

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Effets de la courbure sur la vitesse d'activation et la
repolarisation d'un modèle ionique du myocyte cardiaque

PHILIPPE COMTOIS

INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)

JANVIER 1999



**National Library
of Canada**

**Acquisitions and
Bibliographic Services**

**395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada**

**Bibliothèque nationale
du Canada**

**Acquisitions et
services bibliographiques**

**395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada**

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-42900-8

Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé:

Effets de la courbure sur la vitesse d'activation et la
repolarisation d'un modèle ionique du myocyte
cardiaque

présenté par: COMTOIS, Philippe

en vue de l'obtention du diplôme de: Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de:

M. BÉLAIR, Jacques, Ph.D., président

M. VINET, Alain, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. COURTEMANCHE, Marc, Ph.D., membre

à Genève,

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au professeur Alain Vinet pour sa passion de la recherche qu'il a su si bien partager, pour ses talents de pédagogue et pour la liberté d'action qu'il m'a laissée au cours de ces travaux. Sa supervision a fait de ce travail une source de plaisir et de dépassement. Je désire remercier Pierre Rocque, Gaétan Tremblay et Bruno Dubé pour l'aide technique et leur disponibilité. Leur patience sans reproche m'a grandement aidé devant la multitude d'embûches qui surgirent aux cours de ma maîtrise. Ma reconnaissance va aussi à Diane Abastado, Suzan Sénéchal et Linda Fréchette pour le temps qu'elles m'ont consacré. Je profite de cette occasion pour remercier Yann Henzel, Stefan Finke, Elise Jalil, Renaud Seigneuric, Pierre LeGuyader et Rabih Jamaledine. Les nombreuses discussions échangées pendant ces années de travail m'ont beaucoup apporté au niveau scientifique et humain.

Finalement, je désire porter une attention particulière à mes proches, parents et amis, pour leur soutien et leur patience à mon égard. Je tiens à souligner le support continu de Geneviève. Son amour et sa présence m'ont offert la joie au quotidien.

Résumé

La réentrée est un mécanisme majeur dans l'initiation et la perpétuation de plusieurs arythmies cardiaques [1, 2, 3, 4, 5]. La stimulation des myocytes ventriculaires permet d'obtenir un potentiel d'action caractérisé par une rapide activation, un long plateau suivi d'une lente repolarisation. La phase de plateau détermine la durée du potentiel d'action (*APD*) pendant laquelle le système est complètement réfractaire, une propriété essentielle à la synchronisation du cycle cardiaque. L'*APD* varie beaucoup avec la prématurité et il a été montré que cette variation est le déterminant principal de la dynamique dans des modèles de cellule stimulée et de câble stimulé ainsi que lors de réentrées sur une boucle unidimensionnelle. Dans les modèles ioniques, l'inclusion d'un courant entrant agissant sur une échelle de temps intermédiaire entre l'activation rapide de la dépolarisation et le courant lent de la repolarisation permet de former ce plateau. L'ajout de ce courant est la source de la différence entre les modèles de cellule nerveuse et cardiaque. Le modèle choisi est celui du myocyte de type Beeler-Reuter (MBR) qui est le plus simple satisfaisant ces caractéristiques.

De plus, il a été montré que la courbure joue un rôle important sur la propagation en milieu cardiaque théorique et expérimental. L'objectif de cette recherche est donc de combiner les effets de la courbure et de la prématurité dans un modèle cinétique de propagation dans le tissu cardiaque bidimensionnel. En premier lieu, une approximation du modèle ionique est utilisée dans le but d'obtenir les effets de la courbure et de la prématurité sur la vitesse de propagation, l'*APD* et la période réfractaire absolue. Deux versions du modèle ionique sont étudiées qui diffèrent quant au temps de récupération de l'excitabilité. Les fonctions construites à partir des résultats de simulation sont utilisées dans un modèle cinétique décrivant la propagation des solutions de période-1 dans un anneau de tissu.

Abstract

Reentry is a major mechanism underlying the initiation and perpetuation of many cardiac arrhythmias [1, 2, 3, 4, 5]. Stimulated ventricular myocytes give action potential characterized by a fast upstroke, a long-lasting plateau, and a late repolarization phase. The plateau phase determines the action potential duration (*APD*) during which the system remains refractory, a property essential to the synchronization of the heart cycle. The *APD* varies much with prematurity and this change has been shown to be the main determinant of the dynamics in models of paced cells and cable, and during reentry in one dimensional loop. In ionic models, it requires the inclusion of at least one additional inward current acting on an intermediate time scale between the fast activating current of the upstroke and the slow current of repolarization which makes the difference between nerve cell and cardiac cell model. We used a modified Beeler-Reuter model (MBR) of the cardiac myocyte, which is the simplest model meeting this requirement. Curvature has also been shown to be an important factor for propagation in experimental and theoretical cardiac extended tissue. The objective of this research is to combine both curvature and prematurity effects in a

kinematical model of propagation in cardiac tissue. First, an approximation of the ionic model is used to obtain the effects of curvature and prematurity on the speed of propagation, the *APD* and the absolute refractory period. Two versions of the ionic model are studied which differ in their rate of excitability recovery. The functions are used in a kinematic model describing the propagation of period-1 solutions around a ring.

Table des matières

Dédicace	iv
Remerciements	v
Résumé	vi
Abstract	viii
Table des matières	x
Liste des tableaux	xii
Liste des figures	xiii
Liste des annexes	xiv
Introduction	1
1 Curvature Effects on Activation Speed and Repolarization in an Ionic Model of Cardiac Myocyte	5

	xi
1.1 Abstract	6
1.2 Introduction	7
1.3 Methods	10
1.3.1 Model	10
1.3.2 Simulations	13
1.4 Results	15
1.4.1 Velocity and APD from rest	15
1.4.2 Refractory period and $DIA_{min}(K)$	19
1.4.3 Velocity $\theta(K, DIA)$ and AP duration $APD(K, DIA)$: general representations	20
1.4.4 Clue to stability	22
1.4.5 Reentry in a ring	28
1.5 Discussion and conclusion	39
2 Discussion	42
Conclusion	52
Références	54

Liste des tableaux

A.1 Les paramètres du modèle MBR	65
--	----

Liste des figures

1.1	Schematic representation for the modified reaction-diffusion equation	12
1.2	Relations $\theta_{\infty}(K)$ and $APD_{\infty}(K)$, effect of K on diffusion	18
1.3	Relations $DIA_{min}(K)$, $\theta(K, DIA)$, and $APD(K, DIA)$	21
1.4	Variation of r_{crit} and r_{min} with curvature K	27
1.5	Simulations with $r_{in} = 4 \text{ cm}$ for the normal model	32
1.6	Study of the effects of K and DIA in the normal model	35
1.7	Study of the effects of K and DIA in the slow model	36
1.8	Mapping of depolarization, repolarization and DIA_{min} fronts	38
A.1	Les courants du modèle cellulaire	68
A.2	Les variables dynamiques à l'équilibre	70
A.3	Les courants potassiques en voltage imposé	72

Liste des annexes

A	Modèle cellulaire cardiaque	61
A.1	Équations du modèle	62
A.2	Courants	67
A.2.1	I_{ion}	67
A.2.2	I_{Na}	69
A.2.3	I_{si}	69
A.2.4	I_K	71

Introduction

Le phénomène de réentrée est un mécanisme majeur dans l'initiation et la perpétuation de plusieurs arythmies cardiaques. Ce type de propagation a été observé autour d'un obstacle anatomique ou autour d'une région du tissu cardiaque partiellement ou totalement inexcitable [1, 2, 3]. La réentrée a aussi été vue dans des tissus sains sous la forme de vortex [4, 5].

Plusieurs approches ont été utilisées pour modéliser la réentrée allant de l'utilisation d'automates cellulaires jusqu'à des systèmes d'équations aux dérivées partielles utilisant des représentations ioniques de grandes dimensions [6, 7, 8, 9, 10].

Le potentiel d'action des myocytes cardiaques est caractérisée par trois phases distinctes soit, la dépolarisation rapide, le plateau de longue durée et finalement la phase tardive de repolarisation. La phase de plateau détermine la durée du potentiel d'action (*APD*) pendant laquelle le système est totalement inexcitable. Cette phase, qui caractérise la période réfractaire absolue, est une propriété essentielle à la synchronisation du cycle cardiaque. L'*APD* est fortement dépendant de la prématurité.

Cette propriété est un aspect déterminant de la réponse à l'entraînement des modèles de cellules stimulées [11, 12, 13, 14], de câbles stimulés [15] et des régimes de réentrée dans une boucle unidimensionnelle (1D) [16, 17, 18]. La formulation d'un modèle cardiaque ionique réaliste nécessite donc l'inclusion d'au moins un courant entrant supplémentaire dont l'échelle de temps est intermédiaire, entre la dépolarisation rapide et la repolarisation tardive. L'addition de cette troisième échelle de temps est une différence essentielle entre la cellule cardiaque et la cellule nerveuse. La nécessité de travailler dans le cadre précis du tissu cardiaque tout en utilisant un modèle ionique le plus simple possible nous a mené à choisir un modèle ionique de type Beeler-Reuter [19] dont la dynamique du sodium a été mise à jour [20]. Nous avons aussi choisi ce modèle pour mieux isoler les aspects attribuables à la propagation dans un milieu bidimensionnel puisque la dynamique du modèle MBR a été décrite en détail pour la cellule, le câble et le modèle de réentrée sur la boucle 1D. Pour toutes ces configurations, un modèle simplifié reproduisant les dynamiques des modèles ioniques a pu être construit [15, 17, 18]. Un de nos objectifs est d'étendre ces modèles simplifiés à la configuration d'un anneau bidimensionnel (2D).

Des travaux expérimentaux et théoriques ont démontré que la propagation du front d'activation dans le tissu cardiaque dépend de la courbure [21, 22, 23, 24]. Zykov a développé dans [25] un modèle cinétique de réentrée. Dans sa formulation originale le modèle n'incluait que l'effet de la courbure sur la vitesse du front

de dépolarisation. Cette représentation est donc inexacte en présence de dispersion. L'approche cinématique a été étendue pour inclure l'effet de la période de rotation sur la vitesse du front de dépolarisation [26, 27] et une analyse de stabilité a montré que les perturbations de la courbure près du centre de la réentrée peuvent déstabiliser la solution [28, 29]. D'autres approches ont été proposées notamment les méthodes des perturbations singulières sur des modèles de type Fitzhugh-Nagumo (FHN) [30, 31, 32, 33]. Dans ce contexte, une méthode de renormalisation a permis de trouver une relation entre la vitesse de propagation et la courbure incluant une correction pour la dispersion [34, 35]. Les résultats de cette étude étaient cependant limités aux courbures faibles ou moyennes. La variable dépendante était encore la période de stimulation. À cause de la nature même des modèles utilisées dans ces études, la notion de courbe de restitution (*APD*) n'a pu y être intégrée.

Ainsi, l'objectif de cette recherche est de combiner les effets de la courbure et de la prématurité dans un modèle cinétique de propagation dans le tissu cardiaque. Les effets de la courbure et de la prématurité sur la vitesse de propagation, la courbe de restitution et la période réfractaire absolue sont obtenus en utilisant une approximation du modèle de câble en 2D. À partir de ces résultats, les fonctions $\theta(K, DIA)$, $APD(K, DIA)$ et $DIA_{min}(K)$ sont lissés pour construire des représentations analytiques. Deux versions du modèle MBR sont utilisées dont la différence se situe au niveau du temps de récupération d'excitabilité. Dans le modèle lent, τ_j , la constante

de temps de la variable lente du courant I_{Na} a été réduite par un facteur 6. Les fonctions sont par la suite appliquées dans un modèle cinétique représentant la propagation des solutions de période-1 autour d'un obstacle anatomique. Les simulations de ce modèle permettent de discuter de l'influence de la prématurité et de la courbure sur la forme et la stabilité des solutions.

Chapitre 1

Curvature Effects on Activation Speed and Repolarization in an Ionic Model of Cardiac Myocyte

P. Comtois and A. Vinet

Le contenu de ce chapitre est l'article soumis le 16 décembre 1998 à la revue *Physical Review E*. Il s'agit des travaux, décrits en introduction, sur la propagation dans un milieu cardiaque bidimensionnel. La méthode utilisée pour formuler les fonctions $DIA_{min}(K)$, $\theta(K, DIA)$ et $APD(K, DIA)$ y est décrite et les résultats y sont discutés. En seconde partie de cet article se trouve la dérivation du modèle cinétique et les conclusions qui en sont tirées.

1.1 Abstract

Reentry is a major mechanism underlying the initiation and perpetuation of many cardiac arrhythmias [1, 2, 3, 4, 5]. Stimulated ventricular myocytes give action potential characterized by a fast upstroke, a long-lasting plateau, and a late repolarization phase. The plateau phase determines the action potential duration (*APD*) during which the system remains refractory, a property essential to the synchronization of the heart cycle. The *APD* varies much with prematurity and this change has been shown to be the main determinant of the dynamics in models of paced cells and cable, and during reentry in one dimensional loop. Curvature has also been shown to be an important factor for propagation in experimental and theoretical cardiac extended tissue. The objective of this article is to combine both curvature and prematurity effects in a kinematical model of propagation in cardiac tissue. First, an approximation of the ionic model is used to obtain the effects of curvature and prematurity on the speed of propagation, the *APD* and the absolute refractory period. Two versions of the ionic model are studied which differ in their rate of excitability recovery. The functions are used in a kinematical model describing the propagation of period-1 solutions around a ring.

1.2 Introduction

Reentry is a major mechanism underlying the initiation and perpetuation of many cardiac arrhythmias. Transient or sustained propagation has been shown to occur around an anatomical obstacle, or around a region of partially or totally unexcitable tissue [1, 2, 3]. Sustained activation front with the form of vortices have been observed in healthy substratum [4, 5]. A large amount of modelling work has also been devoted to reentry, with approaches ranging from cellular automata to systems of partial differential equations involving high dimensional ionic models [6, 7, 8, 10, 9]. This paper is focussed on reentry in an homogeneous 2-dimensional ring of ventricular excitable tissue with a central hole.

Stimulated ventricular myocytes give action potential characterized by a fast upstroke, a long-lasting plateau, and a late repolarization phase. The plateau phase determines the action potential duration (*APD*) during which the system remains refractory, a property essential to the synchronization of the heart cycle. The *APD* varies much with prematurity and this change has been shown to be the main determinant of the entrainment response in model of paced cells and paced cable, and of the regime of reentry in one dimensional loop [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. In ionic models, the plateau phase requires the inclusion of at least one additional inward current acting on an intermediate time scale between the fast activating current of the upstroke and the slow current of repolarization which makes the difference be-

tween nerve cell and cardiac cell model. We used a modified Beeler-Reuter model (MBR) of the cardiac myocyte, which is the simplest model meeting this requirement. We also used this model because its dynamics have been thoroughly studied in the space-clamped, cable and 1-dimensional loop configuration. In these setting, the main features of the dynamics of the MBR model have been reproduced by simple non-linear low dimensional models [15, 17, 18]. Our purpose is to extend these simple models to the ring.

