

И.Р.Ефимов, Ю.Ченг, А.Т.Самбелашвили, В.Н.Никольский

## ПРОГРЕСС В ИЗУЧЕНИИ МЕХАНИЗМОВ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СЕРДЦА (ЧАСТЬ 3)

*Case Western Reserve University, Кливленд, США, Кливлендская Клиника, Кливленд, США; Институт  
Теоретической и Экспериментальной Биофизики РАН, Пущино, Россия*

*Методика оптического картирования с построением последовательных изохронных карт возбуждения использована для изучения зависимости эффективности дефибрилляции от формы (моно- или бифазная) и характеристик прилагаемого разряда*

**Ключевые слова:** фибрилляция желудочков, дефибрилляция, оптическое картирование, трансмембранный потенциал, аритмогенез

*The technique of optic mapping with subsequent construction of consecutive isochronic excitation maps is used for study of the dependence of the effectiveness of defibrillation on the shape (mono- or biphasic) and characteristics of applied discharge.*

**Key words:** ventricular fibrillation, defibrillation, optic mapping, transmembrane potential, arrhythmogenesis

«Когда сердце больно, его работа несовершенна: сосуды исходящие от сердца теряют активность так, что ты не можешь их почувствовать... Если сердце трепещет, теряет силу и пропадает, наступает болезнь и приближается смерть...»

Папирус Эберса, 1550 до Р.Х.

### 1.0. Введение и обзор

Последнее десятилетие XX века было временем серьезного кризиса традиционной фармакологической антиаритмической терапии. В это же самое время дефибрилляция получила широкое признание как безопасный и высокоэффективный метод терапии внезапной сердечной смерти. Этому международному признанию и расширению практики применения дефибрилляции способствовали разработки новых форм терапии, включая современные компьютеризированные автоматические внешние и имплантируемые дефибрилляторы, автоматические дефибрилляторы с улучшенными параметрами электрического шока.

Prevost и Betelli [1] открыли дефибрилляцию в Женеве в самом конце XIX века во время изучения аритмогенеза, вызванного электрическим стимулом, или «фарадизации», согласно терминологии того времени. Следуя первоначально протоколу Vulpian [2] и Hoffa и Ludwig [3], которые вызывали остановку сердца провоцируя фибрилляцию желудочков с помощью сравнительно слабых электрических стимулов, Prevost и Betelli обнаружили, что относительно более сильная электрическая стимуляция вызывает временное прекращение всех видов сердечной активности, включая фибрилляцию. К сожалению, это открытие не получило признания современников. В отличие от быстрого успеха электрокардиографии [4], изобретённой практически в это же самое время, дефибрилляции потребовалось почти полвека для успешного применения в клинике [5], за которым последовало всемирное признание.

Одной из причин такой задержки возможно был неубедительный стиль изложения своих результатов авторами открытия, который вызывал скептическое отношение к самой идее [6]. Кроме того, как оказалось впоследствии, авторы использовали наименее эффективную

конфигурацию электрического поля, в результате чего требовались слишком высокие напряжения, вызывавшие обширное повреждение тканей организма, чтобы можно было говорить о практической применимости данного метода в клинике.

В дальнейшем работа по дефибрилляции в основном развивалась в СССР и США. Советские разработки в области электрической реанимации были инициированы акад. Л.С.Штерн, которая была ученицей Prevost в Женевском Университете и продолжила работу своего учителя по возвращению на Родину. Она поручила эту работу своему аспиранту Н.Л.Гурвичу, посвятившему этим чрезвычайно плодотворным исследованиям всю свою жизнь [7-10].

В США, работа по дефибрилляции велась несколькими группами. Особо следует отметить вклад в наше понимание электрофизиологических механизмов аритмогенеза и дефибрилляции проф. Карла Виггера из Кливлендского Университета Западного Резерва (Western Reserve University) [6, 11]. Именно его многолетняя экспериментальная работа обеспечила методологическую базу первой успешной клинической дефибрилляции, осуществлённой хирургом этого же Университета Западного Резерва Бекон и его коллегами [5]. Эта публикация привела к быстрому клиническому внедрению и развитию методики.

