

血行動態波形情報の解析による大動脈粥状硬化 早期病変の検出

宮下 洋^{*,**}, 勝田 新一郎^{***}, 清水 強^{***}
挾間 章博^{***}, 島田 和幸^{**}, 矢田 俊彦^{*}

要 旨

大動脈入力インピーダンス (Z_{in}) 解析により定量化した動脈壁特性による大動脈の粥状硬化病変早期検出の可能性を、遺伝性高コレステロールウサギを用いて検討した。不規則ペーシング下の上行大動脈圧・血流波形より得られた高分解能の Z_{in} は、低周波領域の特定周波数に対しては顕著な変化を呈し、特性インピーダンスは軽度低下していた。 Z_{in} の変化が特定の周波数に限られることは、高分解能 Z_{in} の有効性を示唆する。大動脈の早期病変が低周波の Z_{in} に反映されることは、特性インピーダンスや動脈波形解析が高周波での評価を必要とするのと対照的に、本評価法が臨床検査レベルの血圧・血流計測精度においても有効な可能性を示す。

緒 言

高脂血症における合併症のリスクや予後の予測には、粥状硬化性血管病変の評価が必要である。しかし日常臨床において、大動脈をはじめとする全身の太い動脈全体の病理学的評価は困難である。粥状硬化性病変は血管壁の物理特性の変化を伴う¹⁾ので、その変化の情報は血行動態波形やその伝播特性に反映されるはずである。

動脈の伸展性の評価として比較的普及している脈波速度に関する報告では、高脂血症、lipopro-

tein あるいは粥状硬化との関連性が示唆されている²⁾が、一方では関連性がないとの報告もある³⁾。動脈圧波形解析による動脈特性の評価である動脈 compliance⁴⁾や Augmentation Index (AIx) も関連性の報告はある⁵⁾が、いずれにしてもヒトを対象とした研究では、大動脈病変との関係については詳細な検討はなされていない。

粥状動脈硬化の病理学的特徴として、特に初期の病変はびまん性に起こるのではなく動脈の一部に限局あるいは散在し、線維化や石灰化をきたす前の泡沫化が主体の段階には、その物性として硬化ではなく、むしろ軟らかいとの所見^{1,6)}を考慮すると、測定した動脈全体の壁伸展性の平均的な特性を包括して評価する脈波速度は、粥状硬化病変の早期評価には感度が不十分なことは想像に難くない。また、大動脈反射波の指標である AIx は太い動脈以外に末梢細動脈の抵抗や心室の駆出様式にも影響を受けるため厳密な意味で血管壁特性に特異的な指標とはいえない。さらに、これらの臨床的な指標は、動脈の血行動態波形のもたらす情報の一部を評価しているのみで、拍動性の動脈血流に対する周波数依存性の動的特性を十分に反映するとは考えにくい。

一方、周波数依存の動的動脈壁特性を評価する解析法として大動脈入力インピーダンス (Z_{in}) 解析⁷⁾が半世紀も前に提案され⁸⁾ているが、未だに充分活用されていない。その周波数領域での理論的背景や数学的理解が臨床医に馴染みにくいこと、高精度の計測技術が必要なこと等が普及を阻害してきたものと思われる。このうち計測技術面の困難に関しては、近年の進歩により精度の良い

*自治医科大学生理学講座統合生理学部門

** 同 内科学講座循環器内科学部門

***福島県立医科大学医学部生理学第一講座

計測が得られやすくなっている。

そこで本研究では、血行動態波形のもつ動脈特性情報を Z_{in} 解析により総合的に定量化することで大動脈粥状硬化病変の早期検出が可能かどうかを、粥状硬化のモデル動物を用いて検討した。

方 法

<動物>

粥状硬化病変が比較的初期の段階にある10-12か月齢の遺伝性高コレステロール血症ウサギ (Kurosawa and Kusanagi-Hypercholesterolemic Rabbit; KHC, $n = 15$)¹⁾を用い、同月齢で粥状硬化のない Japanese-White Rabbit (JW, $n = 13$) を対照とした。いずれも cholesterol-free の市販のウサギ用飼料 (RC-4, Oriental Yeast) を1日約100g給餌することにより飼育した。すべての実験操作は "The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published by the US National Institute of Health" (NIH Publication No.85-23, revised 1996) に準拠した。

実験に先立ち、血液を後耳介動脈より約7ml採取し酵素法で血清脂質のレベルを測定した。約1週間後、ペントバルビタール酸ナトリウム (Nembutal, Abbott, USA; 30mg/kg) の静脈内投与による麻酔下で仰臥位に固定し、気道を確保した後、上部胸骨正中切開により開胸した。この際、両側の胸膜は損傷しないようにして自発呼吸を維持した。さらに、計測終了後、大動脈を起始部から総腸骨動脈分岐部まで全摘出し、長軸方向に切開して粥状硬化性病変の存在と分布を肉眼的に観察した。

<計測>

規則的洞調律 (Regular beat data) および心房からの不規則ペースング下 (Random beat data) に大動脈圧血流を同時記録した。血圧計測には左頸動脈から上行大動脈に挿入した3Fのmicromanometer (Mikro-tip SPS-330, Millar Instruments Inc., Texas, USA) を、また血流計測には上行大動脈に装着した超音波 transit-time 血流計 (T206, Transonic Systems Inc., NY, USA) を用い、500 (Regular beat data) または1000 samples/s (Random beat data) でデジタル化した。血圧アンプと血流計の低域通過フィルターの遮断周波数は100 Hz (-3 dB) に設定し、両信号間のフィルター特性の違いは、数