Curvature has been shown to be a determinant of propagation both in experimental and theoretical model of cardiac extended tissue [21, 23, 22, 24]. Zykov has developed a kinematical model with a linear dependence between velocity and curvature [25] which is not accurate in presence of dispersion. The kinematical model was extended [26, 27] to include the effect of rate dependent change of velocity and stability analysis has shown that perturbations of curvature near the core may destabilized the solution [28, 29]. Other simple representations were proposed using singular perturbation methods on Fitzhugh-Nagumo type (FHN) models [30, 31, 32, 33] and an eikonal relationship was developed using a finite renormalization method [34, 35]. The *APD* restitution was not considered in these works.

The objective of this article is to combine both curvature and prematurity effects in a kinematical model of propagation in cardiac tissue. First, an approximation of

the ionic model is used to obtain the effects of curvature and prematurity on the speed of propagation, the *APD* and the absolute refractory period. Functions are obtained to describe these quantities. Two versions of the ionic model are studied which differs in their rate of excitability recovery. The functions are used in a kinematical model describing the propagation of period-1 solutions around a ring which is solved numerically. The influence of prematurity and curvature on the form and stability of the solutions is discussed.

1.3 Methods

1.3.1 Model

The well-known cable equation in a 2-dimensional (2D) homogeneous isotropic excitable cardiac medium embedded in an unbounded external medium of negligible resistivity is:

$$\frac{1}{\rho} \nabla \cdot \nabla V = S \left(C_M \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right), \quad (1.1)$$

where V is the transmembrane potential (mV), C_m is the membrane capacitance ($1 \mu F cm^{-2}$), S the surface-to-volume ratio ($0.4 \mu m^{-1}$, assuming cylindrical cells with radius of $5 \mu m$) and ρ is the mean intracellular resistivity ($200 \Omega cm$). The membrane ionic model used to calculate I_{ion} is a modification of the Beeler-Reuter model (MBR) of cardiac cell membrane [20]. It gives a membrane resting resistivity $R_m = 5.6 K \Omega cm^2$ such that the resting cable length constant $\lambda = (R_m / \rho S)$ is equal to $837 \mu m$.

The gating variables y_i of the MBR model corresponds to a first-order process described by a steady-state value $y_{i\infty}(V)$ and a time constant $\tau_{y_i}(V)$. The total ionic current is the sum of a fast sodium current I_{Na} , a secondary inward current I_{si} assumed to be carried mainly by calcium ions, a delayed outward potassium current I_K and a time-independent potassium current I_{K1} . Here, $I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h j (V - E_{Na})$, where

$\bar{g}_{Na} = 15 \text{ mscm}^{-2}$ is the maximum conductance, $E_{Na} = 40 \text{ mV}$ is the sodium equilibrium potential, and m , h and j are the gating variables; $I_{si} = \bar{g}_{si} df(V - E_{si}([Ca]))$, where $g_{si} = 0.09 \text{ mscm}^{-2}$ is the maximum conductance, $E_{si}([Ca])$ is a calcium-dependent reversal potential, and d and f are the gating variables; in this model, $I_K = I_{K1} + x1 I_{x1}$ is governed by a gating activation variable $x1$ and a fixed equilibrium potential $E_K = -94 \text{ mV}$; and I_{K1} is an empirical function. To study the effect of slower $[Na]$ channel recovery, simulations were done with the nominal τ_j (normal model) and with τ_j increased by a factor 6 (slow model).

Figure 1.1 shows the distribution of isopotential $\bar{V}$ in cartesian coordinates at times t and $t + \Delta t$. In the new coordinates defined by the unit vectors $\mathbf{n}$ and $\mathbf{\tau}$ in the direction normal and tangent to the equipotential and the associated coordinates z and w , eq. (1.1) becomes [25]:

$$\frac{1}{\rho S} \left(\frac{\partial^2 V}{\partial z^2} + \frac{\partial \beta}{\partial s} \frac{\partial V}{\partial z} + \frac{\partial^2 V}{\partial w^2} \right) = \left(C_M \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right). \quad (1.2)$$

Since $\mathbf{n}$ coincides with the direction of ∇V , the gradient along $\mathbf{\tau}$ is null so that $\partial^2 V(z, w, t) / \partial w^2 = 0$. The term $\partial \beta / \partial s$ is equal to the curvature $K(s)$ of the equipotential. For a circular front propagating from the middle of a circular medium, the correspondence is $K = 1/r$ and $z = r$. If K is taken as constant, eq. (1.2) becomes a one-dimensional system which represents the propagation of a waveform with a

constant arbitrary curvature. This approximation was used to study the effect of curvature on the speed of propagation and the repolarization. The sign of curvature K is positive for convex front due to the vector convention used in the development.

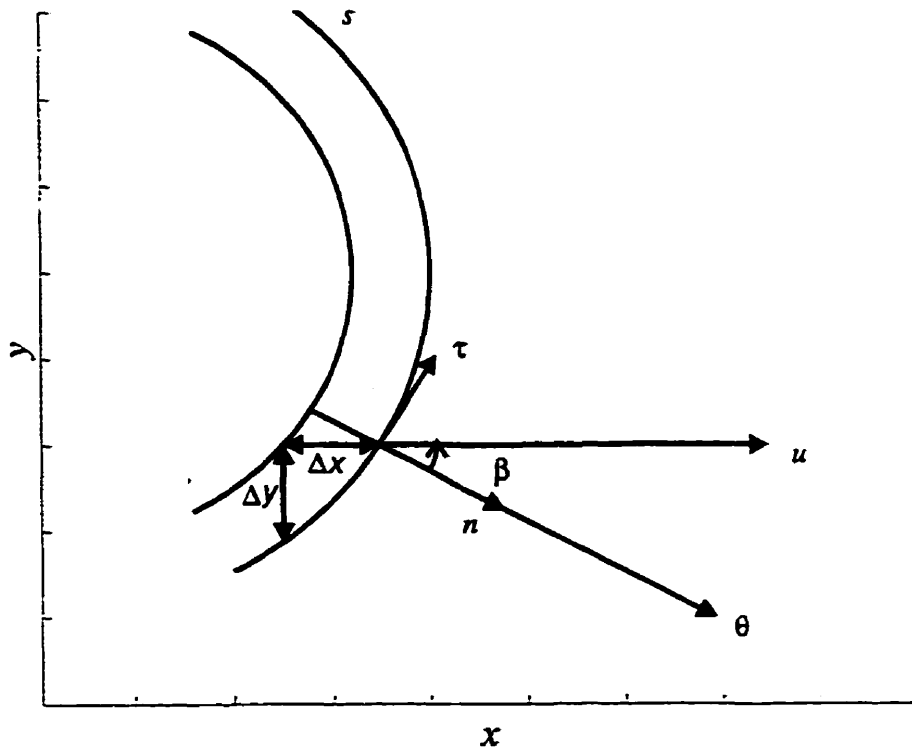


Figure 1.1: Schematic representation of a wave propagating with a local curvature K . $\mathbf{u}$ is the speed in direction of propagation of the front, θ , the speed of propagation perpendicular to the isoline (parallel to the unit vector $\mathbf{n}$), β , the angle between the real speed $\mathbf{u}$ and $\theta\mathbf{n}$. $\boldsymbol{\tau}$, the unit vector parallel to the isoline and s , the curvilinear coordinate of the isoline.

Equation (1.2) was simulated for a close medium $z = [0, L]$ with no flux boundary conditions. L was set to 10 cm (2000 nodes) to overcome the effects of boundary conditions on central nodes. The system was first discretized in time with a constant time step ($\Delta t = 0.002$ ms) and I_{ion} was solved with an hybrid method described in [36, 37]. For each time step, the system becomes a second order ordinary differential equation which was approximated with a Galerkin finite element method projected on a linear basis function (*hat function*) and a regular spatial mesh ($\Delta z = 0.005$ cm). The resulting tridiagonal linear system of equations was solved with a simplified LU decomposition method. The choice of Δt and Δz is motivated by the fact that depolarization is the stiffest part of the process. Program were written in C and runned on SGI workstation (Silicon Graphics).

1.3.2 Simulations

Simulations were performed for different values of the parameter K with normal and slow τ_j . Starting with the system at its resting state and a given value of K , propagation was initiated by applying for $T_{st} = 1$ ms a stimulation of $I_{st} = 100 \mu A/cm^2$ on 40 nodes located at one end of the medium. During propagation, the beginning of the action potential (*AP*) at each node (t_{dep}) was taken as the instant at which dV/dz reaches its maximum. The end of the action potential (t_{rep}) was defined as the time at which V crosses -50 mV during repolarization. The speed of propagation $\theta_\infty(K)$ was calculated from the difference of t_{dep} between points spaced by ten nodes

to reduce discretization error. The action potential duration (APD) at each node was calculated as the difference between t_{rep} and t_{dep} . Propagation was also initiated by applying premature stimulations at various time after the onset of the first action potential (AP). The diastolic interval (DIA) was then defined at each node as the time from the end of the test AP to the beginning of the next AP . Expressions were developed to represent the variation of θ and APD as functions of K and DIA . Results of simulation were fitted using a least-square minimization procedure of Matlab (Mathworks inc, Mass).

1.4 Results

1.4.1 Velocity and APD from rest

To evaluate the effects of curvature on velocity and *APD* from rest, measures were averaged for a set of 50 nodes in the middle of the media (i.e. 5 *cm* from the simulation site). This was done to overcome the effects of boundaries. Simulations have shown an increase of velocity for a distance less than 0.07 *cm* near both ends of the media for all *K* values.

As the curvature of the propagation front increases, the ratio of the surface to depolarize to the surface excited increases, inducing a slowing of the propagation. It is widely accepted that the linear expression,

$$\theta_{\infty}(K) = \theta_0 - \mu K, \quad \mu > 0, \quad (1.3)$$

where *K* is the curvature, θ_0 , the speed of the plane wave, and μ , an hybrid diffusion coefficient, gives a good approximation of propagation velocity as a function of the curvature in an excitable media at equilibrium [25, 35]. The figure 1.2(a) shows that eq. (1.3), with $\theta_0 = 70.29 \text{ cm s}^{-1}$ and $\mu = 1.05 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ fits the values of $\theta_{\infty}(K)$ obtained by simulation. Results found with both nominal and slow $\tau_j(V)$ are superimposed since *j* desactivated after the upstroke and has no influence on the speed from rest. Equation (1.3) holds for convex ($K > 0$) as well as concave ($K < 0$) fronts.

Sustained propagation was found until $K_{cr} = 50 \text{ cm}^{-1}$. For $K > K_{cr}$, the propagating AP was vanishing within a distance of 200 nodes.

These results were also compared with those of eq. (1.2) with the modifications corresponding to the propagation of a circular target wavefront (dashed curve in fig 1.2(a)). Stimulation was applied on the first 10 nodes of the medium ($r = 0.05 \text{ cm}$, $K = 20 \text{ cm}^{-1}$). In this case, the curvature changes continuously as propagation proceeds [10]. Nevertheless, results of both models stay close up to $K = 15 \text{ cm}^{-1}$. Near the center, the transient associated to the stimulation, the accumulation of current due to the symetry condition as well as the steep change of curvature mask the relation between speed and curvature. We have also constructed a curve of the threshold current as a function of the radius of stimulation. We found that 0.012 cm was the smallest radius to induce a sustained propagation. $r_{stim,min}$ (0.012 cm) is less than $1/K_{cr}$ (0.020 cm), but the difference is much below the distance over which transient propagation was found for front with constant $K > K_{crit}$.

In repolarization, the ratio of depolarized to repolarized surface is the inverse of what exists at the fringe of the excitation front. The term $K \partial V(z, w, t) / \partial z$ in eq. (1.2) is positive such that the APD is prolonged, as shown in figure 1.2(b). Again, results with normal and slow $\tau_j(V)$ functions are superimposed. The variation of $APD(K)$ is important, since APD increases from 249.15 ms for a plane wave ($K = 0$, dash-dot curve) to 337.35 ms at the critical curvature, a variation of more than 35% in

duration. The relation between APD and K can be fitted within 1% error by the exponential function (full curve in fig. 1.2(b)) :

$$APD_{\infty}(K) = APD_0 e^{-\frac{1}{\tau(K-a_1)}}, \quad (1.4)$$

with $APD_0 = 200.31 \text{ ms}$, $a_1 = 86.07 \text{ cm}^{-1}$ and $\tau = 0.053 \text{ cm}$. Again the target circular wavefront (dashed curve) gives similar results at low curvature. However the increase is stopped due to the symmetry and stimulation effects at the center.

Figure 1.2(c) shows the action potential at one node for $K = 0$ (plane wave, dashed curve) and $K = 50 \text{ cm}^{-1}$ (full curve). The APD at critical curvature is clearly longer, but it is also associated to lower V_{max} at upstroke. To find if the prolongation of the APD was induced by the difference of upstroke, we took the state of all variables at the time of V_{max} as initial condition for simulations of the space-clamped model. The space-clamped action potentials given by initial conditions taken from the plane wave (Δ) and the critical curvature ($\circ$) come together and follow the same time course that the action potential of the propagated plane wave. The same procedure was repeated for all curvatures, and the same APD was obtained for all cases. As shown in fig. 1.2(d), the prolongation of the APD at high curvature is caused by the increase of the diffusion current which peaks around $DIA = 0$ during repolarization.

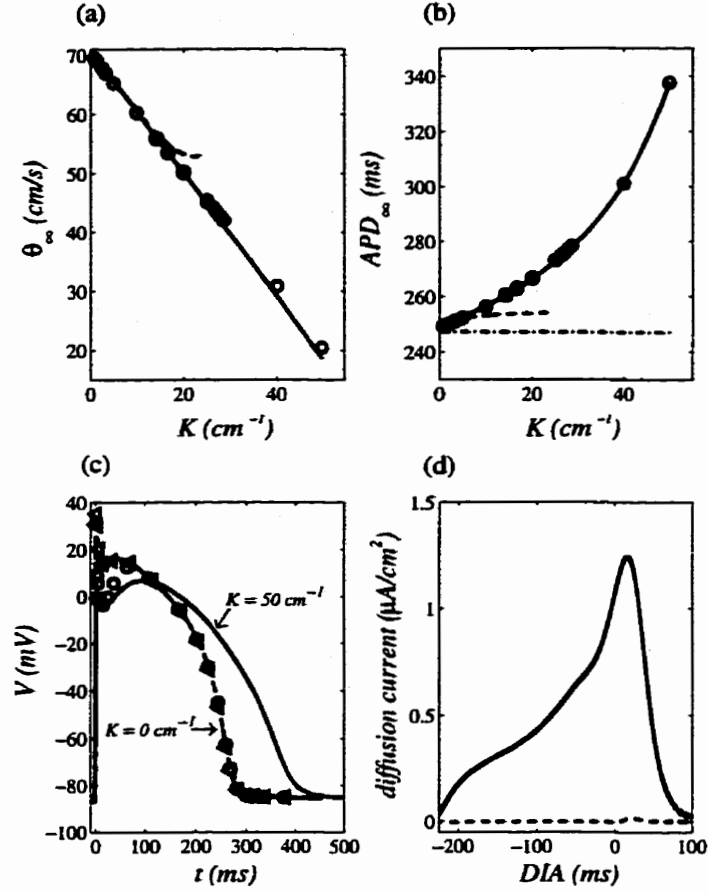


Figure 1.2: a) $\theta_{\infty}(K)$ calculated with eq. (1.2) assuming constant curvature (o) and fitted by eq. (1.3) (full curve). The dashed curve is $\theta_{\infty}(K)$ for a propagating target pattern. b) $APD_{\infty}(K)$ calculated for a front with fixed curvature (o) and fitted by eq. (1.4) (full curve). The dashdot curve indicated the value for a plane wave ($K = 0$) and the dashed curve those obtained for a propagating target pattern. c) The AP at central node for a plane wave (dashed curve) and a front with $K = K_{cr} = 50 \text{ cm}^{-1}$ (full curve). Space-clamped AP with initial conditions taken at V_{max} of the plane wave (Δ) and the wave with $K = K_{cr}$ (o) d) Diffusion current for the plane wave (dashed curve) and the wave with $K = K_{cr}$ (full curve).