Интересно отметить, что одновременно с Виггером в США, интенсивные исследования велись Гурвичем в СССР. Хотя Гурвич и отстал на несколько лет с клиническим применением дефибрилляции от американцев, именно он предложил в 1939 году форму импульса, которая в дальнейшем получила широкое применение во всём мире, в отличие от стимуляции Виггера, которая не получила широкого распространения, несмотря на начальный успех в клинике. Дальнейшее развитие терапии было заметно продвинуто клинической демонстрацией успешной трансторакальной дефибрилляции, осуществлённой Zoll и его коллегами [12]. Вслед за этим была выдвинута идея имплантируемого автоматического дефибриллятора [13, 14], совпавшая с прогрессом в области миниатюризации компьютерных технологий. Это при-

вело к настоящей революции в терапии нарушений сердечного ритма и переоценке традиционных фармакологических подходов [15].

Однако полная теория дефибрилляции, которая позволила бы объяснить фундаментальные механизмы этого феномена, до сих пор остаётся предметом дискуссий и исследований. В частности Теория Виртуальных Электродов, которая была детально изложена в предыдущем обзоре из серии «Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции» в «Вестнике аритмологии», существенно дополнила наше понимание дефибрилляции как терапии, результат которой зависит от баланса способностей электрического шока как подавлять существующие очаги фибрилляторной активности, так и создавать новые источники аритмии типа re-entry немедленно после окончания стимула.

### **1.1. Теории дефибрилляции.**

Основная цель дефибрилляционного шока состоит в восстановлении синхронизации сокращений сердечных волокон, нарушенной в результате желудочковой тахикардии или фибрилляции (ЖТ/ЖФ). Существует несколько теорий пытающихся объяснить механизм дефибрилляционного действия электрического шока.

Первая теория дефибрилляции была предложена Prevost и Betelli, которые полагали, что аритмия прекращается благодаря временному параличу сердечной мышцы, то есть подавлению способности миоцитов генерировать потенциал действия и/или проводить возбуждение. Многие исследователи первой половины 20-го века поддерживали эту точку зрения. Действительно, первоначальный опыт дефибрилляции в клинике и в экспериментальных моделях внезапной смерти на животных требовал прямого массажа сердечной мышцы после приложения электрического шока, поскольку механическая и электрическая активности были полностью подавлены. Позднее советские исследователи Гурвич и Юниев [7] впервые предположили, что дефибрилляцию можно осуществить применяя значительно более слабые электрические поля, вызывающие синхронную стимуляцию миокарда, а не его паралич. Последующие исследования частично подтвердили правомочность этой теории.

Согласно другой теории [16, 17] восстановление синхронизации сердечной деятельности происходит из-за индуцированного шоком удлинения рефрактерного периода (РП) и длительности потенциала действия (ПД).

Впоследствии в нашей лаборатории было обнаружено [18], что после дефибрилляционного шока в результате проявления эффекта виртуальных электродов [19-22] ПД и РП действительно удлиняются в некоторых областях поверхности сердца, но одновременно укорачиваются в других. Эти области соответствуют зонам положительной и отрицательной поляризации во время действия стимула. Таким образом, виртуальные электроды порождают неоднородную реполяризацию, способную препятствовать успешной дефибрилляции путём индуцирования новой аритмии по механизму re-entry [18].

### **1.2. Механизмы возникновения послешоковой аритмии.**

В настоящее время не существует общепринятой точки зрения на механизмы возникновения послешоко-

вой аритмии. Возможными причинами называют: а) остаточную фибрилляторную активность в областях слабого градиента напряжения, б) новые вихревые фронты возбуждения типа re-entry порожденные шоком, в) фокальную эктопическую активность в областях, травмированных действием электрического тока.