値的に逆フィルターを作成してオフラインで補正後、解析に用いた。不規則ペースングはインパルス間隔が80~310msの範囲に正規分布する乱数列をあらかじめ作成し、これでペースングをトリガーすることにより150秒間行った。ペースング開始後30秒からの120秒間を定常状態と考え、解析の対象とした。

<解析>

1) Regular beat data

連続5秒間のデータから平均15心拍を平均した血圧 (P_{Ao})・血流 (F_{Ao}) 波形データを各512点に再サンプリングし、FFTアルゴリズムによりフーリエ変換した (下式の f はフーリエ変換により周波数関数となったことを表す)。大動脈入力インピーダンス (Z_{in}) は以下の定義に従い算出した:

$$Z_{in}(f) = \frac{P_{Ao}(f)}{F_{Ao}(f)}$$

2) Random beat data

3ms間隔に再サンプリングした120秒間のデータを3秒間(50%)オーバーラップした約6秒間(2048点)の血圧・血流波形データの37セグメントとし、各セグメントにFFTスペクトル解析を行った。その結果得られるオートパワーおよびクロスパワーのスペクトルをアンサンブル平均することで、 $P_{Ao} \cdot F_{Ao}$ にそれぞれ未知の測定 noise $N_P \cdot N_F$ が含まれていても random data に限って成り立つ下式に従って Z_{in} およびコヒーレンス関数 (Coh) 求めた:

$$Z_{in}(f) = \frac{P_{Ao}(f) - N_P(f)}{F_{Ao}(f) - N_F(f)} = \frac{E[S_{P_{Ao}-F_{Ao}}(f)]}{E[S_{F_{Ao}-F_{Ao}}(f)]}$$

$$Coh(f) = \frac{|E[S_{P_{Ao}-F_{Ao}}(f)]|^2}{E[S_{P_{Ao}-P_{Ao}}(f)] \cdot E[S_{F_{Ao}-F_{Ao}}(f)]}$$

$E[X]$ は X のデータセグメント間のアンサンブル平均、 $S_{X \cdot X}$ は X のオートパワー (複素絶対値の2乗)、 $S_{Y \cdot X}$ は X - Y 間のクロスパワー (Y と X の複素共役の積) である。この Z_{in} 推定における random beat の意義に関する理論的根拠は、Taylor (1966)⁹⁾ および Burkohoff et al (1988)¹⁰⁾ に

準じている。

3) Z_{in} の表示と構成要素

Z_{in} は複素周波数関数であるので、その絶対値 ($|Z_{in}|$; Modulus) と位相 (ϕ ; Phase) として表示した。この解析条件で、 Z_{in} スペクトルの周波数の上限はサンプリング周波数 (333 Hz) の1/2 (166 Hz) まで計算されるが、 Z_{in} 推定の信頼性をあらかず coherence の平均 - 標準偏差が0.6以上を維持している範囲として60 Hzまでを表示した。両群間で体重の有意差はなかったが、各群内のばらつきは無視できない (表1)。そのため、 Z_{in} の各群での集計と統計処理においては、血流量 (心拍出量) の体重依存性を考慮し、Modulus を体重で補正して体重1 kgあたりの値とした。

本研究では $|Z_{in}|$ の特徴を以下の3つの構成要素に分けて評価した (図1)。

- ① 特性インピーダンス (Z_C : characteristic impedance): 全体のオフセットにあたる要素で、 $|Z_{in}|$ が平坦に近づく高周波領域 (25~60 Hz) での $|Z_{in}|$ の平均から推定した。
- ② 低域通過フィルター様特性 (LPF: low-path filter): $|Z_{in}|$ が単純減衰していく最も低周波の部分で、その上限周波数を $|Z_{in}|$ の第1極小点 ($|Z_{min}|$) の周波数 (F_{min}) で決めた。
- ③ 高周波の反射特性 (HFR: high-frequency reflection): LPF より高い周波数全体での $|Z_{in}|$ スペクトルが変動する程度を、LPF を超えた周波数での $|Z_{in}|$ の第1極大値 ($|Z_{max}|$) と

$|Z_{min}|$ の比 ($|Z_{max}|/|Z_{min}|$; 対数軸においては差に相当) により評価した。

<統計処理>

結果は平均±標準偏差 (1 SD) で表示した。KHC 群と対照群の Random beat における平均値の比較は、対応のない Student-t 検定により行い、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

結 果

1) KHC ウサギの病態評価

図2Aに、KHC ウサギの血清脂質レベルを示す。正常の20倍の高コレステロールを特徴とする高脂血症を認めた。HDL-コレステロールは正常より有意に低値であった。

図2Bには、大動脈内膜面の画像を示す。大動脈弓を中心に白色調に見える病変が粥状硬化である。比較として示した24カ月齢 (24 M) のKHC ウサギに比較して、本研究の対象である12ヶ月齢 (12 M) では、病変の占める面積は小さかった。以前の検討で、内膜面の病変面積比率は $48 \pm 15\%$ で、組織学的には泡沫化を主体とする比較的早期の粥状硬化であることを確認した¹⁾。