1.4.2 Refractory period and $DIA_{min}(K)$

After an upstroke, the slow gates variables h and j of I_{na} inactivate, and propagation is impossible until recovery of a minimal level of excitability. The refractory period (DIA_{min}) is the minimal time after which a second activation front can be initiated. In general, it depends both on the parameters of the stimulation and on the nature of the action potential after which the stimulus is applied. After a first stimulation from rest, the same stimulus was applied at various prematurity to find $DIA_{min}(K)$. Figure 1.3a shows the results for the normal ($\diamond$) and slow ($\circ$) model. As expected, slower recovery for j prolongs DIA_{min} . As K increases, more current is also needed to sustain propagation, such that $DIA_{min}(K)$ increases. The effect is much more important for the slow model. $DIA_{min}(K)$ was fitted with the second order polynomial:

$$DIA_{min} = d_0 + d_1 \cdot K + d_2 \cdot K^2, \quad (1.5)$$

with $[d_0, d_1, d_2] = [34.6, 0.29, 0.013]$ and $[68.5, 3.07, 0.04]$ respectively for the normal and slow model.

1.4.3 Velocity $\theta(K, DIA)$ and AP duration $APD(K, DIA)$:

general representations

Results of premature stimulations were used to obtain $\theta(K, DIA)$ for each value of K . The propagation velocity is a function of both DIA and K . However, as shown in fig. 1.3(b), plotting $\theta(K, DIA)/\theta_\infty(K)$ as a function of $DIA - DIA_{min}(K)$ gives a curve which is independent of K for both the slow and normal model. For the normal model, there is a steep increase of $\theta(K, DIA)/\theta_\infty(K)$ in a small interval near $DIA_{min}(K)$, while the variation is much more progressive for the slow model. Both curves were fitted with the double exponential function,

$$\begin{aligned}\theta(K, DIA) &= \theta_\infty(K) \left(1 - A \cdot e^{-\frac{DIA - DIA_{min}(K)}{\tau_1}} - B \cdot e^{-\frac{DIA - DIA_{min}(K)}{\tau_2}} \right), \\ &= \theta_\infty(K) f_\theta(DIA - DIA_{min}(K)).\end{aligned}\tag{1.6}$$

where $\theta_\infty(K)$ and $DIA_{min}(K)$ are given by eqs (1.3) and (1.5), and $[A, B, \tau_1, \tau_2]$ take the values $[0.205, 0.300, 19.0, 3.54]$ for the normal and $[0.420, 0.084, 135.7, 338.6]$ for the slow model. In summary, $DIA_{min}(K)$ increases with K and $\theta_\infty(K)$ diminishes, but $\theta(K, DIA)/\theta_\infty(K)$ can be expressed as invariant function of $DIA - DIA_{min}(K)$. This shows that DIA is more appropriate than the period of rotation [34] to express the change of velocity as a function of prematurity.

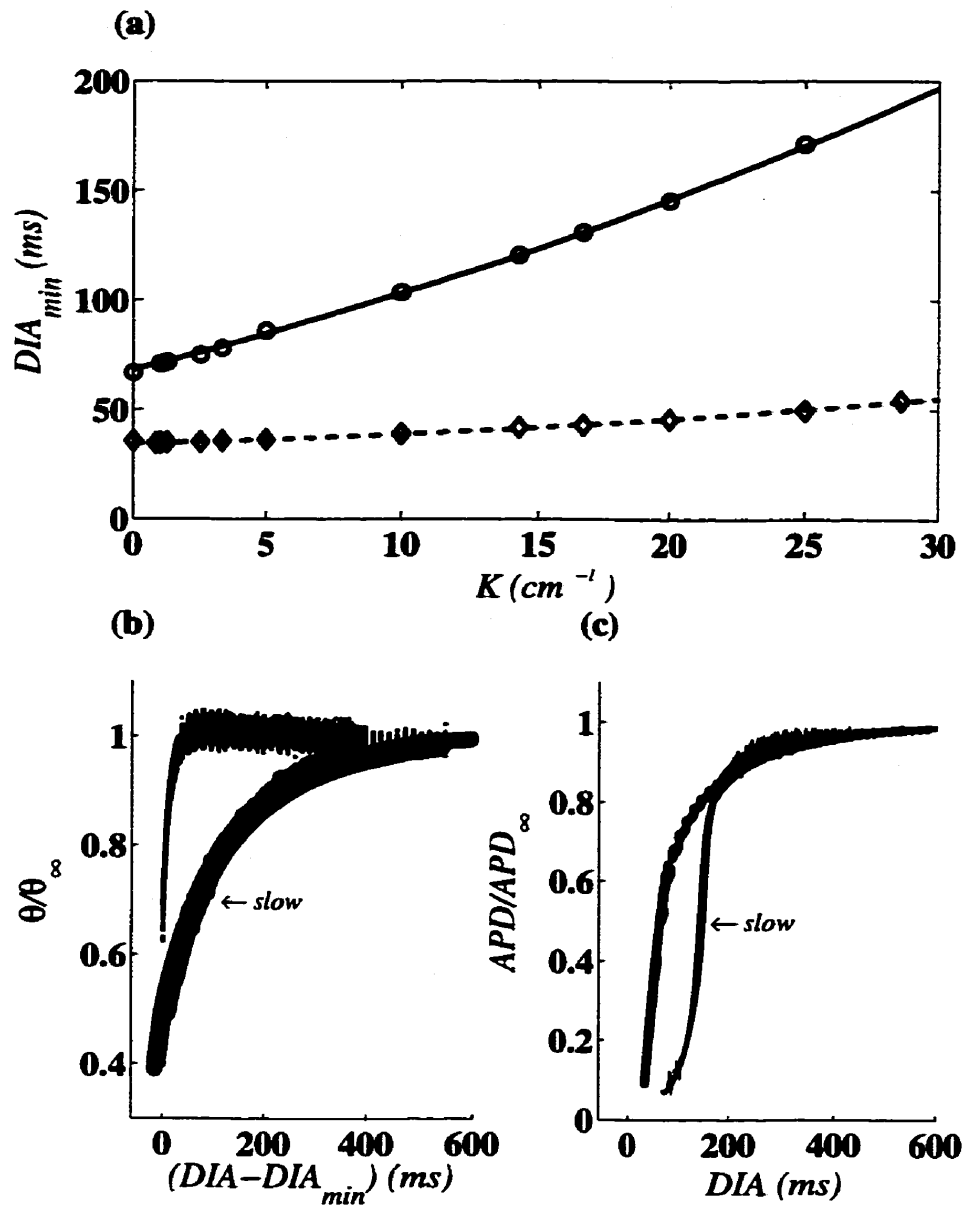


Figure 1.3: **a)** $DIA_{min}(K)$ for the normal ($\diamond$) and slow ($\circ$) model. Full curves are the fits by eq. (1.5). **b)** $\theta(DIA, K)/\theta_{\infty}$ vs $DIA - DIA_{min}(K)$ for the normal and slow model and **c)** $APD(K, DIA)/APD_{\infty}(K)$ for the normal and slow model.

$APD(K, DIA)$ were obtained by the same protocol used for $\theta(K, DIA)$. Figure 1.3(c) shows that $APD(K, DIA)/APD_{\infty}(K)$ plot as function of DIA defined invariant curves for the normal and slow model. For the normal model, this ratio varies as a double exponential function with a steep initial increase, followed by a slow drift toward saturation value. In the slow model, the initial phase has a sigmoid appearance, but tends toward the same saturation value and its variation comes at higher DIA . Thus, the recovery of I_{Na} excitability could not be prolonged without increasing DIA_{min} and extending the DIA interval with low APD values. The curves were fitted with the relation:

$$APD(K, DIA) = APD_{\infty}(K) \left\{ 1 - a_l + B(DIA) \frac{DIA^v}{w^v + DIA^v} - l_2 e^{-\frac{DIA}{\tau_2}} \right\},$$

$$B(DIA) = a_l - l_1 e^{-\frac{DIA}{\tau_1}}, \quad (1.7)$$

with the same $APD_{\infty}(K)$ (eq. 1.4) for both models, and $[a_l, l_1, \tau_1, w, v, l_2, \tau_2] = [0, 3.9, 29.2, 1, 0, 0.45, 166.9]$ or $[0.66, 0.13, 278.7, 143.9, 17.6, 0.62, 94.1]$ respectively for the normal and slow model.

1.4.4 Clue to stability

The stability of MBR type models has been analyzed for isolated cell and one-dimensional cable and loop [15, 16, 18, 37]. In all cases, results of the ionic models were shown to be equivalent to those of low dimensional models using DIA as inde-

pendent variable. In these low dimensional models, period 1 responses occurs when $DIA + APD(DIA) = BCL$ where BCL is either the constant stimulation period (paced membrane and cable) or the period of circulation (reentry on loop). For cable and loop, the equality holds for all points in the medium. The stability of the period-1 solution is lost at the BCL corresponding to the critical DIA value where

$$\left| \frac{dAPD}{dDIA} \right|_{DIA_{crit}} = 1. \quad (1.8)$$

Consider the stable rotation of an activation front in an isotropic and homogeneous 2D ring with internal and external radius r_{in} and r_{out} and no flux boundary conditions. The activation front is a curve extending from r_{in} to r_{out} which rotates with a fixed period BCL . The propagation velocity $\theta(K, DIA)$ is everywhere normal to the front. At r_{in} , the no-flux boundary condition constraints θ to be tangent to the circumference. Zykov [25] has shown that the curvature must be maximum at r_{in} . As a first approximation, assume also that the curvature of activation and repolarization fronts are the same. Then, at r_{in} , the relation

$$BCL = \frac{2\pi r_{in}}{\theta(K, DIA)} = DIA + APD(K, DIA), \quad (1.9)$$

must be satisfied.

At $DIA_{min}(K)$, the minimum value at which propagation can be sustained, eq. (1.9) becomes:

$$r_{min}(K) = \frac{\theta(K, DIA_{min}(K))(DIA_{min}(K) + APD(K, DIA_{min}(K)))}{2\pi}, \quad (1.10)$$

and, by eq. (1.6),

$$r_{min}(K) = \frac{\theta_{\infty}(K)f_{\theta}(0)(DIA_{min}(K) + APD(K, DIA_{min}(K)))}{2\pi}. \quad (1.11)$$

So, $r_{min}(K)$, the minimum radius for propagation with curvature K , depends on the opposite effects of $\theta_{\infty}(K)$, which decreases with K , and on $(DIA_{min}(K) + APD(K, DIA_{min}(K)))$ which increases. $r_{min}(K)$ for the nominal (dotted curve) and slow (dashdot) model are shown in fig. 1.4. At low K , the increase of $(DIA_{min}(K) + APD(DIA_{min}(K)))$ is dominant, and r_{min} grows. The balance is reverse at high K . The effect is much more pronounced for the slow model because the increase of $DIA_{min}(K)$ is more important (fig. 1.3(a)). Slowing τ_j thus increases $r_{min}(K)$ which is the rational for the used of class-I antiarrhythmic drugs which delay the recovery of the I_{Na} current [38, 39]. Equation (1.11) provides a lower estimate for $r_{min}(K)$ since it is supposed that propagation can be sustained with $DIA = DIA_{min}(K)$ constant along the circumference of the ring. This is not the case in a one dimensional loop

for which the stability criteria is given by eq. (1.8).

If we accept that the same criteria applied to the 2D ring, then $DIA_{crit}(K)$ corresponds to the value for which $\partial APD(K, DIA)/\partial DIA = 1$. If it is larger than $DIA_{min}(K)$, it is the smallest DIA value to get a stable period-1 circulation. We define $DIA_{st}(K)$ as

$$DIA_{st}(K) = \begin{cases} DIA_{crit}(K) & \text{if } DIA_{crit}(K) > DIA_{min}(K), \\ DIA_{min}(K) & \text{if } DIA_{crit}(K) \leq DIA_{min}(K). \end{cases} \quad (1.12)$$

In the slow model, there is two values of DIA_{crit} because of the sigmoidal form of $APD(K, DIA)$ (fig. 1.3(b)). The upper value was kept for calculation. The insertion of DIA_{st} in eq. (1.10) gives:

$$r_{st}(K) = \frac{\theta_{\infty}(K) f_{\theta}(DIA_{st}(K) - DIA_{min}(K)) (DIA_{st}(K) + APD(K, DIA_{st}(K)))}{2\pi}. \quad (1.13)$$

$r_{st}(K)$ is shown in fig. 1.4 for the normal (full curve) and the slow model (dashed curve). For the normal model, $DIA_{st} = DIA_{crit}$ for all K , while for the slow model, there is a maximum K value from which $DIA_{st}(K) = DIA_{min}(K)$ and $r_{st}(K) = r_{min}(K)$.

When K is low, $DIA_{st} = DIA_{crit}$ for both models. Since the value of DIA_{crit} does not vary much with K , the decrease of $r_{crit}(K)$ is controlled by the drop of $\theta_{\infty}(K)$ and

$f_\theta(DIA_{st}(K) - DIA_{min}(K))$. In the normal model, $DIA_{min}(K)$ is almost constant, but it increases rapidly in the slow model (fig. 1.3(b)), which explains why $r_{crit}(K)$ has a higher slope.

If the criteria of stability is valid, the area over $r_{st}(K)$ corresponds to stable period-1 circulation, and propagation may be sustained but not period-1 for $[r, K]$ values between $r_{st}(K)$ and $r_{min}(K)$. At low K , r_{st} is larger for the slow model, because DIA_{crit} is larger (200 ms vs 170 ms at $K = 0$). At higher curvature, the lower velocity of the slow model compensates the difference in DIA_{crit} , and the slow model has a lower r_{st} . For $K < 5.4 \text{ cm}^{-1}$, both r_{st} and r_{min} are larger in the slow model. Beyond $K = 5.4$, slowing τ_j decreases the minimal radius for stable propagation but reduces the possibility of non-period-1 reentry.