Значимость первого фактора общепризнана [23], в то время как остальные остаются предметом дискуссий [24]. Теория верхнего порога уязвимости [25, 26] и особенно гипотеза критической точки [27] предполагают, что новый фронт re-entry и возникнет там, где области слабого градиента напряжения попадают на зоны восстановленной возбудимости. Другие [28] считают, что новый фронт возбуждения может быть индуцирован и в полностью рефрактерной сердечной мышце. В нашей лаборатории было показано [29], что эффект виртуальных электродов ответственен за 1) создание значительной дисперсии реполяризации и 2) индуцирование шоком нового фронта возбуждения с разрывом на границе зон разной длительности потенциала действия, что является субстратом re-entry. Это привело к созданию нового объяснения причин неудачной дефибрилляции – теории фазовой сингулярности вызванной виртуальными электродами [18, 29].

## **2.0. Флуоресцентное оптическое картирование дефибрилляции.**

### **2.1. Монофазные шоки.**

В наших исследованиях мы использовали экспериментальную модель дефибрилляции, аналогичную описанной в предыдущем обзоре модели аритмогенеза. Схема расположения сердца, дефибриллирующего и референтных электродов в оптической камере приведены на рис. 1 (рисунки 1-7 представлены на вкладке). Оптическая регистрация электрической активности на поверхности сердца осуществлялась через стеклянную стенку камеры. Как видно из сравнения с горизонтальным срезом грудной клетки человека, показанной справа внизу, в нашей установке мы постарались соблюсти анатомические пропорции человеческой грудной клетки.

Рис. 2 иллюстрирует случай неудачной попытки дефибрилляции. В данном случае дефибрилляция была неудачной из-за возникновения фазовой сингулярности вызванной виртуальными электродами. Как мы показали в предыдущих частях этого обзора, этот же механизм ответственен за провокацию аритмии шоком, приложенным в Т-фазу ЭКГ. Схема Б показывает ориентацию сердца относительно области оптического картирования (серый квадрат) и положение шокового электрода, который был изготовлен воспроизводя имплантируемые дефибрилляционные электроды. Дефибриллирующий катодный стимул длительностью 8 мс и амплитудой -100 В был вызван разрядом конденсатора емкостью 150 мкФ.

Сверху (А) приведены 16 последовательных карт эпикардальной поляризации зарегистрированных оптической системой с интервалом 528 мкс во время действия 8 мс шока. Слева изображены графики изменения трансмембранного потенциала в точках записи 1 и 2 (см. панель Б) и профиль напряжения разряда конденсатора. Как видно из карт трансмембранного потенциала по окончании шока на поверхности сердца вблизи реального элект-

трода сформировалась зона положительной поляризации (светлая область) и одновременно рядом с ней возникла зона отрицательной поляризации (темная область), соответствующая так называемому виртуальному электроду. Панель В иллюстрирует последовательность распространения волны возбуждения до и после шока в виде изохронных карт, построенных для интервалов времени отмеченных квадратами на графиках изменения трансмембранного потенциала в точках записи 1 и 2.

Сравнение этих карт показывает, что аритмия до и после шока совершенно различна. В самом деле, левая карта показывает re-entry, вращающееся вокруг фиксированного линейного ядра или «линии блока» (левая жирная линия на панели Б), что вызывало монотонную ЖТ. Шок уничтожил это ядро, но породил два новых фронта возбуждения по обеим сторонам электрода (темные области на правой карте панели В). Левый фронт покинул поле зрения оптической системы и ушел на правый желудочек, в то время как правый фронт сформировал спираль с мигрирующим ядром (правая жирная ломанная линия на панели Б). Эта нестационарность ядра проявилась как полиморфная (апериодичная) тахикардия.

