular perturbation theory of traveling waves in excitable media: a review. *Physica D* 1988;32:327-361
- Uchida T, Yashima M, Gotoh M, Qu Z, Garfinkel A, Weiss JN, Fishbein MC, Mandel WJ, Chen P-S, Karagueuzian HS. Mechanism of acceleration of functional reentry in the ventricle. Effects of ATP-sensitive potassium channel opener. *Circulation* 1999;99:704-712
- Ursell PC, Gardner PI, Albala A, Fenoglio Jr JJ, Wit AL. Structural and electrophysiological changes in the epicardial border zone of canine myocardial infarcts during infarct healing. *Circ Res* 1985;56:436-451
- Varro A, Elharrar V, Surawicz B. Frequency-dependent effects of several class I antiarrhythmic drugs on  $V_{max}$  of action potential upstroke in canine Purkinje fibers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:482-492
- Varro A, Saitoh H, Surawicz B. Effects of antiarrhythmic drugs on premature action potential duration in canine ventricular muscle fibers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10:407-414
- Vaughan-Williams EM. Classification of antidysrhythmic drugs. In Sandøe E, Alensted-Jensen E, Olesen KH, A.B (Eds) Symposium on Cardiac Arrhythmias, Astra, Södertälje, Sweden, 1970, pp 449-472
- Vaughan-Williams EM. Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacol Ther* 1975;12:115-540
- Vinet A, Roberge FA. The dynamics of sustained reentry in a ring model of cardiac tissue. *Ann Biomed Eng* 1994;22:568-591
- Vinet A, Cardinal R, LeFranc P, Hélie F, Rocque P, Pagé P. Cycle length dynamics and spatial stability at the onset of postinfarction monomorphic ventricular tachycardias induced in patients and canine preparations. *Circulation* 1996;93:1845-1859
- Volosin KJ, Beauregard L-AM, Fabiszewski R, Mattingly H, Waxman H. Spontaneous changes in ventricular tachycardia cycle length. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:409-414

- Wang Y, Rudy Y. Action potential propagation in inhomogeneous cardiac tissue: safety factor considerations and ionic mechanism. *Am J Physiol* 2000;278:H1019-H1029
- Waspe LE, Seinfeld D, Ferrick A, Kim SG, Matos JA, Fisher JD. Prediction of sudden death and spontaneous ventricular tachycardia in survivors of complicated myocardial infarction: value of the response to programmed stimulation using a maximum of three extrastimuli. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1292-1301
- Waxman HL, Buxton AE, Sadowski LM, Josephson ME. The response to procainamide during electrophysiologic study for sustained ventricular tachyarrhythmias predicts the response to other medications. *Circulation* 1983;67:30-37
- Weidmann S. The effects of calcium ions and local anaesthetics on electrical properties of Purkinje fibers. *J Physiol (Lond)* 1955;129:568-582
- Weirich J, Antoni H. Differential analysis of the frequency-dependent effects of class 1 antiarrhythmic drugs according to periodical ligand binding: implications for antiarrhythmic and proarrhythmic efficacy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:998-1009
- Wetstein L, Mark R, Kaplinski E, Mitamura H, Kaplan A, Sauermelch C, Michelson EL. Histopathologic factors conducive to experimental ventricular tachycardia. *Surgery* 1985;98:532-538
- Wilson FN, Johnston FD, Macleod AG, Barker PS. Electrocardiograms that represent the potential variations of a single electrode. *Am Heart J* 1934;9:447-71
- Wit AL, Allesie MA, Fenoglio Jr JJ, Bonke FIM, Lammers WJEP, Smeets J. Significance of the endocardial and epicardial border zones in the genesis of myocardial infarction arrhythmias. In Harrison DC (Ed), *Cardiac Arrhythmias: A Decade of Progress*. Hall Medical Publishers, Boston, MA, 1981, pp 39-68
- Wit AL, Dillon SM. Anisotropic reentry. In Zipes DP, Jalife J (Eds.): *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Philadelphia, PA, Saunders, 1990, pp353-364
- Wit AL, Janse MJ. *The Ventricular Arrhythmias of Ischemia and Infarction. Electrophysiological Mechanisms*. Futura Publishing Co, Inc. Mount Kisco, NY, 1993, 648p

- Wit AL, Dillon SM, Coromilas J. Anisotropic reentry as a cause of ventricular tachyarrhythmias in myocardial infarction. in Zipes DP, Jalife J (Eds) Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. Saunders, Philadelphia, PA, 1995: 511-526
- Witkowski FX, Kavanagh KM, Penkoske PA, Plonsey R. In vivo estimation of cardiac transmembrane current *Circ Res* 1993;72:424-439
- Yin H, El-Sherif N, Careff EB, Ndrepepa G, Levin R, Isber N, Stergiopolus K, Assadi MA, Gough WB, Restivo M. Actions of lidocaine on reentrant ventricular rhythms in the subacute myocardial infarction period in dogs. *Am J Physiol* 1997;272:H299-H309
- Zamponi GW, Sui X, Coddling PW, French RJ. Dual actions of procainamide on batrachotoxin-activated sodium channels: open channel block and prevention of inactivation. *Biophys J* 1993;65:2324-2334