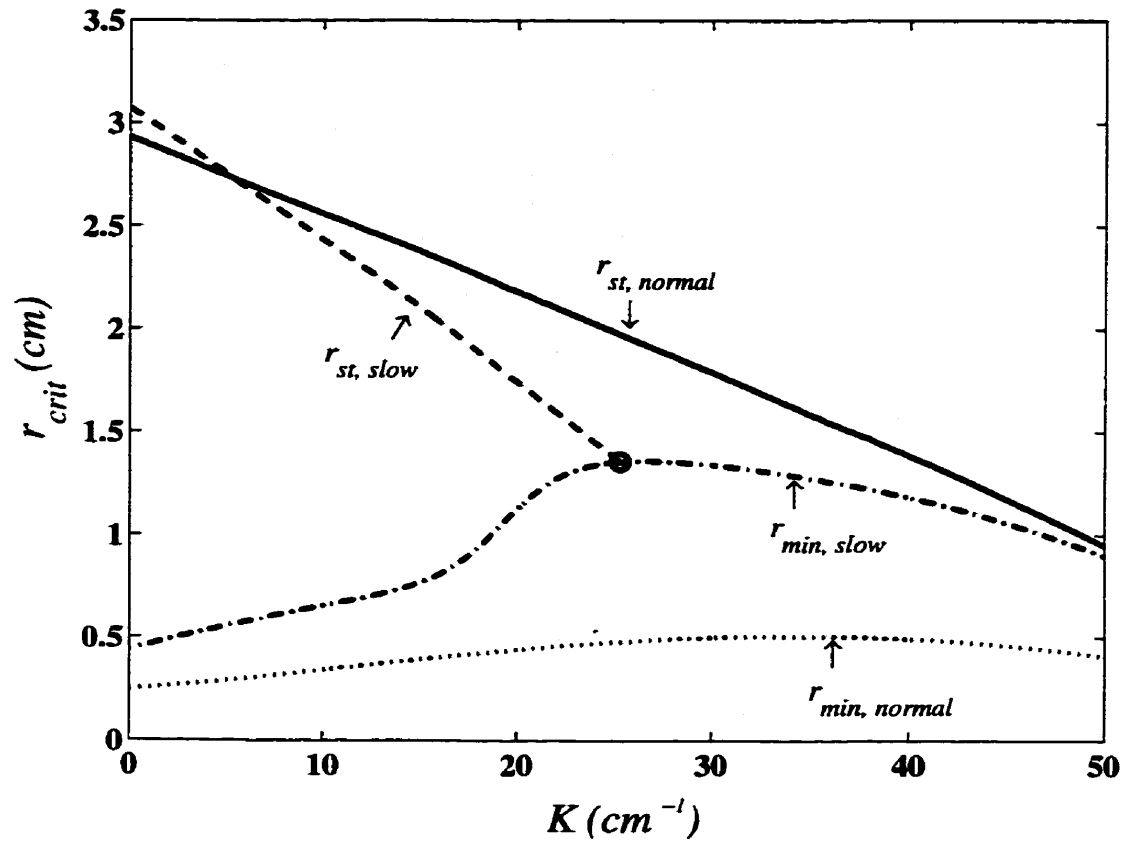


Figure 1.4: r_{min} (eq. (1.11)) and r_{st} (eq. (1.12)) as a function of K for the normal (dotted and full curve) and the slow (dashdot and dashed curve) models.

1.4.5 Reentry in a ring

The stability of propagation also depends on the additional constraints imposed by the spatial extension of the front throughout the ring. Different kinematic descriptions of propagation in 2D excitable media have been proposed [25, 32, 35, 40, 41]. Zykov [25] has considered the activation front as a continuous line and described the change of velocity along a stable rotating front as:

$$\begin{aligned}\frac{d\theta}{ds} &= \omega - Kv = f_1, \\ \frac{dv}{ds} &= K\theta = f_2,\end{aligned}\tag{1.14}$$

where ω is the angular velocity. θ , v and K are respectively the speed normal and parallel to the front, and the curvature which are functions of s , the curvilinear coordinate along the front. In a ring with no flux boundary conditions at the inner (r_{in}) and outer (r_{out}) radii, the solution must satisfy the constraints:

$$v = 0 \text{ at } r_{in} \text{ and } r_{out} .\tag{1.15}$$

Since θ and v are function of K and DIA , each point along the front is also characterized by a value $DIA(s)$ which satisfies the additional constraint

$$\frac{2\pi}{\omega} = DIA(s) + APD(DIA(s), K(s)). \quad (1.16)$$

Assuming that the curvature at the excitation front and repolarization front are the same, then

$$\begin{aligned} \frac{dDIA}{ds} &= -\frac{dAPD}{ds}, \\ \frac{d\theta}{ds} &= \frac{\partial\theta}{\partial K} \frac{dK}{ds} + \frac{\partial\theta}{\partial DIA} \frac{dDIA}{ds}, \\ \frac{dAPD}{ds} &= \frac{\partial APD}{\partial K} \frac{dK}{ds} + \frac{\partial APD}{\partial DIA} \frac{dDIA}{ds}. \end{aligned} \quad (1.17)$$

Putting together eqs (1.14) and (1.17) and using the notation $y_x = \partial y / \partial x$ for partial derivatives, the final system is given by:

$$\begin{aligned} \frac{dDIA}{ds} &= \frac{f_1}{A_1}, \\ \frac{dK}{ds} &= \frac{f_1}{\theta_K} \left(1 - \frac{\theta_{DIA}}{A_1} \right), \\ \frac{dv}{ds} &= f_2, \\ \text{with } A_1 &= \theta_{DIA} - \frac{\theta_K}{APD_K} (APD_{DIA} + 1). \end{aligned} \quad (1.18)$$

The system must be solved between r_{in} and r_{out} with the constraints (1.15) and (1.16).

As stated in section 1.4.4, at r_{in} , the constraints imply that

$$DIA = \frac{2\pi r_{in}}{\theta(K, DIA)} - APD(K, DIA) = g(K, DIA) \geq DIA_{min}(K), \quad (1.19)$$

which defines an implicit relation between K and DIA . For each curvature K , $\partial g(K, DIA)/\partial DIA < 0$ such that eq. (1.19) has either one or no solution, i.e.

$$\text{number of solutions} \rightarrow \begin{cases} 1 & \text{if } g(K, DIA_{min}(K)) \geq DIA_{min}(K), \\ 0 & \text{if } g(K, DIA_{min}(K)) < DIA_{min}(K). \end{cases}$$

The system (1.18) can be solved numerically for a given r_{in} . To do so, a value of K is chosen at r_{in} and eq. (1.19) is solved by a Matlab minimization procedure. If the solution exists for DIA , it provides the value of ω by eq. (1.16) and an initial condition of eq. (1.18). The trajectory in the $[DIA, K, v]$ space is an acceptable solution if $K(s) \leq K_{crit} = 50 \text{ cm}^{-1}$ and $DIA(s) \geq DIA_{min}(K(s))$. It ends at the point where $v(s) = 0$, which corresponds to the constraint at r_{out} .

Figure 1.5(a) shows the projection in the $[v, K]$ plane of the trajectories obtained for the normal model with $r_{in} = 4 \text{ cm}$ and different K at r_{in} (K_{in}). The limit case for acceptable solutions is the trajectory for which v converges asymptotically toward $K = 0$. It corresponds to propagation in an infinite medium ($r_{out} \rightarrow \infty$). Trajectories above this curve are not solutions. Because K is always maximum at r_{min} , the

period of rotation must decrease as a function of r_{out} (fig. 1.5(c), full curve). There is two ways to decrease the speed at r_{in} : increasing K or decreasing DIA . However, DIA cannot be diminished because it is constrained by the relation (1.16) (fig. 1.5(c), dashed curve). Hence, K_{in} must increase as a function of r_{out} (fig. 1.5(b)). The raise of K_{in} saturates for $r_{out} \approx 4.5$ cm. Indeed, when $r_{out} - r_{in} > 0.5$ cm, K_{in} is as in an infinite medium. Figure 1.5(d) shows the form of the activation (full curve) and repolarization front (dashed curve) in space for $r_{out} = 4.95$ cm. It corresponds to the lower trajectory in panel (a). The repolarization front was defined as the set of points with $DIA = 0$. The figure was scaled (see caption) to get a clearer picture of the fronts. The portion of the front with $K < 0$ corresponds to a tiny segment near r_{out} . After rotation, the repolarization front is almost everywhere superimposed to the activation front, such that the hypothesis of equal curvature used in eqs (1.18) for the two fronts is fulfilled.

Solutions were computed as a function of r_{in} for an infinite media ($r_{out} \rightarrow \infty$) for both the normal (fig. 1.6) and slow models (fig. 1.7). To delineate the effect of K and DIA on the solutions, simulations were done with:

- I. $\theta_{\infty}(K)$ only (dotted curve),
- II. $\theta(K, DIA)$ and APD constant fixed at $APD(DIA_{st})$ as defined in eq. (1.12)
(normal, 170 ms, slow, 200 ms , dashed curve) or 30 ms (dashdot curve),
- III. $\theta(K, DIA)$ and $APD(0, DIA)$,

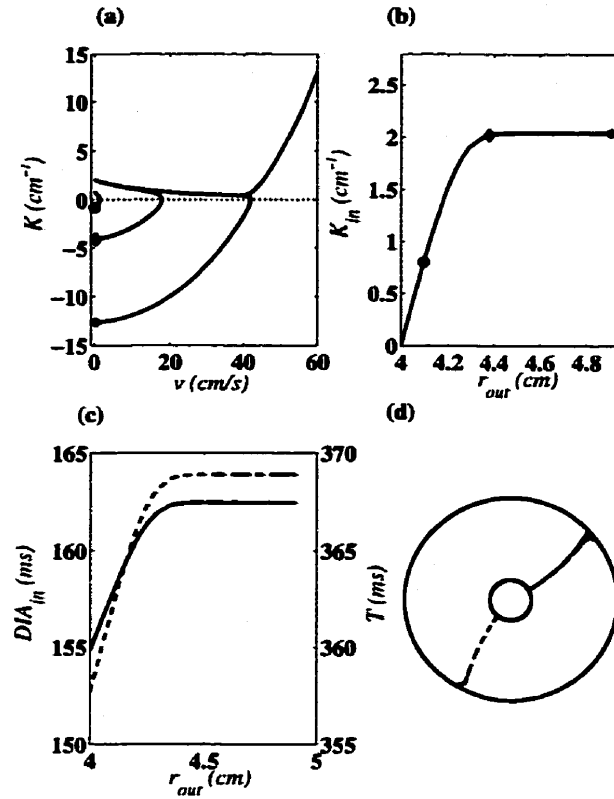


Figure 1.5: a) Solutions of eq. (1.18) in (v, K) plane for four different initial conditions (IC) K_{in} in the case $r_{in} = 4$ cm for the normal model. (o, $\diamond$, $\bullet$) points correspond to the final state at r_{out} for the K_{in} IC shown on panel (b). The upper trajectory which is not an acceptable solution was obtained using the (o) IC K_{in} plus 10^{-13} cm⁻¹. b) K_{in} vs r_{out} for acceptable solutions. c) T (full curve, right ordinate) and DIA_{in} (dashed curve, left ordinate) vs r_{out} . d) The form of the solution in space for $r_{out} = 4.95$ cm. The plot was rescaled with $r_{in} = 0.5$ cm and $r_{out} = 2.5$ cm to improve the viewing. The depolarization (full curve) and the repolarization (dashed curve) fronts are shown. After rotation, the two fronts are superimposed.

IV. $\theta(K, DIA)$ and $APD(K, DIA)$ (full curve).

Case III and IV are superimposed, meaning that the modulation of APD by K has minimal influence on the solutions because K never becomes high enough (panel (a)) for the correction to be important (see $APD_\infty(K)$ on fig. 1.2). It means that for each r_{in} , DIA and APD can be considered constant in space and the activation and repolarization fronts have the same curvature. Case II, with $APD = APD(0, DIA_{crit})$, gives much to high minimal value for r_{in} (panel (a), dashed curve), but comes closer to the complete model value for $APD = 30 \text{ ms}$ (dashdot curve). This can be understood by comparing the range of APD covered by the complete model to the fixed levels used for calculation (panel (d)). Since $APD = 30 \text{ ms}$ is close to the minimum APD reached for both models, it allows a good approximation of DIA_{min} (panel (c)), of the period rotation T at low r_{in} (panel (b))), and hence of the minimal r_{in} . However, APD is a fast increasing function of r_{in} , such that using a fixed APD gives a poor reproduction of DIA_{in} as a function of r_{in} (panel (c)). DIA_{in} increases too rapidly, as well as T (panel (b)) since θ is also increasing function of DIA . The difference in the period of rotation is more important for the slow model for which the effect on DIA and θ is more pronounced. In summary, $\theta(K, DIA)$ and $APD(DIA)$ are needed for a good representation of the dynamics, but the effect of K on APD can be neglected. This is emphasized by the comparison of the complete model with case I (dotted curve) which included only $\theta_\infty(K)$. Because the slowing of propagation at low DIA is lacking, the curvature of case I is larger. Besides, the main factor fixing

the minimum r_{in} (0.33 cm , normal model, 0.578 cm , slow model) in the complete model is $DIA_{min}(K)$ whose calculation requires $APD(DIA)$. For case I, the minimum r_{in} is fixed only by K_{cr} , giving a much too short minimal r_{in} ($1/K_{cr} = 0.02$ cm vs 0.33 cm and 0.578 cm for the normal and slow model).

The stability of the above solutions remains to be established. As an indication, the (o) on panel (c) of figs 1.6-1.7 shows the value of r_{in} where $DIA_{in} = DIA_{st}$. It is higher for the slow model. Since K at r_{crit} is below 5.4 cm^{-1} , this agrees with the prediction made in sec. 1.4.4.