Карта поляризации на рис. 2 практически идентична той, которая наблюдается после приложения шока во время уязвимого периода нормального сердечного ритма (см. рис. 5 предыдущего обзора). Поэтому, как и в случае аритмогенеза, развитие нового фронта возбуждения после окончания дефибрилирующего шока привело к аритмии типа re-entry. Можно заключить, что сильный электрический стимул, приложенный к сердцу в состоянии аритмии стирает фазовую предысторию сердечной ткани и создает новую картину поляризации с фазовой сингулярностью на границе зон виртуальных электродов. Эти фазовые сингулярности являются субстратом для нового re-entry. В некоторых случаях такое перераспределение поляризации достаточно для успешной дефибрилляции, если новое re-entry оказывается менее устойчивым, чем первоначальное.

Рис. 3 иллюстрирует такое развитие аритмии. Изохронные карты возбуждения приведенные внизу показывают (1) последнюю активацию перед шоком, (2) новое re-entry порожденное виртуальными электродами по окончании шока, которое оказалось короткоживущим, и (3) нормальное возбуждение под действием стимулирующего электрода (СЭ) после самопроизвольно прекращении короткоживущей аритмии.

## 2.2. Двухфазные шоки.

Один из способов гарантировать самопрекращение шок-индуцированного re-entry – это повысить силу монофазного стимула. При этом, как было показано в предыдущем обзоре для случая аритмогенеза, восстановление возбудимости в областях отрицательной поляризации будет настолько полным, что их последующая активация произойдет очень быстро и фронт re-entry возбуждения угаснет, столкнувшись со все еще рефрактерной областью положительной поляризации, которая не успеет восстановиться за короткое время проведения фронта. Более щадящий метод – устранить нежелательную поляризацию после окончания стимула, приложив элек-

трический стимул обратной полярности и меньшей интенсивности.

Рис. 4 показывает, картину аритмогенеза при использовании такого двухфазного шока с амплитудой первой фазы стимула  $\pm 100$  В в зависимости от амплитуды второй фазы. Как видно из приведенных справа кривых изменения трансмембранного потенциала на эпикарде левого желудочка, недостаточная амплитуда второй фазы не может устранить шок-индуцированную поляризацию и предотвратить аритмогенез (штрих-пунктирные линии), в то время как чрезмерная сила второй фазы устраняет начальную поляризацию, но вызывает новую противоположного знака, которая снова приводит к re-entry аритмии. Только правильно подобранная амплитуда второй фазы шока в диапазоне 30-70% от амплитуды первой фазы устраняет фазовую сингулярность, активирует область восстановленной возбудимости и не создает новых зон возбудимости. Жирные штриховые линии на рис. 4 показывают изменения напряжения шока и трансмембранного потенциала при такой оптимальной форме двухфазного шока. Карты эпикардиальной поляризации по окончании второй фазы стимула, приведенные на внизу наглядно демонстрируют, что как недостаточная (0 В), так и чрезмерная (-200 В) амплитуда второй фазы шока приводят в возникновению зон остаточной отрицательной поляризации (темные области на картах).

Рис. 5 иллюстрирует действие оптимального двухфазного шока при успешной дефибрилляции. Отношение амплитуд первой и второй фазы шока было 2:1. Тип аритмии был практически идентичен примеру, изображенному на рис. 2. Первая фаза шока была такой же, как и в предыдущем случае (-100 В, 8 мс). Вторая фаза (+50 В, 8 мс) следовала за первой с задержкой 0.2 мс. Такая форма двухфазного шока, как показано в клинических исследованиях [30], значительно более эффективна чем монофазная. Сравнение правой верхней карты на рис. 2А и левой верхней карты на рис. 5Г показывает, что монофазный шок и первая фаза двухфазного шока вызвали почти идентичные картины поляризации. Как и раньше, шок остановил существовавшую аритмию, но также создал новую картину электрической активности, которая могла бы привести к новой аритмии. Вторая фаза шока устранила виртуальные электроды и возможную фазовую сингулярность.