2) 不規則ペースング

図3に Regular beat から Random pacing を行った際の 大動脈圧・血流の代表的時間経過と各時点の波形を示す。上段の心拍数は血流波形から計測したもので、Random pacing により50~350 bpmの間で変動している。不規則ペースングの命令は心拍数に換算すると199~750 bpmであるので、実際の拍出頻度はペースングの命令とは大きく異なっている。洞頻度 (約200 bpm) よりも遅い心拍は、主として心房の高頻度刺激による洞抑制や房室伝導の不応期によるものであった。また、ここでの心拍数は拍出の頻度であるため、拍出を伴わない心室興奮はカウントされないことも関係している。

3) インピーダンス解析: Regular beat と Random beat の比較

図4に、KHC, JW の各群の同一個体で得られた Regular beat での Z_{in} (白丸) と Random beat (実線) での Z_{in} を重ねて表示した。Regular beat からの Z_{in} では、心拍数を基本周波数 (第1高調波)

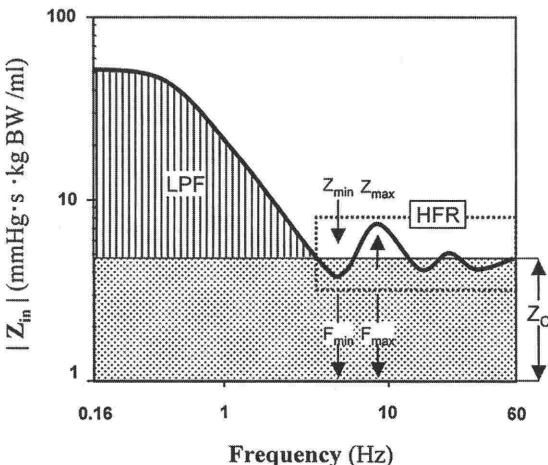


図1 インピーダンスの構成要素パラメータ

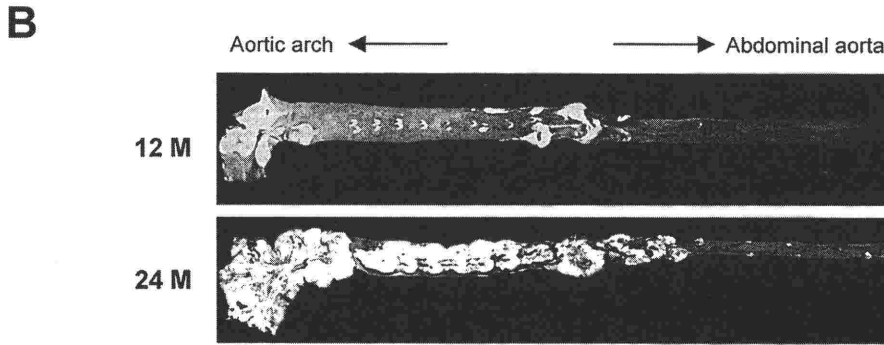
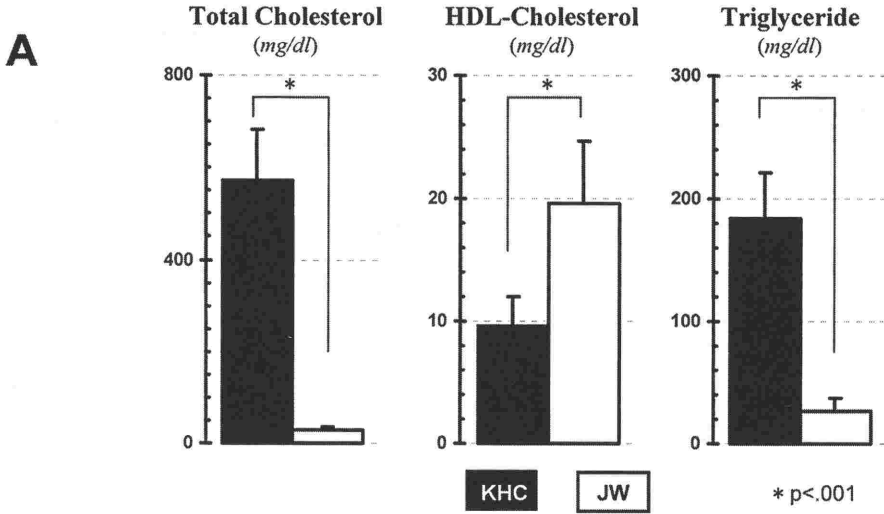


図2 KHC ウサギの血清脂質および病理特性
 A. 血清脂質濃度
 B. 大動脈内膜面の肉眼的病理変化

とし、その整数倍にしかスペクトルが存在せず、Random beat からの Z_{in} と比較して周波数分解能が著しく乏しい。また、洞調律時 (Regular beat) の心拍数は KHC (n = 12) が 249 ± 33 bpm に対して JW は 208 ± 32 bpm と無視できない差があり (p = 0.006)、両群の Z_{in} スペクトルの比較は困難であった。そのため、ここでは代表的なデータを示すとどめた。

これに対して、Random beat から得られた Z_{in} では、データセグメントの長さ (約6秒間) の逆数、すなわち 0.16 Hz が周波数分解能となる。高分解能であるばかりでなく、個体間での Z_{in} スペクトルの比較において、データセグメントの長さ

を統一しておけば個体間の比較にも心拍数の差異による問題が生じない。

4) Random beat data から得た高分解能 Z_{in} による KHC の特徴

図5に、KHC (n = 15) と JW (n = 13) の Random beat data から得られた高分解能の Z_{in} の比較を示す。実線は各群全個体の平均のスペクトルで、その上下の破線は±標準偏差の範囲を示している。定性的には JW に比し KHC では $|Z_{min}|$ が浅く $|Z_{max}|$ は低い、すなわち HFR 帯域 (図1) での Modulus 変動幅が小さかったが、 $|Z_{min}|$ の周波数 F_{min} および $|Z_{max}|$ の周波数 F_{max} には有意差を認