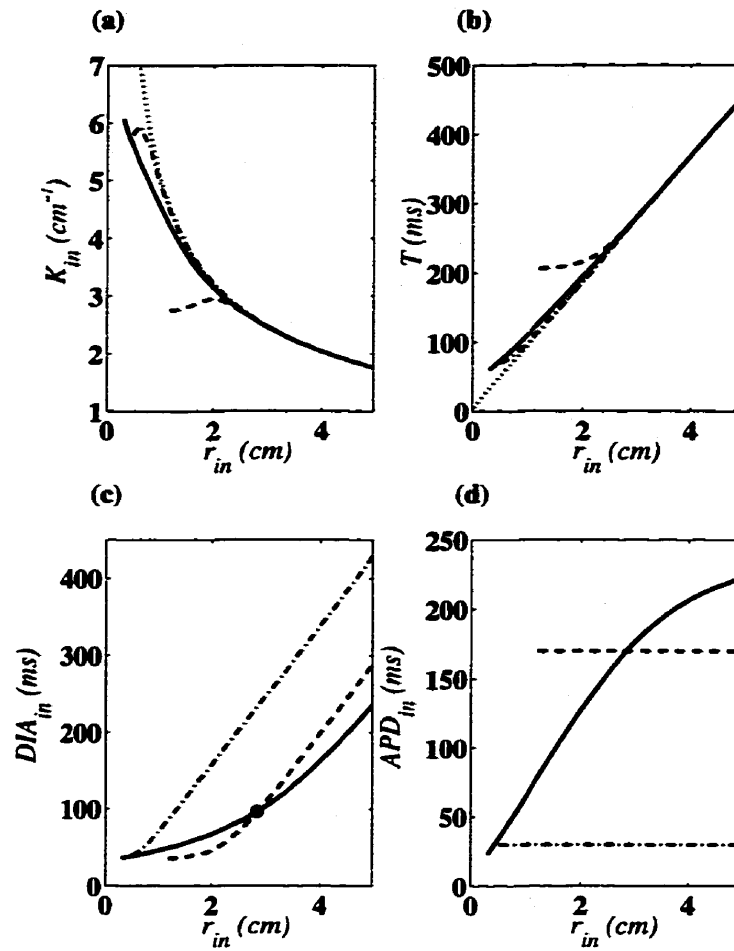


Figure 1.6: Characteristics of the propagating wave in an unbounded ring as a function of r_{in} from eq. (1.18) with the functions derived from the normal model. Four variants of the low dimensional model, which included the complete model (full curve), $\theta(K, DIA)$ and $APD = 200 \text{ ms}$ (dashed) and $APD = 30 \text{ ms}$ (dashdot), and $\theta_{\infty}(K)$ only (dotted). The case with $\theta(K, DIA)$ and $APD(0, DIA)$ is superimposed to the complete model: **a)** curvature at the inner boundary K_{in} , **b)** period of rotation, **c)** diastolic interval DIA at r_{in} , and **d)** APD at r_{in} .

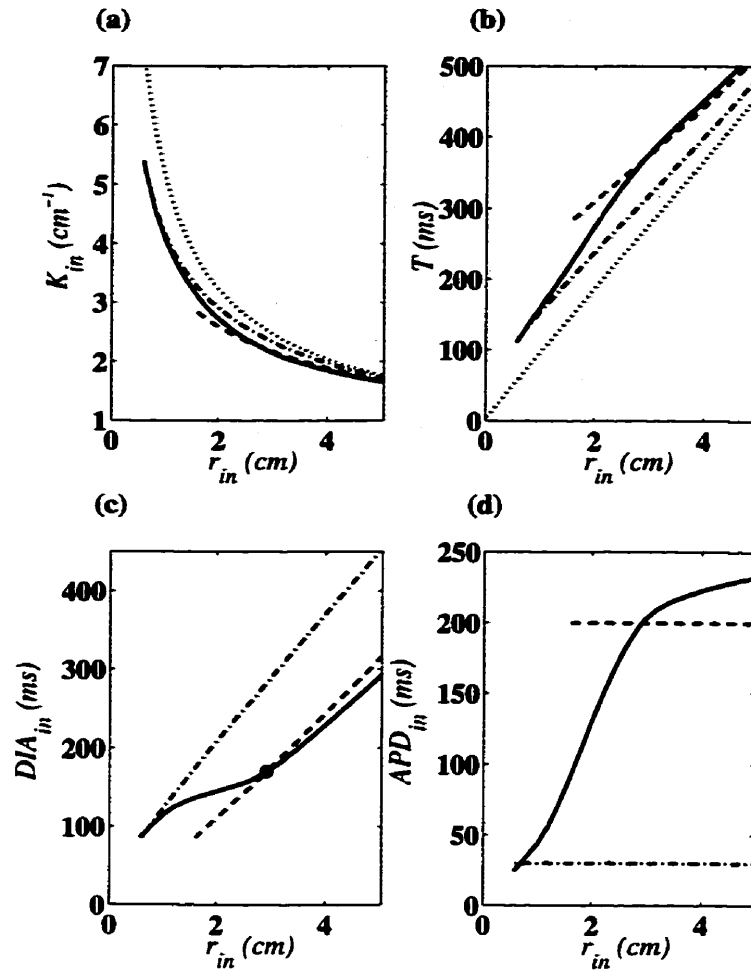


Figure 1.7: Same as fig. 1.6 for the functions coming from the slow model. The dashed curves are obtained with $APD = 170$ ms.

Finally, fig. 1.8 shows the form of the solutions with $r_{in} = r_{crit}$ (bottom row) and 0.6 cm, which is closed to r_{min} for the slow model (top row). r_{out} was taken 1 cm larger than r_{in} , beyond the range where its variation may influence the solution around r_{in} . Solutions are shown for the normal (left column) and slow (right column) model. The full curve is the activation front, and the dashed curve, the repolarization

front. After rotation, the two front are superimposed, except near r_{out} where the high negative curvature imposed by the boundary condition induced a noticeable reduction of the APD . The dotted curve is the locus of the points with $DIA = DIA_{min}(K)$. The region 1 enclosed all the points where the action potential is not finished, the regions 2, the points that are still in their refractory period. The region 3 corresponds to the excitable gap, in which a new action potential could propagated. For both r_{in} , the slow model has a smaller region 1 (smaller APD), longer region 2 (longer $DIA_{min}(K)$), resulting in a larger excitable gap (region 3). Moving from the center to the periphery, K and $DIA_{min}(K)$ decreases, such that the EG enlarges. Since $DIA_{min}(K)$ is much more sensitive to K in the slow model, it is responsible for the enlarged EG.

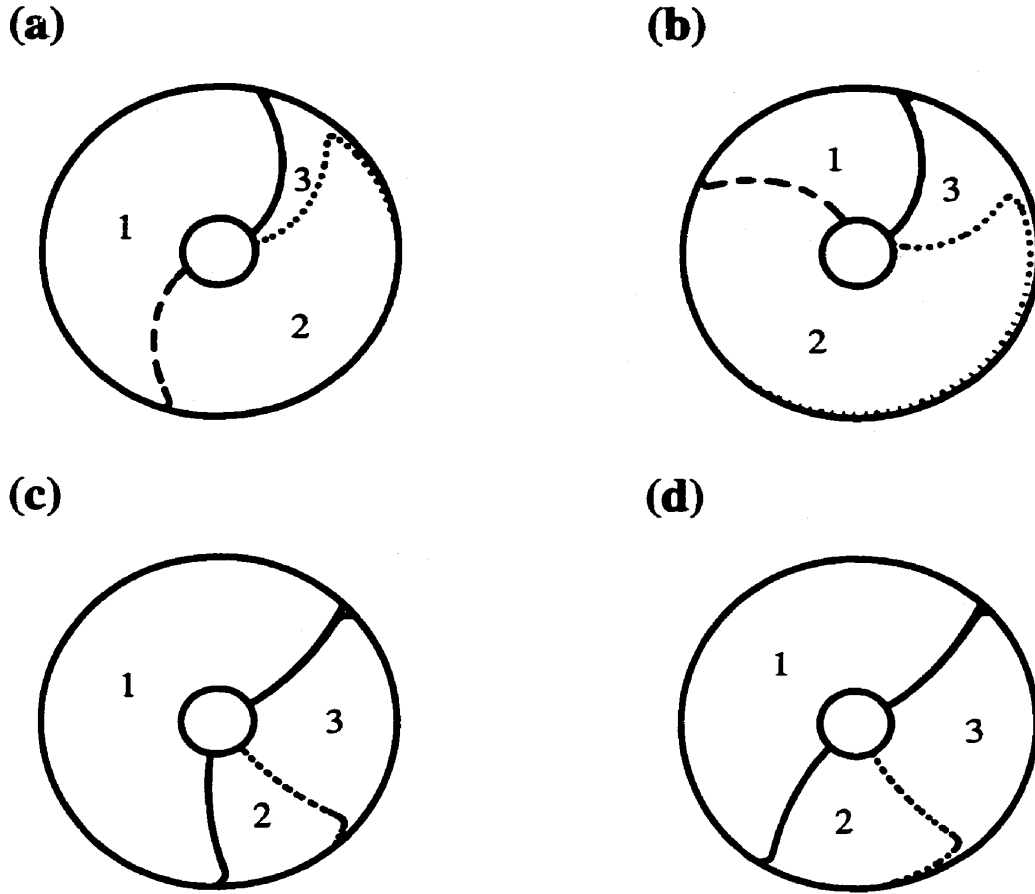


Figure 1.8: Depolarization (full curve), repolarization (dashed curve) and DIA_{min} (dotted curve) fronts for the normal (a,c) and slow model (b,d) for $r_{in} = 0.6 \text{ cm}$ (top row) and $r_{in} = r_{crit}$ (bottom row). These curves separate the domain in three distinct regions: 1- action potential (AP), 2- refractory period (RP), and 3- excitable gap (EG).

1.5 Discussion and conclusion

In previous works in space-clamp (and 1D cardiac domain), the importance of DIA was established to represent the behavior in a variety of situation in comparison with the period of stimulation (or propagation). Within this view, it is easily understood that the core of this work needed to be oriented in the same direction. Since higher dimension introduces curvature as a new player, the key was to represent its effect on the restitution and dispersion relations while excitability changes appears. This was the prelude to the development of the simplified cable equation with arbitrary K . This approach permitted to construct a set of relations which have the following points to note. First, $APD(K, DIA)$ can be represent by the multiplication of two function, one dependent of K , $APD_{\infty}(K)$, multiplying a function $f_{APD}(DIA)$. However most interesting is that in both case, it is possible to formulate a function $DIA_{min}(K)$ describing the variation of the refractory period with curvature. This relation permits to represent the velocity $\theta(K, DIA)$ by $\theta_{\infty}(K) - f_{\theta}(DIA - DIA_{min}(K))$ where $\theta_{\infty}(K)$ is the well known linear approximation for the velocity which is surprisingly good for K near K_{cr} . Note that K_{cr} may be slightly underestimate since the simulation used a finite discretization in space. On the other hand, the part $f_{\theta}(DIA - DIA_{min}(K))$ dependent on both K and DIA has the property to diminish when DIA diminishes and K augments since $DIA_{min}(K)$ translates the curve to higher DIA .

With those new relations, a simple system was constructed from which the period-1 solution is found. One interesting point was to look at the minimum obstacle radius r_{min} since it can be view as the minimal boundary for propagation. The simulations show that $DIA_{min}(K)$ is the determinant of r_{min} in both models. The direct consequence of this dependence in $DIA_{min}(K)$ is the low K_{in} found, even at r_{min} and this permits to neglige the curvature effect on APD on period-1 solution and fulfill the apriori condition of same curvature on depolarization and repolarization fronts. Intuitively, since slowing τ_j slow the propagation, the hypothesis was that it will diminish r_{min} . However $DIA_{min}(K)$ is higher and augments more rapidly with K than in the normal model which is responsible for the augmentation of r_{min} for the slow model.

As explained in sec. 1.4.4, results in 1D ring show that it exist a transition from period-1 solution to quasi-periodic patterns at the circumference corresponding to the point where the slope of the restitution curve equals unity (eq. (1.8)). So the $APD(K, DIA)$ relation is needed to get an insight on the system stability. Since DIA_{min} is limiting r_{min} , hypothetizing on the stability criteria derived in 1D is interesting. Noting that eq. (1.8) is a total derivative, the uses of the partial derivative on DIA must be adequate. Using the chain rule, it follow that $dAPD/dDIA = \partial APD/\partial DIA + \partial APD/\partial K \cdot dK/dDIA$. Knowing that the curvature effect on APD can be neglected, it follows that $\partial APD/\partial K \approx 0$, thus the criteria seems applicable even in 2D propagation. Simulations results for the normal model

did not differ from the reference model formulate only with $\theta_\infty(K)$ while the obstacle radius decreases to r_{crit} . The main reason comes from the speed invariance on DIA unless it is near $DIA_{min}(K)$ which is not the case near r_{crit} . This means that if the condition given by 1D theory is applicable, the form of solution depends only on curvature for the period-1 solution. But, if this characteristic on the velocity cannot be found, like for the slow model, the simplification is not obvious. Indeed, since $f_\theta(DIA - DIA_{min}(K))$ vary in this case even at high DIA due to K via $DIA_{min}(K)$ and the variation with DIA , there is a difference of solution with the reference model and because the solution depends on DIA , relation $APD(K, DIA)$ is necessary to investigate the solution. However, the hypothesis was again that the slow $[Na]$ dynamic will diminish the critical radius because it slow the propagation but as viewed before, the curvature found in the solutions are small in comparison with K_{cr} and this is responsible, with the shift on velocity with $DIA_{min}(K)$, for the slight augmentation of r_{crit} in the slow model. However simulation of spiral waves have shown (ref. J. Leon) that slowing j stabilized the solution which seems to contredict our results. However as fig. 1.4 shows, when $K > 5.4 \text{ cm}^{-1}$, there is a larger zone of period-1 solution. Since spiral wave does not attach on an obstacle, it can be possible that curvature is greater (that will slow the propagation) and thus will have a diminished r_{crit} and be more stable.

Chapitre 2

Discussion

L'objectif premier de ces travaux a été d'obtenir des formulations permettant de déterminer la dépendance conjointe de la courbure et de la prématurité sur la vitesse θ du front de dépolarisation et la durée du potentiel d'action *APD*. Une formulation a été cherchée qui rendrait ces fonctions applicables à l'étude des régimes transitoires et stationnaires de propagation dans le milieu bidimensionnel. Pour cette raison, les relations devaient pouvoir décrire des rythmes rapides de circulation et des courbures élevées. Ces résultats permettront d'étudier ultérieurement les solutions plus générales que celle de période-1.

Le premier modèle utilisé pour étudier les effets de la courbure a été le modèle de symétrie polaire avec une stimulation centrale. Les résultats obtenus sur du tissu au repos ont montré les limitations de cette approche. Les conditions de symétrie et

l'effet transitoire de la stimulation au centre du tissu ont empêché d'extraire l'impact de fortes courbures sur la propagation. Ces effets ont été encore plus important sur l'*APD* à cause de la nature lente du processus. Ces limitations ont conduit à une formulation permettant l'étude de la dynamique dans le cas d'une propagation avec courbure constante (c.f. éq (1.2)) qui a permis d'obtenir l'effet des courbures élevées.

Des travaux ont montré que le déterminant majeur de la réponse à l'entraînement du modèle MBR, est la courbe de restitution de l'*APD*. Dans le modèle MBR avec les paramètres à leurs valeurs nominales, l'*APD* est représentée par une fonction invariante de l'intervalle diastolique (*DIA*). Ceci permet de reproduire la réponse du modèle représentant la cellule stimulée par un modèle itératif. Dans la version la plus simple de ce modèle, la séquence des intervalles diastoliques est décrite par la relation $DIA_{i+1} = BCL - APD(DIA_i)$ où *BCL* est la période de stimulation. La variable *DIA* a été plus appropriée que la période de stimulation pour décrire l'effet de la prématurité sur l'*APD* [17]. Cette conclusion a été confirmée par l'extension de ce modèle à une boucle unidimensionnel en ajoutant la courbe de dispersion $\theta(DIA)$ de la vitesse du front de dépolarisation, elle aussi invariante par rapport à *DIA*. À nouveau, ce modèle simple a permis de reproduire plusieurs caractéristiques des régimes de réentrée du modèle MBR. Dans le cas de la boucle 1D, le paramètre de bifurcation a été la circonférence de la boucle au lieu de la période de stimulation [18].