Панель 5Г показывает изменение распределения трансмембранного потенциала в течение второй фазы шока в виде 16-ти последовательных карт эпикардиального трансмембранного потенциала, зарегистрированного с интервалом 528 мкс. Виртуальные электроды исчезли в течение первых 2 мс второй фазы шока, затем в результате повторной активации области восстановленной возбудимости положительная поляризация возникла почти во всем поле картирования за исключением незначительной поляризации -20 мВ вблизи электрода. Рис. 5В показывает, что эта слабая отрицательная поляризация исчезла в течение 5 мс после окончания стимула и не привела к последующей аритмии. Эти данные также указывают, что длительность второй фазы шока может быть значительно сокращена, так как нежелательная поляризация, наведенная первой фазой шока, была устранена в течение 2 мс.



Эмпирически было установлено, что «оптимальная» величина энергии второй фазы бифазного экспоненциального шока должна составлять 30-70% от первой [31, 32]. Как мы теперь понимаем, такие шоки не создают виртуальных электродов и фазовой сингулярности по окончании второй фазы. Таким образом, причина неудачных дефибрилляций различна для оптимальных и неоптимальных шоков. Любая форма импульса при недостаточной амплитуде может не подавить исходную аритмию, которая продолжится после шока. В добавление к этому, монофазный шок и неоптимальный бифазный, в отличие от оптимального бифазного шока, могут быть безрезультатны еще и потому, что фазовая сингулярность вызванная виртуальными электродами может сохраниться по их окончании и развиваться в устойчивую аритмию. Таким образом, неоптимальный шок может успешно устранить фибрилляцию, которая наблюдалась до шока, но при этом вызвать новую. Это, по-видимому, является основным механизмом неудачной дефибрилляции монофазными шоками.

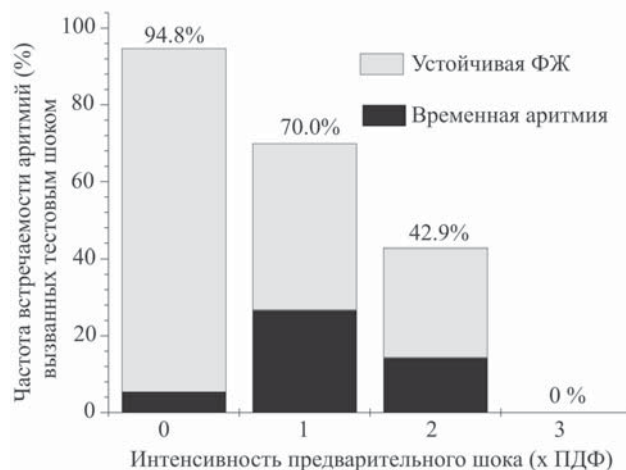
### 2.3. Значение электропорации для дефибрилляции

Несмотря на значительное по сравнению с опытом Prevost и Betelli снижение амплитуды электрических стимулов, требуемых для успешной дефибрилляции, многочисленные данные свидетельствуют, что дефибрилляционный шок вызывает повреждение миокарда: эктопическую активность [33-35], депрессию электрической и механической активности сердца [35, 39], брадикардию, блокаду проведения, увеличение порога стимуляции [39, 41]. Одной из причин травмы является электропорация – нарушение целостности наружной мембраны миоцитов, вызванное сильной поляризацией под действием внешнего электрического поля [37]. Электропорация приводит к увеличению диастолического потенциала и уменьшению амплитуды потенциала действия. Электропорационные поры в мембране могут самопроизвольно затягиваться с постоянной времени от нескольких секунд до десятков минут, приводя к восстановлению нормальной клеточной активности [42, 43]. До этого поврежденные миоциты способны демонстрировать как спонтанную эктопическую активность [10, 34], так и замедление/блок проведения [36]. Рис. 6 иллюстрирует измерения диастолического уровня и амплитуды пульсаций трансмембранного потенциала на эндокардиальной поверхности сердца кролика под влиянием электрических шоков различной интенсивности.