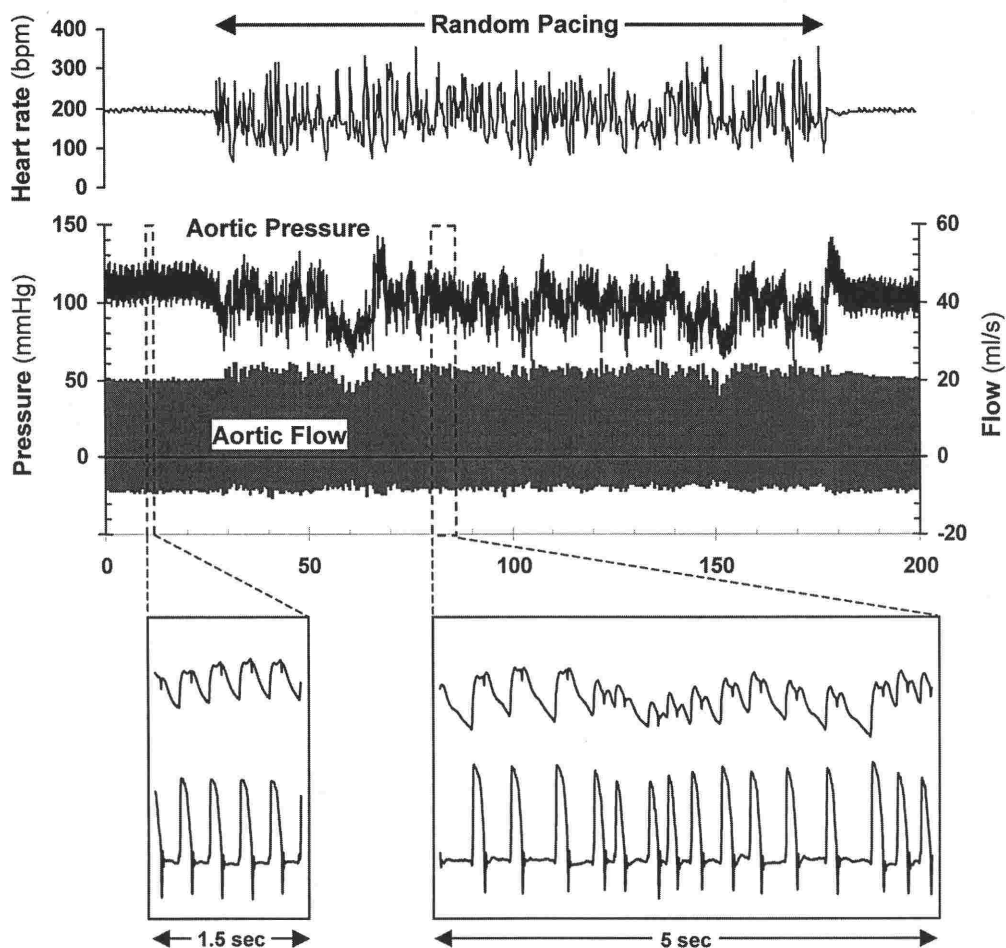


図3 不規則ペースング実験の代表的記録例

めなかった (図 6 A). 10 Hz までの低周波, 特に F_{min} から F_{max} 付近の位相は KHC の方が有意に遅れていた (図 6 A の ϕ_{6-8} は 6-8 Hz の平均位相). 高周波領域を含めた周波数非依存のインピーダンスパラメーターである特性インピーダンス (Z_c : 図 1 参照) は, KHC で 25% 程度低かった.

さらに全周波数にわたっての比較のため, 図 6 B に両群の Z_{in} の差をスペクトルとして表示した. Modulus に関しては対数軸での差に対応する両群の比 ($|Z_{in}|$ ratio) とした. KHC での 25% 程度の Z_c 低下は全周波数に均等に存在し (↓①), LPF の後半から F_{min} 付近にかけては KHC の Modulus が相対的に高い (↑②) 形を示した. 位相もこの部分に限局して KHC での遅れが大きかった. この相対的な差は, 上述の定性的な Z_{in} スペ

クトルの形の特徴を反映している. それを $|Z_{max}| / |Z_{min}|$ 比として定量化して評価した結果, KHC と JW 群間の差は最も著しかった (図 6 A). この高分解能 Z_{in} を得た Random pacing 中の血圧レベルおよび心拍出量 (体重補正) には両群間の差はなかった (表 1).

考 察

高コレステロール血症による大動脈の初期粥腫性病変を有する KHC ウサギにおいて, 高分解能 Z_{in} は低周波域での Modulus 変動幅の特徴的な減少と Z_c の低下を呈した (図 5 ~ 6). Random pacing 下の血圧レベルには両群間に有意差はなく (表 1), 血管壁伸展圧依存性の影響を受けない比較が可能と考えられる.