C'est guidé par ces résultats que DIA a été choisi pour exprimer l'excitabilité et la repolarisation dans le modèle MBR bidimensionnel. Des relations pour APD et θ ont été cherchées qui, pour $K = 0$, seraient identiques à celles utilisées en 1D. Cette contrainte a conduit à une représentation de θ différente de celles où la période de rotation décrivait l'effet de la prématurité [26, 27, 34, 35]. La courbe de restitution d' APD doit être incluse dans tout modèle cardiaque réaliste parce que la présence du plateau et sa sensibilité à la prématurité sont les caractéristiques qui distinguent les cellules cardiaques des neurones.

Les fonctions $APD(K, DIA)$ et $\theta(K, DIA)$ calculées avec l'approximation du modèle ionique de réaction-diffusion (modèle ARDI) (éq. (1.2)) généralisent les expressions trouvées pour la cellule stimulée et la boucle 1D en introduisant la courbure comme facteur supplémentaire.

La dépendance en courbure et en prématurité est séparée en deux termes distincts dans la relation $APD(K, DIA)$ (éq. (1.7)) et ce pour les deux variantes du modèle ionique que nous avons étudiées, bien que la forme du terme dépendant de DIA diffère entre ces deux variantes. La courbure agit sur la valeur asymptotique $APD_{\infty}(K)$, la durée du potentiel d'action propageant sur du tissu au repos. Cette relation est la même pour les deux variations du modèle ionique. Comme il a été expliqué à la section 1.4.3, la durée du potentiel d'action est augmentée lorsque la

courbure est convexe. Le phénomène devient important pour des courbures élevées parce que l'amplitude du courant de diffusion est de l'ordre de grandeur des courants repolarisants.

Pour $\theta(K, DIA)$ (éq (1.6)), K influe sur la vitesse asymptotique $\theta_\infty(K)$ et sur la partie $(f_\theta(DIA - DIA_{min}(K)))$, dépendante de l'excitabilité, où la courbure agit alors comme facteur de translation des courbes. Lorsque K est élevé, $DIA_{min}(K)$ augmente, ce qui a pour effet de diminuer la vitesse. La présence du terme f_θ dans $\theta(K, DIA)$ mesure à quel point la prématurité dépasse localement la période réfractaire absolue donnée par $DIA_{min}(K)$.

Contrairement à ce qui est décrit dans la littérature, l'approximation linéaire, utilisée dans la formulation de $\theta_\infty(K)$, reste adéquate pour des courbures près de K_{cr} , la plus grande courbure soutenant la propagation. Dans le tissu au repos, le courant sodique responsable de la dépolarisation est beaucoup plus élevé que les autres courants. Cette grande amplitude de I_{Na} contraint l'activation à une zone restreinte du tissu. La propagation du front peut ainsi être représentée par le déplacement d'une courbe dans l'espace. Le modèle à symétrie polaire permet de retrouver cette relation jusqu'à $K = 15 \text{ cm}^{-1}$. Au delà de cette valeur, l'effet de la courbure est masqué. Dans [24], Cabo et coll. ont montré que le rayon critique du front d'activation pouvant propager est de $200 \text{ } \mu\text{m}$. Cette valeur concorde avec celle calculée avec l'approximation de l'équation (1.2) ($K_{cr} = 50 \text{ cm}^{-1}$).

Les relations APD et θ ont été utilisées dans un modèle simplifié de basse dimension pour étudier les réentrées de période-1 autour d'un obstacle anatomique. Une solution de période-1 exige une invariance de la morphologie de l'onde et une vitesse de rotation constante à tout moment de la réentrée. À cause de la forme des fonctions (DIA_{min} , θ et APD) et des conditions frontières à la circonférence interne et externe du disque, il n'existe qu'une seule solution de période-1 pour un domaine compris entre le rayon de l'obstacle r_{in} et le rayon externe r_{out} . Cette conclusion a montré la nécessité d'inclure l' APD dans la formulation du modèle puisqu'elle prescrit l'intervalle diastolique correspondant.

L'étude du modèle simplifié a établi que $DIA_{min}(K)$ est le déterminant de r_{min} , la valeur minimal de r_{in} pour laquelle une solution de période-1 existe. L'effet de $DIA_{min}(K)$ sur la vitesse limite la courbure maximale des solutions de période-1 dans un intervalle où l'effet de K sur l' APD est négligeable. La variation de DIA est minimale entre r_{in} et r_{out} puisque la période de rotation doit être constante. Ce dernier point garantit que le front d'activation et celui de repolarisation auront approximativement la même courbure dans tout le domaine entre r_{in} et r_{out} , l'une des hypothèses utilisées dans le calcul du modèle simplifié. Ces résultats concordent avec ceux obtenus numériquement dans [42] avec le modèle ionique de Luo-Rudy [43]. Dans ces simulations, les valeurs de l' APD sont légèrement plus grandes en r_{in} qu'en

r_{out} . Ce point corrobore notre conclusion sur l'effet négligeable de la courbure sur la durée du potentiel d'action pour les régimes de rotation de période-1. r_{min} est plus grand lorsque la dynamique du sodium est ralentie. Ceci est dû à l'augmentation plus importante de $DIA_{min}(K)$ avec K .

Les travaux sur la cellule stimulée et la boucle 1D ont montré que les solutions de période-1 deviennent instables lorsque DIA atteint la valeur DIA_{crit} où $dAPD/dDIA = 1$ (eq. (1.8)). Les résultats de Xie et coll. [42] suggèrent qu'un critère similaire peut s'appliquer sur le modèle d'anneau. Pour cette configuration, l'équation (1.8) devient

$$\frac{dAPD}{dDIA} = \frac{\partial APD}{\partial DIA} + \frac{\partial APD}{\partial K} \frac{dK}{dDIA}. \quad (2.1)$$

$\partial APD/\partial K \approx 0$ puisque que l'effet de K sur l' APD est minimal lors d'une réentrée de période-1. Le critère de stabilité pour l'anneau serait donc similaire à celui dérivé pour la cellule et la boucle 1D. La période au point critique, $T_{crit} = DIA_{crit} + APD(DIA_{crit})$, est déterminée par les caractéristiques de la courbe de restitution. Connaissant T_{crit} , le rayon critique de l'obstacle est donné par la relation $r_{crit} = \theta(K, DIA_{crit}) T_{crit}/2\pi$. Si DIA_{crit} se trouve dans une portion constante de f_θ , comme c'est le cas dans le modèle normal, r_{crit} ne dépend alors que de la courbure et de T_{crit} . Pour le modèle lent, la variation de $DIA_{min}(K)$ est si importante que le terme

f_θ de la vitesse n'est pas saturé à DIA_{crit} . Dans ce cas, f_θ ne peut être négligé dans le calcul de r_{crit} et des solutions de période-1. Donc, en général, r_{crit} dépend de l'équilibre entre DIA_{crit} , qui définit APD_{crit} , et le ralentissement de la propagation. La diminution de la vitesse vient de l'influence de K sur $\theta_\infty(K)$ et sur $DIA_{min}(K)$ via le terme f_θ . r_{crit} obtenu pour le modèle ralenti est légèrement supérieur à celui trouvé pour le modèle normal.

Certaines indications montrent que d'augmenter τ_j peut stabiliser les vortex dans un milieu 2D continu [44], ce qui va à l'encontre des conclusions sur l'anneau. Cette différence peut venir de l'utilisation d'un autre modèle ionique dont les fonctions $APD(K, DIA)$, $DIA_{min}(K)$ et $\theta(K, DIA)$ diffèreraient de celles tirées du modèle MBR. Elle peut aussi indiquer que le centre d'un vortex ajoute une contribution spécifique nécessaire à la représentation de basse dimension d'une réentrée sans obstacle [29]. En fait, pour une réentrée dans l'anneau de tissu, la condition frontière de flux nul contraint les isopotentiels à être perpendiculaire à l'obstacle ce qui n'est pas le cas pour un vortex. Il existe, pour ce type de réentrée, un point caractérisé par un potentiel au-dessus du potentiel de repos (point q) où le front d'activation et la front d'inactivation coïncident. L'onde, pour propager autour du centre, active les cellules qui se trouvent en avant du front. Au point q , le front ne peut pénétrer le centre car le tissu n'est plus excitable, le potentiel moyen étant à un niveau où le courant sodique ne peut s'activer. Le courant diffusif causé par la différence de potentiel

entre le centre et l'onde de réentrée doit influencer l'*APD* et la vitesse d'activation. La contribution exacte est cependant inconnu.

Les fonctions $DIA_{min}(K)$, $\theta(K, DIA)$ et $APD(K, DIA)$ sont calculées en utilisant l'approximation de courbure constante en propagation. Dans notre modèle simplifié, la variation de courbure a lieu dans deux minces régions près de r_{in} et r_{out} . En dehors de ces régions, la courbure K varie très peu. Cette conclusion est vraie même pour $r = r_{min}$ correspondant à la solution ayant les courbures les plus élevées. Le résultat suggère que la largeur du domaine a un effet sur la solution que lorsque l'anneau est plus mince que la largeur des deux zones de variations de la courbure. Dans ce cas, la condition frontière en r_{out} contraint la courbure au centre et accélère la rotation. La largeur nécessaire pour découpler l'effet de r_{out} sur la solution est autour de 1 *cm*.

Ce résultat sur la variation de courbure dans l'espace permet de questionner la validité du modèle ARDI. Les relations trouvées avec K constant sont-elles applicables quand la courbure varie rapidement dans deux zones restreintes du tissu dans les solutions de réentrée? Les courbures sont basses dans les réentrées de période-1 avec un maximum autour de 6 cm^{-1} pour le plus petit obstacle de rayon r_{min} . Si le critère de stabilité en 1D est applicable en 2D, la courbure à la bifurcation est alors inférieure à 6 cm^{-1} . La variation dK/ds est donc négligeable même si elle a lieu dans un espace restreint puisque K est faible. De plus, les résultats obtenus avec le modèle

de symétrie polaire correspondent à ceux du modèle ARDI jusqu'à des courbures près de 10 cm^{-1} . En supposant que la variation dK/dt dans le modèle de symétrie polaire est comparable à l'effet de dK/ds , il est possible de conclure que les relations obtenues avec K constant sont adéquates pour le calcul des solutions de période-1.

Les résultats du modèle cinétique sur l'importance de la courbure sont confirmés par les simulations numériques [42]. La forme de la solution dans l'anneau (fig. 1(d) dans [42]) est fort semblable à celle prédite par le modèle cinétique. De plus, la courbe de restitution de ce modèle montre que l'*APD* à l'obstacle n'est que légèrement plus élevé qu'à la frontière externe (fig. 3 dans [42]). Ce point confirme que les courbures en jeu lors de la réentrée autour d'un obstacle sont faibles et que la courbure tend à augmenter l'*APD* au centre.

Puisque les relations représentaient adéquatement la dynamique du modèle a symétrie polaire jusqu'à des courbures de 6 cm^{-1} , il faudrait que les transitoires soit très fortement courbées pour y déceler un effet notable de dK/ds . La repolarisation est un phénomène lent, de telle sorte que la repolarisation de chaque site devrait être soumise à une courbure effective qui serait une moyenne temporelle et spatiale de la courbure existant pendant tout le processus de repolarisation. En utilisant la valeur de K existant au moment de la dépolarisation pour calculer l'*APD*, son influence serait probablement surestimée. Le même argument peut aussi s'appliquer à $\theta(K, DIA)$ et

$DIA_{min}(K)$. Cependant, puisque qu'ils correspondent a des phénomène beaucoup plus rapides et localisés, l'influence de dK/ds devrait être moindre et les relations devraient rester proches de la dynamique. Notons en dernier lieu que l'approximation de courbure constante est limitée car l'influence de l'évolution de la courbure dans l'espace et dans le temps sur θ et APD n'est pas prise en compte dans le calcul de ces fonctions. Si les courbures sont élevées, le terme dépendant de K est plus important et une variation de courbure pourrait modifier les caractéristiques de propagation.

La variation de courbure trouvée dans les zones près des frontières indique la nécessité d'utiliser une discrétisation spatiale particulière pour la résolution du modèle ionique dans l'anneau 2D. Puisque la variation de la courbure K est restreinte aux deux minces régions près des frontières en r_{in} et r_{out} , le maillage à utiliser en ces endroits devra être plus fin pour éviter les erreurs numériques. Les résultats présentés par Xie et coll. [42] montrent une dépendance des solutions en r_{out} même si le tissu a une largeur de plus de 1 *cm*. Cependant, le maillage utilisé était défini par une discrétisation angulaire constante et un incrément de rayon constant. Ce choix amène une résolution spatiale de moins en moins fine lorsque r augmente. Ce point serait probablement la source de la différence de conclusion sur l'effet de r_{out} sur la dynamique.

Conclusion

L'utilisation de l'approximation du modèle ionique de réaction-diffusion a permis de formuler des relations pour θ , APD et DIA_{min} lors de la propagation dans du tissu cardiaque 2D. Ces résultats ont montré que l'inclusion de la courbure dans la propagation amène une augmentation de la période réfractaire qui est plus importante lorsque la dynamique de récupération de l'excitabilité est ralentie. De plus, l' APD est augmenté pour des courbures importantes à cause des courants de diffusion. En incluant ces fonctions dans un modèle cinétique de propagation autour d'un obstacle, il est ressorti que le facteur limitant pour r_{min} , la valeur minimale de r_{in} pour laquelle une solution de période-1 existe, est $DIA_{min}(K)$. Ainsi, changer le rayon de l'obstacle amène la modification de la solution de période-1. Dans ce régime, la courbure reste basse résultant en une quasi-invariance de l' APD avec K . De plus, puisque la variation de K dans l'espace est limitée à deux minces zones près des frontières en r_{in} et r_{out} , l'approximation de même courbure pour le front d'activation et de repolarisation est adéquate. L'utilisation de $APD(DIA)$, $DIA_{min}(K)$ et $\theta(K, DIA)$ est nécessaire pour obtenir une reconstruction réaliste des solutions. Ce point est encore plus im-

portant lorsque la récupération de l'excitabilité est ralentie.

Maints travaux futurs seraient à considérer. Une dérivation d'un modèle cinétique plus général permettrait d'étudier les solutions transitoires de mêmes que la stabilité des solutions de période-1. La méthode pourrait être basée sur la théorie cinétique telle que dérivée dans la littérature [45, 41]. De plus, à la lumière des critères de discrétisation, la résolution du modèle ionique complet permettrait de vérifier les limites de la représentation cinétique. Il serait alors possible d'étudier la différence fondamentale entre la réentrée autour d'un obstacle et celle sans obstacle. L'utilisation d'un modèle de jonctions intercellulaires permettrait de juger de l'importance de l'aspect discret sur la propagation du milieu cardiaque 2D. L'expérimentation sous fluorescence établirait une base comparative pour les résultats numériques. L'important dans ce cas serait d'utiliser des tissus dont le rapport d'anisotropie serait partout constant. Ainsi, par des transformations géométriques du domaine, l'équivalent isotrope offrira des conditions semblables aux modèles théoriques [46].