Роль электропорации в дефибрилляции остается спорной. С одной стороны аритмогенная активность электропорированных миоцитов была зарегистрирована в культурах клеток [34] и в препаратах изолированной папиллярной мышцы [35], с другой стороны имеются данные, что эктопическая активность, изредка возникающая после сильных шоков приложенных в безопасной фазе сердечного цикла, не приводит к возникновению устойчивой аритмии [33].

Результаты нашей лаборатории свидетельствуют о скорее антиаритмическом действии электропорации. Мы изучили роль электропорации [36], вызываемой шоком с интенсивностью, превышающей порог дефибрилляции

и порог повреждения (электропорации), в аритмогенезе, вызываемом последующим шоком с интенсивностью ниже порога дефибрилляции. Рис. 7 показывает, в контрольных условиях, без нанесения электропорацирующего шока, тестовый шок вызывает устойчивую аритмию (верхняя запись). Приложение сильного электропорацирующего шока перед нанесением тестового аритмогенного шока делает индуцируемую аритмию короткоживущей (средняя запись потенциала на эпикарде левого желудочка) или вовсе подавляет ее возникновение (нижняя запись). Рис 8. обобщает данные, полученные в этих экспериментах. Как видно, электропорацирующий шок не только снижает частоту вызываемости аритмий, но и делает их менее долговечными.



**Рис. 8. Статистика: подавление аритмогенеза под действием сильных электропорацирующих шоков интенсивностью в 1, 2 и 3 порога дефибрилляции (ПДФ), приложенных за 1.2 с до момента тестового аритмогенного шока. Пояснения в тексте.**

### Заключение

Новые экспериментальные флуоресцентные методы, получившие развитие в последнее десятилетие 20-го столетия, позволили наконец визуализировать трансмембранный потенциал во время нанесения сильного электрического шока. Это значительно продвинуло наше понимание механизмов стимуляции, аритмогенеза и дефибрилляции, изучением которых занимались на протяжении полутора столетий такие выдающиеся учёные 19 и 20 столетий, как Карл Людвиг, Норберт Винер, Карл Виггерс, Наум Гурвич, Артур Унфри. Их исследования были осложнены невозможностью электрофизиологических измерений во время стимуляции, так как существовавшие методики, основанные на электродных записях, не могли разделить сигнал и сильный артефакт, вызванный шоком. Развитие флуоресцентных методов в последнее десятилетие 20 века, наконец, устранило это препятствие и позволило объяснить многие феномены, связанные с взаимодействием электрического поля с сердцем.

Прогресс в изучении механизмов стимуляции, дефибрилляции и аритмогенеза был также стимулирован развитием бидоменной модели сердца, первоначально предложенной Мулером и Маркиным для изучения нейрофизиологических процессов [44], и позже адаптированной для изучения сердечного синцития [19, 45-47].

Однако необходимо отметить, что, несмотря на значительные успехи в понимании фундаментальных механизмов дефибриляции, полная картина событий, происходящих в сердце во время и после приложения электрического шока, остается выясненной не до конца. Флуоресцентные методы картирования трансмембранного потенциала ограничены поверхностью сердца или изолированного сердечного препарата. Необходимо развитие методов картирования, которые бы позволили регистрировать события в толще сердеч-