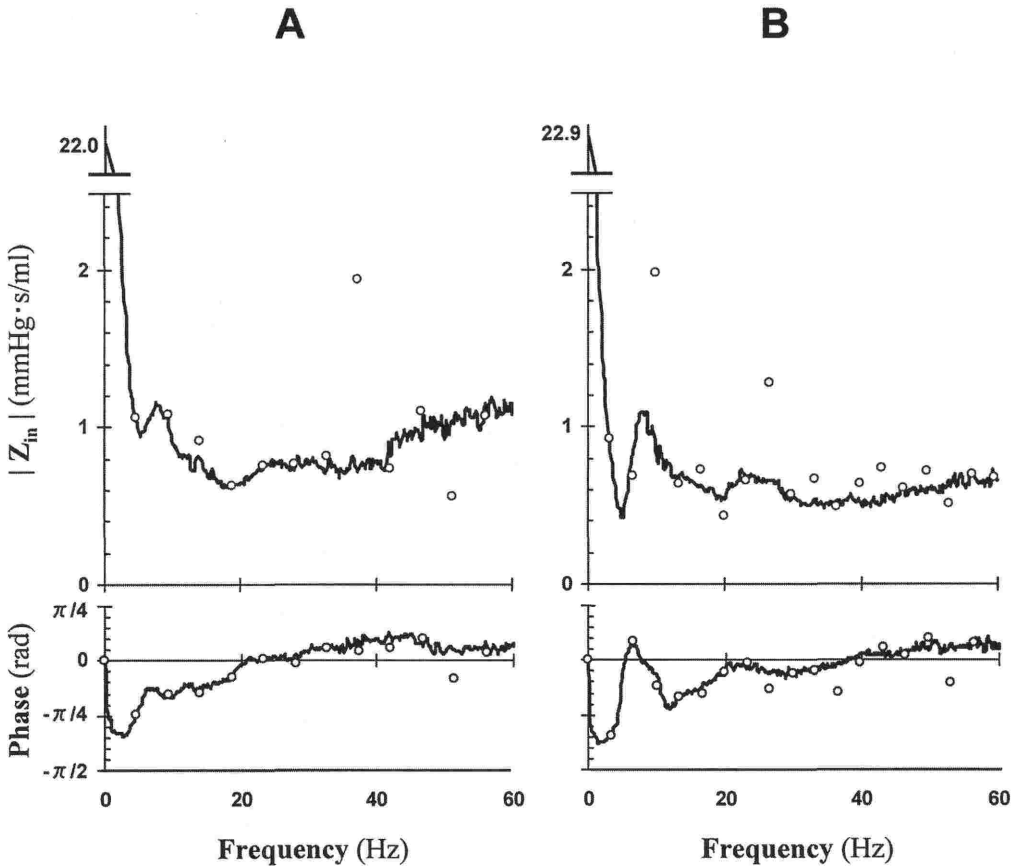


図4 Regular beat と Random beat での大動脈入力カインピーダンス：同一個体での比較

A. KHC ウサギ

B. JW ウサギ

上段に $|Z_{in}|$ (Modulus), 下段に Phase を示す. 軸はすべて Linear scale.

1) KHC ウサギの Z_{in} の特徴

● Z_C の低下

Z_{in} の群間差のスペクトル (図 6 B) を見ると, 全周波数にわたる $|Z_{in}|$ の 25% 程度の低下があり, それに対応した位相の差は認められない. 周波数非依存で位相差がないという Z_C の性質から, この特徴は Z_C の変化として矛盾しない. 進行した粥状硬化性病変は, 線維化や石灰化を含む動脈壁の硬化として捉えられている. 本研究で対象とした若齢 KHC における粥状硬化性病変の比較的早期の段階では, 計測部位の大動脈壁硬化度を表す Z_C が JW の 25% 程度低下していた (図 5 ~ 6). このことは, むしろ壁が軟らかいことを示唆している. この月齢における病変の段階の病理所見^{1), 6)}から推測すると, 物性的に軟らかい泡沫細

胞が主体の病変を反映したものと考えられる. 動物実験 (ウサギ) の報告では, 他にも早期の粥状硬化性病変が軟らかいとの所見が報告されている¹¹⁾. 粥状硬化の動脈壁特性が本研究のような早期の軟化状態から進行して硬化状態に至るまで幅広く変化することを考慮すると, 早期段階の病変を単に大動脈全体における脈波速度の増加のみで検出することは困難と考えられる. 脈波速度と, 高脂血症あるいは粥状硬化との関連性に関する報告の結果が一定しないのは, このような背景によるものと憶測される.

● Modulus 変動幅減少

HFR (図 1) では $|Z_{in}|$ が Z_C レベルの上下に変動を示す. この変動は低域のほうが顕著で, この変動の幅を $|Z_{max}| / |Z_{min}|$ 比として定量化して比