Références

- [1] FRAME, L. H., PAGE, R. L., BOYDEN, P. A., FENOGLIO, J. J. et HOFFMAN, B. F. (1987). Circus movement in the canine atrium around the tricuspid ring during experimental atrial flutter and during reentry in vitro. Circulation, 76, 1155–1175.
- [2] BRUGADA, J., BOERSMA, L., KIRCHHOF, C. J., HEYNEN, V. V. et ALLESSIE, M. A. (1991). Reentrant excitation around a fixed obstacle in uniform anisotropic myocardium. Circulation, 84, 1296–1306.
- [3] IKEDA, T., YASHIMA, M., UCHIDA, T., HOUGH, D., FISHBEIN, M. C., MANDEL, W. J., CHEN, P. S. et KARAGUEUZIAN, H. T. (1997). Attachment of meandering reentrant wave fronts to anatomic obstacles in the atrium: Role of the obstacle size. Circ. Res., 81, 753–764.
- [4] ALLESSIE, M. A., BONKE, F. I. et SCHOPMAN, F. J. G. (1977). 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., 41, 9–18.

- [5] PERTSOV, A. M., DAVIDENKO, J. M., SALOMONSZ, R., BAXTER, W. T. et JALIFE, J. (1993). Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. Circ. Res., 72, 631–650.
- [6] OKAJIMA, M., FUJIMO, T., KOBAYSHI, T. et YAMADA, K. (1968). Computer simulation of the propagation process in excitation of the ventricles. Circ. Res., 23, 203–211.
- [7] FAST, V. G. et EFIMOV, I. R. (1991). Stability of vortex rotation in excitable medium. Physica D, 49, 75–81.
- [8] LEON, L. J., ROBERGE, F. A. et VINET, A. (1994). Simulation of two-dimensional anisotropic cardiac reentry : Effects of the wavelength on reentry characteristics. Ann. Biomed. Eng., 22, 592–609.
- [9] XU, A. et GUEVARA, M. R. (1998). Two forms of spiral-wave reentry in an ionic model of ischemic ventricular myocardium. Chaos, 8, 157–174.
- [10] COURTEMANCHE, M. (1995). Wave propagation and curvature effects in a model of excitable media. Chaos, Solitons & Fractals, 5, 527–542.
- [11] CHIALVO, D. R. et JALIFE, J. (1987). Non-linear dynamics of cardiac excitation and impulse propagation. Nature, 330, 749–752.

- [12] CHIALVO, D. R., GILMOUR, R. F. et JALIFE, J. (1987). Low dimensionnal chaos in cardiac tissue. Nature, 343, 653-657.
- [13] VINET, A., CHIALVO, D. R., MICHAELS, D. C. et JALIFE, J. (1990). Non-linear dynamics of rate-dependent activation in models of single cardiac cells. Circ. Res., 67, 1512-1524.
- [14] CHIALVO, D. R., MICHAELS, D. C. et JALIFE, J. (1990). Supernormal excitability as a mechanism of chaotic dynamics of activation in cardiac purkinje fibers. Circ. Res., 66, 525-545.
- [15] LEWIS, T. J. et GUEVARA, M. R. (1990). Chaotic dynamics in an ionic model of the propagated cardiac action potential. J. Theor. Biol., 146, 407-432.
- [16] ITO, H. et GLASS, L. (1991). Theory of reentrant excitation in a ring of cardiac tissue. Physica D, 56, 84-106.
- [17] VINET, A. et ROBERGE, F. A. (1994). Analysis of an iterative difference equation model of the cardiac cell membrane. J. Theor. Biol., 170, 201-214.
- [18] COURTEMANCHE, M., KEENER, J. P. et GLASS, L. (1996). A delay equation representation of pulse circulation on a ring in excitable media. SIAM J. Appl. Math., 56, 119-142.
- [19] BEELER, G. W. et REUTER, H. (1977). Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. J. Physiol., 268, 177-210.

- [20] DROUHARD, J.-P. et ROBERGE, F. (1987). Revised formulation of the Hodgkin-Huxley representation of the sodium current in cardiac cells. Comp. Biomed. Res., 20, 333-350.
- [21] CABO, C., PERTSOV, A. M., BAXTER, W. T., DAVIDENKO, J. M., GRAY, R. A. et JALIFE, J. (1994). Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. Circ. Res., 75, 1014-1028.
- [22] KNISLEY, S. B. et HILL, B. C. (1995). Effects of bipolar point and line stimulation in anisotropic rabbit epicardium: Assessment of the critical radius of curvature for longitudinal block. IEEE Trans. Biomed. Eng., 42, 957-966.
- [23] FAST, V. G. et KLÉBER, A. G. (1995). Cardiac tissue geometry as a determinant of unidirectional conduction block: Assessment of microscopic excitation spread by optical mapping in patterned cell cultures and in a computer model. Cardiovasc. Res., 29, 697-707.
- [24] CABO, C., PERTSOV, A. M., DAVIDENKO, J. M. et JALIFE, J. (1998). Electrical turbulence as a result of the critical curvature for propagation in cardiac tissue. Chaos, 8, 116-126.
- [25] ZYKOV, V. S. (1987). Simulation of Wave Processes in Excitable Media. Manchester University Press, Manchester.
- [26] ZYKOV, V. S. (1987). Kinematics of the non-steady circulation of helical waves in an excitable medium. Biophysics, 32, 365-369.

- [27] MERON, E. et PELCÉ, P. (1988). Model for spiral wave formation in excitable media. Phys. Rev. Lett., 60, 1880–1883.
- [28] MERON, E. et PELCÉ, P. (1989). Nonlocal effects in spiral waves. Phys. Rev. Lett., 63, 684–687.
- [29] MERON, E. (1991). The role of curvature and wavefront interactions in spiral-wave dynamics. Physica D, 49, 98–106.
- [30] KEENER, J. P. (1986). A geometrical theory for spiral waves in excitable media. SIAM J. Appl. Math., 46, 1039–1056.
- [31] TYSON, J. J. et KEENER, J. P. (1987). Spiral waves in a model of myocardium. Physica D, 29, 215–222.
- [32] TYSON, J. J. et KEENER, J. P. (1988). Singular perturbation theory of travelling waves in excitable media. Physica D, 32, 327–361.
- [33] MIKHAILOV, A. S. et ZYKOV, V. S. (1991). Kinematical theory of spiral waves in excitable media: Comparison with numerical simulations. Physica D, 52, 379–397.
- [34] PERTSOV, A. M., WELLNER, M. et JALIFE, J. (1997). Eikonal relation in highly dispersive excitable media. Phys. Rev. Lett., 78, 2656–2659.
- [35] WELLNER, M. et PERTSOV, A. M. (1997). Generalized eikonal equation in excitable media. Phys. Rev. E, 55, 7656–7661.

- [36] VINET, A. et ROBERGE, F. A. (1994). Excitability and repolarization in an ionic model of the cardiac cell membrane. J. Theor. Biol., 170, 183–199.
- [37] VINET, A. et ROBERGE, F. A. (1994). The dynamics of sustained reentry in a ring model of cardiac tissue. Ann. Biomed. Eng., 22, 568–591.
- [38] BOERSMA, L., BRUGADA, J., ABDOLLAH, H., KIRCHHOF, C. et AL-LESSIE, M. (1994). Effects of heptanol, class Ic, and class III drugs on reentrant ventricular tachycardia. Circulation, 90, 1012–1022.
- [39] JALIL, E., FRANC, P. L., LEBEAU, R., MOLIN, F., COSTI, P. et KUS, T. (1998). Effects of procainamide on the excitable gap composition in common human atrial flutter. PACE, 21, 528–535.
- [40] KEENER, J. P. (1991). An eikonal-curvature equation for action potential propagation in myocardium. J. Math. Biol., 29, 629–651.
- [41] HAGBERG, A. et MERON, E. (1998). Kinematic equations for front motion and spiral-wave nucleation. Physica A, 249, 118–124.
- [42] XIE, F., QU, Z. et GARFINKEL, A. (1998). Dynamics of reentry around a circular obstacle in cardiac tissue. Phys. Rev. E, 58, 6355–6358.
- [43] LUO, C. et RUDY, Y. (1991). A model of the ventricular cardiac action potential. Circ. Res., 68, 1501–1526.
- [44] LEON, L. J. Communication interne. Université de Montréal.

- [45] MIKHAILOV, A. S., DAVYDOV, V. A. et ZYKOV, V. S. (1994). Complex dynamics of spiral waves and motion of curves. Physica D, 70, 1–39.

- [46] WINFREE, A. T. (1996). On measuring curvature and electrical diffusion coefficients in anisotropic myocardium: Comments on "effects of bipolar point and line stimulation in anisotropic rabbit epicardium: Assessment of the critical radius of curvature for longitudinal block". IEEE Trans. Biomed. Eng., 43, 1200–1203.

Annexe A

Modèle cellulaire cardiaque

Le modèle myocardique cardiaque traité est un modèle de membrane d'une cellule *space-clamped* décrit par un ensemble d'équations différentielles. Il s'agit du modèle de Beeler-Reuter [19] modifié par Drouhard et Roberge [20] (modèle MBR). La grande différence avec le modèle de Beeler-Reuter est la modification de certains paramètres comme $\bar{g}_{Na}$ et V_{Na} .

A.1 Équations du modèle

Les différents paramètres et variables sont :

C_m	est la capacité membranaire spécifique ($1 \mu F cm^{-2}$),
I_{ion}	est le courant ionique total ($\mu A cm^{-2}$),
I_{st}	est le courant de stimulation ($\mu A cm^{-2}$),
V	est le potentiel membranaire (mV),
$[Ca]$	est la concentration en calcium intracellulaire,
Ca	est la concentration en calcium intracellulaire multipliée par 10^7 , $Ca = 10^7 \times [Ca]$,
I_{Na}	est le courant sodique ($\mu A cm^{-2}$),
I_{si}	est un courant composite principalement contrôlé par le calcium ($\mu A cm^{-2}$),
$\bar{g}_{Na}$ et $\bar{g}_s$	sont des conductances maximales ($\bar{g}_{Na} = 15 mS cm^{-2}$, $\bar{g}_s = 0.09 mS cm^{-2}$),

E_{Na} et E_{si} sont les potentiels d'équilibre (type Nernst) avec $E_{Na} = 40 \text{ mV}$, et E_{si} fonction de $[Ca]$,

I_{K1} et I_{x1} sont des courants potassiques ($\mu A cm^{-2}$) définis par des fonctions empiriques.

Les équations du modèle sont les suivantes :

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C_m} (I_{st} - I_{ion}), \quad (\text{A.1})$$

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{Ca} + I_K, \quad (\text{A.2})$$

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}), \quad (\text{A.3})$$

$$I_K = I_{K1} + x1 \cdot I_{x1}, \quad (\text{A.4})$$

$$I_{si} = \bar{g}_s df (V - E_s([Ca])), \quad (\text{A.5})$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{1}{\tau_m(V)} (m_\infty(V) - m), \quad (\text{A.6})$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{1}{\tau_h(V)} (h_\infty(V) - h), \quad (\text{A.7})$$

$$\frac{dj}{dt} = \frac{1}{\tau_j(V)} (j_\infty(V) - j), \quad (\text{A.8})$$

$$\frac{dd}{dt} = \frac{1}{\tau_d(V)} (d_\infty(V) - d), \quad (\text{A.9})$$

$$\frac{df}{dt} = \frac{1}{\tau_f(V)} (f_\infty(V) - f), \quad (\text{A.10})$$

$$\frac{dx1}{dt} = \frac{1}{\tau_{x1}(V)} (x1_\infty(V) - x1), \quad (\text{A.11})$$

$$\frac{d[Ca]}{dt} = 10^{-7} \bar{g}_s df (V - E_s([Ca])) + 0.07 (10^{-7} - [Ca]). \quad (\text{A.12})$$

Les fonctions décrivant les courants potassiques sont :

$$I_{x1} = 0.8 \frac{\exp(0.04(V + 77)) - 1}{\exp(0.04(V + 35))} \quad (\text{A.13})$$

$$I_{K1} = 0.35 \left[4 \frac{\exp(0.04(V + 85)) - 1}{\exp(0.08(V + 53)) + \exp(0.04(V + 53))} + 0.2 \frac{V + 23}{1 - \exp(-0.04(V + 23))} \right] \quad (\text{A.14})$$

Par ailleurs, E_{si} est donné par :

$$E_{si} = -82.3 - 13.0287 \ln [Ca] \quad (\text{A.15})$$

Le modèle MBR est un modèle à huit (8) variables : $V, m, j, h, d, f, x1$ et $[Ca]$.

Pour les variables m, h, j, d, f et $x1$, les constantes de temps τ_y et les valeurs à l'équilibre $y_{\infty}(V)$ sont exprimées en fonction des taux d'ouverture $\alpha_y(V)$ et de fermeture $\beta_y(V)$ des canaux correspondant. On a :

$$\begin{aligned} \tau_y(V) &= \frac{1}{\alpha_y(V) + \beta_y(V)} \\ y_{\infty}(V) &= \frac{\alpha_y(V)}{\alpha_y(V) + \beta_y(V)} \end{aligned}$$

Les α et β sont donnés par des expressions de la forme :

$$\alpha = \frac{C_1 \exp [C_2 (V + C_3)] + C_4 (V + C_5)}{\exp [C_6 (V + C_3)] + C_7} \quad (\text{A.16})$$

avec les paramètres présentés au tableau suivant:

Tableau A.1: Les paramètres du modèle MBR

Constante ms^{-1}	C_1 ms^{-1}	C_2 mV^{-1}	C_3 mV	C_4 $\text{mV}^{-1}\text{ms}^{-1}$	C_5 mV	C_6 mV^{-1}	C_7
α_m	0	0	42.65	0.9/1.1	42.65	0	-1
β_m	1.437/1.1	-0.085	39.75	0	0	0	0
α_h	0.1/0.6	-0.193	79.65	0	0	0	0
β_h	1.7/0.6	0	20.5	0	0	-0.095	1
α_{x1}	0.0005	0.083	50	0	0	0.057	1
β_{x1}	0.0013	-0.06	20	0	0	-0.04	1
α_j	0.055	-0.25	78	0	0	-0.2	1
β_j	0.3	0	32	0	0	-0.1	1
α_d	0.095	-0.01	-5	0	0	-0.072	1
β_d	0.07	-0.017	44	0	0	0.05	1
α_f	0.012	-0.0008	28	0	0	0.15	1
β_f	0.0065	-0.02	30	0	0	-0.2	1

Ces paramètres sont donnés dans [19] et [20]. Cependant, il y a modification au niveau de α_m , β_m , α_h et β_h qui sont divisés respectivement par 1.1 et 0.6 comparativement à l'expression donnée dans [20]. Par ailleurs, la constante C_2 de α_f est mise égale à -0.0008 en lieu et place de -0.008 comme dans [19].