ной мышцы, в дополнение к существующим методам картирования всей поверхности сердца. Такие методы развиваются в настоящее время. Одновременно необходимо дальнейшее развитие математических биомодельных моделей, которые способны воспроизвести в деталях поведение ионных механизмов на уровне клетки, сердечного волокна и целого сердца, могли бы разрешить оставшиеся «белые пятна» теории дефибриляции и способствовать совершенствованию стимуляции и электрошоковой терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Prevost JL, Battelli F. Sur quel ques effets des decharges electriques sur le coeur mammifres. *Comptes Rendus Seances Acad Sci.* 1899;129:1267.
2. Vulpian A. Note sur les effets de la faradisation directe des ventricules du coeur le chien. *Arch de Physiol.* 1874;i:975.
3. Hoffa M, Ludwig C. Einige neue Versuche uber Herzbe-  
wegung. *Zeitschrift Rationelle Medizin.* 1850;9:107-144.
4. Einthoven W. Ein neues Galvanometer. *Annalen der Physik.* 1903;IV:1059.
5. Beck CS, Pritchard WH, Feil HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *JAMA.* 1947;135:985.
6. Wiggers CJ. The Mechanism and Nature of Ventricular Fibrillation. *Am Heart J.* 1940;20:399-412.
7. Gurvich NL, Yuniev GS. Restoration of regular rhythm in the mammalian fibrillating heart. *Byulletin Eksper Biol & Med.* 1939;8:55-58.
8. Gurvich NL, Yuniev GS. Restoration of regular rhythm in the mammalian fibrillating heart. *Am Rev Sov Med.* 1946;3:236-239.
9. Negovsky VA, Gurvich NL, Tabak VY, Bogushevich MS. The nature of electric defibrillation of the heart. *Resuscitation.* 1973;2:255-259.
10. Gurvich NL. The Main Principles of Cardiac Defibrillation. 1975. Medicine, Moscow.
11. Wiggers CJ, Wegria R. Ventricular fibrillation due to single localized induction in condenser shock supplied during the vulnerable phase of ventricular systole. *Am J Physiol.* 1939;128:500.
12. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, et al. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric shock. *N Engl J Med.* 1956;254:727.
13. Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, Tabatznik B, Mendeloff AL. Standby automatic defibrillator: An approach to prevention of sudden coronary death. *Arch Intern Med.* 1970;126:158-161.
14. Schuder JC, Stoeckle H, Golg JH, et al. Experimental ventricular defibrillation with an automatic and completely implanted system. *Trans Am soc Artif Organs.* 1970;16:207-212.
15. AVID. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med.* 1997;337:1576-1583.
16. Witkowski FX, Penkoske PA. Refractoriness prolongation by defibrillation shocks [comment]. *Circulation.* 1990;82:1064-1066.
17. Dillon SM. Synchronized repolarization after defibrillation shocks. A possible component of the defibrillation process demonstrated by optical recordings in rabbit heart. *Circulation.* 1992;85:1865-1878.
18. Efimov IR, Cheng Y, Van Wagoner DR, et al. Virtual electrode-induced phase singularity: a basic mechanism of failure to defibrillate. *Circ Res.* 1998;82:918-925.
19. Sepulveda NG, Roth BJ, Wikswo JP. Current injection into a two-dimensional anisotropic bidomain. *Biophys J.* 1989;55:987-999.
20. Knisley SB, Hill BC, Ideker RE. Virtual electrode effects in myocardial fibers. *Biophys J.* 1994;66:719-728.
21. Wikswo JP, Lin SF, Abbas RA. Virtual electrodes in cardiac tissue: a common mechanism for anodal and cathodal stimulation. *Biophys J.* 1995;69:2195-2210.
22. Neunlist M, Tung L. Spatial distribution of cardiac transmembrane potentials around an extracellular electrode: dependence on fiber orientation. *Biophys J.* 1995;68:2310-2322.
23. Walcott GP, Knisley SB, Zhou X, et al. On the mechanism of ventricular defibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20: Pt 2: 422-31.
24. Chen PS, Wolf PD, Ideker RE. Mechanism of cardiac defibrillation. A different point of view. *Circulation.* 1991;84:913-919.
25. Fabiato A, Coumel P, Gourgon R, Saumont R. The threshold of synchronous response of the myocardial fibers. Application to the experimental comparison of the efficacy of different forms of electroshock defibrillation. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1967;60:527-544.
26. Chen PS, Shibata N, Dixon EG, et al. Comparison of the defibrillation threshold and the upper limit of ventricular vulnerability. *Circulation.* 1986;73:1022-1028.
27. Frazier DW, Wolf PD, Wharton JM, et al. Stimulus-induced critical point. Mechanism for electrical initiation of reentry in normal canine myocardium. *J Clin Invest.* 1989;83:1039-1052.
28. Kwaku KF, Dillon SM. Shock-induced depolarization of refractory myocardium prevents wave-front propagation in defibrillation. *Circ Res.* 1996;79:957-973.
29. Cheng Y, Mowrey KA, Van Wagoner DR, et al. Virtual Electrode Induced Re-excitation: A Basic Mechanism of Defibrillation. *Circ Res.* 1999;85:1056-1066.
30. Feese SA, Tang AS, Kavanagh KM, et al. Strength-duration and probability of success curves for defibrillation with biphasic waveforms. *Circulation.* 1990;82:2128-2141.
31. Schuder JC, McDaniel WC, Stoeckle H. Defibrillation of 100 kg calves with asymmetrical, bidirectional, rectangular pulses. *Cardiovasc Res.* 1984;18:419-426.
32. Walcott GP, Walker RG, Cates AW. Choosing the optimal monophasic and biphasic waveforms for ventricular defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6:737-750.