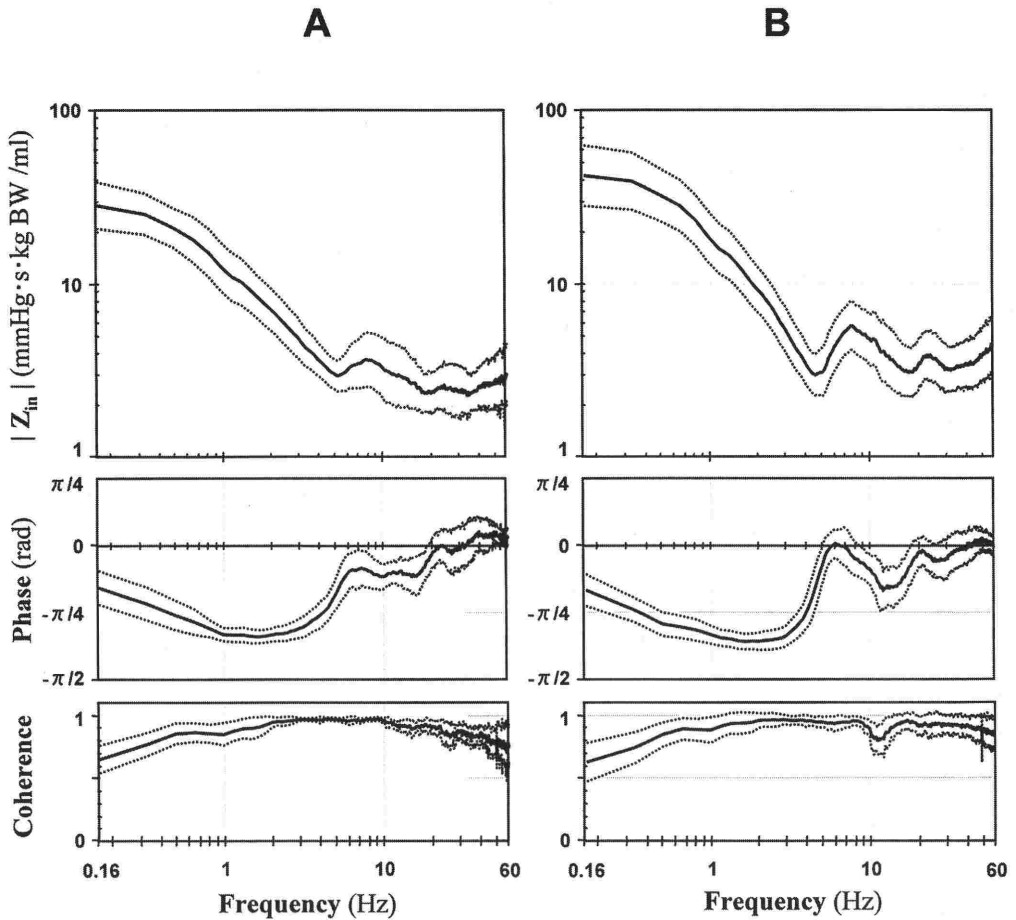


図5 Random beat data から得られた大動脈入力インピーダンスの Bode diagram : 各群全個体の集計データ
 A. KHC ウサギ
 B. JW ウサギ
 上段から順に $|Z_{in}|$ (Modulus), Phase, Coherence を示す. Modulus は体重補正して集計し, 平均 (実線) ±標準偏差 (破線) をあらわす. すべての周波数軸と Modulus は対数軸表示.

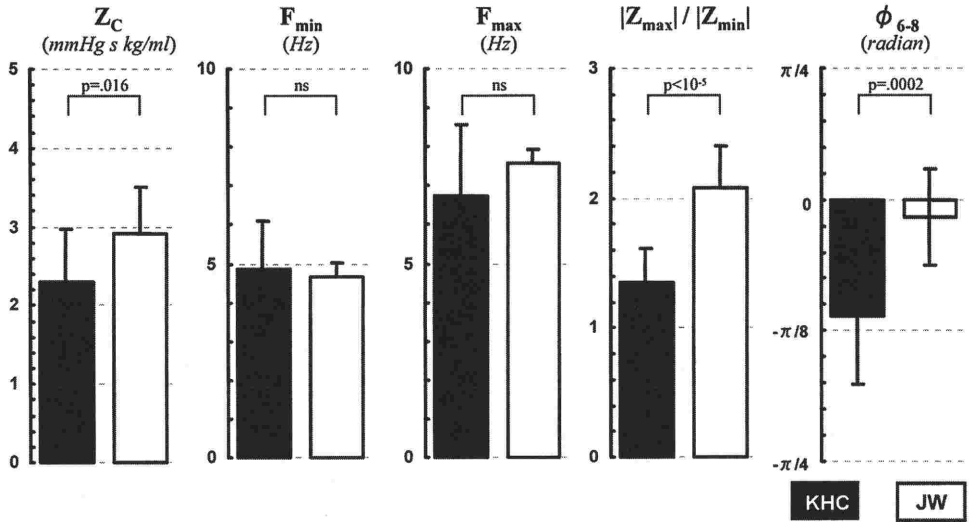
較した結果, KHC 群では特徴的に減少していた (図5~6A). Z_C は定義上, 同一方向に進行する脈波での血圧-血流関係の勾配に相当し, 血圧・血流が同相(位相差がない)となり, 周波数非依存のパラメータである. インピーダンス上, この Z_C からずれた部分は, 同一方向でない脈波すなわち反射波の存在により説明される⁷⁾. この部に一致した位相の変化も反射の関与を支持する. この Modulus 変動幅の変化を, Z_C を基準として見直してみると, 主として $|Z_{min}|$ が浅く Z_C レベルより相対的に高いことがわかる (図6B). この所見は, F_{min} 付近の周波数帯域での大動脈反射波が, JW に比し KHC で高くなることを示して

いる. 生体の動脈波形では低周波ほどその周波数成分は大きく, この低周波帯域における反射特性の増大は, 高脂血症患者における AIx の増大の報告⁵⁾と矛盾しない. AIx は通常 regular beat の波形で反射成分の比率を評価しているため, その波形の情報は, あくまでその心拍数の周波数 (とその整数倍の高調波) に限定されるため, 本研究の高分解能 Z_{in} に比し感度は劣ると言わざるを得ない.