Pour les équations sur le calcium, la formulation donnée dans [19] a été retenue. Un changement d'échelle a également été effectué sur les concentrations de calcium.

Si la concentration de calcium multipliée par 10^7 est considérée, alors :

$Ca = 10^7[Ca]$, le changement de variable

et les équations (A.15) et (A.12) sont modifiées et deviennent

$$E_s = -82.3 - 13.0287 (\ln(Ca) - \ln(10^7)) , \quad (A.17)$$

$$\frac{dCa}{dt} = \bar{g}_s df(V - E_s(Ca)) + 0.07(1 - Ca) . \quad (A.18)$$

A.2 Courants

Les travaux expérimentaux ont permis de construire un modèle constitué de trois types de courants représentant les phases du potentiel d'action (PA). Il y a le courant sodique I_{Na} responsable de la dépolarisation de la cellule, un courant hybride d'entrée secondaire I_{si} permettant de retrouver le plateau du PA et le courant potassique I_K responsable de la repolarisation.

A.2.1 I_{ion}

L'équation du dV/dt (équ. (A.1)) est nulle lorsque que I_{ion} vaut 0 (sans stimulation). La figure A.1 montre les différents courants ioniques du modèle et le courant total (I_{ion}) lorsque la cellule est en voltage imposé.

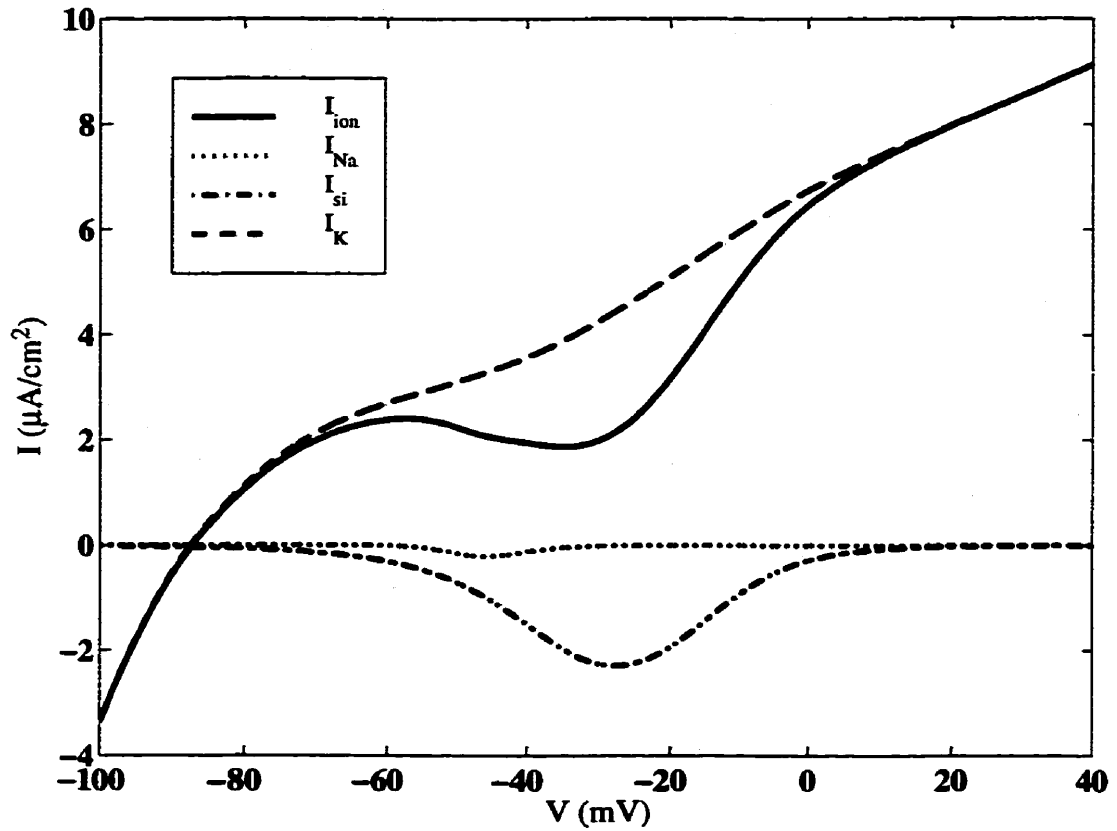


Figure A.1: Les courants du modèle cellulaire

Pour les paramètres définis dans la section A.1, le modèle cellulaire n'a qu'un point d'équilibre stable pour $V = -86.93 \text{ mV}$. De plus, les dérivées des équations (A.6 - A.8) sont nulles lorsque les variables y_i correspondant à $m, h, j, d, f, x1$ prennent les valeurs $y_{i\infty}$. Le courant I_{ion} est positif pour des valeurs supérieures à la valeur d'équilibre. Si le courant de stimulation I_{st} est nul, dV/dt sera négatif pour les valeurs positives de I_{ion} et positif pour les valeurs négatives. Il faut noter que cette conclusion ne tient pas compte du processus non-instantané d'ouverture et de fermeture des canaux.

A.2.2 I_{Na}

Le courant I_{Na} est déterminé par l'équation (A.3) où l'ouverture des canaux est représentée par la variable m tandis que la fermeture est représentée par les variables h et j . La figure A.2a permet de remarquer que j_{∞} et h_{∞} sont de forme semblable en voltage imposé. Leurs constantes de temps ne sont toutefois pas les mêmes sur l'intervalle de potentiel (figure A.2e). Les valeurs maximales sont, pour τ_h , de 20.74 ms (-67.5 mV) et pour τ_j de 83.85 ms (-67.5 mV). Notons que τ_j est toujours plus élevée que τ_h .

La variable m tend vers un pour les valeurs de potentiels supérieurs -20 mV (figure A.2a). La constante de temps associée au processus d'ouverture des canaux sodiques est basse. La figure A.2d montre les valeurs de τ_m en fonction de V , le potentiel transmembranaire. La valeur maximale de τ_m est de 0.22 ms à -48.70 mV. Donc, l'ouverture des canaux sodiques se fait avec une constante de temps beaucoup plus courte que celles des variables de fermeture h et j . Lors de la dépolarisation, la perturbation supra-seuil active les canaux sodiques ($m \rightarrow m_{\infty}$) suivi par h et j qui viennent bloquer les canaux ($(h, j) \rightarrow (h_{\infty}, j_{\infty})$).

A.2.3 I_{si}

Le courant I_{si} est responsable du plateau du PA dans le modèle MBR. Il dépend de quatre variables : $d(V)$, $f(V)$, V et $Es(Ca)$. La figure A.2b montre les variables

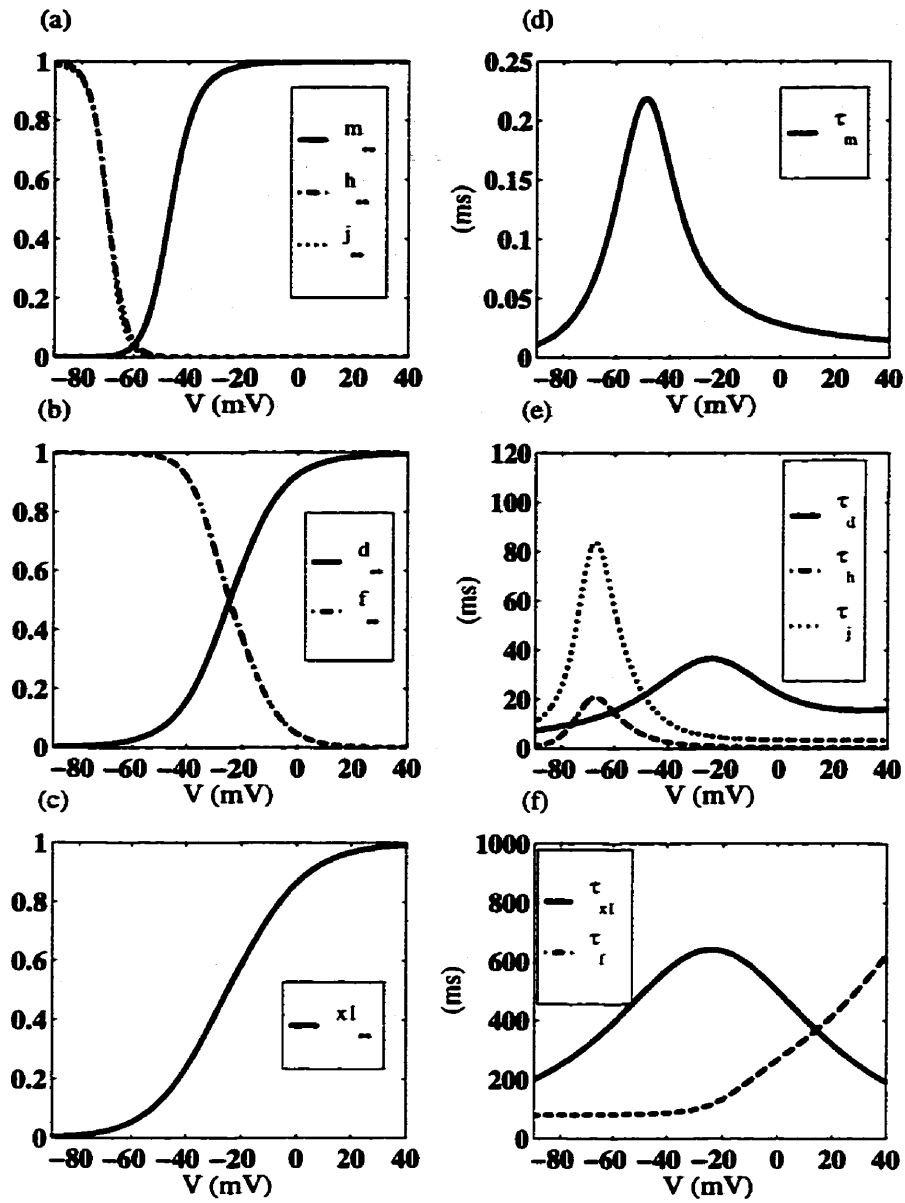


Figure A.2: Variables dynamiques à l'infini ($y_{i\infty}$) en voltage imposé: a) variables pour I_{Na} , b) variables pour I_{Si} et c) variable pour courant potassique I_K . Les sous-figures d,e et f montrent les constantes de temps associées aux variables dynamiques.

d , le taux d'ouverture des canaux, et f , le taux de fermeture. Notons que le potentiel où les deux variables sont égales est de -24.40 mV . Les figures A.2e et A.2f montrent la différence des constantes de temps τ_d et τ_f pour les équations (A.9) et (A.10). Tout d'abord, la forme de τ_f est fort différente des autres τ_i . Sa valeur est minimale pour des potentiels bas et augmente progressivement pour des valeurs supérieures à 30 mV . Le maximum de τ_d se trouve autour de -24.40 mV . τ_f est au maximum deux fois plus élevé que τ_d . Ainsi, lorsque la cellule est dépolarisée, le courant I_{si} s'active pendant un certain temps à cause de la plus courte échelle de temps de d par rapport à f . La durée du plateau dépend donc de la différence de cinétique entre les deux processus et du temps séparant les activations successives.

A.2.4 I_K

Le dernier courant de ce modèle est le courant potassique I_K qui, contrairement aux courants I_{si} et I_{Na} , est séparé en deux parties distinctes (équation (A.4)). Il y a I_{K1} qui est fonction de V seulement et qui a la forme retrouvée à la figure A.3 et la seconde partie dépendante de $x1$ (figure A.2c). La figure A.2f montre la valeur de τ_{x1} . $x1$ est la variable la plus lente du modèle avec une constante de temps τ_{x1} minimum de 161.44 ms et maximum de 640.46 ms (à -24.05 mV). Ainsi, pour une valeur de potentiel transmembranaire donnée, il existe deux types de courants potassiques, le premier instantané et le second non-instantané plus lent que les autres courants du modèle.

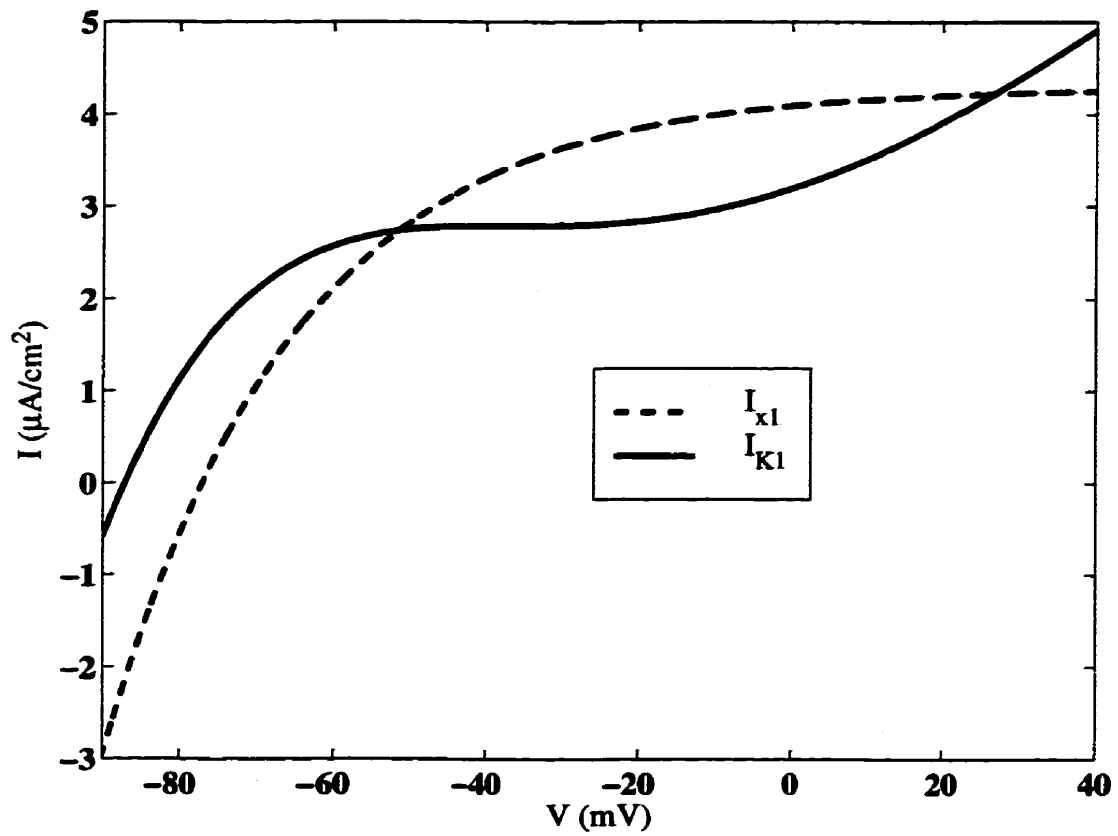


Figure A.3: Le courant potassique I_{K1} , indépendant des variables dynamiques, et I_{x1} .