33. Osswald S, Trouton TG, O'Nunain SS, et al. Relation between shock-related myocardial injury and defibrillation efficacy of monophasic and biphasic shocks in a canine model. *Circulation*. 1994;90:2501-2509.
34. Fast VG, Cheek ER. Optical mapping of arrhythmias induced by strong electrical shocks in myocyte cultures. *Circ Res*. 2002;90:664-670.
35. Kodama I, Shibata N, Sakuma I, et al. Aftereffects of high-intensity DC stimulation on the electromechanical performance of ventricular muscle. *Am J Physiol*. 1994;267:H248-H258.
36. Al-Khadra AS, Nikolski V, Efimov IR. The role of electroporation in defibrillation. *Circ Res*. 2000;87:797-804.
37. Tovar O, Tung L. Electroporation of cardiac cell membranes with monophasic or biphasic rectangular pulses. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14(Pt 2):1887-92.
38. Neunlist M, Tung L. Dose-dependent reduction of cardiac transmembrane potential by high-intensity electrical shocks. *Am J Physiol*. 1997;273:H2817-H2825.
39. Yabe S, Smith WM, Daubert JP, et al. Conduction disturbances caused by high current density electric fields. *Circ Res*. 1990;66:1190-1203.
40. Waldecker B, Brugada P, Zehender M, et al. Ventricular arrhythmias after precordial electric shock. *Am J Cardiol*. 1986;57:120-123.
41. Stickney R. E., Doherty A., Kudenchuk P. J., et al. Survival and Postshock ECG Rhythms for Out-of-Hospital Defibrillation. *PACE* 22(4-II), 740. 1999.
42. Chizmadzhev YA, Kuzmin PI, Kumenko DA, et al. Dynamics of fusion pores connecting membranes of different tensions. *Biophys J*. 2000;78:2241-2256.
43. Tung L, Tovar O, Neunlist M, et al. Effects of strong electrical shock on cardiac muscle tissue. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;720:160-75.
44. Muler AL, Markin VS. [Electrical properties of anisotropic neuromuscular syncytia. I. Distribution of the electrotonic potential]. *Biofizika*. 1977;22:307-312.
45. Tung L A bidomain model for describing ischemia myocardial DC potentials. 1978. Massachusetts Institute of Technology.
46. Henriquez CS. Simulating the electrical behavior of cardiac muscle using the bidomain model. *Crit Rev Biomed Eng*. 1993;21:1-77.
47. Trayanova N, Pilkington TC. A bidomain model with periodic intracellular junctions: a one-dimensional analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1993;40:424-433.