2) Random beat からの高分解能 Z_{in} の特長と有効性

Z_{in} の変化が特定周波数に限られることは, 高

A



B

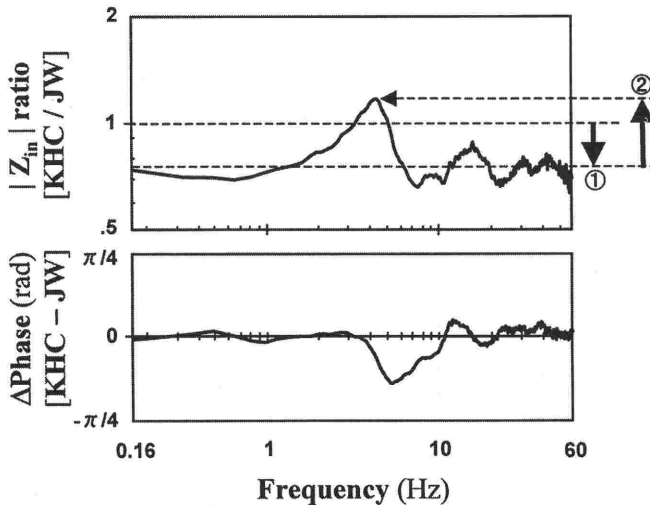


図6 高分解能 Z_{in} の解析結果
 A. インピーダンスパラメータの比較
 B. KHC - JW 間の ΔZ_{in} スペクトル

分解能 Z_{in} の有効性を示唆する。図2に示したように、Regular beat から得られた Z_{in} は、周波数分解能が粗く、そのスペクトルの間隙を補完しても高分解能の Z_{in} は推定し得ない。したがって、限局した周波数特異的な変化を検出できない可能性を示している。さらに、Regular beat での Z_{in} スペクトルは特に S/N 比の低くなる高周波領域で

大きく変動し不安定なのに対し、Random beat 由来の高分解能 Z_{in} のスペクトルはより安定した形で得られている。これは、Random pacing により血流波形を測定ノイズに独立な不規則信号化することでノイズが低減された効果と考えられ、Random beat 由来の Z_{in} の重要な利点と考えられる。これにより、高周波帯域の Z_c 推定も安定したも

表1 KHC および JW 群の体重および不規則ペーシング中の血行動態パラメータ

	KHC (n = 15)	JW (n = 13)	p
Body Weight (kg)	3.8±0.3	3.7±0.2	0.28
Mean P _{Ao} (mmHg)	93±10	93±11	0.84
Cardiac Output (ml/min)	284±42	243±45	0.022
Cardiac Index (ml/min/kg)	76±13	66±11	0.054
Resistance Index (mmHg·s/kg/ml)	76.2±13.9	84.8±8.8	0.060

のになった。

3) KHC ウサギの高脂血症に伴う粥状硬化以外の病態生理学的因子の影響

高脂血症においては、器質的粥状硬化以外にも機能的な変化、特に内皮機能障害による血管拡張反応の低下が知られている^{12,13)}。このような機能的変化が KHC ウサギの Z_{in} 所見に関与しているかどうかは問題となる。内皮機能は、主として筋性動脈～細動脈の機能的血管緊張の程度に関与することを考慮すると、 Z_{in} 上ではゼロ周波数に相当する末梢血管抵抗 (R) およびこれと総動脈コンプライアンス (C) の積 $C \times R$ に関係する LPF 特性 (図 1) に反映されることが予想される。本研究の KHC ウサギの所見では、体重補正した R は JW よりむしろ低い傾向があるものの有意差なく (表 1), 図 6 B の ΔZ_{in} スペクトルで LPF に相当する低周波帯域の Z_{in} 変化は、位相変化を伴わないことから Z_C の変化のみで説明が可能であった。したがって、KHC 群の Z_{in} 所見は、主として大動脈を中心とした器質的粥状硬化病変の存在を反映しているものと考えられる。

4) 類似の研究との比較

Zuckerman らは、New Zealand White rabbit の食餌性高脂血症による粥状硬化のモデルを用い、Random pacing による Z_{in} スペクトルと反射波を検討した研究を報告している¹⁴⁾。本研究の KHC ウサギとは異なる粥状硬化モデルではあるが、大動脈の病理所見の記載によれば、大動脈弓を中心

とした泡沫細胞主体の粥状硬化で、例数が 8～9 匹と少なく有意差は出ていないが、 Z_C は粥状硬化群で低い傾向が見られており、本研究同様の比較的早期段階の粥状硬化と思われる。大動脈全体の内膜面病変面積の比率は 64% 程度で著者らの KHC モデルよりやや大きい。彼らは、粥状硬化の Z_{in} スペクトル所見として、位相に関しては本研究と同様低周波帯域での遅れが大きいことを記載しているが、Modulus のスペクトルおよび Z_C の変化は検出されていない。

本研究での新たな知見は、より多くの個体数と高精度の計測により、大動脈の早期粥状硬化による Z_{in} 位相の変化とそれに対応した形で Modulus スペクトルの変化を示し、特に $|Z_{min}| \sim |Z_{max}|$ の変動の指標である $|Z_{max}| / |Z_{min}|$ 比が早期の大動脈粥状硬化検出のマーカーとなりうることを示した点である。

5) 今後の課題

大動脈病理変化と Z_{in} 変化の対応あるいは相関関係をさらに詳細に解明していく上で、血管壁病理の質的变化および重症度の 2 次元的・3 次元的定量化が課題であると考ええる。

結 論

KHC ウサギの大動脈粥腫性病変の存在に関連した Z_{in} の特徴は、以下のごとく要約できる。

- 1) $|Z_{min}| \sim |Z_{max}|$ の Modulus 変動幅の減少。
- 2) F_{min} を中心とした低周波帯域に局限した位相の遅れ。
- 3) 軽度の Z_C の低下。

このうち、 Z_C の低下は全周波数帯域に均等(周波数非依存的)に見られ、 Z_{in} のスペクトル形状には影響しないため、正常との判別は困難である。したがって、早期の大動脈粥状硬化病変の検出マーカーとしては上記^{1),2)}の F_{min} を中心に局限した低周波帯域の Z_{in} 変化が有用であると言える。

Z_{in} 解析の臨床応用の観点からは、大動脈の早期病変が比較的low周波に局限した Z_{in} に反映されることは、時間領域での動脈波形解析や Z_C の解析が、高周波までの計測精度を必要とするのと対照的に、本評価法が臨床検査レベルの血圧・血流計測精度においても有効な応用ができる可能性を示している。

謝 辞

本研究の一部は、武田科学振興財団 報奨基金の助成を受けた。

文 献

- 1) Katsuda S, Hasegawa M, Kusanagi M, et al : Comparison of pulse-wave velocity in different aortic regions in relation to the extent and severity of atherosclerosis between young and older Kurosawa and Kusanagi-hypercholesterolemic (KHC) rabbits. *Clin Sci (Lond)* 99 : 393-404, 2000
- 2) Ribeiro L, Gama G, Santos A, et al : Arterial distensibility in subjects with white-coat hypertension with and without diabetes or dyslipidaemia: comparison with normotensives and sustained hypertensives. *Blood Press Monit* 5 : 11-17, 2000
- 3) Ohmori K, Emura S, Takashima T : Risk factors of atherosclerosis and aortic pulse wave velocity. *Angiology* 51 : 53-60, 2000
- 4) Grey E, Bratteli C, Glasser SP, et al : Reduced small artery but not large artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events. *Am J Hypertens* 16 : 265-269, 2003
- 5) Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, et al : Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 39 : 1005-1011, 2002
- 6) Katsuda S, Waki H, Yamasaki M, et al : Change in pressure wave-form with progression of atherosclerosis in relation to the rheological properties of the aorta in KHC rabbits. *Acta Physiol Hung* 89 : 152, 2002 (Abstract)
- 7) Nichols WW, O'Rourke MF : McDonald's Blood Flow in Arteries. 4th edn. Arnold, London, pp. 243-283 ; 201-222, 1998
- 8) Womersley JR : Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known. *J Physiol* 127 : 553-563, 1955
- 9) Taylor MG : Use of random excitation and spectral analysis in the study of frequency-dependent parameters of the cardiovascular system. *Circ Res* 18 : 585-595, 1966
- 10) Burkhoff D, Alexander J Jr, Schipke J : Assessment of Windkessel as a model of aortic input impedance. *Am J Physiol* 255 : H742-H753, 1988
- 11) Miyazaki A, Fukuda K, Honda M, et al : The study of the physical properties of the aortic wall in the white rabbit fed a high cholesterol diet. *Proc Jpn Soc Biorheol* 6 : 251-254, 1983
- 12) Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, et al : Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 93 : 50-55, 1994
- 13) Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al : The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 332 : 488-493, 1995
- 14) Zuckerman BD, Weisman HF, Yin FC : Arterial hemodynamics in a rabbit model of atherosclerosis. *Am J Physiol* 257 : H891-H897, 1989

Potential of Hemodynamic Waveform Analysis to Detect Early-Stage Atherosclerotic Lesions of the Aorta

Hiroshi Miyashita^{***}, Shin-ichiro Katsuda^{***}, Tsuyoshi Shimizu^{***}
Akihiro Hazama^{***}, Kazuyuki Shimada^{**}, Toshihiko Yada^{*}

^{*}Division of Integrative Physiology, Department of Physiology, Jichi Medical School, Tochigi, Japan

^{**}Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical School, Tochigi, Japan

^{***}Department of Physiology, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan

Alterations in arterial properties detected by pulse wave velocity and pulse wave analyses in patients with hypercholesterolemia are controversial. Therefore, we used an animal model of atherosclerosis to test the potential of arterial mechanical properties indexed by aortic input impedance (Z_{in}) as markers for early detection of atheromatous lesions in the aorta. In 12-month-old anesthetized Kurosawa and Kusanagi-Hypercholesterolemic Rabbits (KHC; $n = 15$), pressure and flow were measured at the ascending aorta during sinus rhythm and random pacing. We confirmed histologically in previous studies that early-stage atheromas developed in the aorta by this age. Age-matched Japanese White rabbits (JW; $n = 13$) had

no overt atheroma. High-resolution Z_{in} derived from random beating data was characterized by a lower ratio of the first local maximum to minimum $|Z_{in}|$ (1.36 ± 0.26 vs. 2.08 ± 0.33 ; $p < 10^{-5}$) accompanied by more delayed phases over a range between 6 and 8 Hz (-0.35 ± 0.21 vs. -0.05 ± 0.15 radian; $p = 0.0002$); and a lower characteristic impedance (2.30 ± 0.67 vs. 2.92 ± 0.59 mmHg·s·kg BW/ml; $p = 0.016$) in KHC than in JW rabbits. We concluded that frequency-specific changes in Z_{in} are sensitive hemodynamic markers that can detect early-stage atheromatous lesions in the aorta. High-resolution Z_{in} analysis is essential and useful for detecting such frequency-dependent findings.

Key words : Aortic input impedance, Atherosclerosis, Hyperlipidemia, Aortic pressure, Aortic flow

(Circ Cont 24 : 360~370, 2003)